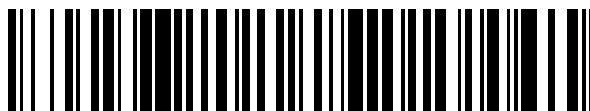


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 089**

51 Int. Cl.:

**C07K 14/65** (2006.01)

**A61K 38/27** (2006.01)

**A61K 38/30** (2006.01)

**A61P 5/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2006 E 06784529 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 1901770**

54 Título: **GH e IGF-1 para el tratamiento de trastornos del crecimiento**

30 Prioridad:

**02.06.2005 US 687617 P**

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

**24.03.2015**

73 Titular/es:

**IPSEN BIOPHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
106 Allen Road, 3rd Floor  
Basking Ridge, NJ 07920, US**

72 Inventor/es:

**CLARK, ROSS G.**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 532 089 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

GH e IGF-1 para el tratamiento de trastornos del crecimiento

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a métodos y a composiciones para aumentar las tasas de crecimiento, aliviar los síntomas o mejorar el metabolismo de pacientes humanos que tienen trastornos del crecimiento, incluyendo trastornos del crecimiento no deficientes en factor de crecimiento similar a insulina, no deficientes en hormona del crecimiento (talla baja idiopática o estados de TBI).

**Antecedentes de la invención**

10 La American Academy of Pediatrics y la American Academy of Clinical Endocrinology definen la talla baja basándose en la altura como más de dos desviaciones estándar por debajo de la altura promedio de la población. Un niño con talla baja es más bajo que aproximadamente el 97,5% de los niños de edad y sexo similares y normalmente alcanza alturas de adulto finales de no más de aproximadamente 5'4" para chicos y 4'11" para chicas. Se estima que 380.000 niños en los EE.UU. se remiten a endocrinólogos pediátricos para la evaluación de la talla baja.

15 Los niños con talla baja que se remiten para su evaluación y posible tratamiento continúan planteando un dilema para especialistas a pesar de décadas de investigación dedicada. Para pacientes sin causa demostrable para su retraso del crecimiento, habitualmente siguen unas pruebas de diagnóstico que en primer lugar buscan diferenciar entre variación normal, en la que el niño debería alcanzar una altura de adulto de acuerdo con la del potencial genético del niño basándose en la altura promedio de los padres, y estados patológicos. En casos de talla baja marcada, en los que la altura de adulto predicha también es baja, la práctica aceptada es someter a prueba el estado del eje hormona del crecimiento (GH)-factor de crecimiento similar a insulina (IGF).

20 Los pacientes con anomalías en el eje GH-IGF tienen varias etiologías posibles. Pueden presentar deficiencia de GH (GHD), algunas veces atribuible a lesiones congénitas o adquiridas del sistema nervioso central (SNC) que afectan al hipotálamo o a la hipófisis, lo cual casi siempre va acompañado por niveles de IGF-1 bajos en niños. Alternativamente, pueden presentar "deficiencia de IGF-1 primaria" asociada con niveles de IGF-1 bajos a pesar de niveles de GH normales o elevados. Dado que IGF-1 es un mediador esencial de los efectos sobre la talla de GH, la deficiencia de IGF-1 primaria puede tener desenlaces clínicos similares a la deficiencia de GH. Es probable que tales casos de deficiencia de IGF primaria, en pacientes por lo demás sanos y bien alimentados, estén provocados por un defecto en alguna parte del eje GH-IGF aguas abajo de la producción o secreción de GH. Este tipo de insensibilidad a GH o resistencia a GH aún no se ha explicado en la mayoría de los casos, aunque se ha asociado con mutaciones que afectan al dominio extracelular del receptor de GH en el 1-5% de los niños y adultos con talla baja idiopática (TBI), con mutaciones en Stat5b, con mutaciones en la subunidad lábil a ácidos (ALS), o con mutaciones o polimorfismos en el propio gen de IGF-1.

25 La deficiencia de GH está bien reconocida como enfermedad que requiere terapia de sustitución con GH en niños para tratar la talla baja y en adultos para corregir la composición corporal, densidad ósea, función cardiovascular, y bienestar. En cambio, anteriormente los niveles de IGF-1 bajos, en presencia de secreción de GH normal, sólo se han asociado habitualmente con una enfermedad poco frecuente, reconocida como síndrome de Laron o síndrome de insensibilidad a la hormona del crecimiento (GHIS).

30 La mayoría de los pacientes con síndrome de Laron o GHIS carecen de actividad de unión a receptor de hormona del crecimiento y tienen actividad de proteína de unión a GH (GHBP) ausente o muy baja en la sangre. Tales pacientes son extremadamente bajos y tienen una puntuación de desviación estándar (PDE) de la altura media de aproximadamente -5 a -6, son resistentes al tratamiento con GH, y tienen concentraciones en suero de GH aumentadas y concentraciones en suero de IGF-1 bajas. De niños muestran una respuesta de crecimiento en talla al tratamiento con IGF-1.

35 Tradicionalmente la enfermedad de talla baja debido a defectos parciales de receptor de GH se consideró principalmente una enfermedad caracterizada por un nivel de GHBP bajo, en vez de un nivel de IGF-1 bajo, estando los niveles de IGF-1 únicamente en el extremo inferior del intervalo normal. Específicamente, el paciente se define como que tiene una altura de al menos aproximadamente 2 desviaciones estándar o más por debajo de la media normal para una edad y sexo correspondientes (al menos -2,0 DE por debajo de la media), un nivel en suero de proteína de unión a la hormona del crecimiento de alta afinidad que está al menos 2 desviaciones estándar por debajo de niveles medios normales, un nivel en suero de IGF-1 que está por debajo de niveles medios normales, y un nivel en suero de hormona del crecimiento que es al menos el normal.

40 La importancia de esta clasificación de los diversos factores que afectan a la talla baja se muestra en los números relativos de pacientes que son: 1) deficientes en IGF-1 y deficientes en GH y 2) deficientes en IGF-1 y suficientes en GH. La bibliografía actual predecirá que muchos más niños y adultos serán deficientes en IGF-1 debido a deficiencia de GH que los deficientes en IGF-1 y suficientes en GH.

55 El uso terapéutico de IGF-1 se conoce bien y se ha estudiado bien. Sin embargo, no se han desarrollado métodos

de administración óptimos para el uso de IGF-1. En la terapia en seres humanos, existe un debate en cuanto al régimen de administración de dosis óptima. En la actualidad, el modo de administración aceptado es la dosificación dos veces al día de IGF-1 en niños con resistencia a GH completa (pacientes con síndrome de tipo Laron) o deficiencia de GH completa (niños con delección del gen de GH). Estos grupos de pacientes tienen o bien una falta completa de acción de GH o bien una falta completa de la proteína GH debido a que el gen de GH no es funcional.

Sin embargo, en pacientes que no son completamente deficientes en GH o completamente resistentes a GH, hay menos información en cuanto a cómo dosificar IGF-1 para alcanzar una eficacia óptima. En el estudio notificado por Bucuvalas, *et al.* {Bucuvalas, 2001 n.º 371}, se administró la dosificación de IGF-1 dos veces al día a pacientes con secreción de GH intacta y niveles de IGF-1 relativamente normales. Bucuvalas, *et al.* usaron una dosis de 80 microgramos de IGF-1/kg de peso corporal del paciente, la dosis terapéutica convencional usada para tratar a niños que padecen resistencia a GH completa. Bucuvalas, *et al.* no encontraron un aumento significativo en la tasa de crecimiento de niños tratados. Bucuvalas, *et al.* notificaron que la velocidad de crecimiento en los niños tratados era de  $6,0 \pm 1,9$ , y la velocidad de crecimiento en el grupo de control era de  $5,0 \pm 1,7$ , cm/año. Dado que Bucuvalas, *et al.* no notificaron ninguna mejora estadísticamente significativa en el crecimiento, aún tiene que establecerse un régimen de dosificación de IGF-1 eficaz para el fomento del crecimiento para pacientes que no son completamente resistentes a GH o deficientes en GH. En animales deficientes en GH e IGF-1 se ha mostrado que cuanto mayor es la frecuencia de inyección de rhIGF-1, mayor es la respuesta de crecimiento. Sin embargo, parece no haber ningún dato en la bibliografía sobre la eficacia de regímenes de inyección de rhIGF-1 sobre el crecimiento corporal en animales con secreción de GH intacta.

La osteoporosis, o hueso poroso, es una enfermedad caracterizada por una masa ósea baja y deterioro estructural de tejido óseo, conduciendo a fragilidad ósea y a un aumento de la propensión a fracturas de la cadera, columna y muñeca. Es una enfermedad devastadora tanto entre mujeres posmenopáusicas como también entre hombres ancianos. Actualmente se estima que el coste médico directo de la osteoporosis es de más de 13,8 miles de millones de \$ al año. A menos que se comiencen intervenciones inmediatamente, se estima que el envejecimiento de la población estadounidense aumentará este coste hasta 60 mil millones de \$ al año para el año 2020 (disponible en la world wide web en [nof.org/advocacy/leg\\_issue\\_briefs/Dec\\_99\\_advocacy.htm](http://nof.org/advocacy/leg_issue_briefs/Dec_99_advocacy.htm)). En la actualidad, los pilares de la terapia son suplementos de calcio orales, suplementos de vitamina D, y una familia de medicamentos denominados "antirresortivos" que reducen la resorción ósea osteoclástica. Estos incluyen estrógenos, tales como estrógenos conjugados (Premarin<sup>TM</sup>); moduladores selectivos de receptor de estrógenos (SERM), tales como raloxifeno (Evista<sup>TM</sup>); calcitonina (Miacalcin<sup>TM</sup>); y bisfosfonatos, tales como alendronato (Fosamax<sup>TM</sup>), risedronato (Actonel<sup>TM</sup>), etidronato (Didronel<sup>TM</sup>), pamidronato (Aredia<sup>TM</sup>), tiludronato (Skelid<sup>TM</sup>), o ácido zoledrónico (Zometa<sup>TM</sup>). Véase, The writing group for the PEPI trial, JAMA 276: 1389-1396 (1996); Delmas *et al.*, N Engl J Med 337: 1641-1647 (1997); Chestnut *et al.*, Osteoporosis Int 8 (sup. 3): 13 (1998); Liberman *et al.*, N Engl J Med 333: 1437-1443 (1995); McClung *et al.*, N Engl J Med 344: 333-40 (2001). Estos fármacos son eficaces en ralentizar la pérdida mineral ósea e incluso provocan moderados aumentos de la densidad mineral ósea en la columna lumbar en el intervalo del 2% (calcio, vitamina D, calcitonina), el 3% (raloxifeno), el 6% (estrógenos) o el 8% (bisfosfonatos). En general, se requieren de dos a tres años de administración para alcanzar efectos de esta magnitud. Véase, The writing group for the PEPI trial, JAMA 276: 1389-1396 (1996); Delmas *et al.*, N Engl J Med 337: 1641-1647 (1997); Chestnut *et al.*, Osteoporosis Int 8 (sup. 3): 13 (1998); Liberman *et al.*, N Engl J Med 333: 1437-1443 (1995); McClung *et al.*, N Engl J Med 344: 333-40 (2001).

La osteoporosis existe, en general, cuando las pérdidas minerales del esqueleto dan como resultado una masa ósea que está en el intervalo del 50% por debajo de la masa ósea máxima. La masa ósea máxima se produce aproximadamente a los 30 años de edad. Visto desde la perspectiva de corregir el déficit en mineral óseo, la inversión completa de esta pérdida del 50% requeriría un aumento del 100% de la masa ósea. Por tanto, los aumentos del 2-8% de la densidad mineral ósea que se obtienen como resultado con la terapia antirresortiva, aunque clínicamente significativos y beneficiosos, dejan un espacio para mejoras muy significativo. Dado que el uso de antirresortivos para prevenir la pérdida ósea no da como resultado una producción significativa de hueso nuevo, la eficacia final de antirresortivos en términos cuantitativos es limitada. Estas consideraciones enfatizan la necesidad del desarrollo de mecanismos farmacéuticos para producir hueso nuevo.

La osteoporosis se define de manera operacional por la National Osteoporosis Foundation y la Organización Mundial de la Salud como una densidad ósea que disminuye -2,0 o -2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para la densidad ósea máxima en toda la vida alcanzada en jóvenes adultos normales de sexo coincidente y raza coincidente (de 20-25 años de edad) (también denominado puntuación T de -2,0 o -2,5). Quienes se encuentran en el extremo inferior del intervalo de jóvenes adultos normales de sexo coincidente y raza coincidente (una puntuación T de >1 DE por debajo de la media) tienen densidad ósea baja y se considera que son "osteopénicos" y corren un riesgo aumentado de osteoporosis.

IGF-1 es la principal hormona proteica que media en los efectos de fomento del crecimiento de GH sobre el hueso. IGF-1 se produce en respuesta a GH y después induce respuestas celulares posteriores, incluyendo respuestas celulares en el hueso.

IGF-1 desempeña un papel central en la formación ósea. Durante el crecimiento de mamíferos, GH induce la expresión de IGF-1 en el hígado y el esqueleto. Este IGF-1 endocrino y local provoca el crecimiento óseo mediante

- condrocitos de placas de crecimiento epifisarias y la expansión de la envuelta corticoide exterior a través de osteoblastos del periostio. La expresión de IGF-1 inducida por GH en el compartimento trabecular del esqueleto también puede reclutar células estromales en el linaje óseo y la diferenciación terminal de osteoblastos endostiales. Por tanto, en respuesta a GH, cada uno de estos tres componentes del esqueleto (la placa de crecimiento, el periostio y el endostio) responde a IGF-1. Finalmente, esta matriz ósea recién formada se mineraliza completamente, lo que termina la maduración del esqueleto. Por tanto, IGF-1 desempeña un papel fundamental en procesos que incluyen remodelado óseo durante toda la vida en el adulto. Por tanto, si un ser humano o animal es resistente a GH o deficiente en IGF-1, estos procesos se ralentizan de modo que se reduce la longitud ósea y la altura en talla y la estructura ósea se ve comprometida. Se ha mostrado que la administración de rhIGF-1 en animales corrige tales déficits en el crecimiento de cartílago y hueso y en la estructura ósea.
- Se produce pérdida ósea significativa en pacientes que padecen anorexia nerviosa. Además, la pérdida ósea es permanente en un número significativo de pacientes con anorexia nerviosa a pesar de la recuperación del peso. El estrés nutricional en pacientes que padecen anorexia nerviosa afecta adversamente al eje hormona del crecimiento/IGF-1 y crea una deficiencia de IGF-1 que puede contribuir a una pérdida ósea grave en esta población.
- Se ha mostrado que la administración de rhIGF-1 en modelos de ratón de deficiencia de IGF-1 corrige tales déficits en el crecimiento de cartílago y de hueso y en la estructura ósea. Yakar, S., C. J. Rosen, *et al.*, *J. Clin. Invest.* 110(6): 771-81 (2002). En la rata sometida a ovariectomía, un modelo de osteoporosis, la administración de rhIGF-1 aumentó el hueso corticoide y trabecular y aumentó la resistencia ósea en la rata (Ammann, P., R. Rizzoli, *et al.*, *Osteoporos. Int.*, 6(3): 219- 27 (1996)) (Verhaeghe, J., E. Van Herck, *et al.*, *Growth Regul.* 5(4): 210-7 (1995)) (Verhaeghe, J., R. van Bree, *et al.*, *J. Bone Miner. Res.* 11(11): 1723-35 (1996)) (Mueller, K., R. Cortesi, *et al.* *Am. J. Physiol.* 267(1 Pt 1): E1-6 (1994)) (Bagi, C., M. van der Meulen, *et al.*, *Bone.* 16(5): 559-65 (1995)) y en el perro (patente estadounidense n.º 6.358.925).
- Grinspoon, *et al.*, "Effects of Recombinant Human IGF-1 and Oral Contraceptive Administration on Bone Density in Anorexia Nervosa", *J. Clin. Endo. Metab.*, 87: 2883-2891 (2002), notificaron los resultados de un estudio clínico de terapia con IGF-1 en pacientes que padecían anorexia nerviosa y pérdida ósea caracterizada por osteopenia y/u osteoporosis. Los resultados del estudio indicaron que (i) la monoterapia con IGF-1 previno una pérdida de densidad mineral ósea y (ii) la terapia de combinación con IGF-1/estrógeno alcanzó un aumento de la densidad mineral ósea en comparación con valores iniciales antes del tratamiento en pacientes que padecen anorexia nerviosa y pérdida ósea.
- La caquexia es una enfermedad de múltiples factores de actividad neurohormonal aumentada y anomalías inmunitarias, que da como resultado un desequilibrio hormonal y del metabolismo catabólico/anabólico del organismo, conduciendo a la pérdida de masa grasa y magra y en última instancia a la muerte. Los cambios fisiológicos, metabólicos y del comportamiento en la caquexia están asociados con quejas de pacientes de debilidad, fatiga, molestia gastrointestinal, alteraciones del sueño/vigilia, dolor, apatía, falta de aliento, letargo, depresión, malestar y miedo de ser una carga para familiares y amigos. Aunque la caquexia se ha asociado de manera clásica con enfermedades crónicas tales como insuficiencia cardíaca, denominada caquexia cardíaca, infecciones y estados malignos, también se ha identificado en pacientes tras lesión traumática extensa y septicemia, y en personas ancianas con síndrome de declive.
- La caquexia muscular, que refleja principalmente degradación de proteínas miofibrilares, es una característica clínica importante en pacientes con caquexia. Se produce una redistribución del contenido proteico del organismo, con agotamiento preferencial de músculo esquelético y un aumento en la síntesis de proteínas implicadas en la respuesta a lesión tisular. La caquexia muscular está asociada con un aumento de la expresión génica y actividad de las rutas proteolíticas de ubiquitina/proteasoma y calcio/calpaína. La liberación regulada por calcio/calpaína de miofilamentos a partir del sarcómero es un componente temprano, quizás limitador de la velocidad, de la respuesta catabólica en el músculo. Es importante comprender los mecanismos que regulan la descomposición de proteínas musculares para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a prevenir y tratar la caquexia muscular. La respuesta catabólica en el músculo esquelético puede dar como resultado debilidad y atrofia muscular lo que tiene implicaciones clínicas importantes tales como dificultad para la deambulación, alteración de la rehabilitación y aumento del riesgo de complicaciones pulmonares.
- El síndrome de caquexia-anorexia implica patología metabólica y está asociado con hipertriacilglicerolemia, lipólisis y aceleración de renovación de proteínas. Estos cambios dan como resultado la pérdida de masa grasa y proteínas corporales. Puede producirse aumento del gasto de energía en reposo en pacientes con caquexia con pérdida de peso a pesar de la ingesta dietética reducida, lo que indica una desregulación sistémica del metabolismo del huésped. La caquexia, independientemente del diagnóstico subyacente, pocas veces puede explicarse mediante las demandas reales de energía y sustratos o mediante el propio diagnóstico. La caquexia implica cambios inmunitarios, y se han identificado citocinas en el desarrollo y/o la progresión del síndrome de caquexia-anorexia. Por ejemplo, se han asociado interleucina 1, interleucina 6 (y su subfamilia tales como factor neurotrófico ciliar y factor inhibidor de leucemia), interferón-gamma, factor de necrosis tumoral-alfa, y factor neurotrófico derivado de cerebro en diversos estados de caquexia.
- El objeto de esta invención es mostrar que hay diferencias inesperadas en las respuestas de diversos grupos de

pacientes a diversas modalidades de tratamiento con IGF-1. Se da a conocer un régimen de dosis óptimo para estimular el crecimiento usando IGF-1.

Además, a partir de informes de la coadministración de IGF-1 y GH, datos de ratones deficientes y evidencias bioquímicas parece que hay efectos sinérgicos, o mayores que los aditivos, de la combinación de GH e IGF-1. Un objeto de esta invención es demostrar cómo, con la administración de IGF-1, puede mantenerse o potenciarse esta actividad sinérgica, o mayor que la aditiva, usando la GH que se produce de manera endógena. Otro objeto de la invención es mostrar que con determinados modos y esquemas de inyección de IGF-1 puede conservarse o potenciarse la secreción de GH endógena y por tanto puede conservarse la actividad de GH y puede mantenerse o potenciarse la actividad sinérgica, o mayor que la aditiva, debido a la combinación de GH e IGF-1.

## 10 Bibliografía

La bibliografía de interés incluye:

Patente estadounidense n.º 5.824.642; Salmon WD Jr. *et al*, 1957, *J Lab Clin Med*, 49:825-36; Liu, J-L and LeRoith, D, 1999, *Endocrinology* 140:5178-84; Lupu, F *et al*, 2001, *Dev Biol* 229:141-62; Zhou, Y *et al.*, 1997, *Proc Natl Acad Sci USA* 94:13215-20; y Juul, 2003, *GH and IGF Research* 13: 113-170. Van Wyk JJ. *The Somatomedins: biological actions and physiological control mechanisms in Hormonal Proteins and Peptides*, ed CH Li, 12:81-175, Orlando, FL: Academic Press; Clemmons DR *et al*, 1984, *Clin Endocrinol Metab* 13:11.3-43; Clemmons DR *et al*, 1979, *N Engl J Med* 301:1138-42; Clemmons DR *et al*, 1986, *Olin Endocrinol Metal* 15:629-51; Liu, J-L y LeRoith, D, 1999, *Endocrinology* 140:5178-84; Lupu, F *et al*, 2001, *Dev Biol* 229:141-62; Zhou, Y *et al*, 1997, *Proc Natl Acad Sci USA* 94:13215-20; patente estadounidense n.º 6.358.925; Ammann, P., R. Rizzoli, *et al.* (1996). "Bone density and shape as determinants of bone strength in IGF-1 and/or pamidronate-treated ovariectomized rats". *Osteoporos Int* 6(3): 219-27; Bikle, D. D., T. Sakata, *et al.* (2002). "Insulin-like growth factor I is required for the anabolic actions of parathyroid hormone on mouse bone". *J Bone Miner Res* 17(9): 1570-8; Gamero, P., E. Sornay-Rendu, *et al.* (2000). "Low serum IGF-1 and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women". *Lancet* 355(9207): 898-9; Golden, N. H., E. A. Iglesias, *et al.* (2005). "Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial". *J Clin Endocrinol Metab* 90(6): 3179-85; Golden, N. H., L. Lankowsky, *et al.* (2002). "The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa". *J Pediatr Adolesc Gynecol* 15(3): 135-43; Grinspoon, S., H. Baum, *et al.* (1996). "Effects of short-term recombinant human insulin-like growth factor I administration on bone turnover in osteopenic women with anorexia nervosa". *J Clin Endocrinol Metab* 81(11): 3864-70; Grinspoon, S., E. Thomas, *et al.* (2000). "Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa". *Ann Intern Med* 133(10): 790-4; Grinspoon, S., L. Thomas, *et al.* (2002). "Effects of recombinant human IGF-1 and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa". *J Clin Endocrinol Metab* 87(6): 2883-91; Hoek, H. W. y D. van Hoeken (2003). "Review of the prevalence and incidence of eating disorders". *Int J Eat Disord* 34(4): 383-96; Kasukawa, Y., D. J. Baylink, *et al.* (2003). "Lack of insulin-like growth factor I exaggerates the effect of calcium deficiency on bone accretion in mice". *Endocrinology* 144(11): 4682-9; Kurland, E. S., C. J. Rosen, *et al.* (1997). "Insulin-like growth factor-I in men with idiopathic osteoporosis". *J Clin Endocrinol Metab* 82(9): 2799- 805; Langlois, J. A., C. J. Rosen, *et al.* (1998). "Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: the Framingham Heart Study". *J Clin Endocrinol Metab* 83(12): 4257-62; Lucas, A. R., L. J. Melton, 3rd, *et al.* (1999). "Long-term fracture risk among women with anorexia nervosa: a population-based cohort study". *Mayo Clin Proc* 74(10): 972-7; Miller, K. K., K. A. Grieco, *et al.* (2004). "Effects of risenedronate on bone density in anorexia nervosa". *J Clin Endocrinol Metab* 89(8): 3903-6; Miller, K. K., S. K. Grinspoon, *et al.* (2005). "Medical findings in outpatients with anorexia nervosa". *Arch Intern Med* 165(5): 561-6; Munoz, M. T., G. Morande, *et al.* (2002). "The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa". *Eur J Endocrinol* 146(1): 45-50; Nakaoka, D., T. Sugimoto, *et al.* (2001). "Determinants of bone mineral density and spinal fracture risk in postmenopausal Japanese women". *Osteoporos Int* 12(7): 548-54; Rigotti, N. A. R. M. Neer, *et al.* (1991). "The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass". *Jama* 265(9): 1133-8; Rivadeneira, F., J. J. Houwing-Duistermaat, *et al.* (2004). "The influence of an insulin-like growth factor I gene promoter polymorphism on hip bone geometry and the risk of nonvertebral fracture in the elderly: the Rotterdam Study". *J Bone Miner Res* 19(8): 1280-90; Vahle, J. L., M. Sato, *et al.* (2002). "Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety". *Toxicol Pathol* 30(3): 312-21; Yager, J. y A. E. Andersen (2005). "Clinical practice. Anorexia nervosa". *N Engl J Med* 353(14): 1481-8; Yakar, S., C. J. Rosen, *et al.* (2002). "Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density". *J Clin Invest* 110(6): 771-81; Zhang, M., S. Xuan, *et al.* (2002). "Osteoblast-specific knockout of the insulin-like growth factor (IGF) receptor gene reveals an essential role of IGF signaling in bone matrix mineralization". *J Biol Chem* 277(46): 44005-12.

## 55 Sumario de la invención

La presente invención proporciona usos y composiciones para aumentar las tasas de crecimiento, aliviar los síntomas, o mejorar el metabolismo de pacientes humanos que tienen un trastorno endocrino caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial. La invención se refiere a usos para fomentar el crecimiento en un paciente pediátrico que tiene una altura que, en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial, está al menos aproximadamente 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media normal para la edad y el sexo correspondientes del paciente. La solicitud también da a conocer métodos para mejorar el

metabolismo en un paciente adulto que tiene un trastorno endocrino caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, en el que el paciente se caracteriza además por haber padecido un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial durante la infancia.

- 5 Un aspecto de la invención se refiere a hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) para su uso en el tratamiento de un sujeto pediátrico humano que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de GH endógena parcial mediante la administración de una combinación de una cantidad de IGF-1 y una cantidad de GH eficaz para fomentar el crecimiento en el sujeto, en el que el sujeto se caracteriza además de la siguiente manera:
- 10 el sujeto, en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1, tiene o tenía una altura al menos aproximadamente 2,0 desviaciones estándar (DE) por debajo de una media normal para un sujeto de la misma edad y sexo, y
- el sujeto tiene niveles de IGF-1 en sangre que están por debajo, pero no más de aproximadamente 2 DE por debajo, de niveles en sangre de IGF-1 medios normales para un sujeto de la misma edad y sexo,
- 15 en el que el sujeto recibe cada uno de IGF-1 y GH en una administración individual al día, y en el que la administración individual de IGF-1 y la administración individual de GH se administran al sujeto de manera sustancialmente contemporánea cada día.
- Un aspecto adicional de la invención se refiere a GH e IGF-1 para su uso en el tratamiento de un sujeto pediátrico humano que padece trastorno de talla baja idiopática (TBI) caracterizado por señalización o actividad de GH endógena parcial mediante administración de una combinación de una cantidad de IGF-1 y una cantidad de GH eficaz para fomentar el crecimiento en el sujeto,
- 20 en el que el sujeto, en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1, tiene o tenía una altura al menos aproximadamente 2,0 desviaciones estándar (DE) por debajo de la altura media normal para un sujeto de la misma edad y sexo,
- 25 en el que el sujeto tiene niveles en sangre de GH e IGF-1 que son al menos normales para un sujeto de la misma edad y sexo,
- en el que la proteína es para su administración de tal manera que el sujeto recibe cada uno de IGF-1 y GH en una administración individual al día, y en el que la administración individual de IGF-1 y la administración individual de GH se administran al sujeto de manera sustancialmente contemporánea cada día.
- 30 En una divulgación, la solicitud proporciona un método que comprende administrar a un paciente pediátrico que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día.
- En otro aspecto, la invención proporciona un uso que comprende administrar a un paciente pediátrico que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día y recibe la cantidad de GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea.
- 35 40
- En otra divulgación, la solicitud proporciona un método que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno endocrino caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar el metabolismo en el paciente, en el que el paciente se caracteriza además por haber padecido un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial durante la infancia, y en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día.
- 45
- En otra divulgación, la solicitud proporciona un método que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno endocrino caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar el metabolismo en el paciente, en el que el paciente se caracteriza además por haber padecido un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial durante la infancia, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día y recibe la cantidad de GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea.
- 50
- 55 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método que comprende administrar a un paciente que padece un

trastorno endocrino inducido por estrés fisiológico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, y en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día.

5 En otro aspecto, la invención proporciona un uso que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno endocrino inducido por estrés fisiológico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día y recibe la cantidad de GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea.

10 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método que comprende administrar a un paciente que padece caquexia una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar el balance de nitrógeno o aumentar el peso corporal o la masa corporal magra en el paciente, y en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día.

15 En otro aspecto, la invención proporciona un uso que comprende administrar a un paciente que padece caquexia una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar el balance de nitrógeno o aumentar el peso corporal o la masa corporal magra en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día y recibe la cantidad de GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea.

20 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método que comprende administrar a un paciente que padece anorexia una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) que es eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente que padece anorexia está recuperando peso pero no ha recuperado su peso. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, el trastorno anoréxico del paciente puede ser anorexia nerviosa. Además, la solicitud contempla una modificación del método descrito anteriormente de tratamiento de la anorexia en la que la mejora en el metabolismo es una mejora en el balance de nitrógeno o un aumento en el peso corporal o la masa corporal magra del paciente. Además, la solicitud contempla una modificación del método descrito anteriormente de tratamiento de la anorexia en la que la mejora en el metabolismo es una mejora en el metabolismo óseo y en la que el método comprende además administrar al paciente una cantidad de un agente antirresortivo tal como estrógeno que, en combinación con la cantidad de IGF-1 administrada según el método, es eficaz para mejorar el metabolismo óseo en el paciente. En cualquiera de estas divulgaciones, la mejora en el metabolismo óseo puede ser una mejora en la densidad mineral ósea (BMD) del paciente. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, el paciente puede ser una mujer.

30 En otro aspecto, la invención proporciona un uso que comprende administrar a un paciente que padece anorexia una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día y recibe la cantidad de GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente que padece anorexia está recuperando peso pero no ha recuperado su peso. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno anoréxico del paciente puede ser anorexia nerviosa. Además, la invención contempla una modificación del uso anteriormente descrito para tratar anorexia en la que la mejora en el metabolismo es una mejora en el balance de nitrógeno o un aumento en el peso corporal o la masa corporal magra del paciente. Además, la invención contempla una modificación del uso anteriormente descrito para tratar anorexia en la que la mejora en el metabolismo es una mejora en el metabolismo óseo y en la que el uso comprende además administrar al paciente una cantidad de un agente antirresortivo tal como estrógeno que, en combinación con las cantidades de IGF-1 y GH administradas según el uso, es eficaz para mejorar el metabolismo óseo en el paciente. En cualquiera de estas realizaciones, la mejora en el metabolismo óseo puede ser una mejora en la densidad mineral ósea (BMD) del paciente. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el paciente puede ser una mujer.

40 Además, la solicitud y la invención contemplan una modificación de cada uno de los usos y métodos descritos anteriormente en la que cualquiera que sea la administración de IGF-1 especificada en el método objeto se administra al paciente en una administración individual de una formulación de liberación inmediata de IGF-1, y cualquiera que sea la combinación de administración de IGF-1 y GH especificada en el método objeto (a) se administra al paciente en una administración individual de una coformulación de liberación inmediata de IGF-1 y GH, (b) se administra al paciente en una administración individual de una formulación de liberación inmediata de IGF-1 y en una administración individual de una formulación de liberación inmediata separada de GH, o (c) se administra al paciente en una administración individual de una formulación de liberación inmediata de IGF-1 y una formulación de liberación inmediata separada de GH que se mezclan antes de tal administración.

## Definiciones

Antes de describir la invención con más detalle, se exponen las siguientes definiciones para ilustrar y definir el significado y alcance de los términos usados para describir la invención en el presente documento.

5 Tal como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a cualquier mamífero, incluyendo seres humanos, bovinos, ovinos, porcinos, caninos y felinos, que necesita tratamiento. En determinadas realizaciones, el paciente es un ser humano. En general, los métodos dados a conocer en la solicitud son aplicables a pacientes pediátricos y adultos. En general, los usos de la invención son aplicables a pacientes pediátricos.

10 Tal como se usa en el presente documento, "deficiencia de factor de crecimiento similar a insulina-1", "deficiencia de IGF-1", o "IGFD" se refieren a un estado asociado con las siguientes características, una altura de al menos aproximadamente 2 desviaciones estándar (DE) por debajo del nivel medio normal para la edad y el sexo correspondientes, un nivel en sangre de IGF-1 que está al menos por debajo de niveles medios normales. En general, IGFD puede deberse a una resistencia a la acción de GH o como resultado de deficiencia de GH (GHD). La IGFD que se debe a resistencia a la acción de GH se denomina IGFD primaria, mientras que la IGFD que resulta de GHD se denomina IGFD secundaria. La IGFD primaria se distingue de la IGFD secundaria en que la IGFD primaria está asociada con niveles en sangre de GH al menos normales, mientras que la IGFD secundaria está asociada con niveles en sangre de GH bajos.

20 Por tanto, la IGFD primaria se refiere a un estado asociado con las siguientes características, una altura de al menos aproximadamente 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media normal para la edad y el sexo correspondientes, un nivel en sangre de IGF-1 que está por debajo de niveles medios normales, y un nivel en sangre basal o estimulado de hormona del crecimiento (GH) que es al menos normal (por ejemplo, niveles en sangre de GH normales o mayores que niveles en sangre de GH normales). Los niveles de GHBP están generalmente dentro del intervalo normal.

25 La IGFD primaria pediátrica se refiere a pacientes pediátricos con IGFD, mientras que la IGFD primaria de adultos se refiere a pacientes adultos con IGFD. La IGFD primaria de adultos es similar a la IGFD primaria pediátrica, y si no se trata en la infancia, está asociada con una altura de al menos 2 DE por debajo de la media normal para la edad y el sexo correspondientes, un nivel en sangre de IGF-1 que está por debajo de la media normal para la edad y el sexo correspondientes, y niveles de hormona del crecimiento normales. Los pacientes con IGFD primaria de adultos tienen tensión arterial elevada, gasto cardíaco reducido, cardiopatía, enfermedad renal, rendimiento del ejercicio alterado, masa muscular reducida, densidad ósea reducida, obesidad y anomalías del metabolismo de hidratos de carbono y lípidos. Puede aumentarse la altura o tasa de crecimiento de los pacientes pediátricos con IGFD primaria, mientras que los pacientes adultos ya no pueden alcanzar una altura mayor a menos que se les trate en la infancia. En determinadas realizaciones, los métodos objeto abarcan tratar a pacientes con IGFD primaria pediátrica que no tienen un nivel en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento de alta afinidad que está al menos 2 DE por debajo de niveles medios normales y no tienen síndrome de Laron.

35 El término "concentración en sangre", tal como en las frases "concentración en sangre de IGF-1" o "concentración en sangre de IGFBP-3", se refiere a una concentración de un agente (por ejemplo, IGF-1 o IGFBP-3) obtenida en sangre completa o en un líquido obtenido a partir de la sangre, tal como plasma o suero.

40 Tal como se usa en el presente documento, "talla baja" significa un sujeto que tiene una puntuación de desviación estándar de la altura por debajo de aproximadamente -2 DE, o en algunas realizaciones por debajo de -2,25 DE, de la altura media normal para un individuo de la misma edad y sexo.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "síndrome de Laron" se refiere a un paciente que muestra falta completa de función de receptor de hormona del crecimiento (GHR) o síndrome de insensibilidad a la hormona del crecimiento (GHIS) completo. Tales pacientes tienen una puntuación de desviación estándar (PDE) de la altura media, en promedio, de aproximadamente -5 a -6 y responden al tratamiento con IGF-1. En pacientes con defectos en el dominio extracelular del GHR, la falta de GHBP funcional en la circulación puede servir como marcador para la insensibilidad a GH. Los síntomas comunes adicionales del "síndrome de Laron" incluyen cara y mandíbulas pequeñas, puente nasal deprimido, frente prominente, obesidad, voz aguda, e hipoglucemia en la infancia inicial. Desde el punto de vista bioquímico, los pacientes con síndrome de Laron se caracterizan por tener concentraciones en sangre de GH aumentadas y concentraciones en sangre de GHBP bajas, pero concentraciones en sangre de IGF-1 bajas.

50 Tal como se usa en el presente documento, "talla baja idiopática", "TBI" y "no GHD, no IGFD", se refieren todos a un síndrome en un paciente pediátrico que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por suficiencia de la hormona del crecimiento (es decir, niveles en sangre de GH normales u otra evidencia de que la secreción de GH es normal), suficiencia de IGF-1 (es decir, niveles en sangre de IGF-1 que están en el intervalo normal para la edad y el sexo correspondientes del paciente), y una puntuación de desviación estándar (PDE) de la altura al menos por debajo de aproximadamente -2, o en algunas realizaciones menos de -2,25 DE, para la edad y el sexo correspondientes del paciente.

Tal como se usa en el presente documento, "síndrome de insensibilidad a la hormona del crecimiento parcial" o



“GHIS parcial” se refiere a un síndrome en el que el paciente responde a las mismas dosis de GH que las administradas a pacientes deficientes en GH, pero no responde igual de bien. Este síndrome se caracteriza además porque el paciente tiene una altura de al menos aproximadamente 2 desviaciones estándar por debajo de la media normal para una edad y sexo correspondientes, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 desviaciones estándar o más por debajo de la media normal para una edad y sexo correspondientes (por ejemplo, una puntuación de DE de la altura de -2,0 a -4,0), tiene un nivel en sangre de GHBP de alta afinidad que está al menos 2 desviaciones estándar (normalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 desviaciones estándar) por debajo del nivel medio normal para seres humanos, tiene un nivel en sangre de IGF-1 que está por debajo del nivel medio normal para seres humanos, y tiene un nivel en sangre de GH medio o máximo estimulado que es al menos normal. Los niveles en sangre medios son la media de mediciones en el paciente.

Tal como se usa en el presente documento, un trastorno del crecimiento en un paciente pediátrico caracterizado por “señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial”, “señalización o actividad de GH endógena parcial”, “señalización o actividad de hormona del crecimiento parcial”, o “señalización o actividad de GH parcial” se refiere a un síndrome en el que el paciente se caracteriza por (i) una altura, antes del tratamiento terapéutico del trastorno del crecimiento, de al menos aproximadamente 2 desviaciones estándar por debajo de la media normal para la edad y el sexo correspondientes del paciente, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 desviaciones estándar o más por debajo de la media normal para la edad y el sexo correspondientes del paciente (por ejemplo, una DE de -2,0 a -4,0) y (ii) un sistema endocrino que muestra inducción por GH endógena de IGF-1 e IGFBP-3. Generalmente, los niveles en sangre de IGFBP-3 pueden servir como indicador de la señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena en un paciente. Un paciente que tiene señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial mostrará una curva bifásica de nivel en sangre de IGFBP-3 en función del tiempo en respuesta a una administración individual de IGF-1 exógeno, en la que el nivel en sangre de IGFBP-3 del paciente aumenta inmediatamente tras la dosificación de IGF-1, seguido por una disminución en los niveles en sangre de IGFBP-3 hasta el nivel inicial o por debajo en de 12 a 16 horas tras la dosificación, a su vez seguida por un aumento de rebote de los niveles en sangre de IGFBP-3 hasta por encima del nivel inicial en de 24 a 36 horas tras la dosificación. En la figura 7 se muestra una curva bifásica a modo de ejemplo de los niveles en sangre de IGFBP-3 a lo largo del tiempo tras la administración de IGF-1 en pacientes con IGFD primaria moderada.

Tal como se usa en el presente documento, un trastorno endocrino en un paciente adulto caracterizado por “señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial”, “señalización o actividad de GH endógena parcial”, “señalización o actividad de hormona del crecimiento parcial”, o “señalización o actividad de GH parcial” se refiere a un síndrome en el que el paciente se caracteriza por (i) haber padecido un trastorno del crecimiento durante la infancia (ii) uno o más estados metabólicos que son manifestaciones en el adulto de la alteración hormonal padecida por el paciente durante la infancia y (iii) un sistema endocrino que muestra inducción por GH endógena de IGF-1 e IGFBP-3. Por tanto, un paciente pediátrico que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento parcial puede, con la edad, convertirse en un paciente adulto que padece un trastorno endocrino caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento parcial.

Tal como se usa en el presente documento, un trastorno endocrino en cualquier paciente (incluyendo pacientes pediátricos, adolescentes y adultos) que se describe como: (A) “con inducción por estrés fisiológico”, “provocado por estrés fisiológico”, “inducido por estrés fisiológico”, “que surge por estrés fisiológico”, “consiguiente a estrés fisiológico”, o “una secuela de estrés fisiológico”; y (B) “caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial”, “caracterizado por señalización o actividad de GH endógena parcial”, “caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento parcial”, o “caracterizado por señalización o actividad de GH parcial”; se refiere a un síndrome en el que el paciente se caracteriza por (i) un trastorno endocrino que implica una desregulación o alteración del eje GH/IGF-1 y que está provocado por estrés fisiológico, y (ii) un sistema endocrino que muestra inducción por GH endógena de IGF-1 e IGFBP-3. Además, la definición se aplica siempre que el término “trastorno endocrino” esté modificado por frases similares a las de (A) y (B) en lo anterior.

Tal como se usa en el presente documento, un trastorno “con inducción por estrés fisiológico”, un trastorno “provocado por estrés fisiológico”, un trastorno “inducido por estrés fisiológico”, un trastorno “que surge por estrés fisiológico”, un trastorno “consiguiente a estrés fisiológico”, un trastorno “que es una secuela de estrés fisiológico”, y todas las frases con significado similar a cualquiera de las frases anteriores, se usan de manera intercambiable en el presente documento para hacer referencia a cualquier trastorno que padece un paciente como: (i) consecuencia del/de los estado(s) patológico(s) subyacente(s) del paciente, por ejemplo, cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino y enfermedad de Crohn, síndromes respiratorios tales como fibrosis quística, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal y similares; y/o (ii) una consecuencia de la exposición del paciente a uno o más factores de estrés ambiental, por ejemplo, alérgenos, mutágenos, carcinógenos, patógenos, drogas, alcohol u otros agentes químicos, traumatismo, quemaduras, fumar, choque sistémico, cirugía, y estrés nutricional tal como malnutrición e inanición, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, “anorexia nerviosa” se refiere a un trastorno de la alimentación en un paciente caracterizado por ponerse a dieta con determinación, con frecuencia acompañado por ejercicio compulsivo

y que da como resultado una pérdida de peso drástica. Una imagen corporal distorsionada y miedo a engordar conducen a un deseo continuado de perder más peso. La mayoría de los casos de anorexia nerviosa se producen en mujeres, comenzando habitualmente durante la adolescencia (Yager y Anderson, N. Eng. J. Med., 353: 1481-1488 (2005)). Las características que definen la anorexia nerviosa se facilitan en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición revisada (DSM-IV, REF), publicado por la American Psychiatric Association (Washington, D. C.: 2000) de la siguiente manera:

1. Rechazo a mantener el peso corporal a o por encima de un peso normal mínimo para la edad y la altura (por ejemplo, una pérdida de peso que da como resultado el mantenimiento de un peso corporal inferior al 85% del peso ideal o no lograr ganar el peso previsto durante el periodo de crecimiento, dando como resultado un peso corporal de menos del 85% del peso ideal).

2. Un miedo intenso a ganar peso o engordar, aunque tenga un peso inferior al normal.

3. Una distorsión de la manera en la que se aprecia la forma o el peso corporal (dismorfia corporal), influencia excesiva de la forma o el peso corporal en la autoevaluación, o rechazo a la gravedad del peso corporal bajo actual.

4. Entre chicas adolescentes tras la menarquia y mujeres adultas, amenorrea (la ausencia de al menos tres ciclos menstrual consecutivos; se considera que está presente amenorrea si sólo se producen periodos menstruales tras la administración de terapia con estrógenos).

Tal como se usa en el presente documento, "osteoporosis" se refiere a un estado en el que el paciente muestra una puntuación T de densidad mineral ósea de menos de -2,5 en cualquier sitio del esqueleto tal como se describe por Miller y Grinspoon, Arch. Intern. Med., 165: 561-566 (2005).

Tal como se usa en el presente documento, "osteopenia" se refiere a un estado en el que el paciente muestra una puntuación T de densidad mineral ósea de menos de -1,0 en cualquier sitio del esqueleto.

Tal como se usa en el presente documento, "caquexia" se refiere a un síndrome de atrofia progresiva caracterizado por pérdida extensa de tejido adiposo y músculo esquelético en un paciente que no está intentando activamente perder peso. Puede ser una secuela de diversos trastornos subyacentes, incluyendo cáncer, determinadas enfermedades infecciosas (por ejemplo tuberculosis), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, fibrosis quística, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. La caquexia debilita físicamente a los pacientes hasta un estado de inmovilidad que surge de anorexia, astenia y anemia.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "aumentar el peso corporal o la masa corporal magra de un paciente", y todas las frases similares a la frase anterior, se refieren a (i) una ganancia de peso corporal o masa corporal magra experimentada por un paciente en respuesta a terapia en comparación con el peso corporal o la masa corporal magra de nivel inicial (antes del tratamiento) del paciente, o (ii) una reducción de, o prevención de, una pérdida de peso corporal o masa corporal magra experimentada por un paciente en respuesta a terapia en comparación con la pérdida de peso corporal o masa corporal magra experimentada por pacientes control tratados con placebo o pacientes control no tratados.

Tal como se usa en el presente documento, el "balance de nitrógeno" de un paciente se define como la diferencia entre la ingesta de nitrógeno (como proteínas o aminoácidos) en un individuo y la excreción de nitrógeno total. Cuando la ingesta de nitrógeno es igual a la excreción de nitrógeno, el sujeto está en equilibrio de nitrógeno. Si la ingesta de nitrógeno supera a la excreción de nitrógeno, el balance de nitrógeno es positivo, pero si la excreción de nitrógeno es mayor que la ingesta de nitrógeno, el balance de nitrógeno es negativo. El balance de nitrógeno puede estimarse monitorizando el nitrógeno en orina. El balance de nitrógeno absoluto también requiere la medición del nitrógeno fecal, pero en la mayoría de los casos esto no cambia de manera apreciable a menos que se altere sustancialmente la dieta. Por tanto, el contenido en nitrógeno de la orina puede correlacionarse aproximadamente con la excreción de nitrógeno total. Es especialmente importante monitorizar el contenido de nitrógeno en la orina cuando el paciente tiene o se espera que tenga balance de nitrógeno negativo persistente.

Tal como se usa en el presente documento, "hormona del crecimiento" o "GH" se refiere a hormona del crecimiento en secuencia nativa o en forma variante, y de cualquier fuente, ya sea natural, sintética o recombinante. Los ejemplos incluyen hormona del crecimiento humana (hGH), que es GH natural o recombinante con la secuencia nativa humana (somatotropina o somatropina), y hormona del crecimiento recombinante (rGH), que se refiere a cualquier GH o variante de GH producida por medio de tecnología de ADN recombinante, incluyendo somatrem, somatotropina y somatropina. En el presente documento se prefiere, para su uso en seres humanos, GH madura, de secuencia nativa, humana, recombinante con o sin una metionina en su extremo N-terminal. Se prefiere más hormona del crecimiento humana con metionilo (met-hGH) producida en *E. coli*, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en la patente estadounidense n.º 4.755.465 expedida el 5 de julio de 1988 y Goeddel *et al.*, Nature, 282: 544 (1979). Met-hGH, que se vende con el nombre comercial PROTROPIN® por Genentech, Inc., es idéntica al polipéptido natural, con la excepción de la presencia de un residuo de metionina N-terminal. Este aminoácido añadido es un resultado del proceso de síntesis de proteínas bacteriano. También se prefiere hGH recombinante disponible de Genentech, Inc. con el nombre comercial NUTROPIN®. Se prefiere adicionalmente rhGH recombinante líquida para inyección disponible de Genentech, Inc. con el nombre comercial NUTROPIN AQ®.

- Estos dos últimos productos de hGH carecen de un residuo de metionina N-terminal y tienen una secuencia de aminoácidos idéntica a la de la hormona natural. Véase Gray *et al.*, *Biotechnology* 2: 161 (1984). Tanto hGH con metionilo como hGH tienen potencias y valores farmacocinéticos equivalentes. Moore *et al.*, *Endocrinology*, 122: 2920- 2926 (1988). Otro candidato de hGH apropiado es una variante de hGH que es una forma placentaria de GH con actividad somatogénica y no lactogénica pura tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4.670.393 expedida el 2 de junio de 1987. También se incluyen variantes de GH tal como se describe en el documento WO 90/04788 publicado el 3 de mayo de 1990 y en el documento WO 92/09690 publicado el 11 de junio de 1992.
- Tal como se usa en el presente documento, "IGF-1" se refiere a factor de crecimiento similar a insulina-1 de cualquier especie, incluyendo bovina, ovina, porcina, equina, aviar, y preferiblemente humana, en secuencia nativa o en forma variante, y de cualquier fuente, ya sea natural, sintética o recombinante.
- Resulta adecuado para su uso en los métodos objeto IGF-1 maduro, de secuencia nativa, humano, por ejemplo, sin una metionina N-terminal, preparado, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en el documento EP 230.869 publicado el 5 de agosto de 1987; el documento EP 128.733 publicado el 19 de diciembre de 1984; o el documento EP 288.451 publicado el 26 de octubre de 1988. Más preferiblemente, este IGF-1 de secuencia nativa se produce de manera recombinante tal como se describe en los documentos EP 123.228 y 128.733, y la patente estadounidense n.º 6.331.414 expedida el 18 de diciembre de 2001. Todavía más preferiblemente, este IGF-1 de secuencia nativa es el principio farmacéutico activo en el producto terminado comercializado como INCRELEX™ (mecasermina [origen de ADN<sub>r</sub>] para inyección). El término "rhIGF-1" se refiere a IGF-1 humano recombinante.
- Tal como se usa en el presente documento, la referencia a "variantes" o "análogos, homólogos y miméticos" de IGF-1 abarca compuestos que se diferencian de la estructura de IGF-1 nativo por tan sólo la sustitución y/o delección de uno o más residuos del mismo, a compuestos que no tienen similitud estructural aparente. Sin embargo, en todos los casos tales compuestos tienen sustancialmente la misma actividad que IGF-1 nativo. Por tanto, "análogos" se refiere a compuestos que tienen la misma estructura básica que IGF-1 pero difieren en varios residuos; y "homólogos" se refiere a compuestos que difieren de IGF-1 nativo por la delección y/o sustitución de un número limitado de residuos.
- Resultan adecuadas para su uso en la presente invención variantes de IGF-1 descritas en las patentes estadounidenses n.ºs 5.077.276 expedida el 31 de diciembre de 1991; 5.164.370; 5.470.828; en el documento PCT WO 87/01038 publicado el 26 de febrero de 1987 y en el documento PCT WO 89/05822 publicado el 29 de junio de 1989, es decir, aquellas en las que al menos el residuo de ácido glutámico está ausente en la posición 3 del extremo N-terminal de la molécula madura o aquellas que tienen una delección de hasta cinco aminoácidos en el extremo N-terminal. La variante más preferida tiene los tres primeros aminoácidos del extremo N-terminal delecionados (denominada diversamente como IGF cerebral, tIGF-1, des(1-3)-IGF-1, o des-IGF-1). Otros compuestos son los compuestos de desplazamiento de IGF-1 tal como se describe a continuación, y en las patentes estadounidenses n.ºs 6.121.416, 6.251.865, y 6.420.518.
- Tal como se usa en el presente documento, una "proteína de unión a IGF" o "IGFBP" se refiere a una proteína o un polipéptido normalmente asociado con o unido o complejoado con IGF-1 o IGF-2, tanto si es circulatorio como si no (es decir, en sangre (por ejemplo, suero) o tejido). Tales proteínas de unión no incluyen receptores. Esta definición incluye IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5, IGFBP-6, Mac 25 (IGFBP-7), y factor estimulante de prostaciclina (PSF) o molécula específica de células endoteliales (ESM-1), así como otras proteínas con alta homología a IGFBP. Mac 25 se describe, por ejemplo, en Swisshelm *et al.*, 1995, *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 4472-4476 y Oh *et al.*, *J Biol Chem*, 271: 30322-30325 (1996). PSF se describe en Yamauchi *et al.*, 1994, *Biochem J*, 303:591-598. ESM-1 se describe en Lassalle *et al.*, 1996, *J Biol Chem*, 271: 20458-20464. Para otras IGFBP identificadas, véase, por ejemplo, el documento EP 375.438 publicado el 27 de junio de 1990; el documento EP 369.943 publicado el 23 de mayo de 1990; el documento WO 89/09268 publicado el 5 de octubre de 1989; Wood *et al.*, 1988, *Mol Endocrinol*, 2: 1176-1185; Brinkman *et al.*, 1988, *EMBO J*, 7: 2417-2423; Lee *et al.*, 1988, *Mol Endocrinol*, 2:404-411; Brewer *et al.*, 1988, *Biochem Biophys Res Comm*, 152: 1289-1297; el documento EP 294.021 publicado el 7 de diciembre de 1988; Baxter *et al.*, 1987, *Biochem Biophys Res Comm*, 147: 408-415; Leung *et al.*, 1987, *Nature*, 330: 537- 543; Martin *et al.*, 1986, *J Biol Chem*, 261:8754-8760; Baxter *et al.*, 1988, *Comp Biochem Physiol*, 91B: 229-235; el documento WO 89/08667 publicado el 21 de septiembre de 1989; el documento WO 89/09792 publicado el 19 de octubre de 1989; y Binkert *et al.*, 1989, *EMBO J*, 8: 2497-2502.
- Tal como se usa en el presente documento, IGF-1 "activo", "bioactivo", "biológicamente activo" o "libre" en el contexto de cambiar los niveles en sangre y en tejido de IGF-1 endógeno se refiere a IGF-1 que se une a un receptor de IGF o un receptor de insulina, o un receptor híbrido de IGF/insulina, o a una proteína de unión a IGF, o provoca de otro modo que se produzca una actividad biológica de IGF-1 endógeno o exógeno.
- Tal como se usa en el presente documento, "proteína de unión a hormona del crecimiento de alta afinidad" o "GHBP de alta afinidad" se refiere al dominio extracelular del GHR que circula en sangre y funciona como GHBP en varias especies (Ymer *et al.*, 1985, *Mol. Cell. Endocrinol.* 41:153; Smith *et al.*, 1988, *Endocrinology* 123:1489-1494; Emtner *et al.*, 1990, *Acta Endocrinologica (Copenh.)*, 122:296-302), incluyendo el ser humano (Baumann *et al.*, 1986, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62:134-141; documento EP 366.710 publicado el 9 de mayo de 1990; Herington *et al.*, 1986, *J. Clin. Invest.*, 77:1817- 1823; Leung *et al.*, 1987, *Nature* 330:537-543). También se ha descrito una segunda BP con menor afinidad por GH que parece no estar estructuralmente relacionada con GHR (Baumann *et al.*, 1990, *J. Clin.*

Endocrinol. Metab. 70:680-686). Existen diversos métodos para medir GHBP funcional en sangre, siendo el método preferido un ensayo inmunofuncional mediado por ligando (LIFA) descrito por Carlsson *et al* (1991, J. Clin. Endocrinol. Metab. 73:1216) y la patente estadounidense n.º 5.210.017.

5 Tal como se usa en el presente documento, “aumentar la tasa de crecimiento de un paciente” incluye no sólo la situación en la que el paciente alcanza una altura final similar a la de pacientes deficientes en GH tratados con GH (es decir, pacientes con diagnóstico de GHD) o pacientes deficientes en IGF-1 tratados con IGF-1, sino que también se refiere a una situación en la que el paciente alcanza en altura a una tasa de crecimiento similar a pacientes deficientes en GH tratados con GH o pacientes deficientes en IGF-1 tratados con IGF-1, o alcanza una altura de adulto que es próxima al intervalo de altura objetivo, es decir, una altura final más acorde con su potencial genético  
10 según se determina por la altura media de los padres objetivo, o aumenta su altura medida normalmente por una tasa de crecimiento (en cm/año) o por un aumento en la puntuación de DE de la altura.

15 Tal como se usa en el presente documento, “aliviar un síntoma de un trastorno endocrino caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial” se refiere a alcanzar un beneficio terapéutico para un síntoma asociado con un trastorno endocrino caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial. Los síntomas de pacientes que padecen trastornos endocrinos caracterizados por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial incluyen, pero no se limitan a, disminución de la tasa de crecimiento o PDE de la altura, tensión arterial elevada, disminución del gasto cardiaco, cardiopatía, enfermedad renal, enfermedad neurológica, rendimiento del ejercicio alterado, disminución de la masa muscular, disminución de la densidad ósea, obesidad y anomalías del metabolismo de hidratos de carbono y lípidos. Por tanto,  
20 aliviar síntomas de un trastorno endocrino caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial da como resultado un aumento de las tasas de crecimiento, aumento de la PDE de la altura, aumento de la densidad mineral ósea, mejora de la estructura ósea, mejora de la función renal y cardiaca, y mejora del control de la glucosa y la composición corporal.

25 Tal como se usa en el presente documento, “tratamiento” o “tratar” se refiere a inhibir la progresión de una enfermedad o un trastorno, por ejemplo, talla baja u otro trastorno endocrino caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, o retrasar la aparición de una enfermedad o un trastorno, por ejemplo, talla baja u otro trastorno endocrino caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, ya sea físicamente, por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente, por ejemplo, estabilización de un parámetro físico, o ambos. Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratamiento”, “tratar”, y similares, se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en cuanto a prevenir completa o parcialmente una enfermedad o un estado, o un síntoma del mismo y/o puede ser terapéutico en cuanto a una cura parcial o completa para una enfermedad o un trastorno y/o efecto adverso atribuible a la enfermedad o trastorno. “Tratamiento”, tal como se usa  
35 en el presente documento, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad o un trastorno en un mamífero, tal como un ser humano, e incluye: reducir el riesgo de muerte debida a la enfermedad; prevenir que se produzca la enfermedad o el trastorno en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero aún no se le ha diagnosticado que la tiene; inhibir la enfermedad o el trastorno, es decir, detener su desarrollo (por ejemplo, reducir la tasa de progresión de la enfermedad); y mitigar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad. Los beneficios terapéuticos de la presente invención incluyen, pero no se limitan necesariamente a, reducción del riesgo de aparición o gravedad de enfermedad o estados asociados con talla baja u otro trastorno endocrino caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial.  
40

45 Tal como se usa en el presente documento, una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto suficiente para tratar o controlar una enfermedad o un trastorno, por ejemplo, talla baja u otro trastorno endocrino caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede referirse a la cantidad de un compuesto que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de una enfermedad o un trastorno. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz con respecto a un compuesto de la invención significa la cantidad de compuesto solo, o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de una enfermedad o un trastorno. El término puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita efectos no deseados, o potencia la eficacia terapéutica de, o sinergias con, otro agente terapéutico.  
50

55 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que una “composición farmacéutica” abarque una composición adecuada para su administración a un sujeto, tal como un mamífero, especialmente un ser humano. En general, una “composición farmacéutica” es estéril, y preferiblemente está libre de contaminantes que pueden provocar una respuesta no deseable dentro del sujeto (por ejemplo, el/los compuesto(s) en la composición farmacéutica es/son de calidad farmacéutica). Las composiciones farmacéuticas pueden diseñarse para su administración a sujetos o pacientes que lo necesitan por varias vías de administración diferentes incluyendo oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, subcutánea, intradérmica, intratraqueal y similares. En algunas realizaciones la composición es adecuada para su administración mediante una vía transdérmica, usando un potenciador de la penetración distinto de DMSO. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para su administración por una vía distinta de la administración transdérmica.  
60

Tal como se usa en el presente documento, la frase “portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a un medio

portador que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del principio activo. Dicho medio portador es esencialmente inerte desde el punto de vista químico y no tóxico.

Tal como se usa en el presente documento, la frase “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal, o indicado en la Farmacopea Estadounidense u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente para su uso en seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento, el término “portador” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el producto terapéutico. Tales portadores pueden ser líquidos estériles, tales como soluciones salinas en agua, o aceites, incluyendo los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Una solución salina es un portador preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse soluciones salinas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol como portadores líquidos, particularmente para disoluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. El portador, si se desea, también puede contener cantidades minoritarias de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponantes del pH. Estas composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsión, comprimidos, pastillas, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La composición puede formularse como un supositorio, con aglutinantes y portadores tradicionales tales como triglicéridos. Se describen ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados en Remington’s Pharmaceutical Sciences de E. W. Martin. Ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados son una variedad de poliaminas catiónicas y lípidos, incluyendo, pero sin limitarse a, cloruro de N-(1(2,3-dioleiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA) y diolesilfosfotidiletanolamina (DOPE). Los liposomas son portadores adecuados para usos en terapia génica de la invención. Tales composiciones farmacéuticas deben contener una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, junto con una cantidad adecuada de portador como para proporcionar la forma para la administración apropiada al sujeto. La formulación debe ser adecuada para el modo de administración.

Tal como se usa en el presente documento, “derivados farmacéuticamente aceptables” de un compuesto de la invención incluyen sales, ésteres, enol-ésteres, enol-ésteres, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos del mismo. Tales derivados pueden prepararse fácilmente por los expertos en esta técnica usando métodos conocidos para tal derivatización. Los compuestos producidos pueden administrarse a animales o seres humanos sin efectos tóxicos sustanciales y o bien son farmacéuticamente activos o bien son profármacos.

Tal como se usa en el presente documento, la frase “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables, esencialmente no tóxicos, incluyendo ácidos y bases inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con grupos amino libres tales como las derivadas de ácidos clorhídrico, fosfórico, acético, oxálico, tartárico, etc., y las formadas con grupos carboxilo libres tales como las derivadas de sodio, potasio, amonio, calcio, hidróxidos férricos, isopropilamina, trietilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaína, etc.

Tal como se usa en el presente documento, una formulación de “liberación inmediata” de IGF-1, una formulación de “liberación inmediata” de GH, una coformulación de “liberación inmediata” de IGF-1 y GH, o cualquier mezcla de una formulación de “liberación inmediata” de IGF-1 y una formulación de “liberación inmediata” de GH, se refiere a una composición farmacológica o mezcla de composiciones farmacológicas en la que no hay ningún portador que regule la biodisponibilidad del/de los principio(s) activo(s) del fármaco a tejidos en el sitio de administración del fármaco en el cuerpo del paciente. Se entenderá que cualquier componente de la formulación que limita o altera el acceso del/de los principio(s) activo(s) del fármaco a tejidos en el sitio de administración farmacológica en el cuerpo del paciente es un portador que regula la biodisponibilidad del/de los principio(s) activo(s) afectados de este modo con fines de la definición anterior. Mediante esta definición, una formulación que comprende un complejo de IGF-1/IGFBP-3 no asociado de manera covalente no se clasifica como formulación de “liberación inmediata” de IGF-1. Dado que impide que el IGF-1 en el complejo se una a receptores de IGF-1 en tejidos y/o compita con receptores de IGF-1 en tejidos para su unión a tal IGF-1, el componente IGFBP-3 del complejo de IGF-1/IGFBP-3 no asociado de manera covalente limita o altera el acceso de tal IGF-1 a tejidos, y por tanto se clasifica como portador que regula la biodisponibilidad de tal IGF-1 en tejidos en el sitio de administración farmacológica en el cuerpo del paciente. Además, esta definición impide cualquier formulación que proporciona liberación sostenida o liberación en el tiempo del/de los principio(s) activo(s) del fármaco desde una reserva o depósito en un portador de matriz macromolecular. Por ejemplo, una formulación que comprende IGF-1, GH, o cualquier mezcla de IGF-1 y GH, encapsulado en un portador de microesfera bioerosionable no se clasifica como formulación de “liberación inmediata” de IGF-1, GH o mezcla de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, la frase “nivel en sangre de GH medio o máximo estimulado” significa por encima de un nivel en sangre de GH de aproximadamente 3 ó 5 ng/ml en adultos y por encima de aproximadamente 3, 5 ó 10 ng/ml en niños según se mide mediante radioinmunoensayo tras una prueba de estimulación de GH en la que se administra un compuesto o compuestos que provocan la liberación de GH.

“En combinación con” tal como se usa en el presente documento se refiere a usos en los que, por ejemplo, el primer compuesto se administra durante todo el ciclo de administración del segundo compuesto; en los que el primer compuesto se administra durante un periodo de tiempo que se solapa con la administración del segundo compuesto, por ejemplo en el que la administración del primer compuesto comienza antes que la administración del segundo compuesto y la administración del primer compuesto termina antes de que termine la administración del segundo compuesto; en el que la administración del segundo compuesto comienza antes que la administración del primer compuesto y la administración del segundo compuesto termina antes de que termine la administración del primer compuesto; en el que la administración del primer compuesto comienza antes de que comience administración del segundo compuesto y la administración del segundo compuesto termina antes de que termine la administración del primer compuesto; en el que la administración del segundo compuesto comienza antes de que comience administración del primer compuesto y la administración del primer compuesto termina antes de que termine la administración del segundo compuesto. Como tal, “en combinación” también puede referirse a un régimen que implica la administración de dos o más compuestos. “En combinación con” tal como se usa en el presente documento también se refiere a una administración de dos o más compuestos que pueden administrarse en la misma formulación o en formulaciones diferentes, por la misma vía o vías diferentes, y en el mismo tipo de forma de dosificación o tipos de formas de dosificación diferentes.

Se indica además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, se pretende que esta afirmación sirva como base para el uso de terminología exclusiva tal como “solamente”, “únicamente” y similares en relación con la mención de elementos de reivindicación, o el uso de una limitación “negativa”.

Antes de describir adicionalmente la presente invención, debe entenderse que esta invención no se limita a realizaciones particulares descritas, ya que, evidentemente, éstas pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es con el fin únicamente de describir realizaciones particulares, y no se pretende que sea limitativa, dado que el alcance de la presente invención sólo se limitará por las reivindicaciones adjuntas.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta las decenas de la unidad del límite inferior a menos que el contexto dicte claramente lo contrario, entre el límite superior y el inferior de ese intervalo y cualquier otro valor mencionado o intermedio en ese intervalo mencionado, queda abarcado dentro la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños, y también quedan abarcados dentro de la invención, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo mencionado. Cuando el intervalo mencionado incluye uno o ambos de los límites, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de esos límites incluidos también quedan incluidos en la invención.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque en la práctica o pruebas de la presente invención también puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, ahora se describen los métodos y materiales preferidos.

Debe indicarse que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, y “el/la” incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “un individuo” incluye uno o más individuos, y la referencia a “el método” incluye la referencia a etapas y métodos equivalentes conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

Las publicaciones comentadas en el presente documento se proporcionan únicamente por su divulgación previa a la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a anteceder a tales publicaciones gracias a invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales que puede ser necesario confirmar independientemente. La mención o discusión de una referencia en el presente documento no debe interpretarse como una admisión de que el mismo es técnica anterior con respecto a la presente invención.

Ahora se describirá con más detalle la invención.

### **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es una representación esquemática de un modelo farmacocinético de IGF-1 que indica que cuando se administra una molécula natural la farmacocinética observada también debe tener en cuenta la molécula endógena natural (en el presente documento IGF-1). La letra (k) indica la cinética de (a) absorción, (in) producción y (el) eliminación.

La figura 2 es un gráfico que representa la farmacocinética de la concentración en suero de IGF-1 total media a lo largo del tiempo (36 horas) en pacientes con deficiencia de IGF-1 primaria grave tras una única inyección subcutánea de IGF-1 en el momento cero para niveles de dosificación de 15, 30, 60 y 120 µg de IGF-1/kg de peso

corporal (niveles de dosificación que se representan por círculos, cuadrados, rombos y triángulos, respectivamente, en la figura).

5 La figura 3 es un gráfico que representa la farmacocinética de la concentración en suero de IGF-1 total media a lo largo del tiempo (36 horas) en pacientes con deficiencia de IGF-1 primaria moderada tras una única inyección subcutánea de IGF-1 en el momento cero para niveles de dosificación de 15, 30, 60 y 120  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal (niveles de dosificación que se representan por círculos, cuadrados, rombos y triángulos, respectivamente, en la figura).

10 La figura 4 es un gráfico que representa la farmacocinética de la concentración en sangre de IGF-1 total media a lo largo del tiempo (36 horas) en pacientes con niveles de IGF-1 normales tras una única inyección subcutánea de IGF-1 en el momento cero para niveles de dosificación de 15, 30, 60 y 120  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal (niveles de dosificación que se representan por círculos, cuadrados, rombos y triángulos, respectivamente, en la figura).

15 La figura 5 es una colección de gráficos que representan el cambio en la concentración en sangre de GH endógena media a lo largo del tiempo en pacientes con deficiencia de IGF-1 primaria grave (paneles de la izquierda), pacientes con deficiencia de IGF-1 primaria moderada (paneles el centro), y cohortes de pacientes normales (paneles de la derecha) en respuesta a una única inyección subcutánea de IGF-1 para niveles de dosificación de 15 (paneles superiores), 30 (2<sup>os</sup> paneles desde arriba), 60 (3<sup>os</sup> paneles desde arriba) y 120 (paneles inferiores)  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal. Los gráficos muestran que las concentraciones de GH se suprimen durante varias horas tras la inyección de IGF-1, seguido por una gran liberación de rebote de GH varias horas tras la administración de IGF-1. Esto se observa mejor en los pacientes con IGFD extrema pero secreción de GH potenciada.

20 La figura 6 es un gráfico que representa el cambio en la concentración en sangre de IGFBP-3 endógeno medio a lo largo del tiempo (36 horas) en pacientes con deficiencia de IGF-1 primaria grave en respuesta a una única inyección subcutánea de IGF-1 administrada en el momento cero para niveles de dosificación de 15, 30, 60 y 120  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal (niveles de dosificación que se representan por círculos, cuadrados, rombos y triángulos, respectivamente, en la figura).

25 La figura 7 es un gráfico que representa el cambio en la concentración en sangre de IGFBP-3 endógeno medio a lo largo del tiempo (36 horas) en pacientes con deficiencia de IGF-1 primaria moderada en respuesta a una única inyección subcutánea de IGF-1 administrada en el momento cero para niveles de dosificación de 15, 30, 60 y 120  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal (niveles de dosificación que se representan por círculos, cuadrados, rombos y triángulos, respectivamente, en la figura).

30 La figura 8 es un gráfico que representa el cambio en la concentración en sangre de IGFBP-3 endógeno medio a lo largo del tiempo (36 horas) en pacientes con niveles de IGF-1 normales en respuesta a una única inyección subcutánea de IGF-1 en el momento cero para niveles de dosificación de 15, 30, 60 y 120  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal (niveles de dosificación que se representan por círculos, cuadrados, rombos y triángulos, respectivamente, en la figura).

35 La figura 9 es un par de gráficos que representan la relación entre el aclaramiento de IGF-1 y la concentración en sangre de IGFBP-3 que muestran en la parte derecha estar relación representada gráficamente en una base aritmética, y en la parte izquierda en una base logarítmica mediante lo cual se linealiza la relación.

40 La figura 10 es un gráfico que representa la relación entre la semivida de concentración en sangre de IGFBP-3 y de concentración en sangre de IGF-1 (mostrada en una escala log-log). La línea continua representa la función predicha del modelo.

La figura 11 es un gráfico que representa la relación entre la concentración en sangre de IGFBP-3 (concentración de IGFBP-3 mostrada en escala logarítmica) y la concentración en sangre máxima de IGF-1 ( $C_{\text{máx}}$ ). La línea continua representa la función predicha del modelo.

45 La figura 12 es un gráfico que representa la farmacocinética de IGF-1 en ratas macho normales. La concentración de IGF-1 (ng de IGF-1 por ml de sangre) se muestra en determinados puntos de tiempo durante 24 horas tras la administración. Los triángulos negros, cuadrados blancos, cuadrados negros, círculos blancos y círculos negros representan grupos de tratamiento que recibieron la primera inyección subcutánea de placebo, 0,25 mg de IGF-1/kg de peso corporal, 1 mg de IGF-1/kg de peso corporal, 4 mg de IGF-1/kg de peso corporal, y 10 mg de IGF-1/kg de peso corporal, respectivamente.

50 La figura 13 es un gráfico que representa la respuesta de crecimiento de ratas macho normales a inyecciones diarias de IGF-1 en forma de pesos corporales medios durante un ciclo de tratamiento de hasta dos años. Se muestra el peso corporal medio (g) para cada cohorte de nivel de dosis a intervalos regulares a lo largo del ciclo de tratamiento. Los círculos blancos, círculos negros, cuadrados blancos, cuadrados negros y triángulos blancos representan grupos de tratamiento que recibieron inyecciones subcutáneas diarias de placebo, 0,25 mg de IGF-1/kg de peso corporal, 1 mg de IGF-1/kg de peso corporal, 4 mg de IGF-1/kg de peso corporal, y 10 mg de IGF-1/kg de peso corporal, respectivamente.

55

- 5 La figura 14 es un gráfico que representa la respuesta de crecimiento de ratas hembra normales a inyecciones diarias de IGF-1 en forma de pesos corporales medios durante un ciclo de tratamiento de hasta dos años. Se muestra el peso corporal medio (g) para cada cohorte de nivel de dosis a intervalos regulares a lo largo del ciclo de tratamiento. Los círculos blancos, círculos negros, cuadrados blancos, cuadrados negros y triángulos blancos representan grupos de tratamiento que recibieron inyecciones subcutáneas diarias de placebo, 0,25 mg de IGF-1/kg de peso corporal, 1 mg de IGF-1/kg de peso corporal, 4 mg de IGF-1/kg de peso corporal, y 10 mg de IGF-1/kg de peso corporal, respectivamente.
- 10 La figura 15 es un gráfico que representa la respuesta de crecimiento de ratas macho normales a inyecciones diarias de IGF-1 en forma de cambio del peso corporal medio durante un ciclo de tratamiento de hasta dos años. Se muestra el cambio del peso corporal medio (g/semana) para cada cohorte de nivel de dosis a intervalos regulares a lo largo del ciclo de tratamiento. Los círculos blancos, círculos negros, cuadrados blancos, cuadrados negros y triángulos blancos representan grupos de tratamiento que recibieron inyecciones subcutáneas diarias de placebo, 0,25 mg de IGF-1/kg de peso corporal, 1 mg de IGF-1/kg de peso corporal, 4 mg de IGF-1/kg de peso corporal, y 10 mg de IGF-1/kg de peso corporal, respectivamente.
- 15 La figura 16 es un gráfico que representa la respuesta de crecimiento de ratas hembra normales a inyecciones diarias de IGF-1 en forma de cambio del peso corporal medio durante un ciclo de tratamiento de hasta dos años. Se muestra el cambio del peso corporal medio (g/semana) para cada cohorte de nivel de dosis a intervalos regulares a lo largo del ciclo de tratamiento. Los círculos blancos, círculos negros, cuadrados blancos, cuadrados negros y triángulos blancos representan grupos de tratamiento que recibieron inyecciones subcutáneas diarias de placebo, 0,25 mg de IGF-1/kg de peso corporal, 1 mg de IGF-1/kg de peso corporal, 4 mg de IGF-1/kg de peso corporal, y 10 mg de IGF-1/kg de peso corporal, respectivamente.
- 20 La figura 17 es un gráfico que representa una representación gráfica de la concentración en sangre de IGF-1 a lo largo de 24 horas en estado estacionario en pacientes que recibieron 40  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal dos veces al día (BID).
- 25 La figura 18 es un gráfico que representa una representación gráfica de la concentración en sangre de IGF-1 a lo largo de 24 horas en estado estacionario en pacientes que recibieron 80  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal dos veces al día (BID).
- La figura 19 es un gráfico que representa una representación gráfica de la concentración en sangre de IGF-1 a lo largo de 24 horas en estado estacionario en pacientes que recibieron 80  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal una vez al día (QD).
- 30 La figura 20 es un gráfico que representa una representación gráfica de la concentración en sangre de IGF-1 promedio a lo largo de 24 horas en estado estacionario para cada una de las cohortes de dosificación de 40  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal BID, 80  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal BID, y 80  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal QD.
- 35 La figura 21 es un gráfico que representa una representación gráfica de la concentración en sangre de IGF-1 promedio como puntuaciones de desviación estándar (PDE) a lo largo de 24 horas en estado estacionario para pacientes que recibieron 40  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal BID.
- La figura 22 es un gráfico que representa una representación gráfica de la PDE de la concentración en sangre de IGF-1 promedio a lo largo de 24 horas en estado estacionario para pacientes que recibieron 80  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal BID.
- 40 La figura 23 es un gráfico que representa una representación gráfica de la PDE de la concentración en sangre de IGF-1 promedio a lo largo de 24 horas en estado estacionario para pacientes que recibieron 80  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal QD.
- La figura 24 es un gráfico que representa una representación gráfica de la PDE de la concentración en sangre de IGF-1 promedio a lo largo de 24 horas en estado estacionario para cada una de las cohortes de dosificación de 40  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal BID, 80  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal BID, y 80  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal QD.
- 45 La figura 25 es un gráfico que representa una representación gráfica de la concentración en sangre de IGFBP-3 promedio en microgramos por ml a lo largo de 20 horas en estado estacionario para cada una de las cohortes de dosificación de 40  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal BID, 80  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal BID, y 80  $\mu\text{g}$  de IGF-1/kg de peso corporal QD.
- 50 La figura 26 es un diagrama de barras que representa para cada paciente individual una comparación de la puntuación de DE de la concentración en sangre de IGFBP-3 del paciente en el nivel inicial frente a la puntuación de DE de la concentración en sangre de IGFBP-3 promedio del paciente a lo largo de 24 horas en estado estacionario.
- 55 La figura 27 es un gráfico que representa para cada paciente individual una comparación del  $\text{AUC}_{\text{ss}}$  ( $\text{h}^*\text{ng/ml}$ ) predicha y observada del paciente de la concentración en sangre de IGF-1 total a lo largo de 24 horas para cada una



de las cohortes de dosificación de 40 µg de IGF-1/kg de peso corporal BID, 80 µg de IGF-1/kg de peso corporal BID, y 80 µg de IGF-1/kg de peso corporal QD, en el que la puntuación predicha se calcula como función de la dosificación de IGF-1 y la concentración en sangre de IGFBP-3 en la selección.

5 La figura 28 es un gráfico que representa para cada paciente individual una comparación del AUC<sub>ss</sub> (h\*ng/ml) predicha y observada del paciente de la concentración en sangre de IGF-1 total a lo largo de 24 horas para cada una de las cohortes de dosificación de 40 µg de IGF-1/kg de peso corporal BID, 80 µg de IGF-1/kg de peso corporal BID, y 80 µg de IGF-1/kg de peso corporal QD, en el que la puntuación predicha se calcula como función de la dosificación de IGF-1 y la concentración en sangre de IGFBP-3 en el día 21 justo antes de la dosificación.

10 La figura 29 es una representación gráfica que representa para cada paciente individual la diferencia en porcentaje entre el AUC<sub>ss</sub> (h\*ng/ml) predicha y observada del paciente de la concentración en sangre de IGF-1 total a lo largo de 24 horas para cada una de las cohortes de dosificación de 40 µg de IGF-1/kg de peso corporal BID, 80 µg de IGF-1/kg de peso corporal BID, y 80 µg de IGF-1/kg de peso corporal QD, en el que la puntuación predicha se calcula como función de la dosificación de IGF-1 y la concentración en sangre de IGFBP-3 en la selección. La puntuación de diferencia en porcentaje se calcula mediante la ecuación: Diferencia en porcentaje = 100%\* (AUC<sub>ss</sub> observada - AUC<sub>ss</sub> predicha)/ AUC<sub>ss</sub> predicha.

15 La figura 30 es una representación gráfica que representa para cada paciente individual la diferencia en porcentaje entre el AUC<sub>ss</sub> (h\*ng/ml) predicha y observada del paciente de la concentración en sangre de IGF-1 total a lo largo de 24 horas para cada una de las cohortes de dosificación de 40 µg de IGF-1/kg de peso corporal BID, 80 µg de IGF-1/kg de peso corporal BID, y 80 µg de IGF-1/kg de peso corporal QD, en la que la puntuación predicha se calcula como función de la dosificación de IGF-1 y la concentración en sangre de IGFBP-3 en el día 21 justo antes de la dosificación. La puntuación de diferencia en porcentaje se calcula mediante la ecuación: Diferencia en porcentaje = 100%\* (AUC<sub>ss</sub> observada - AUC<sub>ss</sub> predicha)/ AUC<sub>ss</sub> predicha.

#### Descripción detallada de la invención

25 Ha sido práctica común en niños administrar IGF-1 mediante inyección dos veces al día para inducir una respuesta de crecimiento en talla. Estos datos se han producido en niños poco frecuentes sin señalización o actividad de hormona del crecimiento, habitualmente debido a falta de función de receptor de hormona del crecimiento.

30 La presente invención se basa en el sorprendente hallazgo de que es probable que la terapia con IGF-1 sea más eficaz en el tratamiento de trastornos del crecimiento en niños con algo de señalización de GH endógena (es decir, pacientes que padecen un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial), particularmente en niños caracterizados además por deficiencia de GH parcial, IGFD primaria moderada, o síndrome no GHD, no IGFD (TBI), cuando se administra mediante inyección una vez al día para inducir una respuesta de crecimiento.

35 La presente invención también se basa en el resultado inesperado de que es probable que la terapia de combinación con IGF-1 y hormona del crecimiento (GH) sea más eficaz en el tratamiento de niños que padecen un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización de GH endógena parcial, particularmente en niños caracterizados además por deficiencia de GH parcial, IGFD primaria moderada, o síndrome no GHD, no IGFD (TBI), cuando se administran cada uno de GH e IGF-1 una vez al día, y cuando la administración de GH es sustancialmente contemporánea con la administración de IGF-1 cada día.

40 Hasta hace poco GH sólo se usaba en niños con deficiencia de GH (en estos niños no era necesario entender cómo se produce la GH endógena o cómo tener en cuenta la secreción de GH endógena en la dosificación de GH). Además, IGF-1 sólo se usaba en niños con deficiencia de IGF-1 provocada por resistencia a GH completa (en estos niños tampoco era necesario tener en cuenta la secreción de GH ya que la GH producida no tenía ningún efecto debido a la falta de función de receptor de GH). Pero cuando se usan GH y/o IGF-1 en niños con algo de GH endógena, y algo de señalización de GH endógena, la configuración de los regímenes de dosificación se vuelve mucho más importante.

45 En sujetos que padecen talla baja caracterizada por una falta completa de señalización de GH, la administración de GH no estimula el crecimiento en estatura. Se ha encontrado que la administración dos veces al día de rhIGF-1 es el régimen de tratamiento de elección para estimular el crecimiento en estatura en estos pacientes. Por tanto, podría esperarse que en otros sujetos que padecen talla baja ese rhIGF-1 dos veces al día fuera el régimen de dosis de elección. Sin embargo, en el presente estudio de los efectos de la administración de rhIGF-1 de dos veces al día frente a la administración de rhIGF-1 una vez al día en pacientes con talla baja que tenían algo de señalización de GH, se descubrió inesperadamente que la administración de rhIGF-1 una vez al día era el modo de administración superior.

55 En este estudio, se administraron varias dosis (15, 30, 60, 120 microgramos/kg) de rhIGF-1 una vez al día. Un hallazgo clave de este estudio es que la secreción de GH se inhibe durante varias horas tras la administración de IGF-1, pero que entonces la secreción de GH vuelve y se aumenta (o "rebota"). Dado que IGFBP-3 es una proteína que se regula por GH, puede usarse el nivel en sangre de IGFBP-3 como marcador de la actividad de GH. En este

estudio, el nivel en sangre de IGFBP-3 aumenta tras 24 y 36 horas. Por tanto con la dosificación una vez al día de rhIGF-1 se aumenta el efecto neto sobre la "actividad de GH".

En otro de los presentes estudios, se administró rhIGF-1 mediante inyección dos veces al día a dos dosis (40 y 80 microgramos/kg) o mediante inyección una vez al día a 80 microgramos/kg. En este estudio, los pacientes mostraron niveles en sangre de IGFBP-3 que disminuyeron en respuesta a la terapia con rhIGF-1 dos veces al día. Tal como se descubre en la presente invención, esto se debe a que IGF-1 dos veces al día reduce eficazmente la GH, suprime IGFBP-3, y reduce la cantidad de señalización de GH y actividad de GH endógena.

Se conoce que la exposición a GH exógena regula por disminución la secreción de GH endógena en pacientes tratados. En vista del presente descubrimiento de que la administración de IGF-1 una vez al día aumenta el efecto neto sobre la "actividad de GH", tal como se describió anteriormente, se descubrió adicionalmente que en el contexto de la terapia de combinación con IGF-1 y GH para pacientes que tienen señalización de GH endógena parcial, la administración coincidente o sustancialmente contemporánea de IGF-1 y GH una vez al día aumentará el efecto neto sobre la "actividad de GH" en el paciente.

Por consiguiente, un grupo de pacientes que se beneficiarán de los regímenes de dosificación de la invención son los pacientes que tienen

1) Actividad de GH endógena, es decir, no son deficientes en GH (si un sujeto es deficiente en GH no hay oportunidad de afectar a su secreción de GH); y

2) Señalización de GH endógena, es decir, no son resistentes a GH (si un sujeto es resistente a GH, un efecto sobre la secreción de GH no tendrá ningún efecto obvio ya que el paciente no puede responder a GH).

Por tanto, el enfoque terapéutico de la invención es muy adecuado para pacientes que tienen talla baja no GHD y no IGFD, más conocidos como sujetos que tienen TBI, ya que

1) tienen capacidad para secretar GH; y

2) pueden responder a GH.

Usos médicos

#### 1. Trastornos del crecimiento en pacientes pediátricos

La presente invención proporciona usos y composiciones para mejorar el crecimiento en pacientes que padecen trastornos del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial. En general, el paciente con trastorno del crecimiento muestra (1) una PDE de la altura que es de al menos -2 (es decir, al menos 2 DE por debajo de la media normal para la edad y el sexo correspondientes del paciente) y (2) un sistema endocrino que muestra inducción por GH endógena de IGF-1 e IGFBP-3, y (3) evidencia de secreción de GH endógena.

Un aspecto de la invención se refiere a hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) para su uso en el tratamiento de un sujeto pediátrico humano que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de GH endógena parcial mediante la administración de una combinación de una cantidad de IGF-1 y una cantidad de GH eficaz para fomentar el crecimiento en el sujeto, en el que el sujeto se caracteriza además de la siguiente manera:

el sujeto, en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1, tiene o tenía una altura de al menos aproximadamente 2,0 desviaciones estándar (DE) por debajo de una media normal para un sujeto de la misma edad y sexo, y

el sujeto tiene niveles en sangre de IGF-1 que están por debajo, pero no más de aproximadamente 2 DE por debajo, de niveles en sangre de IGF-1 medios normales para un sujeto de la misma edad y sexo,

en el que el sujeto recibe cada uno de IGF-1 y GH en una administración individual al día, y en el que la administración individual de IGF-1 y la administración individual de GH se administran al sujeto de manera sustancialmente contemporánea cada día.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a GH e IGF-1 para su uso en el tratamiento de un sujeto pediátrico humano que padece trastorno de talla baja idiopática (TBI) caracterizado por señalización o actividad de GH endógena parcial mediante la administración de una combinación de una cantidad de IGF-1 y una cantidad de GH eficaz para fomentar el crecimiento en el sujeto,

en el que el sujeto, en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1, tiene o tenía una altura al menos aproximadamente 2,0 desviaciones estándar (DE) por debajo de la altura media normal para un sujeto de la misma edad y sexo,

en el que el sujeto tiene niveles en sangre de GH e IGF-1 que son al menos normales para un sujeto de la misma edad y sexo,

5 en el que la proteína es para su administración de tal manera que el sujeto recibe cada uno de IGF-1 y GH en una administración individual al día, y en el que la administración individual de IGF-1 y la administración individual de GH se administran al sujeto de manera sustancialmente contemporánea cada día.

10 En una divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

15 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene talla baja idiopática (TBI), y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

20 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene deficiencia de factor de crecimiento similar a insulina (IGFD) primaria moderada pero no IGFD primaria grave, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

30 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de IGF-1 que en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 está por debajo, habitualmente al menos aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2 desviaciones estándar por debajo, de niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

40 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de hormona del crecimiento (GH) normal en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

50 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de GH normal en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 y tiene un nivel en sangre de IGF-1 que en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 está por debajo, habitualmente al menos aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2 desviaciones estándar por debajo, de niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1

(IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene secreción de hormona del crecimiento (GH) intacta, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

5 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene inducción de IGF-1 intacta en respuesta a GH, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

10 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene secreción de hormona del crecimiento (GH) intacta e inducción de IGF-1 intacta en respuesta a GH, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

15 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

20 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene talla baja idiopática (TBI), y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

25 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene deficiencia de factor de crecimiento similar a insulina (IGFD) primaria moderada pero no IGFD primaria grave, y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

30 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de IGF-1 que en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 está por debajo, habitualmente al menos aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2 desviaciones estándar por debajo, de niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

35 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que

- 5 comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de hormona del crecimiento (GH) normal en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1, y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.
- 10 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de hormona del crecimiento (GH) normal en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1, tiene un nivel en sangre de IGF-1 que en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 está por debajo, habitualmente al menos aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2 desviaciones estándar por debajo, de niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.
- 20 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene secreción de GH intacta, y niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.
- 25 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene inducción de IGF-1 intacta en respuesta a GH, y niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.
- 30 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene secreción de GH intacta, inducción de IGF-1 intacta en respuesta a GH, y niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.
- 35 En otra divulgación, la solicitud proporciona cualquiera de los métodos descritos anteriormente para terapia con IGF-1 para fomentar el crecimiento en un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, en el que el paciente se caracteriza además por no tener síndrome de insensibilidad a la hormona del crecimiento (GHIS) parcial.
- 40 En otra divulgación, la solicitud proporciona cualquiera de los métodos descritos anteriormente para terapia con IGF-1 para fomentar el crecimiento en un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, en el que el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 mediante inyección en bolo subcutánea.
- 45 En una realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una
- 50
- 55
- 60

- cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.
- En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad al menos normales, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.
- En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene talla baja idiopática (TBI), en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.
- En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene talla baja idiopática (TBI), y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad al menos normales, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.
- En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene deficiencia de factor de crecimiento similar a insulina (IGFD) primaria moderada pero no IGFD primaria grave, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.
- En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene deficiencia de factor de crecimiento similar a insulina (IGFD) primaria moderada pero no IGFD primaria grave, y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad al menos normales, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

5 En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de IGF-1 que en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 y GH está por debajo, habitualmente al menos aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2 desviaciones estándar por debajo, de niveles medios normales para una edad y sexo correspondientes, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

10 En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de IGF-1 que en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 y GH está por debajo, habitualmente al menos aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2 desviaciones estándar por debajo, de niveles medios normales para una edad y sexo correspondientes, y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad al menos normales, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

15 En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de GH normal en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 y GH, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

20 En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene niveles en sangre de GH normales en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 y GH, y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad al menos normales, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

25 En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de GH normal en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 y GH, y tiene un nivel en sangre de IGF-1 que en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 y GH está por debajo, habitualmente al menos aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2 desviaciones estándar por debajo, de niveles medios normales para una edad y sexo correspondientes, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

cada día.

5 En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de GH normal en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 y GH, tiene un nivel en sangre de IGF-1 que en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 y GH está por debajo, habitualmente al menos aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2 desviaciones estándar por debajo, de niveles medios normales para una edad y sexo correspondientes, y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad al menos normales, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

20 En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene secreción de GH intacta, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

30 En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene secreción de GH intacta, y niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad al menos normales, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

40 En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene inducción de IGF-1 intacta en respuesta a GH, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

50 En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene inducción de IGF-1 intacta en respuesta a GH, y niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad al menos normales, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

60 En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una



5 cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene secreción de GH intacta e inducción de IGF-1 en respuesta a GH, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

10 En otra realización, la invención proporciona un uso para tratar un trastorno del crecimiento que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces cuando se administran como terapia de combinación para fomentar el crecimiento en el paciente, en el que el paciente tiene secreción de GH intacta e inducción de IGF-1 intacta en respuesta a GH, y niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad al menos normales, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

20 En otra realización, la invención proporciona cualquiera de los usos descritos anteriormente para terapia de combinación con GH e IGF-1 para fomentar el crecimiento en un paciente que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, en el que el paciente no tiene síndrome de insensibilidad a la hormona del crecimiento (GHIS) parcial.

25 En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 y la administración individual de GH mediante inyección en bolo cada día. En algunas de estas realizaciones, el IGF-1 y la GH están en forma de un fármaco coformulado o comezclado que se administra al paciente mediante una única inyección subcutánea cada día. En otras realizaciones, el IGF-1 y la GH están en forma de fármacos formulados por separado que se administran al paciente mediante una inyección o mediante inyecciones separadas.

30 Además, la solicitud y la invención proporcionan una modificación de cualquiera de los usos y métodos descritos anteriormente de tratamiento de trastornos del crecimiento en la que cualquiera que sea la administración de IGF-1 que se requiere en el método objeto se administra al paciente en una administración individual de una formulación de liberación inmediata de IGF-1, y cualquiera que sea la combinación de administración de IGF-1 y GH que se requiere en el método objeto (a) se administra al paciente en una administración individual de una coformulación de liberación inmediata de IGF-1 y GH, (b) se administra al paciente en una administración individual de una formulación de liberación inmediata de IGF-1 y en una administración individual de una formulación de liberación inmediata separada de GH, o (c) se administra al paciente en una administración individual de una formulación de liberación inmediata de IGF-1 y una formulación de liberación inmediata separada de GH que se mezclan antes de tal administración.

## 2. Trastornos endocrinos en pacientes adultos

40 La presente solicitud proporciona métodos y composiciones para mejorar el metabolismo en pacientes adultos que padecen trastornos endocrinos caracterizados por señalización o actividad parcial de hormona del crecimiento endógena. Normalmente, los pacientes adultos bien adecuados para las terapias de la invención incluyen pacientes que de niños padecían trastornos del crecimiento caracterizados por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial. Cuando los estados de señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial que provocan trastornos del crecimiento en la infancia persisten en la edad adulta, el adulto afectado puede padecer una variedad de trastornos metabólicos y/o secuelas de tales trastornos metabólicos, incluyendo tensión arterial elevada, gasto cardiaco reducido, cardiopatía, enfermedad renal, enfermedad neurológica, rendimiento del ejercicio alterado, masa muscular reducida, densidad ósea reducida, obesidad, y anomalías del metabolismo de hidratos de carbono y lípidos. Los métodos de la solicitud proporcionan terapias para la sustitución de la función endocrina normal para mejorar la salud metabólica de estos pacientes.

50 En una divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

55 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene síndrome de talla baja idiopática

(TBI) del adulto, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

5 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene deficiencia de factor de crecimiento similar a insulina (IGFD) primaria moderada pero no IGFD primaria grave, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

15 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de IGF-1 que en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 está por debajo, habitualmente al menos aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2 desviaciones estándar por debajo, de niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

25 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de hormona del crecimiento (GH) que es normal en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

30 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de GH que es normal en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1, y tiene un nivel en sangre de IGF-1 que en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 está por debajo, habitualmente al menos aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2 desviaciones estándar por debajo, de niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

45 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene secreción de hormona del crecimiento (GH) intacta, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

50 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene inducción de IGF-1 intacta en respuesta a GH, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

55 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene secreción de hormona del crecimiento (GH) intacta e inducción de IGF-1 intacta en respuesta a GH, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-

1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

5 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

15 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene síndrome de talla baja idiopática (TBI) del adulto, y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

20 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene deficiencia de factor de crecimiento similar a insulina (IGFD) primaria moderada pero no IGFD primaria grave, y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

30 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de IGF-1 que en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 está por debajo, habitualmente al menos aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2 desviaciones estándar por debajo, de niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

45 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de hormona del crecimiento (GH) normal en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1, y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

50 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de hormona del crecimiento (GH) normal en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1, tiene un nivel en sangre de IGF-1 que en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 está por debajo, habitualmente al menos aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2 desviaciones estándar por debajo, de niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración

individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

5 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de GH normal, y niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno, o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

15 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene inducción de IGF-1 intacta por hormona del crecimiento, y niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

25 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene secreción de GH intacta, inducción de IGF-1 intacta en respuesta a GH, y niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad iguales o superiores a niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del paciente, y en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

30 En otra divulgación, la solicitud proporciona cualquiera de los métodos descritos anteriormente para terapia con IGF-1 para mejorar una anomalía metabólica en un paciente que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, en el que el paciente se caracteriza además por haber tenido un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial durante la infancia.

35 En otra divulgación, la solicitud proporciona cualquiera de los métodos descritos anteriormente para terapia con IGF-1 para mejorar una anomalía metabólica en un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, en el que el paciente se caracteriza además por no tener síndrome de insensibilidad a la hormona del crecimiento (GHIS) parcial.

40 En otra divulgación, la solicitud proporciona cualquiera de los métodos descritos anteriormente para terapia con IGF-1 para mejorar una anomalía metabólica en un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, en el que el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 mediante inyección en bolo subcutánea.

45 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

55 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad al menos normales, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas

divulgaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

5 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene síndrome de talla baja idiopática (TBI) del adulto, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

15 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene síndrome de talla baja idiopática (TBI), y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad al menos normales, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

25 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene deficiencia de factor de crecimiento similar a insulina (IGFD) primaria moderada pero no IGFD primaria grave, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

35 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene deficiencia de factor de crecimiento similar a insulina (IGFD) primaria moderada pero no IGFD primaria grave, y tiene niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad al menos normales, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

50 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de IGF-1 que en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 y GH está por debajo, habitualmente al menos aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2 desviaciones estándar por debajo, de niveles medios normales para una edad y sexo correspondientes, en el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de GH a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

60 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de

5 hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una  
 cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía  
 metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de IGF-1 que en el momento del  
 tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 y GH está por debajo, habitualmente al menos  
 10 aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2 desviaciones estándar por  
 debajo, de niveles medios normales para una edad y sexo correspondientes, y tiene niveles en sangre de proteína  
 de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad al menos normales, en el que el paciente recibe IGF-  
 1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el paciente  
 recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En  
 algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria  
 individual de GH a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde  
 que se despierta cada día.

15 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende  
 administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de  
 hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una  
 cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía  
 metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de GH normal, en el que el paciente recibe  
 IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que el  
 20 paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea.  
 En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria  
 individual de GH a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde  
 que se despierta cada día.

25 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende  
 administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de  
 hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una  
 cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía  
 metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de GH normal, y tiene niveles en sangre de  
 proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad al menos normales, en el que el paciente  
 30 recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y en el que  
 el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente  
 contemporánea. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la  
 administración diaria individual de GH a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de  
 aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

35 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende  
 administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de  
 hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una  
 cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía  
 metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de GH normal, y tiene un nivel en sangre de  
 IGF-1 que en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 y GH está por debajo,  
 40 habitualmente al menos aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2  
 desviaciones estándar por debajo, de niveles medios normales para una edad y sexo correspondientes, en el que el  
 paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual al día, y  
 en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente  
 contemporánea. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la  
 45 administración diaria individual de GH a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de  
 aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

50 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende  
 administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de  
 hormona del crecimiento endógena parcial una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una  
 cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía  
 metabólica en el paciente, en el que el paciente tiene un nivel en sangre de GH normal, tiene un nivel en sangre de  
 IGF-1 que en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1 y GH está por debajo,  
 55 habitualmente al menos aproximadamente 1 desviación estándar por debajo, pero no más de aproximadamente 2  
 desviaciones estándar por debajo, de niveles medios normales para una edad y sexo correspondientes, y tiene  
 niveles en sangre de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) de alta afinidad al menos normales, en  
 el que el paciente recibe IGF-1 en una administración individual al día y recibe GH en una administración individual  
 al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o  
 sustancialmente contemporánea. En algunas divulgaciones, el paciente recibe la administración diaria individual de  
 IGF-1 y la administración diaria individual de GH a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de  
 60 aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

En otra divulgación, la solicitud proporciona un método de tratamiento de un trastorno endocrino que comprende  
 administrar a un paciente adulto que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de



- 5 En otra divulgación, la solicitud proporciona cualquiera de los métodos descritos anteriormente para terapia con de combinación con GH e IGF-1 para mejorar una anomalía metabólica en un paciente que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, en el que el paciente se caracteriza además por haber tenido un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial durante la infancia.
- 10 En otra realización, la invención proporciona cualquiera de los usos descritos anteriormente para terapia de combinación con GH e IGF-1 para mejorar una anomalía metabólica en un paciente que padece un trastorno metabólico caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, en el que el paciente no tiene síndrome de insensibilidad a la hormona del crecimiento (GHIS) parcial.
- 15 En algunas realizaciones, el paciente recibe la administración individual de IGF-1 y la administración individual de GH mediante inyección en bolo subcutánea cada día. En algunas de estas realizaciones, el IGF-1 y la GH están en forma de un fármaco coformulado que se administra al paciente mediante una única inyección cada día. En otras realizaciones, el IGF-1 y la GH están en forma de fármacos formulados por separado que se administran al paciente mediante inyecciones separadas.
- 20 Además, la solicitud proporciona una modificación de cualquiera de los métodos descritos anteriormente de tratamiento de trastornos metabólicos en adultos en la que cualquiera que sea la administración de IGF-1 que se requiere en el método objeto se administra al paciente en una administración individual de una formulación de liberación inmediata de IGF-1, y cualquiera que sea la combinación de administración de IGF-1 y GH que se requiere en el método objeto (a) se administra al paciente en una administración individual de una coformulación de liberación inmediata de IGF-1 y GH, (b) se administra al paciente en una administración individual de una formulación de liberación inmediata de IGF-1 y en una administración individual de una formulación de liberación inmediata separada de GH, o (c) se administra al paciente en una administración individual de una formulación de liberación inmediata de IGF-1 y una formulación de liberación inmediata separada de GH que se mezclan antes de tal administración.
- 25 3. Trastornos endocrinos provocados por estrés fisiológico
- 30 La presente invención proporciona usos y composiciones para mejorar anomalías metabólicas en pacientes que padecen trastornos endocrinos que están provocados por estrés fisiológico y caracterizados por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial. Normalmente, los pacientes bien adecuados para las terapias de la invención incluyen pacientes que adquieren resistencia a hormona del crecimiento u otra alteración del eje IGF-1/GH en respuesta a un estrés fisiológico. El estrés fisiológico puede ser el estado patológico subyacente del paciente, tal como cáncer, infecciones, insuficiencia cardíaca congestiva, artritis reumatoide, fibrosis quística, enfermedad de Crohn, y similares, o la exposición del paciente a un estrés ambiental tal como estrés nutricional. Como consecuencia de tal estrés fisiológico, el paciente puede padecer una variedad de trastornos metabólicos y/o secuelas de tales trastornos metabólicos, incluyendo tensión arterial elevada, gasto cardíaco reducido, cardiopatía, enfermedad renal, enfermedad neurológica, rendimiento del ejercicio alterado, masa muscular reducida, anorexia, caquexia, densidad ósea reducida, osteopenia, osteoporosis, obesidad, y anomalías del metabolismo de hidratos de carbono y lípidos. Los usos de la invención proporcionan terapias para la sustitución de la función endocrina normal para mejorar la salud metabólica de estos pacientes y para prevenir o reducir las complicaciones médicas que experimentaría el paciente de lo contrario durante el periodo de disfunción endocrina y/o después del mismo.
- 35 En una divulgación, la solicitud proporciona un método que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno endocrino provocado por estrés fisiológico y caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el trastorno endocrino es caquexia. En otras divulgaciones, el trastorno de caquexia es una secuela de un cáncer subyacente en el paciente. En otras divulgaciones, el trastorno endocrino es anorexia. En otras divulgaciones, el trastorno endocrino es anorexia y osteopenia. En otras divulgaciones, el trastorno endocrino es anorexia y osteoporosis. En otras divulgaciones, el trastorno endocrino es anorexia en pacientes que están recuperando peso pero no han recuperado su peso. En otras divulgaciones, el trastorno endocrino es anorexia y osteopenia en pacientes que están recuperando peso pero no han recuperado su peso. En otras divulgaciones, el trastorno endocrino es anorexia y osteoporosis en pacientes que están recuperando peso pero no han recuperado su peso. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, la mejora en el metabolismo puede ser (i) una mejora en el metabolismo óseo, por ejemplo, una mejora en la densidad mineral ósea (DMO), (ii) una mejora en el balance de nitrógeno y/o (iii) un aumento en el peso corporal o la masa corporal magra. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, el trastorno anoréxico del paciente puede ser anorexia nerviosa. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, el paciente puede ser una mujer. Además, la invención proporciona una modificación de cualquiera de los métodos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día. Además, la invención proporciona una modificación de cualquiera de los métodos de tratamiento de osteopenia u osteoporosis descritos anteriormente en este párrafo, en la que el paciente recibe una cantidad de un agente antirresortivo, tal como estrógeno, que en combinación con la cantidad de IGF-1 administrada según el método es eficaz para mejorar el metabolismo óseo, por ejemplo, mejorar la densidad mineral
- 60



ósea (DMO), en el paciente.

5 En otra realización, la invención proporciona un uso que comprende administrar a un paciente que padece un trastorno endocrino provocado por estrés fisiológico y caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de  
 10 hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día y recibe la cantidad de GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el trastorno endocrino es caquexia. En otras realizaciones, el trastorno de caquexia es una secuela de un cáncer subyacente en  
 15 el paciente. En otras realizaciones, el trastorno endocrino es anorexia. En otras realizaciones, el trastorno endocrino es anorexia y osteopenia. En otras realizaciones, el trastorno endocrino es anorexia y osteoporosis. En otras realizaciones, el trastorno endocrino es anorexia que están recuperando peso pero no han recuperado su peso. En otras realizaciones, el trastorno endocrino es anorexia y osteopenia en pacientes que están recuperando peso pero no han recuperado su peso. En otras realizaciones, el trastorno endocrino es anorexia y osteoporosis en pacientes que están recuperando peso pero no han recuperado su peso. En cualquiera de las realizaciones anteriores, la mejora en el metabolismo puede ser (i) una mejora en el metabolismo óseo, por ejemplo, una mejora en densidad mineral ósea (DMO), (ii) una mejora en el balance de nitrógeno y/o (iii) un aumento en el peso corporal o la masa corporal magra. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno anoréxico del paciente puede ser anorexia nerviosa. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el paciente puede ser una mujer. Además, la invención proporciona una modificación de cualquiera de los métodos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de hormona del crecimiento a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día. Además, la invención proporciona una modificación de cualquiera de los métodos de tratamiento de osteopenia u osteoporosis descritos anteriormente en este párrafo, en la que el paciente recibe una cantidad de un agente antirresortivo, tal como estrógeno, que en combinación con las cantidades de IGF-1 y hormona del crecimiento administradas según el método es eficaz para mejorar el metabolismo óseo, por ejemplo, mejorar la densidad mineral ósea (DMO), en el paciente.

30 En otra divulgación, la solicitud proporciona un método que comprende administrar a un paciente que padece anorexia una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) que es eficaz para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente que padece anorexia está recuperando peso pero no ha recuperado su peso. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno anoréxico del paciente puede ser anorexia nerviosa. Además, la solicitud proporciona una modificación de cualquiera de los métodos descritos anteriormente en este párrafo, en la que la mejora en el metabolismo es una mejora en el metabolismo óseo y en la que el método comprende además administrar al paciente una cantidad de un agente antirresortivo, tal como estrógeno, que en combinación con la cantidad de IGF-1 administrada según el método es eficaz para mejorar el metabolismo óseo en el paciente. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, la mejora en el metabolismo puede ser (i) una mejora en el metabolismo óseo, por ejemplo, una mejora en densidad mineral ósea (DMO), (ii) una mejora en el balance de nitrógeno y/o (iii) un aumento en el peso corporal o la masa corporal magra. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, el paciente puede ser una mujer. Además, la solicitud proporciona una modificación de cualquiera de los métodos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

45 En otra realización, la invención proporciona un uso que comprende administrar a un paciente que padece anorexia una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar una anomalía metabólica en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día y recibe la cantidad de GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente que padece anorexia está recuperando peso pero no ha recuperado su peso. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno anoréxico del paciente puede ser anorexia nerviosa. Además, la invención proporciona una modificación de cualquiera de los usos descritos anteriormente en este párrafo, en la que la mejora en el metabolismo es una mejora en el metabolismo óseo y en la que el método comprende además administrar al paciente una cantidad de un agente antirresortivo, tal como estrógeno, que en combinación con las cantidades de IGF-1 y GH administradas según el método es eficaz para mejorar el metabolismo óseo en el paciente. En cualquiera de las realizaciones anteriores, la mejora en el metabolismo puede ser (i) una mejora en el metabolismo óseo, por ejemplo, una mejora en densidad mineral ósea (DMO), (ii) una mejora en el balance de nitrógeno y/o (iii) un aumento en el peso corporal o la masa corporal magra. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el paciente puede ser una mujer. Además, la invención proporciona una modificación de cualquiera de los usos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de hormona del crecimiento a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

En otra divulgación, la solicitud proporciona un método que comprende administrar a un paciente que padece

anorexia una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para prevenir, retrasar la aparición de, retrasar la progresión de, reducir el riesgo de desarrollo de, o reducir la carga de la enfermedad de, osteoporosis en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente que padece anorexia está recuperando peso pero no ha recuperado su peso. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, el trastorno anoréxico del paciente puede ser anorexia nerviosa. Además, la solicitud proporciona una modificación de cualquiera de los métodos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el método comprende además administrar al paciente una cantidad de un agente antirresortivo, tal como estrógeno, que en combinación con la cantidad de IGF-1 administrada según el método es eficaz para prevenir, retrasar la aparición de, retrasar la progresión de, reducir el riesgo de desarrollo de, o reducir la carga de la enfermedad de, osteoporosis en el paciente. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, el método puede prevenir, retrasar la aparición de, retrasar la progresión de, reducir el riesgo de desarrollo de, o reducir la carga de la enfermedad de, osteoporosis en el paciente mediante mejora de la densidad mineral ósea (DMO) del paciente. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, el paciente puede ser una mujer. Además, la solicitud proporciona una modificación de cualquiera de los métodos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

En otra realización, la invención proporciona un uso que comprende administrar a un paciente que padece anorexia una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para prevenir, retrasar la aparición de, retrasar la progresión de, reducir el riesgo de desarrollo de, o reducir la carga de la enfermedad de, osteoporosis en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día y recibe la cantidad de GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente que padece anorexia está recuperando peso pero no ha recuperado su peso. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno anoréxico del paciente puede ser anorexia nerviosa. Además, la invención contempla una modificación de cualquiera de los usos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el uso comprende además administrar al paciente una cantidad de un agente antirresortivo, tal como estrógeno, que en combinación con las cantidades de IGF-1 y GH administradas según el uso es eficaz para prevenir, retrasar la aparición de, retrasar la progresión de, reducir el riesgo de desarrollo de, o reducir la carga de la enfermedad de, osteoporosis en el paciente. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el uso puede prevenir, retrasar la aparición de, retrasar la progresión de, reducir el riesgo de desarrollo de, o reducir la carga de la enfermedad de, osteoporosis en el paciente mediante mejora de la densidad mineral ósea (DMO) del paciente. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el paciente puede ser una mujer. Además, la invención proporciona una modificación de cualquiera de los usos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de hormona del crecimiento a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

En otra divulgación, la solicitud proporciona un método que comprende administrar a un paciente que padece anorexia y osteopenia una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para prevenir, retrasar la aparición de, retrasar la progresión de, reducir el riesgo de desarrollo de, o reducir la carga de la enfermedad de, osteoporosis en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente que padece anorexia y osteopenia está recuperando peso pero no ha recuperado su peso. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, el trastorno anoréxico del paciente puede ser anorexia nerviosa. Además, la solicitud proporciona una modificación de cualquiera de los métodos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el método comprende además administrar al paciente una cantidad de un agente antirresortivo, tal como estrógeno, que en combinación con la cantidad de IGF-1 administrada según el método es eficaz para prevenir, retrasar la aparición de, retrasar la progresión de, reducir el riesgo de desarrollo de, o reducir la carga de la enfermedad de, osteoporosis en el paciente. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, el método puede prevenir, retrasar la aparición de, retrasar la progresión de, reducir el riesgo de desarrollo de, o reducir la carga de la enfermedad de, osteoporosis en el paciente mediante mejora de la densidad mineral ósea (DMO) del paciente. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, el paciente puede ser una mujer. Además, la solicitud proporciona una modificación de cualquiera de los métodos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

En otra realización, la invención proporciona un uso que comprende administrar a un paciente que padece anorexia y osteopenia una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para prevenir, retrasar la aparición de, retrasar la progresión de, reducir el riesgo de desarrollo de, o reducir la carga de la enfermedad de, osteoporosis en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día y recibe la cantidad de GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente que padece anorexia y osteopenia está recuperando peso pero no ha recuperado su peso. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno anoréxico del paciente puede ser anorexia nerviosa. Además, la invención proporciona una modificación de cualquiera de los usos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el uso

comprende además administrar al paciente una cantidad de un agente antirresortivo, tal como estrógeno, que en combinación con las cantidades de IGF-1 y GH administradas según el método es eficaz para prevenir, retrasar la aparición de, retrasar la progresión de, reducir el riesgo de desarrollo de, o reducir la carga de la enfermedad de, osteoporosis en el paciente. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el uso puede prevenir, retrasar la aparición de, retrasar la progresión de, reducir el riesgo de desarrollo de, o reducir la carga de la enfermedad de, osteoporosis en el paciente mediante mejora de la densidad mineral ósea (DMO) del paciente. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el paciente puede ser una mujer. Además, la invención proporciona una modificación de cualquiera de los usos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de hormona del crecimiento a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

En otra divulgación, la solicitud proporciona un método que comprende administrar a un paciente que padece anorexia y osteoporosis una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para retrasar la progresión o reducir la carga de la enfermedad de osteoporosis en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día. En algunas divulgaciones, el paciente que padece anorexia y osteoporosis está recuperando peso pero no ha recuperado su peso. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, el trastorno anoréxico del paciente puede ser anorexia nerviosa. Además, la solicitud proporciona una modificación de cualquiera de los métodos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el método comprende además administrar al paciente una cantidad de un agente antirresortivo, tal como estrógeno, que en combinación con la cantidad de IGF-1 administrada según el método es eficaz para retrasar la progresión o reducir la carga de la enfermedad de osteoporosis en el paciente. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, el método puede retrasar la progresión o reducir la carga de la enfermedad de osteoporosis en el paciente mediante mejora de la densidad mineral ósea (DMO) del paciente. En cualquiera de las divulgaciones anteriores, el paciente puede ser una mujer. Además, la solicitud proporciona una modificación de cualquiera de los métodos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

En otra realización, la invención proporciona un uso que comprende administrar a un paciente que padece anorexia y osteoporosis una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para retrasar la progresión o reducir la carga de la enfermedad de osteoporosis en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día y recibe la cantidad de GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. En algunas realizaciones, el paciente que padece anorexia y osteoporosis está recuperando peso pero no ha recuperado su peso. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno anoréxico del paciente puede ser anorexia nerviosa. Además, la invención proporciona una modificación de cualquiera de los usos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el uso comprende además administrar al paciente una cantidad de un agente antirresortivo, tal como estrógeno, que en combinación con las cantidades de IGF-1 y GH administradas según el método es eficaz para retrasar la progresión o reducir la carga de la enfermedad de osteoporosis en el paciente. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el uso puede retrasar la progresión o reducir la carga de la enfermedad de osteoporosis en el paciente mediante mejora de la densidad mineral ósea (DMO) del paciente. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el paciente puede ser una mujer. Además, la invención proporciona una modificación de cualquiera de los usos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de hormona del crecimiento a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

En otra divulgación, la solicitud proporciona un método que comprende administrar a un paciente que padece caquexia una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) eficaz para mejorar el balance de nitrógeno en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día. Además, la solicitud proporciona una modificación de cualquiera de los métodos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

En otra realización, la invención proporciona un uso que comprende administrar a un paciente que padece caquexia una cantidad de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y una cantidad de hormona del crecimiento (GH) que son eficaces en terapia de combinación para mejorar el balance de nitrógeno o aumentar el peso corporal o la masa corporal magra en el paciente, en el que el paciente recibe la cantidad de IGF-1 en una administración individual al día y recibe la cantidad de GH en una administración individual al día, y en el que el paciente recibe las administraciones de IGF-1 y GH de manera contemporánea o sustancialmente contemporánea. Además, la invención proporciona una modificación de cualquiera de los usos descritos anteriormente en este párrafo, en la que el paciente recibe la administración diaria individual de IGF-1 y la administración diaria individual de hormona del crecimiento a o aproximadamente a la hora del desayuno o en el plazo de aproximadamente dos horas desde que se despierta cada día.

Además, la invención proporciona una modificación de cualquiera de los usos o métodos descritos anteriormente de tratamiento de pacientes que padecen anorexia, caquexia u otros trastornos endocrinos provocados por estrés fisiológico y caracterizados por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, en la que

cualquiera que sea la administración de IGF-1 que se requiere en el método objeto se administra al paciente en una administración individual de una formulación de liberación inmediata de IGF-1, y cualquiera que sea la combinación de administración de IGF-1 y GH que se requiere en el método objeto (a) se administra al paciente en una administración individual de una coformulación de liberación inmediata de IGF-1 y GH, (b) se administra al paciente en una administración individual de una formulación de liberación inmediata separada de GH, o (c) se administra al paciente en una administración individual de una formulación de liberación inmediata de IGF-1 y una formulación de liberación inmediata separada de GH que se mezclan antes de tal administración.

Se apreciará que cualquiera de los usos y métodos de la presente invención y solicitud que requieren la administración de estrógeno pueden modificarse para emplear otro agente de inhibición de la resorción ósea en lugar de, o además de, la terapia con estrógeno especificada en el método objeto. Además, tales usos y métodos pueden ponerse en práctica coadministrando, o bien simultáneamente o bien secuencialmente con el/los fármaco(s) anabólico(s) especificado(s) en el método objeto (administración de IGF-1 o combinación de administración de IGF-1 y GH), un agente de inhibición de la resorción ósea. El agente de inhibición de la resorción ósea puede ser un bisfosfonato, estrógeno, un modulador selectivo de receptor de estrógenos, un modulador selectivo de receptor de andrógenos, calcitonina, un análogo de vitamina D, o una sal de calcio. El agente de inhibición de la resorción ósea también puede ser alendronato, risedronato, etidronato, pamidronato, tiludronato, ácido zoledrónico, raloxifeno, tamoxifeno, droloxifeno, toremifeno, idoxifeno, levormeloxifeno, o estrógenos conjugados. En una realización y divulgación, el paciente recibe administración intermitente del/de los fármaco(s) anabólico(s) durante un periodo de tiempo de tres meses, seguido por un periodo de tratamiento de tres meses con un agente de inhibición de la resorción ósea. Un experto en la técnica reconocerá que el régimen de tratamiento secuencial puede comenzar con un periodo de tratamiento con un agente de inhibición de la resorción ósea seguido por un periodo de tratamiento con el/los fármaco(s) anabólico(s), que la duración de los periodos de tratamiento secuenciales puede modificarse (por ejemplo, 1-18 meses), y que el/los fármaco(s) anabólico(s) puede(n) administrarse de manera concurrente con el agente de inhibición de la resorción ósea (por ejemplo, periodo de tratamiento secuencial del/de los fármaco(s) anabólico(s) y un agente de inhibición de la resorción ósea seguido por un periodo de tratamiento de un agente de inhibición de la resorción ósea solo o fármaco(s) anabólico(s) solo(s)). Los periodos de tratamiento secuenciales (por ejemplo, tres meses del/de los fármaco(s) anabólico(s) seguido por tres meses del agente de inhibición de la resorción ósea) pueden repetirse hasta que se restaure la DMO del paciente (por ejemplo, una puntuación T < -2,0 o -2,5 por debajo de la media).

En una realización preferida, cualquiera de los métodos descritos anteriormente que especifican la administración de un agente antirresortivo se modifica para usar un fármaco antirresortivo disponible comercialmente seleccionado del grupo de estrógenos, tales como estrógenos conjugados (Premarin<sup>TM</sup>); moduladores selectivos de receptor de estrógenos (SERM), tales como raloxifeno (Evista<sup>TM</sup>); calcitonina (Miacalcin<sup>TM</sup>); y bisfosfonatos, tales como alendronato (Fosamax<sup>TM</sup>), risedronato (Actonel<sup>TM</sup>), etidronato (Didronel<sup>TM</sup>), pamidronato (Aredia<sup>TM</sup>), tiludronato (Skelid<sup>TM</sup>), y ácido zoledrónico (Zometa<sup>TM</sup>).

#### Administración de IGF-1

La presente solicitud da a conocer métodos y composiciones para aumentar la altura y las tasas de crecimiento y mejorar el metabolismo de pacientes con IGF-1 mediante la administración a los pacientes de una cantidad eficaz de IGF-1. Además, la presente solicitud da a conocer métodos y composiciones para mejorar el metabolismo en pacientes que padecen anorexia, caquexia u otros trastornos endocrinos provocados por estrés fisiológico y caracterizados por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial, mediante la administración a los pacientes de una cantidad eficaz de IGF-1. En algunas divulgaciones, se usa IGF-1 humano nativo. En otras realizaciones, se usan variantes de IGF-1.

Son adecuadas para su uso en los usos y métodos objeto variantes de IGF-1. Pueden diseñarse variantes de IGF-1 que conservan una unión eficaz al receptor de IGF tipo I, aunque tendría una unión reducida a proteínas transportadoras séricas, por ejemplo las IGFBP. En un aspecto, el diseño de estas variantes se basa en la observación de que la insulina no se une a proteínas transportadoras séricas. Véase la patente estadounidense n.º 4.876.242, expedida el 24 de octubre de 1989. La evidencia de análogos bicatenarios similares a insulina, sintéticos sugiere que los aminoácidos de IGF-1 responsables de la unión a proteínas transportadoras están en la región B de IGF-1. Por tanto puede modificarse un gen sintético para IGF-1 humano para que codifique para una variante de IGF-1 en la que los primeros 16 aminoácidos de hIGF-1 se sustituyen por los primeros 17 aminoácidos de la cadena B de la insulina humana. El gen sintético se coloca entonces en un sistema de expresión de ADN recombinante de levadura y el análogo peptídico que se produce por las células de levadura modificadas se extrae de las mismas y se purifica. Se han llevado a cabo modificaciones adicionales de la molécula de IGF-1 que han conducido a análogos adicionales, todos los cuales tienen una unión sustancial al receptor de tipo I de IGF-1 y unión reducida a proteínas transportadoras séricas.

Otras variantes y análogos de IGF-1 bien conocidos en la técnica también son adecuados para su uso en los usos y métodos objeto. Tales variantes incluyen, por ejemplo, la variante que tiene los residuos 1-69 del IGF-1 auténtico, descrito adicionalmente en el documento WO 96/33216, y los superagonistas de IGF-1 bicatenarios que son derivados del IGF-1 monocatenario que se produce de manera natural que tienen un dominio C abreviado, descrito

adicionalmente en el documento EP 742.228. Los análogos de IGF-1 son de la fórmula: BC<sup>n</sup>A en la que B es el dominio B de IGF-1 o un análogo funcional del mismo, C es el dominio C de IGF-1 o un análogo funcional del mismo, n es el número de aminoácidos en el dominio C y es de desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 12 aminoácidos, incluyendo de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 aminoácidos, y A es el dominio A de IGF-1 o un análogo funcional del mismo.

También son adecuados para su uso en los usos y métodos objeto mutantes funcionales de IGF-1 que se conocen bien en la técnica. Tales mutantes funcionales incluyen los descritos en Cascieri *et al.* (1988, *Biochemistry* 27:3229-3233), que dan a conocer cuatro mutantes de IGF-1, tres de los cuales tienen afinidad reducida por el receptor de IGF tipo I. Estos mutantes son: (Phe<sup>23</sup>, Phe<sup>24</sup>, Tyr<sup>25</sup>)IGF-1 (que es equipotente a IGF-1 humano en su afinidad por IGF tipos 1 y 2 y receptores de insulina), (Leu<sup>24</sup>)IGF-1 y (Ser<sup>24</sup>)IGF-1 (que tienen una menor afinidad que IGF-1 por el receptor de IGF tipo I placentario humano, el receptor placentario de insulina y el receptor de IGF tipo I de células de rata y ratón), y desoctapéptido (Leu<sup>24</sup>)IGF-1 (en el que la pérdida de aromaticidad en la posición 24 se combina con la delección de la región D carboxilo-terminal de hIGF-1, que tiene menor afinidad que (Leu<sup>24</sup>)IGF-1 por el receptor tipo I y mayor afinidad por el receptor de insulina). Estos cuatro mutantes tienen afinidades normales para proteínas de unión séricas humanas.

Los también adecuados para su uso con los usos y métodos objeto también incluyen análogos estructurales de IGF-1 bien conocidos en la técnica. Tales análogos estructurales incluyen los descritos en Bayne *et al.* (1988, *J Biol Chem* 264:11004-11008), que dan a conocer tres análogos estructurales de IGF-1: (1-62)IGF-1, que carece de la región D de 8 aminoácidos carboxilo-terminal de IGF-1; (1-273Gly<sup>4</sup>,38-70)IGF-1, en el que los residuos 28-37 de la región C de IGF-1 se sustituyen por un puente de glicina de cuatro residuos; e (1-27,Gly<sup>4</sup>,38-62)IGF-1; con una sustitución de glicina en la región C y una delección en la región D. Peterkofsky *et al.* (1991, *Endocrinology*, 128: 1769-1779) dan a conocer datos usando el mutante de Gly<sup>4</sup> de Bayne *et al.*, citado anteriormente. La patente estadounidense n.º 5.714.460 se refiere al uso de IGF-1 o un compuesto que aumenta la concentración activa de IGF-1 para tratar daño neural.

Otros análogos estructurales incluyen los descritos en Cascieri *et al.* (1989, *J Biol Chem*, 264: 2199-2202) que dan a conocer tres análogos de IGF-1 en los que se sustituyen residuos específicos en la región A de IGF-1 por los residuos correspondientes en la cadena A de insulina. Los análogos son: (He<sup>41</sup>, Glu<sup>45</sup>, Gln<sup>46</sup>, Thr<sup>49</sup>, Ser<sup>50</sup>, He<sup>51</sup>, Ser<sup>53</sup>, Tyr<sup>55</sup>, Gln<sup>56</sup>)IGF-1, un mutante de cadena A en el que se cambia el residuo 41 de treonina a isoleucina y se sustituyen los residuos 42-56 de la región A; (Thr<sup>49</sup>,Ser<sup>50</sup>,Ile<sup>51</sup>)IGF-1; y (Tyr<sup>55</sup>, Gln<sup>56</sup>)IGF-1.

Terapia de combinación

En otro aspecto, los regímenes de combinación de IGF-1 y GH de la invención pueden modificarse para que incluyan el uso de agentes de fomento del crecimiento adicionales. Los agentes de fomento del crecimiento adicionales adecuados para su uso junto con los usos de combinación de IGF-1 y GH de la invención incluyen agentes que aumentan los niveles de IGF-1 total en la sangre o potencian el efecto del IGF-1. En una realización, estos reactivos adicionales generalmente permiten que se libere un exceso de IGF-1 en sangre con respecto a la cantidad de IGFBP en sangre o del IGF-1, desde las IGFBP, e incluyen agentes de fomento del crecimiento.

Los agentes de fomento del crecimiento para este fin incluyen, pero no se limitan a, secretagogos de GH que fomentan la liberación de GH endógena en mamíferos para aumentar las concentraciones del IGF en la sangre. Los ejemplos incluyen TRH, dietilestilbestrol, teofilina, encefalinas, prostaglandinas de la serie E, péptidos de la familia de VIP-secretina-glucagón-GRP, y otros secretagogos de GH tales como GHRP-6, GHRP-1 tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4.411.890, y lactamas benzocondensadas tales como las dadas a conocer en la patente estadounidense n.º 5.206.235. Véase también, por ejemplo, el documento WO 96/15148 publicado el 23 de mayo de 1996. Otros agentes de fomento del crecimiento incluyen GHRP, GHRH, GH y sus análogos. Por ejemplo, se describen GHRP en los documentos WO 95/17422 y WO 95/17423 publicados ambos el 29 de junio de 1995; Bowers, J, 1993, *Pediatr Endocrinol*, 6:21-31; y Schoen *et al.*, 1993, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 28: 177-186. Se describen GHRH y sus análogos, por ejemplo, en el documento WO 96/37514 publicado el 28 de noviembre de 1996.

El agente puede coadministrarse de manera secuencial o simultánea con la coadministración de IGF-1 y GH proporcionada en el uso de la invención, y puede administrarse en la misma dosis, una mayor o menor que si se usara solo dependiendo de factores tales como, por ejemplo, el tipo de reactivo usado, el fin para el que están usándose el reactivo y el compuesto, y consideraciones clínicas. Además, también se considera que otros medios de manipulación del estado de IGF, tales como regímenes de dieta o ejercicio, son tratamientos de combinación como parte de esta invención.

En otra realización, IGF-1 se administra de manera apropiada junto con una cualquiera o más de sus proteínas de unión, por ejemplo, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5 o IGFBP-6. Sin querer limitarse por un mecanismo, la coadministración de IGF-1 y una IGFBP puede proporcionar una mayor respuesta que IGF-1 solo al aumentar la semivida de IGF-1.

Una proteína de unión adecuada para su uso es IGFBP-3, que se describe en la patente estadounidense n.º

5.258.287 y por Martin y Baxter, 1986, J Biol Chem, 261: 8754-8760. Esta proteína IGFBP-3 glicosilada es un componente estable en medio ácido de aproximadamente 53 Kd sobre un gel de SDS-PAGE no reductor de un complejo de glicoproteína de 125-150 Kd encontrado en plasma humano que porta la mayor parte de los IGF endógenos y está regulado también por GH.

- 5 La administración de la proteína de unión a IGF con IGF-1 puede lograrse mediante el método descrito en la patente estadounidense n.º 5.187.151. Brevemente, el IGF-1 e IGFBP se administran en cantidades eficaces mediante inyección en bolo subcutánea en una razón molar de desde aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 3:1, incluyendo de aproximadamente 0,75:1 a aproximadamente 2:1, tal como aproximadamente 1:1.

#### Terapia antirresortiva

- 10 Siempre que los usos y métodos descritos anteriormente exijan la administración de agentes antirresortivos, el profesional puede usar cualquier producto farmacéutico disponible comercialmente adecuado para la inhibición de la resorción ósea, incluyendo estrógenos conjugados, tales como Premarin™, moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM), tales como raloxifeno (Evista™), calcitonina (Miacalcin™), y bisfosfonatos, tales como alendronato (Fosamax™), risedronato (Actonel™), etidronato (Didronel™), pamidronato (Aredia™), tiludronato (Skelid™) y ácido zoledrónico (Zometa™), según la(s) dosificación/dosificaciones, vía(s) de administración, protocolo(s) y régimen/regímenes especificado(s) en el prospecto del producto.

#### Sujetos adecuados para el tratamiento

- 20 Los sujetos adecuados para el tratamiento con los usos dados a conocer en el presente documento incluyen sujetos que padecen un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de hormona del crecimiento endógena parcial. En general, la población de pacientes con el trastorno del crecimiento tiene, por ejemplo, las siguientes características: 1) una altura al menos aproximadamente 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media normal para la edad y el sexo correspondientes, y 2) un nivel en sangre de IGFBP-3 que está por debajo, pero no más de 2 DE por debajo, de los niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes del sujeto.
- 25 En una realización, la presente invención abarca usos para tratar niños con IGFD que no tienen un nivel en sangre de proteína de unión a hormona del crecimiento de alta afinidad que está al menos 2 DE por debajo de los niveles medios normales, y no tienen síndrome de Laron. En otra realización, la presente invención abarca usos para tratar niños con IGFD que no tienen un nivel en sangre de proteína de unión a hormona del crecimiento de alta afinidad que está al menos 2 DE por debajo de los niveles medios normales, y no tienen síndrome de insensibilidad a la hormona del crecimiento parcial (GHIS parcial).
- 30 En una realización, la presente invención abarca usos para tratar niños con IGFD que tienen un nivel en sangre medio o máximo estimulado de hormona del crecimiento que está al menos dentro del intervalo normal.

- En determinadas realizaciones, el sujeto que padece IGFD tiene una altura, por ejemplo, de al menos aproximadamente 2,0 DE por debajo de la media normal para una edad y sexo correspondientes, al menos aproximadamente 2,5 DE por debajo de la media normal para una edad y sexo correspondientes (es decir, -2,5 DE) o al menos aproximadamente 3,0 DE por debajo de la media normal para una edad y sexo correspondientes, habitualmente al menos aproximada y habitualmente entre aproximadamente 2,0 DE y aproximadamente 3,0 DE por debajo de la media normal para una edad y sexo correspondientes, entre aproximadamente 2,5 DE y aproximadamente 3,0 DE por debajo de la media normal para una edad y sexo correspondientes, o al menos aproximadamente 3,0 DE por debajo de la media normal para una edad y sexo correspondientes. En determinadas realizaciones, el sujeto que padece IGFD tiene un nivel en sangre de IGF-1 al menos 1 DE por debajo del intervalo normal para su edad y sexo correspondientes. Los sujetos deficientes en IGF-1 pueden tener niveles en sangre de IGF-1 que están, por ejemplo, al menos aproximadamente 2,0 DE por debajo de los niveles medios normales para una edad y sexo correspondientes, al menos aproximadamente 3,0 DE por debajo de los niveles medios normales para una edad y sexo correspondientes, habitualmente desde aproximadamente 2,0 DE hasta aproximadamente 3,0 DE por debajo de los niveles medios normales para la edad y el sexo correspondientes. Un paciente con IGFD también puede tener niveles en sangre de proteína de unión a hormona del crecimiento de alta afinidad menores que la media normal, pero de no más de 2 DE por debajo de la media normal. En determinadas realizaciones, el nivel en sangre de proteína de unión a hormona del crecimiento de alta afinidad está entre los niveles medios normales y -0,5 DE por debajo de los niveles medios normales, entre los niveles medios normales y 0,5 DE por debajo de los niveles medios normales, entre 0,5 DE y 1,0 DE por debajo de los niveles medios normales, entre 1,0 DE y 1,5 DE por debajo de los niveles medios normales o entre 1,5 DE y 2,0 DE por debajo de los niveles medios normales.

- Los pacientes con baja talla que se beneficiarán del aumento de los niveles de IGF-1 pueden identificarse usando métodos de rutina conocidos en la técnica. Los niveles de IGF-1 pueden detectarse en sangre. Una anomalía genética asociada con IGF-1 puede detectarse usando ensayos genéticos convencionales. Un marcador para un déficit de IGF-1 local (tal como los niveles de IGFBP-I) puede detectarse usando ensayos de rutina.

Puede realizarse la medición de los niveles de IGF en un líquido biológico tal como un líquido corporal o sangre mediante cualquier medio, incluyendo RIA y ELISA. Por ejemplo, puede determinarse IGF-1 total en la sangre

mediante radioinmunoensayos disponibles comercialmente (Medgenix Diagnostics, Bruselas, Bélgica; kit para RIA de IGF-1, Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA) especialmente tras la extracción de la muestra de sangre usando etanol-ácido para eliminar las proteínas de unión que interfieren en la detección del IGF-1 al competir con el anticuerpo anti-IGF-1. IGFBP puede medirse usando ensayos inmunoradiométricos (IRMA) disponibles comercialmente para medir IGFBP-1 e IGFBP-3 (Diagnostic System Laboratories Inc., Webster, TX).

Otro método implica medir el nivel de IGF "libre" o activo en sangre. Por ejemplo, se describe un método en la patente estadounidense n.º 5.198.340. Se describe un método adicional en la patente estadounidense n.º 6.251.865, expedida el 26 de junio de 2001, para detectar IGF endógeno o exógeno unido a una proteína de unión a IGF o la cantidad de un compuesto que se une a una proteína de unión a IGF y no se une a un receptor de IGF humano unido a una proteína de unión a IGF o detectar el nivel de IGF no unido en un líquido biológico. Este método comprende: (a) poner en contacto el líquido con 1) un medio para detectar el compuesto que es específico para el compuesto (tal como un primer anticuerpo específico para epítomos en el compuesto) unido a un portador en fase sólida, de manera que en presencia del compuesto los sitios de unión a IGF siguen estando disponibles en el compuesto para la unión a la proteína de unión a IGF, formando de ese modo un complejo entre el medio y la proteína de unión a IGF; y 2) el compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para saturar todos los sitios de unión a IGF disponibles en la proteína de unión a IGF, formando de ese modo un complejo saturado; (b) poner en contacto el complejo saturado con un segundo medio marcado de manera detectable que es específico para la proteína de unión a IGF (tal como un segundo anticuerpo específico para epítomos en la IGFBP) que están disponibles para la unión cuando el compuesto está unido a la proteína de unión a IGF; y (c) analizar cuantitativamente la cantidad del medio marcado unido como medida de la IGFBP en el líquido biológico, y por tanto como medida de la cantidad de compuesto unido y proteína de unión a IGF, IGF unido y proteína de unión a IGF, o IGF activo presente en el líquido.

Las patentes estadounidenses n.ºs 5.593.844 y 5.210.017 dan a conocer un método de ensayo de proteína de unión inmunofuncional mediada por ligando que puede usarse para cuantificar la cantidad de IGFBP en una muestra líquida mediante el uso de anticuerpos, cuando tiene lugar la formación de complejo entre una de estas proteínas de unión y el ligando que se une a la misma.

La técnica cuantitativa mencionada anteriormente que usa anticuerpos, denominado el método inmunofuncional mediado por ligando (LIFA), se describe para determinar la cantidad de IGFBP mediante el contacto con IGF en la patente estadounidense n.º 5.593.844.

### Medición de la masa ósea

Están disponibles en la actualidad varias técnicas no invasivas para estimar la densidad o masa esquelética. Éstas incluyen absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), absorciometría de rayos X de energía simple (SXA), tomografía computarizada cuantitativa (TC) y ecografía.

DXA es una técnica de rayos X altamente precisa que se ha convertido en la convencional para medir la densidad ósea en la mayor parte de los centros. Aunque puede usarse para mediciones de cualquier sitio esquelético, habitualmente se realizan determinaciones clínicas de la cadera y la columna lumbar. También se han desarrollado máquinas de DXA portátiles que miden el talón (calcáneo), el antebrazo (cúbito y radio) o los dedos (falanges), y también puede usarse DXA para medir la composición corporal. En la técnica de DXA, se usan dos energías de rayos X para estimar el área de tejido mineralizado, y el contenido mineral se divide entre el área, lo que corrige parcialmente el tamaño corporal. Sin embargo, esta corrección sólo es parcial puesto que DXA es una técnica de exploración bidimensional y no puede estimar las profundidades o la longitud posteroanterior del hueso. Por tanto, las personas pequeñas tienden a tener una densidad mineral ósea (DMO) menor de la promedio. Técnicas de DXA más nuevas que miden la DMO como información están actualmente en evaluación. Los espolones óseos, que son frecuentes en osteoartritis, tienden a aumentar falsamente la densidad ósea de la columna vertebral. Debido a que la instrumentación para DXA se proporciona por varios fabricantes diferentes, la salida varía en términos absolutos. Por consiguiente, se ha convertido en práctica convencional relacionar los resultados con valores "normales" usando puntuaciones T, que comparan resultados individuales con los de una población normal de adultos jóvenes que se hace coincidir en cuanto a raza y sexo. Alternativamente, las puntuaciones Z comparan resultados individuales con los de una población de edad coincidente que se hace coincidir también en cuanto a raza y sexo. Por tanto, una mujer de 60 años de edad con una puntuación Z de -1 (1 DE por debajo de la media para la edad) podría tener una puntuación T de -2,5 (2,5 DE por debajo de la media para un grupo control joven).

Se usa TC principalmente para medir la columna vertebral, y se usa TC periférica para medir hueso en el antebrazo o la tibia. Está en marcha investigación sobre el uso de TC para la medición de la cadera. TC tiene la ventaja añadida de estudiar la densidad ósea en subtipos de hueso, por ejemplo, trabecular frente a cortical. Los resultados obtenidos a partir de TC son diferentes de todos los demás disponibles actualmente puesto que esta técnica analiza específicamente hueso trabecular y puede proporcionar una verdadera medición de la densidad (masa de hueso por volumen unitario). Sin embargo, TC sigue siendo cara, implica mayor exposición a radiación y es menos reproducible.

Se usa la ecografía para medir la masa ósea calculando la atenuación de la señal a medida que pasa a través del

hueso o la velocidad con la que atraviesa el hueso. No está claro si la ecografía permite evaluar la calidad del hueso, pero esto puede ser una ventaja de la técnica. Debido a su movilidad y coste relativamente bajo, la ecografía es apropiada para su uso como procedimiento de examen.

5 Todas estas técnicas para medir la DMO han sido aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. basándose en su capacidad para predecir el riesgo de fractura. La cadera es el sitio preferido de medición en la mayor parte de los individuos, puesto que se evalúa directamente la masa ósea en un sitio de fractura importante. Cuando se realizan mediciones de cadera mediante DXA, la columna vertebral puede medirse al mismo tiempo. En individuos más jóvenes, tales como mujeres perimenopáusicas, las mediciones de la columna vertebral pueden ser el indicador más sensible de pérdida ósea.

10 Medición del balance de nitrógeno

Puede utilizarse cualquier método de cálculo o estimación del balance de nitrógeno de un paciente para el diagnóstico del paciente o la evaluación de los desenlaces del paciente en relación con los presentes métodos de tratamiento de trastornos endocrinos. Puede usarse la monitorización de la excreción de nitrógeno en orina para estimar el balance de nitrógeno tal como se describe en la patente estadounidense n.º 5.348.979. Puede 15 cuantificarse el nitrógeno en orina mediante el método de Kjeldahl, por ejemplo, tal como se describe en "Guide to Kjeldahl Nitrogen Determination Methods and Apparatus" publicado en 1998 por Labconco Corporation, 8811 Prospect Avenue, Kansas City, MO 64132-2696.

Medición del peso corporal o la masa corporal magra

20 Puede utilizarse cualquier método de cálculo o estimación del peso corporal o la masa corporal magra de un paciente, incluyendo estimaciones de la masa corporal magra y la masa corporal grasa, para el diagnóstico del paciente o la evaluación de los desenlaces del paciente en relación con los presentes métodos de tratamiento de trastornos endocrinos.

Dosificación y calendario de administración

25 La selección de la dosis terapéuticamente eficaz puede determinarse (por ejemplo, mediante ensayos clínicos) por un experto en la técnica, tal como un médico clínico o doctor, basándose en la consideración de varios factores que conocerá un experto habitual en la técnica. Tales factores incluyen, por ejemplo, la forma particular de IGF-1 y los parámetros farmacocinéticos del compuesto tales como biodisponibilidad, metabolismo, semivida, y similares, que se establecen durante los procedimientos de desarrollo empleados normalmente en la obtención de la aprobación reguladora de un compuesto farmacéutico. Los factores adicionales al considerar la dosis incluyen la enfermedad o 30 el estado que va a tratarse, el beneficio que va a lograrse en un sujeto, la masa corporal del sujeto, el estado inmunitario del sujeto, la vía de administración, si la administración del compuesto o el agente terapéutico en combinación es en una sola dosis o en dosis múltiples, medicamentos concomitantes y otros factores que el experto en la técnica sabe que afectan a la eficacia de agentes farmacéuticos administrados.

35 La identificación y el tratamiento de IGFD como nuevo estado tienen paralelismos directos con la identificación y el tratamiento de GHD. Se ha indicado por otros (Drake *et al*, 2001, *Endocrine Reviews* 22: 425-450) que sólo la llegada de las técnicas modernas de obtención de imágenes neurorradiológicas en 1989 permitió que se estableciera el diagnóstico de deficiencia de GH en adultos con certeza. Fue esta identificación de pacientes con hipofisis pequeñas o dañadas y bajos niveles de IGF-1 y bajos niveles GH lo que ayudó enormemente en el establecimiento de un diagnóstico de GHD de adulto. Por tanto, también ha sido sólo de manera relativamente reciente cuando se reconoció que existe un síndrome clínico característico asociado con el fallo de la secreción espontánea de GH y se ha establecido que el uso de GH recombinante revierte muchas de sus características.

40 En cuanto a cómo tratar con IGF-1, resulta instructivo considerar los métodos mediante los que se pone en práctica una terapia de sustitución de GH. En adultos no existe ningún marcador biológico de la acción de GH que sea el equivalente a la altura o el crecimiento en un niño. Por tanto, es difícil valorar la eficacia de la sustitución de GH en adultos. La evaluación de la sustitución de GH óptima se ve dificultada por la aparición de efectos secundarios si se administran dosis demasiado altas. Por tanto, el tratamiento con GH se comienza a dosis bajas, aumentándose luego las dosis hasta la dosis que es la dosis de mantenimiento final. Además resulta muy instructivo que la dosificación de GH apropiada en adultos se determina del mejor modo mediante la medición de los niveles en sangre de IGF-1, de modo que se eviten niveles de IGF-1 superiores a los fisiológicos.

50 Además el uso de antagonistas de la hormona del crecimiento también ha resultado muy instructivo. En estados de exceso de GH (tales como acromegalia) el objetivo actual del tratamiento con antagonistas de la hormona del crecimiento es reducir los niveles de IGF-1 al intervalo normal. La medición de niveles en sangre de IGF-1 se ha caracterizado como indicador sensible y específico para la presencia de acromegalia y la persistencia de la enfermedad tras la terapia (Freda, 2003, *GH and IGF Research* 13:171-184).

55 Existen en la actualidad datos normativos sobre los niveles en sangre de IGF-1 que se han medido en muchos miles de pacientes de modo que se han establecido puntuaciones de desviación estándar de IGF-1 (PDE de IGF-1) (Juul, *GH and IGF Research* 13, 113-170, 2003). Igual que en niños, estos datos normativos están ajustados para la edad



y el sexo para establecer el intervalo normativo para un sujeto a una edad y un sexo dados.

Es claramente un argumento paralelo que la terapia de sustitución en adultos (y en niños) apropiada es establecer dosis de IGF-1 que eleven los niveles de IGF-1 al intervalo normal ajustado para la edad. Ha habido muchos trabajos recientes para establecer el intervalo normal de niveles de IGF-1 en niños y adultos (Juul, GH and IGF Research 13, 113-170, 2003).

En algunas realizaciones, la cantidad farmacéuticamente eficaz total de IGF-1 administrada por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , incluyendo de aproximadamente 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , tal como, de aproximadamente 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , de peso corporal del sujeto, aunque, esto estará sujeto a una gran cantidad de criterios terapéuticos. Las dosis preferidas para adultos están en el intervalo de aproximadamente 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  a aproximadamente 160  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . Otras dosis de interés para adultos están en el intervalo de aproximadamente 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  a aproximadamente 180  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . En algunas realizaciones de particular interés, se administran de 20 a 240  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  de IGF-1 al sujeto. El IGF-1 puede administrarse mediante cualquier medio adecuado para el suministro de una administración individual de fármaco al día, incluyendo inyecciones. En determinadas realizaciones, el IGF-1 se administra una vez al día mediante inyección en bolo subcutánea. Si se usa una formulación de liberación lenta, normalmente la dosificación usada (calculada con una base diaria) será menor, hasta la mitad de las descritas anteriormente.

La presente invención proporciona además métodos para aumentar la tasa de crecimiento usando una composición farmacéutica de IGF-1 y un portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen composiciones farmacéuticas no tóxicas y esencialmente inertes químicamente que no interfieren con la eficacia de la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, soluciones salinas, disoluciones de glicerol, etanol, cloruro de N-(1-(2,3-dioleiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), dioleilfosfotidiletanolamina (DOPE) y liposomas. Tales composiciones farmacéuticas deben contener una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, junto con una cantidad adecuada de portador de modo que se proporcione la forma para la administración apropiada al sujeto. La formulación debe adecuarse al modo de administración. Por ejemplo, la administración oral requiere recubrimientos entéricos para proteger los compuestos de la invención frente a la degradación dentro del tracto gastrointestinal. En otro ejemplo, los compuestos de la invención pueden administrarse en una formulación liposomal, particularmente para ácidos nucleicos, para blindar los compuestos frente a enzimas degradativas, facilitar el transporte en el sistema circulatorio y efectuar el suministro a través de membranas celulares a sitios intracelulares.

En otra realización, una composición farmacéutica comprende una proteína IGF-1, y/o uno o más agentes terapéuticos; y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, una composición farmacéutica, que comprende una proteína IGF-1, con o sin otros agentes terapéuticos; y un portador farmacéuticamente aceptable, está a una dosis eficaz.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse como formas neutras o de sal. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con grupos amino libres tales como los derivados de los ácidos clorhídrico, fosfórico, acético, oxálico, tartárico, etc., y las formadas con grupos carboxilo libres tales como los derivados de hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio, férrico, isopropilamina, trietilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaína, etc.

En algunas realizaciones, la composición se formula según procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para inyección subcutánea o administración intravenosa a seres humanos. Normalmente, las composiciones farmacéuticas para inyección subcutánea o administración intravenosa son disoluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, la composición también puede incluir un agente de solubilización y un anestésico local tal como lidocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. Generalmente, los componentes se suministran o bien por separado o bien mezclados entre sí en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como polvo liofilizado seco o concentrado libre de agua en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla o un sobre que indica la cantidad de principio activo. Cuando la composición va a administrarse mediante infusión, puede dispensarse con una botella de infusión, bolsa, u otro recipiente aceptable, que contiene agua de calidad farmacéutica estéril, solución salina u otros diluyentes aceptables. Cuando la composición se administra mediante inyección, puede proporcionarse una ampolla de solución salina o agua para inyección estéril de modo que los componentes puedan mezclarse antes de la administración.

En determinadas realizaciones, la formulación para IGF-1 es la descrita en la patente estadounidense n.º 5.681.814. Este formulación es tal como sigue: de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg/ml de IGF-1, de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg/ml de un osmolito, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg/ml de al menos un estabilizador y un tampón (tal como un tampón de sal de ácido acético, o acetato de sodio) en una cantidad tal que la composición tenga un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 5,5. Opcionalmente, la formulación también puede contener un tensioactivo, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/ml, tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/ml.

En algunas realizaciones, el osmolito es una sal inorgánica a una concentración de aproximadamente 2-10 mg/ml o

un alcohol de azúcar a una concentración de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 mg/ml, el estabilizador es alcohol bencílico, fenol, o ambos, y la disolución tamponada es una disolución tamponada de sal de ácido acético. En realizaciones adicionales, el osmolito es una sal inorgánica, tal como cloruro de sodio.

5 En aún realizaciones adicionales, la formulación incluye de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 mg/ml de IGF-1, de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 mg/ml de cloruro de sodio, alcohol bencílico como estabilizador en una cantidad de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 mg/ml y/o fenol en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mg/ml, y tampón acetato de sodio aproximadamente 50 mM de modo que el pH sea de aproximadamente 5,4. Opcionalmente, la formulación contiene polisorbato como tensioactivo en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/ml.

10 Pueden proporcionarse composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral, por ejemplo, como cápsulas o comprimidos; como polvos o gránulos; como disoluciones, jarabes o suspensiones (en líquidos acuosos o no acuosos); como espumas o batidos comestibles; o como emulsiones. Los comprimidos o las cápsulas de gelatina dura pueden comprender, por ejemplo, lactosa, almidón o derivados del mismo, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, ácido esteárico o sales del mismo. Las cápsulas de gelatina blanda pueden comprender, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc. Las disoluciones y los jarabes pueden comprender, por ejemplo, agua, polioles y azúcares.

15 Un principio activo destinado para administración oral puede recubrirse con o mezclarse con un material (por ejemplo, monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo) que retarda la disgregación o afecta a la absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal. Por tanto, por ejemplo, puede lograrse la liberación sostenida de un principio activo a lo largo de muchas horas y, si es necesario, el principio activo puede protegerse frente a su degradación dentro del tracto gastrointestinal. Aprovechando las diversas condiciones de pH y enzimáticas a lo largo del tracto gastrointestinal, pueden formularse composiciones farmacéuticas para administración oral para facilitar la liberación de un principio activo en una ubicación gastrointestinal particular.

20 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen, pero no se limitan a, disoluciones o suspensiones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que las composiciones farmacéuticas sean sustancialmente isotónicas con respecto a la sangre del receptor previsto. Otros componentes que pueden estar presentes en tales composiciones farmacéuticas incluyen agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales, por ejemplo. Las composiciones adaptadas para la administración parenteral pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina estéril para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos. Tales composiciones farmacéuticas deben contener una cantidad terapéutica o cosméticamente eficaz de un compuesto que aumenta los niveles de IGF-1 en sangre, junto con una cantidad adecuada de portador de modo que se proporcione la forma para la administración apropiada al sujeto. La formulación debe adecuarse al modo de administración.

25 Pueden proporcionarse composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica como parches diferenciados destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis durante un periodo de tiempo prolongado. Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden proporcionarse como, por ejemplo, pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites. Se usa preferiblemente una pomada o crema tópica para la administración tópica a la piel, la boca, el ojo u otros tejidos externos. Cuando se formula en una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de pomada o bien parafínica o bien miscible en agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse en una crema con una base de aceite en agua o una base de agua en aceite.

30 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica al ojo incluyen, por ejemplo, colirios o composiciones farmacéuticas inyectables. En estas composiciones farmacéuticas, el principio activo puede disolverse o suspenderse en un portador adecuado, que incluye, por ejemplo, un disolvente acuoso con o sin carboximetilcelulosa. Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen, por ejemplo, pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

35 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal pueden comprender portadores sólidos tales como polvos (que tienen preferiblemente un tamaño de partícula en el intervalo de 20 a 500 micrómetros). Pueden administrarse polvos de la manera en que se toma el rapé, es decir, mediante inhalación rápida por la nariz desde un recipiente de polvo mantenido cerca de la nariz. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas adoptadas para administración nasal pueden comprender portadores líquidos tales como, por ejemplo, pulverizaciones nasales o gotas nasales. Estas composiciones farmacéuticas pueden comprender disoluciones acuosas o en aceite del principio activo. Pueden suministrarse composiciones para la administración mediante inhalación en dispositivos especialmente adaptados incluyendo, pero sin limitarse a, aerosoles presurizados, nebulizadores o insufidores, que pueden construirse de modo que se proporcionen dosificaciones predeterminadas del principio activo.

Pueden proporcionarse composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal como supositorios o enemas. Pueden proporcionarse composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal, por ejemplo, como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

5 Los supositorios contienen generalmente principios activos en el intervalo del 0,5% al 10% en peso. Las formulaciones orales contienen preferiblemente del 10% al 95% de principio activo en peso.

En aún otra realización, puede administrarse IGF-1 usando formulaciones de IGF-1 de acción prolongada que o bien retardan el aclaramiento de IGF-1 del sitio o bien producen una liberación lenta de IGF-1 de, por ejemplo, un sitio de inyección o administración. La formulación de acción prolongada que prolonga el aclaramiento plasmático de IGF-1 puede estar en forma de IGF-1 complejo, o conjugado covalentemente (mediantes enlaces reversibles o irreversibles) a una macromolécula tal como un polímero soluble en agua seleccionado de homopolímeros de PEG y polipropilenglicol y polioxietileno polioles, es decir, aquéllos que son solubles en agua a temperatura ambiente. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.824.642. Alternativamente, el IGF-1 puede complejarse o unirse a un polímero para aumentar su semivida circulatoria. Los ejemplos de polietileno polioles y polioxietileno polioles útiles para este fin incluyen polioxietilenglicerol, polietilenglicol, polioxietileno-sorbitol, polioxietileno-glucosa, o similares. La estructura principal de glicerol del polioxietilenglicerol es la misma estructura principal que aparece en, por ejemplo, animales y seres humanos en mono, di y triglicéridos. No es necesario que el polímero tenga ningún peso molecular particular, pero se prefiere que el peso molecular sea de entre aproximadamente 3500 y 100.000, más preferiblemente entre 5000 y 40.000. Preferiblemente, el homopolímero de PEG no está sustituido, pero también puede estar sustituido en un extremo con un grupo alquilo. Preferiblemente, el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C4, y lo más preferiblemente un grupo metilo. Lo más preferiblemente, el polímero es un homopolímero no sustituido de PEG, un homopolímero de PEG sustituido con monometilo (mPEG) o polioxietilenglicerol (POG) y tiene un peso molecular de aproximadamente 5000 a 40.000.

El IGF-1 también puede acoplarse con un receptor o anticuerpo o fragmento de anticuerpo para la administración.

25 La administración de las composiciones farmacéuticas de la invención incluye, pero no se limita a, oral, infusión intravenosa, inyección subcutánea, inyección intramuscular, tópica, de depósito, implantación, modo de liberación programada, intracavitaria, intranasal, por inhalación, intralesional, intraocular y liberación controlada. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden introducirse por vía parenteral, por vía transmucosa (por ejemplo, por vía oral), por vía nasal, por vía rectal, por vía intravaginal, por vía sublingual, por vía submucosa o por vía transdérmica. Preferiblemente, la administración es parenteral, es decir, no a través del tubo digestivo sino a través de alguna otra vía mediante, por ejemplo, administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraesternal, intraarterial o intradérmica. El experto en la técnica puede apreciar las ventajas y desventajas específicas que han de considerarse al elegir un modo de administración. Están abarcados múltiples modos de administración en la invención. Por ejemplo, se administra una proteína IGF-1 mediante inyección subcutánea, mientras que un agente terapéutico de combinación se administra mediante infusión intravenosa. Además, la administración de una o más especies de proteínas IGF-1, con o sin otros agentes terapéuticos, puede producirse simultáneamente (es decir, coadministración) o secuencialmente. Por ejemplo, se administra en primer lugar una proteína IGF-1 para aumentar la sensibilidad a la administración posterior de un segundo agente terapéutico o terapia. En otra realización, los periodos de administración de una o más especies de proteína IGF-1, con o sin otros agentes terapéuticos pueden solaparse. Por ejemplo, se administra una proteína IGF-1 durante 7 días, y se introduce un segundo agente terapéutico comenzando el decimoquinto día de tratamiento con proteína IGF-1, y el tratamiento con el segundo agente terapéutico continúa más allá del tratamiento con proteína IGF-1 de 7 días. El IGF-1 también puede administrarse intermitentemente de manera cíclica tal como se describe en la patente estadounidense n.º 5.565.428.

45 En una realización, se suministra una composición farmacéutica de la invención mediante un sistema de liberación controlada o de liberación sostenida. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede administrarse usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otros modos de administración. En una realización, puede usarse una bomba (véanse, por ejemplo, Langer, 1990, *Science* 249:1527-33; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201; Buchwald *et al*, 1980, *Surgery* 88:507; Saudek *et al*, 1989, *N. Engl. J. Med.* 321:574). En otra realización, el compuesto puede suministrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véanse, por ejemplo, Langer, *Science* 249:1527-33 (1990); Treat *et al*, 1989, en *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*. Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, págs. 353-65; Lopez-Berestein, *ibid.*, págs. 317-27 publicación de patente internacional n.º WO 91/04014; patente estadounidense n.º 4.704.355). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véanse, por ejemplo, *Medical Applications of Controlled Release*, Langer y Wise (eds.), CRC Press: Boca Raton, Florida, 1974; *Controlled Drug Bioavailability. Drug Product Design and Performance*, Smolen y Ball (eds.), Wiley: Nueva York (1984); Ranger y Peppas, 1953, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61; Levy *et al*, 1985, *Science* 228:190; During *et al*, 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard *et al*, 1989, *J. Neurosurg.* 71:105). Los ejemplos adecuados de composiciones de liberación sostenida incluyen matrices de polímeros semipermeables en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Las matrices de liberación sostenida incluyen polilactidas (patente estadounidense n.º 3.773.919, documento EP 58.481), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato (véase Sidman *et al*, 1983, *Biopolymers*, 22:547-556), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (Langer *et al*, 1981, *J. Biomed Mater Res.* 15:167-277) y Langer, 1982, *Chem Tech*, 12:98-105), etileno-acetato de vinilo (Langer *et al*, citado anteriormente) o poli-(ácido D-(-)-3-

- hidroxibutírico) (documento EP 133.988). Las composiciones de IGF-1 de liberación sostenida también incluyen IGF-1 atrapado en liposomas. Se preparan liposomas que contienen IGF-1 mediante métodos conocidos *per se*: documento DE 3.218.121; Epstein *et al*, 1985, Proc Natl Acad Sci USA, 82:3688-3692; Hwang *et al*, 1980, Proc Natl Acad Sci USA, 77: 4030-4034; documentos EP 52.322; EP 36.676; EP 88.046; EP 143.949; EP 142.641; solicitud de patente japonesa 83-118008; patentes estadounidenses n.ºs 4.485.045 y 4.544.545; y documento EP 102.324. De manera habitual, los liposomas son de tipo unilamelar pequeño (desde o de aproximadamente 200 a 800 Angstrom) en los que el contenido lipídico es mayor de aproximadamente el 30 por ciento molar de colesterol, ajustándose la proporción seleccionada para la terapia con IGF-1 óptima.
- En aún otra realización, puede colocarse un sistema de liberación controlada en las proximidades de la diana. Por ejemplo, una microbomba puede suministrar dosis controladas directamente en el cerebro, requiriéndose de ese modo sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, 1984, en Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, págs. 115-138). IGF-1 podría suministrarse directamente en la cavidad peritoneal para exponer preferentemente la grasa visceral al fármaco.
- En una realización, puede ser deseable administrar la composición farmacéutica de la invención de manera local al área que necesita tratamiento; esto puede lograrse, por ejemplo, y no a modo de limitación, mediante infusión local durante cirugía, aplicación tópica (por ejemplo, junto con un apósito para heridas tras cirugía), inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio, o por medio de un implante. Un implante puede ser de un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas Silastic, o fibras.
- IGF-1 puede administrarse antes, durante y/o tras la administración de uno o más agentes terapéuticos. En aún otra realización, puede haber un periodo de solapamiento entre la administración de IGF-1 y/o uno o más agentes terapéuticos.
- En una realización adicional, pueden administrarse tanto IGF-1 como GH al paciente, cada uno en cantidades eficaces, o cada uno en cantidades que son inferiores a las óptimas pero que son eficaces cuando se combinan. Preferiblemente tales cantidades son de aproximadamente 25 a 250 microgramos de IGF-1/kg de peso corporal/día y de aproximadamente 0,05 a 0,5 mg de GH/kg de peso corporal/semana. Preferiblemente, la administración de tanto IGF-1 como GH es mediante inyección usando, por ejemplo, medios intravenosos o subcutáneos. Más preferiblemente, la administración es mediante inyección subcutánea tanto para IGF-1 como para GH, lo más preferiblemente inyecciones en bolo diarias.
- Se observa que los profesionales que conciben las dosis tanto de IGF-1 como de GH deben tener en cuenta los efectos secundarios conocidos del tratamiento con estas hormonas. Para GH, los efectos secundarios incluyen retención de sodio y expansión del volumen extracelular (Ikkos *et al.*, Acta Endocrinol. (Copenhague), 32: 341-361 (1959); Biglieri *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 21: 361-370 (1961)), así como hiperinsulinemia e hiperglucemia. El principal efecto secundario evidente de IGF-1 es la hipoglucemia (Guler *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 2868-2872 (1989)). De hecho, la combinación de IGF-1 y GH puede conducir a una reducción de los efectos secundarios no deseados de ambos agentes (por ejemplo, hipoglucemia para IGF-1 e hiperinsulinismo para GH) y a una restauración de los niveles en sangre de GH, cuya secreción se suprime por IGF-1.
- Para la administración parenteral, en una realización, se formulan el IGF-1 y la GH generalmente mezclando cada uno al grado de pureza deseado, en una forma inyectable de dosificación unitaria (disolución, suspensión o emulsión), con un portador farmacéuticamente aceptable, es decir, uno que no sea tóxico para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas y que sea compatible con otros componentes de la formulación. Por ejemplo, la formulación preferiblemente no incluye agentes oxidantes y otros compuestos que se sabe que son perjudiciales para los polipéptidos.
- Generalmente, las formulaciones se preparan poniendo en contacto el IGF-1 y la GH cada uno de manera uniforme e íntima con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos. Entonces, si es necesario, el producto se conforma para dar la formulación deseada. Preferiblemente, el portador es un portador parenteral, más preferiblemente una disolución que es isotónica con respecto a la sangre del receptor. Los ejemplos de tales vehículos portadores incluyen agua, solución salina, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. Vehículos no acuosos tales como aceites fijos y oleato de etilo también son útiles en el presente documento, así como liposomas.
- El portador contiene de manera adecuada cantidades minoritarias de aditivos tales como sustancias que potencian la isotonicidad y la estabilidad química. Tales materiales no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato, succinato, ácido acético y otros ácidos orgánicos o sus sales; antioxidantes tales como ácido ascórbico; polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente diez residuos), por ejemplo, poliarginina o tripéptidos; proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, ácido glutámico, ácido aspártico o arginina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono incluyendo celulosa o sus derivados, glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; alcoholes de azúcar tales como manitol o sorbitol; contraiones tales como sodio; y/o tensioactivos no iónicos tales como polisorbatos, poloxámeros o PEG; y/o sales neutras, por ejemplo, NaCl, KCl, MgCl<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub>, etc.

El IGF-1 y la GH normalmente se formulan cada uno individualmente en tales vehículos a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a 100 mg/ml, preferiblemente 1-10 mg/ml, a un pH de aproximadamente 4,5 a 8. El IGF-1 de longitud completa se formula preferiblemente a un pH de aproximadamente 5-6, y des(1-3)-IGF-1 se formula preferiblemente a un pH de aproximadamente 3,2 a 5. GH está preferiblemente a un pH de 7,4-7,8. Se entenderá que el uso de determinados excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales de GH o IGF-1.

Aunque GH pueden formularse mediante cualquier método adecuado, las formulaciones preferidas para GH son tal como sigue. Para met-GH (marca PROTROPIN™), la disolución a granel preliofilizada contiene met-GH 2,0 mg/ml, manitol 16,0 mg/ml, fosfato de sodio 0,14 mg/ml y fosfato de sodio 1,6 mg/ml (monobásico monohidratado), pH 7,8. El vial de 5 mg de met-GH contiene 5 mg de met-GH, 40 mg de manitol y 1,7 mg de fosfato de sodio total (peso seco) (dibásico anhidro), pH 7,8. El vial de 10 mg contiene 10 mg de met-GH, 80 mg de manitol y 3,4 mg de fosfato de sodio total (peso seco) (dibásico anhidro), pH 7,8.

Para GH sin Met (marca NUTROPIN™), la disolución a granel preliofilizada contiene GH 2,0 mg/ml, manitol 18,0 mg/ml, glicina 0,68 mg/ml, fosfato de sodio 0,45 mg/ml y fosfato de sodio 1,3 mg/ml (monobásico monohidratado), pH 7,4. El vial de 5 mg contiene 5 mg de GH, 45 mg de manitol, 1,7 mg de glicina y 1,7 mg de fosfatos de sodio totales (peso seco) (dibásico anhidro), pH 7,4. El vial de 10 mg contiene 10 mg de GH, 90 mg de manitol, 3,4 mg de glicina y 3,4 mg de fosfatos de sodio totales (peso seco) (dibásico anhidro).

Alternativamente, puede usarse una formulación líquida de hGH (por ejemplo hGH de marca NUTROPIN AQ™), por ejemplo: rhGH  $5,0 \pm 0,5$  mg/ml; cloruro de sodio  $8,8 \pm 0,9$  mg/ml; polisorbato 20  $2,0 \pm 0,2$  mg/ml; fenol  $2,5 \pm 0,3$  mg/ml; citrato de sodio dihidratado  $2,68 \pm 0,03$  mg/ml; y ácido cítrico anhidro  $0,17 \pm 0,02$  mg/ml (el citrato de sodio anhidro total/ácido cítrico es 2,5 mg/ml, o 10 mM); pH  $6,0 \pm 0,3$ . Esta formulación se pone de manera adecuada en un vial de 10 mg, que es un llenado de 2,0 ml de la formulación anterior en un vial de vidrio de 3 cc. Alternativamente, puede colocarse un cartucho de 10 mg (2,0 ml) que contiene la formulación anterior en una pluma de inyección para la inyección de GH líquida al paciente.

Además, el IGF-1 y la GH, preferiblemente el IGF-1 de longitud completa, pueden formularse juntos en un vehículo portador apropiado para formar una composición farmacéutica que preferiblemente no contiene células. En una realización, el tampón usado para la formulación dependerá de si la composición va a emplearse inmediatamente con mezclado o va a almacenarse para uso posterior. Si se emplea inmediatamente tras mezclado, puede formularse una mezcla de GH e IGF-1 de longitud completa en manitol, glicina y fosfato, pH 7,4. Si esta mezcla va a almacenarse, se formula en un tampón a un pH de aproximadamente 6, tal como citrato, con un tensioactivo que aumenta la solubilidad de la GH a este pH, tal como poloxámero 188 o polisorbato 20 al 0,1%. La preparación final puede ser un líquido estable o un sólido liofilizado.

En un aspecto, la composición combinada comprende IGF-1 y GH en una razón en peso de IGF-1:GH de entre aproximadamente 1:1 y 100:1 (p/p), aproximadamente 0,05-0,3 mM de un osmolito, aproximadamente 0,1-10 mg/ml de un estabilizador, aproximadamente 1-5 mg/ml de un tensioactivo y aproximadamente 5-100 mM de un tampón a aproximadamente pH 5-6. En algunas realizaciones, el osmolito es una sal inorgánica y el tensioactivo es no iónico. Preferiblemente, la sal inorgánica es cloruro de sodio o cloruro de potasio, el estabilizador es fenol o alcohol bencílico, el tensioactivo es polisorbato o poloxámero, el tampón es acetato de sodio o citrato de sodio o ambos, y las cantidades de IGF-1 y GH son de aproximadamente 2-20 mg/ml y aproximadamente 0,2-10 mg/ml, respectivamente, siendo la razón en peso de IGF-1:GH de entre aproximadamente 1:1 y 50:1, o de aproximadamente 3:1 a 30:1, o de aproximadamente 3:1 a 25:1, o de aproximadamente 5:1 a 20:1. Alternativamente, la cantidad de IGF-1 es de aproximadamente 5-10 mg/ml, la cantidad de GH es de aproximadamente 1-10 mg/ml, la razón en peso de IGF-1:GH es de aproximadamente 1:1 a 4:1, la cantidad de cloruro de sodio es de aproximadamente 5-7 mg/ml, la cantidad de fenol es de aproximadamente 0,1-3 mg/ml, la cantidad de alcohol bencílico es de aproximadamente 6-10 mg/ml, el tensioactivo es polisorbato en una cantidad de aproximadamente 1-3 mg/ml, la cantidad de acetato de sodio es de aproximadamente 2,5-4 mg/ml y la cantidad de citrato de sodio es de aproximadamente 0,1-1 mg/ml.

Un "osmolito" se refiere a un modificador isotónico o agente de ajuste osmótico que le confiere osmolalidad a la disolución tamponada. Osmolalidad se refiere a la actividad osmótica total a la que contribuyen iones y moléculas no ionizadas en una disolución. Los ejemplos incluyen sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio, manitol, polietilenglicoles (PEG), polipropilenglicol, glicina, sacarosa, glicerol, aminoácidos y alcoholes de azúcar tales como manitol conocidos en la técnica que se consideran generalmente seguros (GRAS). El osmolito preferido en el presente documento es cloruro de sodio o cloruro de potasio.

El "estabilizador" es cualquier compuesto que funcione conservando los principio activos en la formulación, es decir, GH e IGF-1, de modo que no se degraden o se vuelvan de otro modo inactivos a lo largo de un periodo de tiempo razonable o desarrollen patógenos o toxinas que impidan su uso. Los ejemplos de estabilizadores incluyen conservantes que impiden que proliferen bacterias, virus y hongos en la formulación, antioxidantes, u otros compuestos que funcionen de diversas maneras para conservar la estabilidad de la formulación.

Por ejemplo, las sales de amonio cuaternario son estabilizadores útiles en las que la estructura molecular incluye un

- átomo de nitrógeno central unido a cuatro grupos orgánicos (habitualmente alquilo o arilo) y un radical ácido cargado negativamente. Estas sales son útiles como germicidas tensioactivos para muchas bacterias y hongos patógenos, no esporulantes y como estabilizadores. Los ejemplos incluyen cloruro de octadecildimetilbencilamonio, cloruro de hexametonio, cloruro de benzalconio (una mezcla de cloruros de alquibencildimetilamonio en los que los grupos alquilo son compuestos de cadena larga) y cloruro de bencetonio. Otros tipos de estabilizadores incluyen alcoholes aromáticos tales como fenol y alcohol bencílico, alquilparabenos tales como metil o propilparabeno y m-cresol. El estabilizador más preferido en el presente documento es fenol o alcohol bencílico.
- El estabilizador está incluido en una forma líquida estable de la formulación de GH e IGF-1, pero no en una forma liofilizada de la formulación. En este último caso, el estabilizador está presente en el agua bacteriostática para inyección (BWFI) usada para la reconstitución. El tensioactivo también está opcionalmente presente en el diluyente de reconstitución.
- La "sal inorgánica" es una sal que no tiene un anión o catión de base hidrocarbonada. Los ejemplos incluyen cloruro de sodio, cloruro de amonio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, fosfato de sodio, fosfato de calcio, fosfato de magnesio, fosfato de potasio, fosfato de amonio, sulfato de sodio, sulfato de amonio, sulfato de potasio, sulfato de magnesio, sulfato de calcio, etc. Preferiblemente, el catión es sodio y el anión es cloruro o sulfato, y la sal inorgánica más preferida es cloruro de potasio o cloruro de sodio.
- El "tensioactivo" actúa aumentando la solubilidad del IGF-1 y la GH a un pH de aproximadamente 4-7. Es preferiblemente un tensioactivo no iónico tal como un polisorbato, por ejemplo, polisorbatos 20, 60 u 80, un poloxámero, por ejemplo, poloxámero 184 ó 188, o cualquier otro conocido en la técnica que sea GRAS. Más preferiblemente, el tensioactivo es un polisorbato o poloxámero, más preferiblemente un polisorbato, y lo más preferiblemente polisorbato 20.
- El "tampón" puede ser cualquier tampón adecuado que sea GRAS y confiera un pH de 5-6 a la formulación de GH+IGF-1 y un pH de aproximadamente 5-5,5 a la formulación de IGF-1. Los ejemplos incluyen tampón de sal de ácido acético, que es cualquier sal de ácido acético, incluyendo acetato de sodio y acetato de potasio, tampón succinato, tampón fosfato, tampón citrato, o cualquier otro conocido en la técnica que tenga el efecto deseado. El tampón más preferido es acetato de sodio, opcionalmente en combinación con citrato de sodio.
- Las composiciones de IGF-1 y GH adecuadas antes de mezclarse entre sí incluyen lo siguiente: aproximadamente 5-20 mg/ml de IGF-1 y aproximadamente 5-20 mg/ml de GH.
- Las composiciones adecuadas que contienen tanto IGF-1 como GH incluyen lo siguiente: aproximadamente 5-10 mg/ml de IGF-1, aproximadamente 0,5-5 mg/ml de GH en una razón en peso de IGF-1:GH de aproximadamente 1:1 a 20:1, aproximadamente 5-7 mg/ml de cloruro de sodio, aproximadamente 0,1-3 mg/ml de fenol y/o aproximadamente 6-10 mg/ml de alcohol bencílico, aproximadamente 1-3 mg/ml de polisorbato, aproximadamente 2,5-4 mg/ml de acetato de sodio y aproximadamente 0,1-1 mg/ml de citrato de sodio, pH de aproximadamente 5,4.
- La formulación final, si es un líquido, se almacena preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 2<sup>o</sup>-8<sup>o</sup>C durante hasta aproximadamente cuatro semanas. Alternativamente, la formulación puede liofilizarse y proporcionarse como un polvo para su reconstitución con agua para inyección que se almacena tal como se describe para la formulación líquida.
- El IGF-1 y la GH que van a usarse para la administración terapéutica son preferiblemente estériles. La esterilidad se logra fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración estériles (por ejemplo, membranas de 0,2 micrómetros). Las composiciones terapéuticas de IGF-1 y GH se colocan generalmente en un recipiente que tiene un orificio de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica.
- El IGF-1 y la GH se almacenarán habitualmente en recipientes de dosis individuales o múltiples, por ejemplo, ampollas o viales sellados, como una disolución acuosa, o como una formulación liofilizada para su reconstitución. Como ejemplo de una formulación liofilizada, se llenan viales de 10 ml con 5 ml de disoluciones de IGF-1 y GH acuosas (p/v) esterilizadas por filtración, y se liofiliza la mezcla resultante. Se prepara la disolución de infusión reconstituyendo los IGF-1 y GH liofilizados usando agua bacteriostática para inyección.
- La formulación de GH+IGF-1 se inyecta preferiblemente. Sin embargo, si el objeto es afectar a la composición corporal del paciente o aumentar no sólo el peso corporal total sino también órganos seleccionados tales como el timo y el riñón, por ejemplo, en pacientes que son inmunodeficientes (tales como pacientes con SIDA) o en pacientes con trastornos renales (tal como disfunción isquémica o nefrotóxica o insuficiencia renal aguda o crónica), se infunde preferiblemente la formulación de GH+IGF-1 al paciente.
- La formulación que contiene tanto el IGF-1 como la GH puede prepararse mediante muchos métodos diferentes. Un método comprende mezclar una composición que contiene IGF-1 (que tiene osmolito, estabilizador y tampón tal como se describe a continuación) con una disolución tamponada que comprende GH a un pH de aproximadamente 6 en una razón de dosis (mg) de IGF-1:GH de desde aproximadamente 1:1 hasta 20:1 hasta una dosis no superior a aproximadamente 5 mg/ml de GH. Preferiblemente, esta disolución tamponada contiene aproximadamente 0,5-

- 5 mg/ml de GH en aproximadamente 5-15 mg/ml de una sal inorgánica, aproximadamente 1-5 mg/ml de un estabilizador, aproximadamente 1-5 mg/ml de un tensioactivo y tampón citrato de sodio a un pH de aproximadamente 6. Más preferiblemente, la formulación de GH líquida contiene GH aproximadamente 1-5 mg/ml, cloruro de sodio aproximadamente 8-9 mg/ml, fenol aproximadamente 1-3 mg/ml, polisorbato 20 aproximadamente 1-3 mg/ml y citrato de sodio aproximadamente 10 mM, pH de aproximadamente 6.
- La disolución que contiene IGF-1 útil para administrar IGF-1 por separado de GH y para mezclarse con la disolución de GH tal como se describió anteriormente es tal como sigue: aproximadamente 2-20 mg/ml de IGF-1, aproximadamente 2-50 mg/ml de un osmolito, aproximadamente 1-15 mg/ml de al menos un estabilizador y un tampón (preferiblemente un tampón de sal de ácido acético, y lo más preferiblemente acetato de sodio) en una cantidad tal que la composición tiene un pH de aproximadamente 5-5,5. El osmolito, el estabilizador y el tampón, y los compuestos preferidos dentro de estas categorías se definieron anteriormente. Opcionalmente, la formulación también puede contener un tensioactivo seleccionado de los tipos anteriormente descritos, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1-5 mg/ml, más preferiblemente de aproximadamente 1-3 mg/ml.
- En una realización preferida, el osmolito es una sal inorgánica a una concentración de aproximadamente 2-10 mg/ml o un alcohol de azúcar a una concentración de aproximadamente 40-50 mg/ml, el estabilizador es alcohol bencílico, fenol, o ambos, y la disolución tamponada es una disolución tamponada de sal de ácido acético. Más preferiblemente, el osmolito es una sal inorgánica, lo más preferiblemente cloruro de sodio.
- En una formulación incluso más preferida, la cantidad de IGF-1 es de aproximadamente 8-12 mg/ml, la cantidad de cloruro de sodio es de aproximadamente 5-6 mg/ml, los estabilizadores son alcohol bencílico en una cantidad de aproximadamente 8-10 mg/ml y/o fenol en una cantidad de aproximadamente 2-3 mg/ml, y el tampón es acetato de sodio aproximadamente 50 mM de modo que el pH es de aproximadamente 5,4. Opcionalmente, la formulación contiene polisorbato como tensioactivo en una cantidad de aproximadamente 1-3 mg/ml. Una concentración de acetato de 50 mM en la disolución de IGF-1 inicial antes del mezclado con GH garantiza que el pH final no variará significativamente de 5,4 en la mezcla de IGF-1/GH final para mantener una buena solubilidad de ambas proteínas a lo largo de un amplio intervalo de razón de mezclado. Sin embargo, un intervalo de pH más amplio en cuanto a la estabilidad de ambas proteínas es de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6.
- Se entenderá que las terapias de combinación de IGF-1 y GH de la invención pueden administrarse al paciente en forma de una administración diaria individual de un producto farmacológico coformulado de IGF-1 y GH, en forma de una administración diaria individual de un producto farmacológico de IGF-1 y una administración diaria individual separada, pero coincidente o sustancialmente contemporánea, de un producto farmacológico de GH, o en forma de una administración diaria individual de una mezcla de un producto farmacológico de IGF-1 y un producto farmacológico de GH separado, en los que el producto farmacológico de IGF-1 y el producto farmacológico de GH se mezclan antes de la administración al paciente.
- En relación con realizaciones que emplean la mezcla de productos farmacológicos de IGF-1 y GH separados antes de la administración, la invención contempla el uso de cualquier combinación de configuraciones de productos farmacológicos y sistemas de administración de fármacos que lograrán la mezcla de los productos farmacológicos de IGF-1 y GH separados en un momento antes de la administración. En algunas realizaciones, están contenidas formulaciones líquidas de IGF-1 y GH separadas en viales separados, y se usa una única jeringa para introducir en la jeringa las dosis deseadas de IGF-1 y GH desde los viales respectivos, mezclando de ese modo las formulaciones líquidas de IGF-1 y GH poco antes de la administración al paciente mediante una inyección individual.
- En otras realizaciones, se reconstituyen formulaciones liofilizadas de IGF-1 y GH separadas en viales separados, y se usa una única jeringa para introducir en la jeringa las dosis deseadas de IGF-1 y GH de los viales respectivos, mezclando de ese modo las formulaciones líquidas de IGF-1 y GH poco antes de la administración al paciente mediante una inyección individual.
- En otras realizaciones, se usa una formulación líquida de IGF-1 para reconstituir una formulación liofilizada de GH, creando de ese modo una mezcla de IGF-1 y GH, y se usa una única jeringa para extraer de la mezcla las dosis deseadas de IGF-1 y GH poco antes de la administración al paciente mediante una inyección individual.
- En otras realizaciones, una formulación líquida de GH se usa para reconstituir una formulación liofilizada de IGF-1, creando de ese modo una mezcla de IGF-1 y GH, y se usa una única jeringa para extraer de la mezcla las dosis deseadas de IGF-1 y GH poco antes de la administración al paciente mediante una inyección individual.
- En otras realizaciones, un cartucho precargado con la dosis deseada de IGF-1 en una formulación líquida y un segundo cartucho precargado con la dosis deseada de GH en una formulación líquida se cargan en una jeringa de doble cilindro, y se usa un único empuje del émbolo de la jeringa para expulsar el líquido en cada cartucho al interior de (i) un canal o cámara común que conduce a una única abertura situada en el cuerpo de un paciente o (ii) una abertura común situada en el cuerpo del paciente, y se efectúa la mezcla de los líquidos con la entrada en el canal, la cámara o la abertura común poco antes de la administración al paciente mediante una inyección individual.
- En otras realizaciones, una jeringa de doble cilindro está precargada con la dosis deseada de IGF-1 en una formulación líquida en una cámara y está precargada con la dosis deseada de GH en una formulación líquida en la

otra cámara, y se usa un único empuje del émbolo de la jeringa para expulsar el líquido en cada cámara al interior de (i) un canal o cámara común que conduce a una única abertura situada en el cuerpo de un paciente o (ii) una abertura común situada en el cuerpo del paciente, y se efectúa la mezcla de los líquidos con la entrada en el canal, la cámara o la abertura común poco antes de la administración al paciente mediante una inyección individual.

- 5 La presente invención puede entenderse mejor mediante referencia a los siguientes ejemplos no limitativos, que se proporcionan únicamente a modo de ejemplo de la invención. Se presentan los siguientes ejemplos para ilustrar más completamente las realizaciones preferidas de la invención. Sin embargo, no debe interpretarse en modo alguno que limitan el alcance más amplio de la invención.

**Ejemplos**

- 10 Los siguientes ejemplos se exponen de modo que se proporcione a los expertos habituales en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo preparar y usar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención ni pretenden representar que los experimentos a continuación sean todos o los únicos experimentos realizados. Se han hecho esfuerzos para garantizar la exactitud con respecto a los números usados (por ejemplo cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta ciertos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular promedio en peso, la temperatura es en grados centígrados, y la presión es o está próxima a la atmosférica. Pueden usarse abreviaturas convencionales, por ejemplo, pb, par(es) de bases; kb, kilobase(s); pl, picolitro(s); s o seg, segundo(s); min, minuto(s); h o hr, hora(s); aa, aminoácido(s); kb, kilobase(s); pb, par(es) de bases; nt, nucleótido(s); i.m., (por vía) intramuscular; i.p., (por vía) intraperitoneal; s.c, (por vía) subcutánea; y similares.

Ejemplo 1: Un estudio farmacocinético para evaluar los parámetros que controlan el aclaramiento de IGF-1 y los requisitos de dosificación para IGF-1 humano recombinante (rhIGF-1 en pacientes, especialmente aquellos con deficiencia de IGF-1 (IGFD)

- 25 En niños con IGFD (definida como talla baja y bajas concentraciones de IGF-1 en sangre) la terapia de sustitución fisiológica con rhIGF-1 debe corregir las concentraciones de IGF-1 hasta niveles apropiados para la edad y el sexo. La IGFD puede estar provocada por una falta de GH o una falta de acción de GH. A lo largo del espectro de IGFD, existe una correlación directa entre las concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3 en suero. IGFBP-3 también está inversamente relacionado con el aclaramiento de rhIGF-1 (tal como se comenta en detalle a continuación; se presentan los datos en la figura 5A). Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosificación de rhIGF-1 a los niveles imperantes de IGFBP-3. Se realizó un estudio PK de rhIGF-1 en dosis individual en sujetos que tenían un amplio intervalo de concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3.

- 30 Los objetivos eran determinar los parámetros farmacocinéticos (PK) de una inyección subcutánea de IGF-1 humano recombinante (rhIGF-1); determinar la dependencia de los parámetros PK con la IGFBP-3 en suero; y determinar la seguridad de una dosis subcutánea (s.c.) individual de rhIGF-1.

- 35 Métodos: Se aleatorizaron doce sujetos con una forma extrema de IGFD (síndrome de Laron; LS, con IGFD grave, PDE de IGF-1 <-3), 12 con IGFD moderada (PDE de IGF-1 < -2, y secreción de GH normal) y 12 sujetos normales (PDE de IGF-1 > -2) para recibir rhIGF-1 15, 30, 60 ó 120 µg/kg como una dosis s.c. individual. Los criterios de inclusión clave incluyeron: masa corporal de > 10 kg; y edad < 5 años. Se estimaron los parámetros PK para cada sujeto con WinNonlin (Pharsight Corp., Mountain View, CA). Se desarrolló un modelo que tenía en cuenta la producción (o generación) de IGF-1 endógeno y el efecto de IGFBP-3 sobre la retención de IGF-1 en suero. Se usaron simulaciones modelo con los parámetros PK de sujetos individuales para estimar las concentraciones de IGF-1 tras dos semanas de dosificación BID. Se transformaron las concentraciones de IGF-1 a puntuaciones de DE de IGF-1 usando el calculador de PDE, descrito en el ejemplo 4, específico para el ensayo de IGF-1.

- 40 En la tabla 1 se muestran cohortes, dosis y números de sujetos.

45 Tabla 1

Cohorte	15 µg/kg	30 µg/kg	60 µg/kg	120 µg/kg
IGFD grave PDE de IGF-1 < - 3	3	3	3	3
IGFD PDE de IGF de -3 a -2	3	3	3	3
IGF-1 normal PDE de IGF de -2 a +2	3	3	3	3

Desarrollo de modelo PK de población. Se usó el modelo unicompartmental con absorción s.c. y eliminación de primer orden para caracterizar la farmacocinética de IGF-1 tal como se muestra en la figura 6. Se usó una velocidad de entrada ( $K_{in}$ ) de orden cero para caracterizar la velocidad de formación endógena de IGF-1.

Se modelan los parámetros PK, la constante de velocidad de absorción ( $K_a$ ), la velocidad de generación de IGF-1



( $K_{in}$ ), el volumen de distribución ( $V_d$ ) y el aclaramiento (CL) tal como sigue:

$$\begin{aligned}
 K_a &= \theta_1 \cdot \exp(BSV_1) \\
 K_{in} &= \theta_2 \cdot \exp(BSV_2) \\
 CL &= \theta_3 \cdot \exp(BSV_3) \\
 V_d &= \theta_4 \cdot \exp(BSV_4) \\
 K_{el} &= CL/V_d
 \end{aligned}$$

donde  $\theta_1$  son los parámetros de efecto fijo y  $BSV_1$  son los parámetros de efecto aleatorio entre sujetos estimados mediante NONMEM. Se emplearon modelos de error exponencial para la variabilidad entre sujetos de  $K_a$ ,  $K_{in}$ , CL y  $V_d$ .

Resultados: En las tablas 2 y 3, se muestran los valores de los parámetros PK calculados por cohorte y grupo de dosis. La AUC de IGF-1 estaba directamente relacionada con la dosis ( $r=0,53$ ,  $p=0,001$ ) y el nivel de IGFBP-3 ( $r=0,44$ ,  $p= 0,008$ ), donde "r" es un coeficiente de correlación parcial que refleja el ajuste para la cohorte. El log de IGFBP-3 estaba inversamente relacionado tanto con el aclaramiento ( $r= -0,91$ ) como con la  $K_{el}$  de IGF-1 ( $r= -0,92$ ), ambos  $p<0,0001$ . En comparación con sujetos con IGFD grave, los sujetos con IGFD tuvieron mayor AUC y menor  $K_{el}$ , lo que sugiere que son posibles menores dosis de rhIGF-1 como terapia de sustitución. Los valores para  $K_{el}$  son bajos, de modo que las simulaciones de dos semanas de dosificación BID predicen una acumulación de IGF 1.

Tabla 2: AUC calculadas por cohorte y dosis

Cohorte	15 µg/kg			30 µg/kg			60 µg/kg			120 µg/kg		
	N	AUC	DE	N	AUC	DE	N	AUC	DE	N	AUC	DE
IGFD grave PDE de IGF-1 < - 3	3	717	250	3	944	461	3	2082	1111	3	2932	1475
IGFD PDE de IGF de -3 a -2	3	4404	3033	3	5132	3544	3	4338	2634	3	9049	4567
IGF-1 normal PDE de IGF de -2 a +2	3	4079	648	3	7160	2441	3	10256	4550	3	9549	2740

Tabla 3: Valores de parámetros PK

Cohorte	$V_d$ (l/kg)	Aclaramiento (ml/min/kg)	$K_{el}$ ( $h^{-1}$ )	IGFBP-3 (µg/ml)	$K_{in}$ (µg/kg/h)
IGFD grave PDE de IGF-1 < - 3	0,257	0,700	0,173	0,62	0,94
IGFD PDE de IGF de -3 a -2	0,258	0,217	0,052	2,71	1,80
IGF-1 normal PDE de IGF de -2 a +2	0,259	0,183	0,043	2,87	2,80

En las figuras 2, 3 y 4, se representan la farmacocinética de IGF-1 en (a) pacientes con deficiencia de IGF-1 (b) pacientes con deficiencia moderada de IGF-1 y (c) pacientes normales, respectivamente. Se encontró que la farmacocinética de IGF-1 era muy diferente en estos grupos de pacientes. También se encontró que la farmacocinética de IGF-1 depende de las concentraciones en sangre de IGFBP-3 (véase la figura 10).

En pacientes con deficiencia grave de IGF-1, se encontró que el aclaramiento de IGF-1 era muy rápido (véase la figura 2). En tales pacientes con IGFD, existe poca o ninguna cantidad de GH o acción de GH. A partir de estos datos, se determinó que los pacientes con deficiencia grave de GH o deficiencia grave de IGF-1 necesitan una exposición prolongada a IGF-1 cada día, que puede efectuarse mediante la administración dos veces al día de IGF-1.

Sin embargo, en pacientes que no son profundamente deficientes en GH o resistentes a GH, los niveles de IGFBP-3 están más próximos a los normales y el aclaramiento de IGF-1 está más próximo al de los pacientes normales. En estos pacientes, la semivida de IGF-1 es más larga que en los pacientes graves. Por tanto, los pacientes menos graves experimentan una exposición más larga a IGF-1 tras una inyección individual de IGF-1, tal como se muestra en la figura 3.

En la figura 5, se representan los efectos de la administración de IGF-1 sobre los niveles de GH endógeno en sangre de pacientes tratados. Tal como se muestra en la figura 5, las concentraciones en sangre de GH se suprimen durante varias horas tras la administración de IGF-1, seguido por una gran liberación de "rebote" de GH varias horas después de la administración de IGF-1. Este efecto fue el más pronunciado en pacientes con IGFD extrema pero secreción de GH potenciada. A partir de estos datos, se determinó que la dosificación una vez al día de IGF-1 permitiría la recuperación de la secreción de GH endógeno entre inyecciones.

5 En las figuras 6, 7 y 8, respectivamente, se muestran los efectos de la administración de IGF-1 sobre los niveles de IGFBP-3 endógena en sangre de (a) pacientes tratados con deficiencia grave de IGF-1 (b) pacientes tratados con deficiencia moderada de IGF-1 y (c) pacientes normales tratados. Con la administración de IGF-1, hubo una elevación inmediata de los niveles de IGFBP-3 en la sangre. De doce a quince horas tras la administración de IGF-1, los niveles de IGFBP-3 en sangre disminuyeron de vuelta hasta los niveles iniciales antes del tratamiento, o por debajo. Los niveles de IGFBP-3 en sangre “rebotaron” entonces hasta por encima de los niveles iniciales antes del tratamiento en todos los grupos en de 24 a 36 horas tras la administración de IGF-1. A partir de estos datos, se determinó que los niveles en sangre de IGFBP-3 son un buen marcador de la actividad de GH orgánica en un paciente.

10 Conclusiones: La dosificación una vez al día de IGF-1 permite el mantenimiento de la actividad de GH orgánica en pacientes que tienen trastornos del crecimiento no caracterizados por una deficiencia grave de GH o resistencia grave a GH. Por tanto, se cree que la dosificación una vez al día de IGF-1 es la terapia óptima para el fomento del crecimiento en pacientes no afectados por una deficiencia grave de GH o resistencia grave a GH, tales como  
15 ayudar en la selección de niños que pueden ser candidatos para la dosificación una vez al día con rhIGF-1.

Ejemplo 2: Tratamiento a corto plazo con factor de crecimiento similar a insulina 1 humano recombinante (rhIGF-1): un estudio abierto, aleatorizado, farmacocinético y farmacodinámico en sujetos con deficiencia de IGF-1

20 El objetivo primario del estudio era determinar las puntuaciones de desviación estándar (PDE) y los parámetros farmacocinéticos de IGF-1 e IGFBP-3 en suero tras tres semanas de dosificación diaria con inyecciones subcutáneas (s.c.) de rhIGF-1 en sujetos con deficiencia de IGF-1.

Métodos: Éste fue un estudio abierto, aleatorizado, de dosis paralelas para evaluar la PK/PD en estado estacionario de IGF-1 en tres regímenes de dosificación s.c. tras una dosificación de rhIGF-1 a corto plazo (por ejemplo, 3 semanas): 40 mg/kg BID, 80 mg/kg BID o 80 mg/kg QD, en 18 sujetos con IGFD (es decir, PDE de IGF-1 <-2,0).

25 Se determinaron las PDE totales de IGF-1 e IGFBP-3 a lo largo de un periodo de 24 horas en estado estacionario. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos de IGF-1 total mediante un método no compartimental basado en las concentraciones de IGF-1 total corregidas para el nivel inicial, en estado estacionario: CL/F, V/F, AUC, C<sub>máx.</sub>, T<sub>máx.</sub>, C<sub>min.</sub>, semivida e índice de fluctuación.

30 Resultados: Un total de 18 sujetos completaron el estudio PK/PD de dosis múltiples. En las tablas 4 y 5, se resumen las características demográficas de los sujetos, por cohorte y por grupo de dosis, respectivamente. En la tabla 6, se presentan los parámetros farmacocinéticos de IGF-1 total basados en las concentraciones de IGF-1 total corregidas para el nivel inicial, en estado estacionario, por grupo de dosis. Además, en las tablas 5-10 y en las figuras 17-25 a continuación, se resumen la concentración y PDE total de IGF-1 e IGFBP-3 a lo largo del periodo de 24 horas en estado estacionario, por grupos de dosis. En la figura 26, se compararon la IGFBP-3 en el nivel inicial y el promedio a lo largo del periodo de 24 horas en estado estacionario.

35 El área bajo la curva (o AUC) de la exposición a IGF-1 fue similar para 40 microgramos/kg administrados dos veces al día a la de para 80 microgramos/kg administrados una vez al día (tablas 6 y 10). También hubo un mayor porcentaje de fluctuación en los niveles de IGF-1 en el grupo tratado una vez al día (136,9%) en comparación con los grupos tratados dos veces al día (68,7 y 77,4%).

40 Conclusión: Pudo mantenerse la exposición a IGF-1 (medida como AUC) con la dosificación una vez al día a pesar de fluctuaciones mucho mayores en los niveles de IGF-1. Estas mayores fluctuaciones permitirán que la secreción de GH rebote entre inyecciones de IGF-1.

Tabla 4: Resumen demográfico de pacientes con IGFP por cohorte

Parámetro <sup>a</sup>	Cohorte 1 IGFBP-3 < mediana (N=6H/3M)	Cohorte 2 IGFBP-3 > mediana (N=7H/2M)
Edad, año	14,7	14,2
(intervalo)	(12,6-18,7)	(11,2-18,8)
Altura, cm	148	147
(intervalo)	(141-162)	(131-166)
Peso, kg	40,9	50,1
(intervalo)	(32,0-57,5)	(25,2-72,0)
IGFBP-3, µg/ml	2,24	2,97
(intervalo)	(1,70-2,80)	(2,40-3,50)
IGF-1, ng/ml	146	125
(intervalo)	(99-212)	(93-199)

Tabla 5: Resumen demográfico de pacientes con IGFD por grupo de dosis

Parámetro <sup>a</sup>	40 µg/kg BID (N=3H/3M)	80 µg/kg BID (N=6H)	80 µg/kg QD (N=4H/2M)
Edad, año (intervalo)	16,0 (13,8-18,8)	14,0 (12,9-16,2)	13,3 (11,2-18,7)
Altura, cm (intervalo)	153 (141-164)	148 (141-166)	142 (131-162)
Peso, kg (intervalo)	43,5 (33,0-50,5)	42,3 (32,0-83,5)	40,8 (28,0-57,5)
IGFBP-3, µg/ml (intervalo)	2,85 (2,3-3,4)	2,50 (1,7-3,5)	2,47 (2,0-3,2)
IGF-1, ng/ml (intervalo)	147,5 (110-212)	133 (99-199)	127 (93-201)

Tabla 6: Media geométrica y % de CV de los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de IGF-1 total por grupo de dosis

Parámetro	40 µg/kg BID		80 µg/kg BID		80 µg/kg QD		Todo	
	Media	% de CV	Media	% de CV	Media	% de CV	Media	% de CV
C <sub>min.</sub> (ng/ml)	176	65,8	225	48,5	85	47,8	150	80,0
C <sub>max.</sub> (ng/ml)	373	35,1	528	20,3	377	22,6	420	31,8
T <sub>max.</sub> (h)	1,99	25,9	2,30	40,0	3,24	31,6	2,46	40,3
CL/F (l/h/kg)	0,0120	36,2	0,0178	25,1	0,0158	21,7	0,0150	33,3
V/F (l/kg)	0,181	66,2	0,268	39,4	0,209	27,9	0,216	48,1
Semivida (h)	10,41	85,7	10,43	31,1	9,15	39,3	9,98	51,1
AUC <sub>SS</sub> (h*ng/ml) <sup>a</sup>	6647	36,2	8992	25,1	5055	21,7	6710	39,9
Fluctuación (%) <sup>b</sup>	68,7	27,8	77,4	38,6	136,9	11,6	89,9	47,0

<sup>a</sup> AUC<sub>SS</sub> = AUC en estado estacionario a lo largo de un periodo de 24 horas

<sup>b</sup> Fluctuación = (C<sub>max.</sub> - C<sub>min.</sub>) / (AUC<sub>SS</sub> / 24) \* 100%

5 Tabla 7: Media y DE de IGF-1 total en estado estacionario por grupo de dosis

Tiempo (h)	40 µg/kg BID		80 µg/kg BID		80 µg/kg QD	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
-99 <sup>a</sup>	163	42	128	32	145	46
-1	392	80	365	96	232	66
0	382	95	348	121	246	69
0,25	413	90	442	119	270	55
0,5	407	97	484	137	307	61
0,75	435	130	505	118	339	59
1	450	134	552	90	379	55
1,25	483	137	569	109	400	58
1,5	483	121	608	97	441	37
1,75	512	139	607	102	447	51
2	517	142	640	122	483	64
3	509	123	622	150	496	92
4	511	118	587	130	507	88
6	472	104	527	133	442	80
8	422	94	469	119	413	49
10	373	95	431	147	363	55
12	350	91	394	142	329	55
14	510	123	581	69	309	50
16	495	70	625	177	274	54
18	449	85	553	168	264	58
20	414	88	510	162	237	44
22	394	104	457	123	248	28
24	385	110	437	135	261	58

<sup>a</sup> IGF-1 en la selección

Tabla 8: Media y DE de puntuaciones de DE de IGF-1 en estado estacionario por grupo de dosis

Tiempo	40 µg/kg BID		80 µg/kg BID		80 µg/kg QD	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE

(h)						
-99 <sup>a</sup>	-2,1	0,59	-2,29	0,57	-1,86	0,33
-1	0,97	0,82	0,59	0,73	-0,65	0,83
0	0,84	0,96	0,41	0,91	-0,42	0,61
0,25	1,21	0,94	1,14	0,85	-0,08	0,49
0,5	1,15	0,97	1,42	0,93	0,32	0,56
0,75	1,4	1,25	1,57	0,8	0,61	0,5
1	1,54	1,32	1,85	0,62	0,94	0,4
1,25	1,85	1,32	1,95	0,72	1,14	0,46
1,5	1,85	1,21	2,17	0,65	1,46	0,3
1,75	2,08	1,28	2,17	0,68	1,52	0,43
2	2,11	1,26	2,35	0,77	1,81	0,64
3	2,07	1,19	2,24	0,92	1,93	0,88
4	2,05	1,07	2,21	0,87	2	0,75
6	1,72	0,98	1,82	0,91	1,52	0,74
8	1,29	0,97	1,32	0,83	1,33	0,73
10	0,78	0,96	1,04	1,02	0,9	0,66
12	0,52	0,92	0,76	1,05	0,58	0,64
14	2,05	1,13	1,97	0,39	0,39	0,56
16	1,93	0,72	2,24	1,06	0	0,53
18	1,51	0,86	1,82	1,06	-0,1	0,62
20	1,18	0,88	1,56	1,06	-0,43	0,42
22	0,92	1,02	1,23	0,87	-0,31	0,25
24	0,81	1,12	1,07	0,96	-0,19	0,56

<sup>a</sup> Puntuación de DE de IGF-1 en la selección

Tabla 9: Media y DE de IGFBP-3 en estado estacionario por grupo de dosis

Tiempo (h)	40 µg/kg BID		80 µg/kg BID		80 µg/kg QD	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
-99	2,82	0,35	2,52	0,63	2,62	0,51
-1	2,33	0,40	2,10	0,41	2,27	0,59
0,25	2,42	0,43	2,27	0,36	2,30	0,44
0,5	2,65	0,44	2,17	0,36	2,18	0,30
0,75	2,40	0,61	2,22	0,35	2,17	0,50
1	2,48	0,41	2,33	0,36	2,20	0,21
1,25	2,48	0,39	2,32	0,34	2,22	0,26
1,5	2,47	0,26	2,38	0,34	2,40	0,40
1,75	2,50	0,43	2,53	0,37	2,53	0,60
2	2,45	0,30	2,30	0,50	2,50	0,46
3	2,52	0,44	2,55	0,68	2,60	0,64
6	2,58	0,25	2,43	0,44	2,47	0,47
8	2,57	0,52	2,42	0,36	2,62	0,71
10	2,37	0,27	2,32	0,50	2,30	0,37
14	2,53	0,37	2,38	0,37	2,03	0,25
16	2,55	0,59	2,35	0,61	2,08	0,42
20	2,33	0,38	2,28	0,53	2,10	0,25

<sup>a</sup> Puntuación de DE de IGF-1 en la selección

Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de IGF-1 total por grupo de dosis <sup>a</sup>

Cohorte	ID de paciente	40 µg/kg BID								
		IGF-1 Nivel inicial (µg/ml)	IGFBP-3 Nivel inicial (µg/ml)	C <sub>min.</sub> (ng/ml)	C <sub>máx.</sub> (ng/ml)	T <sub>máx.</sub> (h)	AUC <sub>ss</sub> (h*ng/ml)	Semivida (h)	Vz/F (l/kg)	CL/F (l/h/kg)
1	4003	212	2,8	125	295	1,5	4573	3,64	0,683	0,0350
1	4005	126	2,3	104	265	3	5125	8,71	0,121	0,0156
1	4011	172	2,5	263	444	1,75	7680	9,90	0,055	0,0104
2	5001	112	3,2	237	382	2	6499	13,08	0,154	0,0123
2	5005	110	2,9	207	334	2	6734	23,63	0,149	0,0119
2	5007	153	3,4	364	607	2	10947	13,09	0,213	0,0146
N		6	6	6	6	6	6	6	6	6
Media		148	2,8	217	388	2,04	6927	12,01	0,229	0,0166

DE	40	0,4	95	125	0,51	2269	6,68	0,228	0,0092
Mín.	110	2,3	104	265	1,50	4573	3,64	0,055	0,0104
Máx.	212	3,4	364	607	3,00	10947	23,63	0,683	0,0350
% de CV	27,0	14,5	44,0	32,2	25,0	32,8	55,6	99,6	55,2

80 µg/kg BID

Cohorte	ID de paciente	IGF-1 Nivel inicial (µg/ml)	IGFBP-3 Nivel inicial (µg/ml)	C <sub>min.</sub> (ng/ml)	C <sub>máx.</sub> (ng/ml)	T <sub>máx.</sub> (h)	AUC <sub>ss</sub> (h*ng/ml)	Semivida (h)	Vz/F (l/kg)	CL/F (l/h/kg)
1	4001	124	2,3	172	456	2	7398	13,54	0,125	0,0108
1	4006	110	1,7	152	463	1,75	7267	10,10	0,245	0,0220
1	4009	99	1,9	246	461	1,75	8236	7,70	0,139	0,0097
2	5003	151	3,1	193	591	2	8650	8,32	0,175	0,0092
2	5004	116	2,5	272	518	3	10805	15,34	0,124	0,0074
2	5009	199	3,5	460	725	4	12778	9,60	0,150	0,0125
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Media	133	2,5	249	536	2,42	9189	10,77	0,160	0,0120	
DE	37	0,7	113	106	0,90	2173	3,02	0,046	0,0052	
Mín.	99	1,7	152	456	1,75	7267	7,70	0,124	0,0074	
Máx.	199	3,5	460	725	4,00	12778	15,34	0,245	0,0220	
% de CV	27,6	27,7	45,2	19,8	37,4	23,6	28,1	28,7	43,6	

80 µg/kg QD

Cohorte	ID de paciente	IGF-1 Nivel inicial (µg/ml)	IGFBP-3 Nivel inicial (µg/ml)	C <sub>min.</sub> (ng/ml)	C <sub>máx.</sub> (ng/ml)	T <sub>máx.</sub> (h)	AUC <sub>ss</sub> (h*ng/ml)	Semivida (h)	Vz/F (l/kg)	CL/F (l/h/kg)
1	4002	201	2,4	66	325	3	4531	5,37	0,781	0,0353
1	4004	141	2,3	83	355	4	4919	8,66	0,554	0,0163
1	4007	130	2	57	366	4	4635	7,99	0,240	0,0173
2	5002	98	2,5	75	372	2	4725	11,63	0,320	0,0169
2	5006	101	2,4	94	324	4	4551	9,65	0,356	0,0176
2	5008	93	3,2	174	561	3	7512	14,03	0,295	0,0213
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Media	127	2,5	92	384	3,33	5145	9,56	0,424	0,0208	
DE	41	0,4	42	89	0,82	1168	3,00	0,205	0,0073	
Mín.	93	2,0	57	324	2,00	4531	5,37	0,240	0,0163	
Máx.	201	3,2	174	561	4,00	7512	14,03	0,781	0,0353	
% de CV	32,1	16,1	46,4	23,2	24,5	22,7	31,4	48,4	35,3	

<sup>a</sup> Análisis no compartimental de datos de IGF-1 total corregidos para el nivel inicial

Ejemplo 3: Determinación de AUC de IGF-1 total en estado estacionario en el tratamiento a corto plazo con factor de crecimiento similar a insulina-1 humano recombinante (rhIGF-1) en sujetos con deficiencia de IGF-1

5 Se determinaron las AUC de IGF-1 total en estado estacionario de 18 sujetos en el estudio descrito en el ejemplo 2 anterior. Se compararon los valores de aclaramiento y de AUC de IGF-1 total en estado estacionario predichos a partir del modelo PK con los valores observados.

Métodos: Se determinaron las AUC en estado estacionario a lo largo de un periodo de 24 horas y CL/F mediante un método no compartimental basado en las concentraciones de IGF-1 total corregidas para el nivel inicial en estado estacionario de 18 sujetos en el estudio MS302a estudio descrito en el ejemplo 2 anterior.

10 El modelo predijo los valores de CL/F y de AUC en estado estacionario correspondientes basándose en el modelo PK de población derivado de los datos de dosis individual en el estudio MS302. Se usó el valor de IGFBP-3 de cada sujeto para predecir el valor de CL/F y AUC<sub>ss</sub> en estado estacionario a lo largo de un periodo de 24 horas tal como se muestra en las siguientes ecuaciones.

15 
$$CL/F = 0,0104*(IGFBP3/3,0)^{-0,82} \quad (1)$$

$$AUC_{ss} = Dosis/CL/F \quad (2)$$

20 El modelo sólo puede predecir el CL/F medio de una subpoblación con un valor de IGFBP-3 dado. No puede predecir el CL/F de sujetos individuales debido a la variabilidad entre sujetos. Para comparar el transcurso temporal de la concentración de IGF-1 total en estado estacionario de sujetos individuales con las predicciones del modelo, se realizaron simulaciones de Monte Carlo de concentraciones de IGF-1 total a lo largo de un periodo de 24 horas en estado estacionario con un tamaño de muestra de 1000 basándose en el valor de IGFBP-3 en la selección y el régimen de dosificación asignado a cada sujeto. Se calcularon la media y el intervalo de confianza del 90% (IC) de las concentraciones de IGF-1 total a lo largo del periodo de 24 horas.

Resultados: Se compararon la AUC en estado estacionario y el CL/F de IGF-1 total en 18 sujetos del estudio del

ejemplo 2 con los AUC y CL/F predichos por el modelo en la tabla 11 a continuación basándose en la IGFBP-3 en la selección y en la tabla 12 a continuación basándose en la IGFBP-3 en el día 21 justo antes de la dosificación. La AUC<sub>SS</sub> media es aproximadamente el 21% menor y el CL/F medio es aproximadamente el 30% mayor que los valores predichos por el modelo en la tabla 11 a continuación cuando se basa en la IGFBP-3 en la selección. La IGFBP-3 disminuyó desde 2,61 ± 0,52 µg/ml en la selección hasta 2,23 ± 0,48 µg/ml en el día 21 justo antes de la dosificación. La AUC<sub>SS</sub> media es aproximadamente el 11% menor y el CL/F medio es aproximadamente el 14% mayor que los valores predichos por el modelo en la tabla 12 a continuación cuando se basa en la IGFBP-3 en el día 21 justo antes de la dosificación. La disminución en IGFBP-3 en el día 21 puede representar parte de la mejora en los AUC<sub>SS</sub> y CL/F predichos por el modelo.

10 Tabla 11: CL/F y AUC en estado estacionario de IGF-1 total predichos y observados basándose en IGFBP-3 en la selección

Cohorte	Grupo de dosis (µg/kg)	ID del sujeto	IGF-1 <sup>c</sup> (ng/ml)	IGFBP-3 <sup>c</sup> (µg/ml)	AUC <sub>SS</sub> <sup>a</sup> (h*ng/ml)	AUC predicha <sup>b</sup> (h*ng/ml)	CL/F (l/h/kg)	CL/F predicho <sup>b</sup> (l/h/kg)
1	40 BID	4003	212	2,8	4573	7264	0,0175	0,011
1	40 BID	4005	126	2,3	5125	6170	0,0156	0,013
1	40 BID	4011	172	2,5	7680	6612	0,0104	0,0121
2	40 BID	5001	112	3,2	6499	8116	0,0123	0,0099
2	40 BID	5005	110	2,9	6734	7479	0,0119	0,0107
2	40 BID	5007	153	3,4	10947	8534	0,0073	0,0094
1	80 BID	4001	124	2,3	7398	12340	0,0216	0,013
1	80 BID	4006	110	1,7	7267	9602	0,022	0,0167
1	80 BID	4009	99	1,9	8236	10530	0,0194	0,0152
2	80 BID	5003	151	3,1	8650	15809	0,0185	0,0101
2	80 BID	5004	116	2,5	10805	13224	0,0148	0,0121
2	80 BID	5009	199	3,5	12778	17484	0,0125	0,092
1	80 QD	4002	201	2,4	4531	6392	0,0177	0,0125
1	80 QD	4004	141	2,3	4919	6170	0,0163	0,013
1	80 QD	4007	130	2	4635	5494	0,0173	0,0146
2	80 QD	5002	98	2,5	4725	6612	0,0169	0,0121
2	80 QD	5006	101	2,4	4551	6392	0,0176	0,0125
2	80 QD	5008	93	3,2	7512	8116	0,0106	0,0099
		Media	136,0	2,61	7087	9019	0,0156	0,0120
		DE	37,8	0,52	2490	3519	0,004	0,0021

<sup>a</sup> AUC en estado estacionario a lo largo de 24 horas

<sup>b</sup> AUC predicha = Dosis/(CL/F predicho) donde CL/F predicho = 0,0104\*(IGFBP3/3,0)<sup>-0,82</sup>

<sup>c</sup> Valores de IGF-1 e IGFBP-3 en la fase de selección

15 Tabla 12: CL/F y AUC en estado estacionario de IGF-1 total predichos y observados basándose en IGFBP-3 en el día 21 justo antes de la dosificación

Cohorte	Grupo de dosis (µg/kg)	ID del sujeto	IGF-1 <sup>c</sup> (ng/ml)	IGFBP-3 <sup>c</sup> (µg/ml)	AUC <sub>SS</sub> <sup>a</sup> (h*ng/ml)	AUC predicha <sup>b</sup> (h*ng/ml)	CL/F (l/h/kg)	CL/F predicho <sup>b</sup> (l/h/kg)
1	40 BID	4003	212	2,3	4573	6186	0,0175	0,0129
1	40 BID	4005	126	2,1	5125	5742	0,0156	0,0139
1	40 BID	4011	172	2,7	7680	7056	0,0104	0,0113
2	40 BID	5001	112	1,9	6499	5289	0,0123	0,0151
2	40 BID	5005	110	2,1	6734	5742	0,0119	0,0139
2	40 BID	5007	153	3,1	10947	7902	0,0073	0,0101
1	80 BID	4001	124	1,8	7398	10120	0,0216	0,0158
1	80 BID	4006	110	1,8	7267	10120	0,0220	0,0158
1	80 BID	4009	99	1,8	8236	10120	0,0194	0,0158
2	80 BID	5003	151	2,6	8650	13681	0,0185	0,0117
2	80 BID	5004	116	2,2	10805	11930	0,0148	0,0134
2	80 BID	5009	199	2,8	12778	14538	0,0125	0,0110
1	80 QD	4002	201	1,7	4531	4828	0,0177	0,0166
1	80 QD	4004	141	2	4919	5516	0,0163	0,0145
1	80 QD	4007	130	2,2	4635	5965	0,0173	0,0134
2	80 QD	5002	98	1,8	4725	5060	0,0169	0,0158
2	80 QD	5006	101	1,9	4551	5289	0,0176	0,0151
2	80 QD	5008	93	3,3	7512	8318	0,0106	0,0096
		Media	136,0	2,23	7087	7967	0,0156	0,0137
		DE	37,8	0,48	2490	3088	0,0040	0,0021

<sup>a</sup> AUC en estado estacionario a lo largo de 24 horas

<sup>b</sup> AUC predicha = Dosis/(CL/F predicho) donde CL/F predicho =  $0,0104 \cdot (\text{IGFBP3}/3,0)^{-0,82}$

<sup>c</sup> Valores de IGF-1 en la fase de selección

<sup>d</sup> Valores de IGFBP-3 justo antes de la dosis en el día 21

- 5 En la figura 27, se presentan las AUC<sub>SS</sub> predichas por el modelo frente a las AUC<sub>SS</sub> observadas de IGF-1 total basándose en la IGFBP-3 en la selección y en la figura 28 basándose en la IGFBP-3 en el día 21 justo antes de la dosificación. Se presentaron las diferencias en porcentaje correspondientes entre las AUC<sub>SS</sub> en estado estacionario predichas y observadas de IGF-1 total frente a la dosis diaria total en las figuras 29 y 30. Se identificaron los 18 sujetos en los tres regímenes de dosificación diferentes mediante diferentes marcadores en estas figuras.
- 10 Discusión: La AUC<sub>SS</sub> en estado estacionario de IGF-1 total tiende a ser menor que los valores predichos por el modelo en aproximadamente el 20% a una dosis diaria total de 160 µg/kg tal como se muestra en la figura 30. El modelo supuso que no había cambio en la formación de IGF-1 endógeno con dosificación de rhIGF-1 a largo plazo con dosis múltiples. El IGF-1 menor al predicho en estado estacionario podría explicarse por una supresión de la producción de IGF-1 e IGFBP-3 endógenos por la administración a largo plazo con dosis múltiples de rhIGF-1. La supresión de la producción endógena de IGF-1 parece ser mucho más pronunciada a una dosis diaria de 160 µg/kg que a una de 80 µg/kg. Puede considerarse ventajoso rhIGF-1 una vez al día, para permitir una AUC mantenida a pesar de mayores fluctuaciones en los niveles de IGF-1, para minimizar la supresión de la secreción de GH.

#### Ejemplo 4: Respuestas farmacocinéticas y de crecimiento de ratas normales a inyecciones diarias de rhIGF-1

- 20 Métodos: Se asignaron ratas CrI:CD®(SD)BR VAF/Plus® macho y hembra a 10 grupos. Cada grupo recibió preparaciones de dosis que contenían el vehículo o 0,25, 1,0, 4,0 ó 10,0 mg de rhIGF-1/kg de peso corporal/día (mg/kg/día) mediante inyección subcutánea de un volumen de dosis de 1 ml/kg durante 104 semanas.

- Resultados: En las figuras 13-16, se ilustran los datos de peso corporal y aumento de peso corporal para los animales. La administración del material de prueba provocó un incremento en el aumento de peso corporal en machos y hembras a todos los niveles de dosis. La magnitud de este efecto aumentó con la dosis creciente, aunque el efecto para los animales a los que se les administraron 10,0 mg/kg/día sólo fue ligeramente superior al de aquéllos a los que se les administraron 4,0 mg/kg/día. Para los machos, el efecto sobre el peso corporal medio fue en general estadísticamente significativo desde la semana 6 a lo largo de la mayoría del estudio a los niveles de dosis de 10,0, 4,0 y 1,0 mg/kg/día; para los machos a los que se les administraron 0,25 mg/kg/día, fueron evidentes cambios estadísticamente significativos por primera vez en la semana 22. Para las hembras, el efecto sobre el peso corporal medio fue en general estadísticamente significativo a lo largo de la mayoría del estudio comenzando en la semana 3 para animales a los que se les administraron 10,0 y 4,0 mg/kg/día y la semana 6 para animales a los que se les administraron 1,0 mg/kg/día. Para las hembras a las que se les administraron 0,25 mg/kg/día, se observaron en general cambios estadísticamente significativos desde la semana 20 a la 63. La magnitud del efecto sobre el peso corporal fue marcada para animales a los que se les administraron 4,0 ó 10,0 mg/kg/día. Al comienzo de la semana 69, un tiempo en el que la supervivencia para machos y hembras a los que se les administró la dosis alta era de al menos el 50%, los pesos corporales medios para los machos a los que se les administraron 0,25, 1,0, 4,0 ó 10,0 mg/kg/día fueron el 109%, el 116%, el 123% y el 129% de los valores control, respectivamente; para las hembras, estos datos fueron del 104%, el 113%, el 128% y el 131% de los valores control, respectivamente. El incremento del aumento de peso corporal para animales tratados con el material de prueba concordaba con los aumentos en el consumo de alimento también observado en estos grupos.

- La farmacocinética de IGF-1, mostrada en la figura 12, es drástica porque los niveles en sangre se elevaron hasta niveles muy altos y luego disminuyeron hasta niveles casi iniciales tras 24 horas. La gran respuesta de crecimiento a IGF-1 indica que de manera global se estimula el eje GH/IGF-1 mediante la terapia con inyecciones de IGF-1 una vez al día.

45

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) para su uso en el tratamiento de un sujeto pediátrico humano que padece un trastorno del crecimiento caracterizado por señalización o actividad de GH endógena parcial mediante la administración de una combinación de una cantidad de IGF-1 y una cantidad de GH eficaz para fomentar el crecimiento en el sujeto, en el que el sujeto se caracteriza además de la siguiente manera:

el sujeto, en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1, tiene o tenía una altura de al menos aproximadamente 2,0 desviaciones estándar (DE) por debajo de una media normal para un sujeto de la misma edad y sexo, y

10 el sujeto tiene niveles de IGF-1 en sangre que están por debajo, pero no más de aproximadamente 2 DE por debajo, de los niveles en sangre de IGF-1 medios normales para un sujeto de la misma edad y sexo,

en el que el sujeto recibe cada uno de IGF-1 y GH en una administración individual al día, y

en el que la administración individual de IGF-1 y la administración individual de GH se administran al sujeto de manera sustancialmente contemporánea cada día.
- 15 2. Proteína para su uso según la reivindicación 1, en la que el trastorno del crecimiento se caracteriza además por deficiencia de IGF-1 (IGFO).
3. Proteína para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que el sujeto se caracteriza además por tener un nivel en sangre de GH que es al menos normal para un sujeto de la misma edad y sexo.
- 20 4. Proteína para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el trastorno del crecimiento se caracteriza además por deficiencia de IGF-1 primaria moderada.
- 25 5. GH e IGF-1 para su uso en el tratamiento de un sujeto pediátrico humano que padece el trastorno de talla baja idiopática (TBI) caracterizado por señalización o actividad de GH endógena parcial, mediante la administración de una combinación de una cantidad de IGF-1 y una cantidad de GH eficaz para fomentar el crecimiento en el sujeto,

en el que el sujeto, en el momento del tratamiento o antes del tratamiento inicial con IGF-1, tiene o tenía una altura al menos aproximadamente 2,0 desviaciones estándar (DE) por debajo de la altura media normal para un sujeto de la misma edad y sexo,

en el que el sujeto tiene niveles en sangre de GH e IGF-1 que son al menos normales para un sujeto de la misma edad y sexo,

30 en el que la proteína es para la administración de manera que el sujeto recibe cada uno de IGF-1 y GH en una administración individual al día, y en el que la administración individual de IGF-1 y la administración individual de GH se administran al sujeto de manera sustancialmente contemporánea cada día.
- 35 6. Proteína para su uso según la reivindicación 5, en la que el sujeto se caracteriza además por tener un nivel en sangre de la proteína de unión a factor de crecimiento similar a insulina-3 (IGFBP-3) que es al menos normal para un sujeto de la misma edad y sexo.
7. Proteína para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que IGF-1 se administra en una dosis de aproximadamente 25 a 250  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  y GH se administra en una dosis de aproximadamente 0,05 a 0,5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{semana}$ .
- 40 8. Proteína para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que IGF-1 se administra en una dosis de aproximadamente 20 a 240  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ .
9. Proteína para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la administración individual de GH y la administración individual de IGF-1 se administran cada una al sujeto mediante inyección subcutánea.
- 45 10. Proteína para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que el sujeto se caracteriza además por tener un nivel en sangre de proteína de unión a hormona del crecimiento (GHBP) que es al menos normal para un sujeto de la misma edad y sexo.
11. Proteína para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que el sujeto no tiene el síndrome de insensibilidad a la hormona del crecimiento parcial.
- 50 12. Proteína para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que el sujeto recibe la administración individual de IGF-1 y la administración individual de GH en el plazo de aproximadamente 2



horas desde que se despierta cada día.

13. Proteína para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que el sujeto recibe la administración individual de IGF-1 con una comida o un aperitivo.
- 5 14. Proteína para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que el sujeto no recibe tratamiento con IGFBP-3 de manera concomitante con la terapia con IGF-1 del método.
15. Proteína para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que los GH e IGF-1 están en una disolución individual que se administra mediante una inyección individual.
16. Proteína para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que los GH e IGF-1 están en forma de disoluciones separadas que se administran mediante inyecciones separadas.
- 10 17. Proteína para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que los GH e IGF-1 están contenidos en un dispositivo desde el que se administran juntos mediante una inyección individual.
18. Proteína para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que la combinación de administración de IGF-1 y la administración de GH especificada en la reivindicación
- 15 (a) se administra al sujeto en una administración individual de una coformulación de liberación inmediata de IGF-1 y GH,
- (b) se administra al sujeto en una administración individual de una formulación de liberación inmediata de IGF-1 en combinación con una administración individual de una formulación de liberación inmediata separada de GH, o
- 20 (c) se administra al sujeto en una administración individual de una formulación de liberación inmediata de IGF-1 y una formulación de liberación inmediata separada de GH que se mezclan antes de tal administración.

FIG. 1

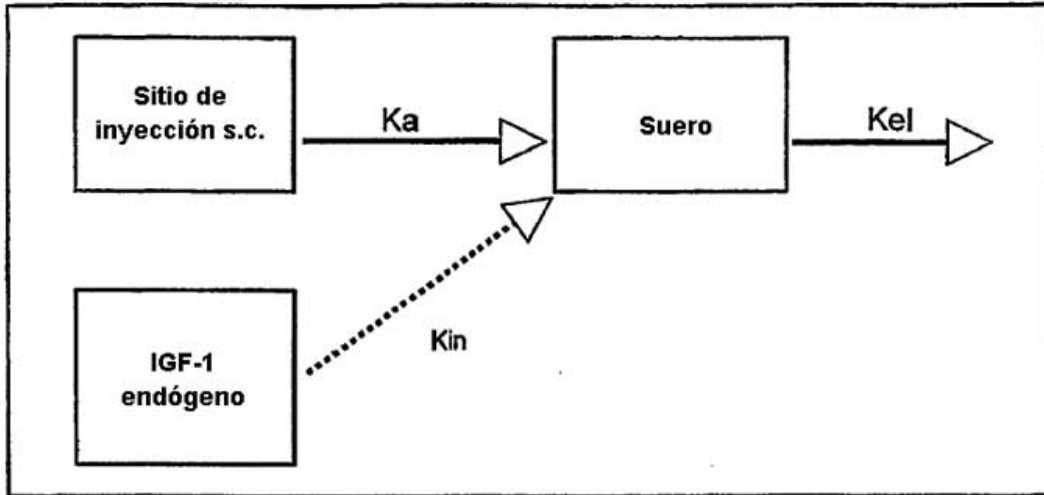


FIG. 2

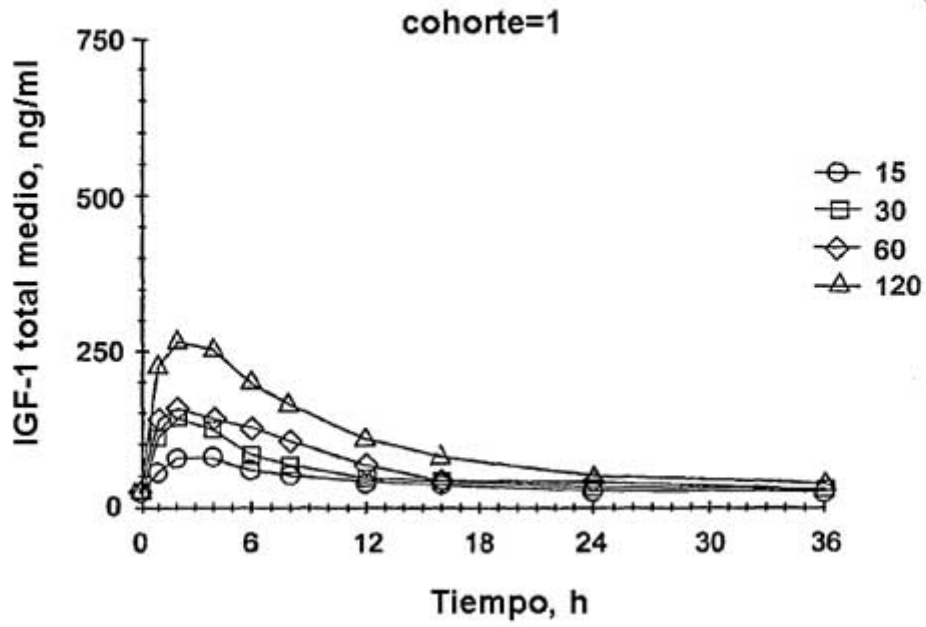


FIG. 3

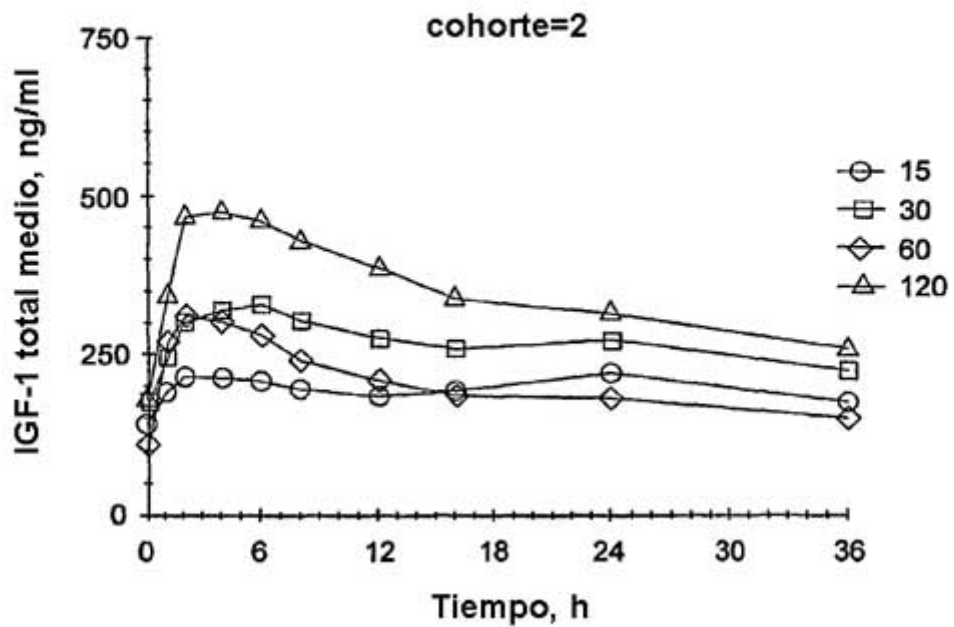


FIG. 4

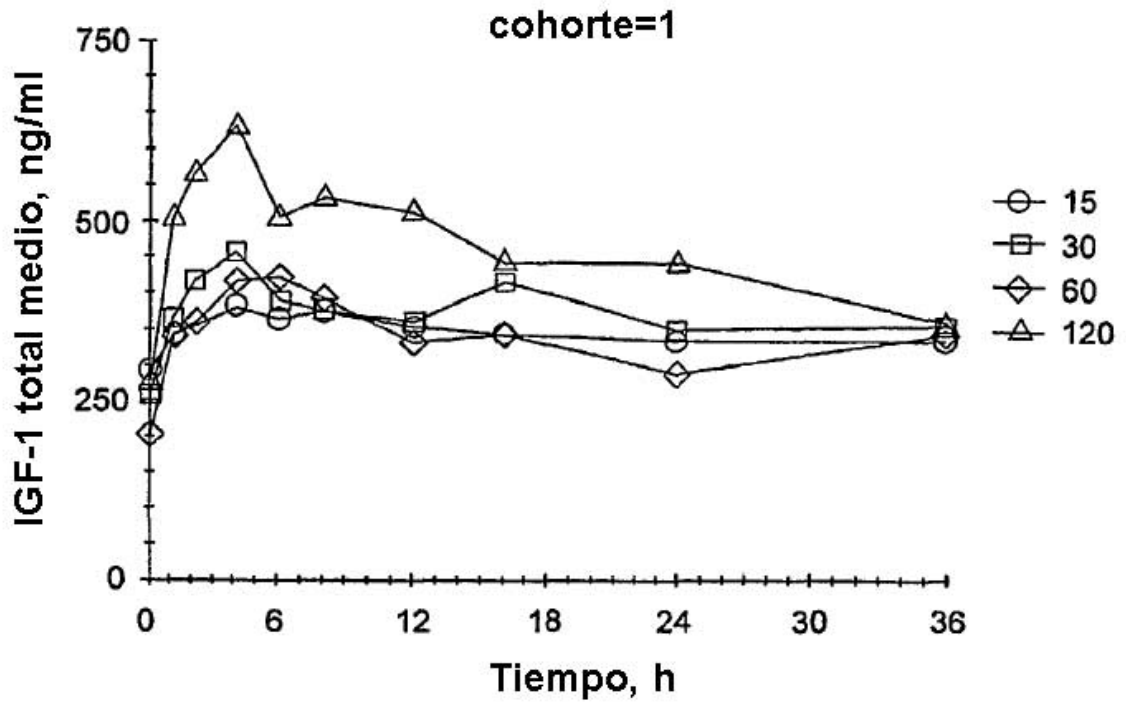
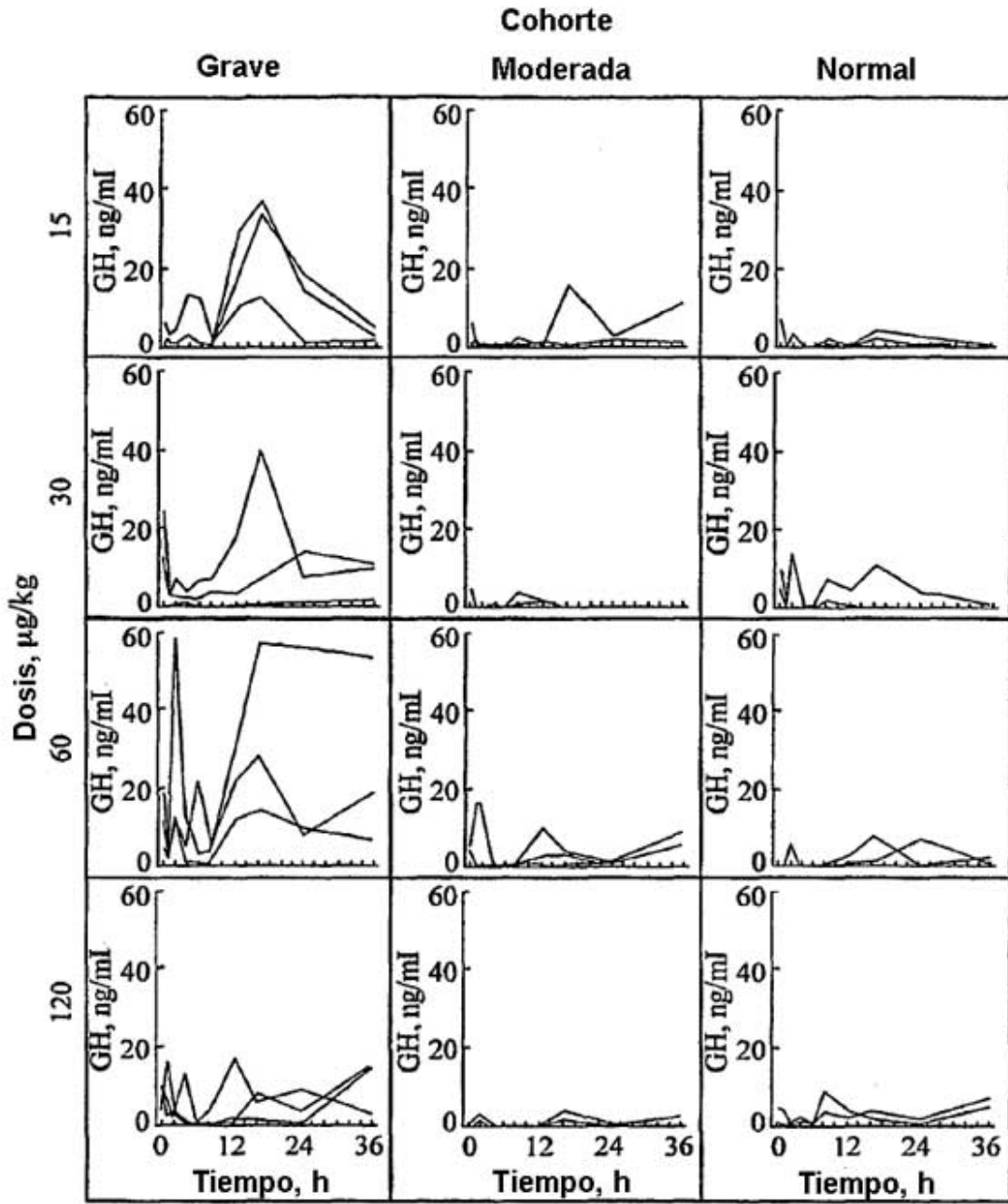


FIG. 5



Concentraciones de GH en suero

FIG. 6

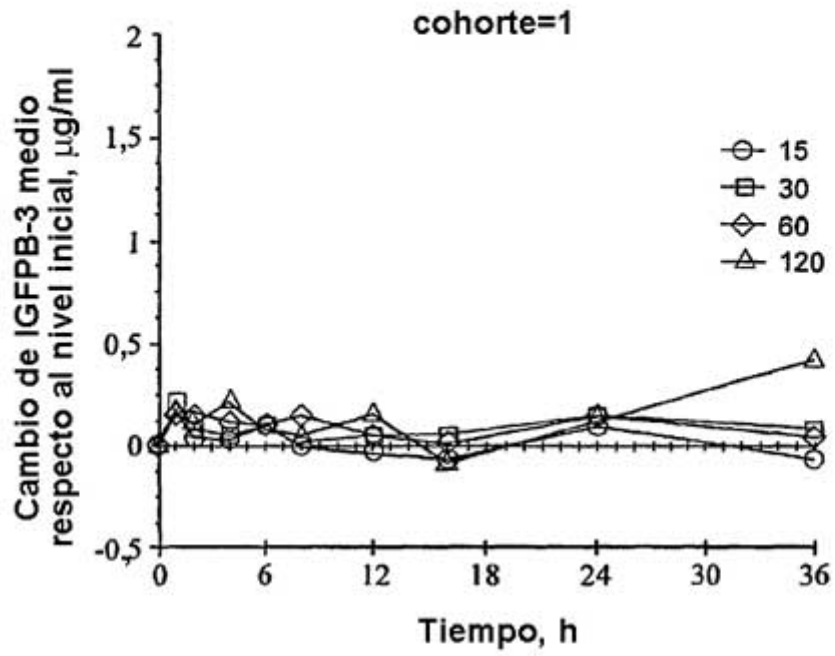


FIG. 7

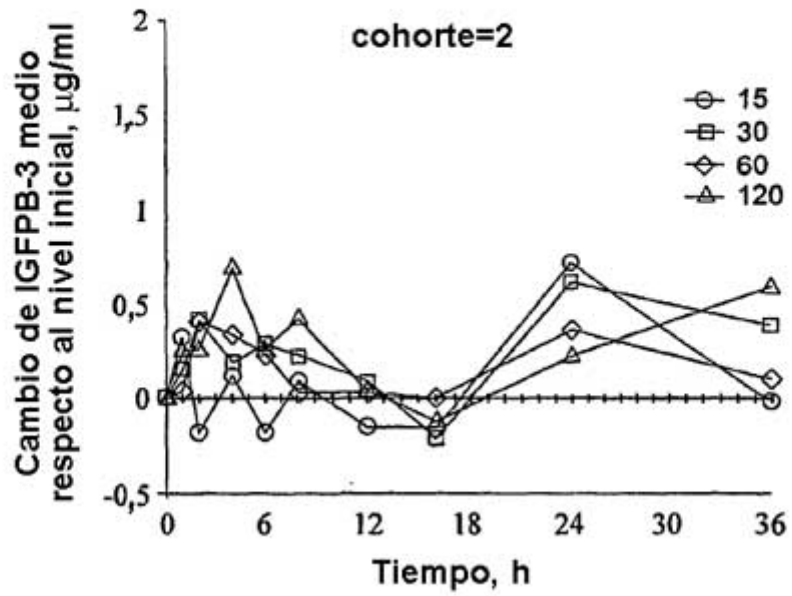


FIG. 8

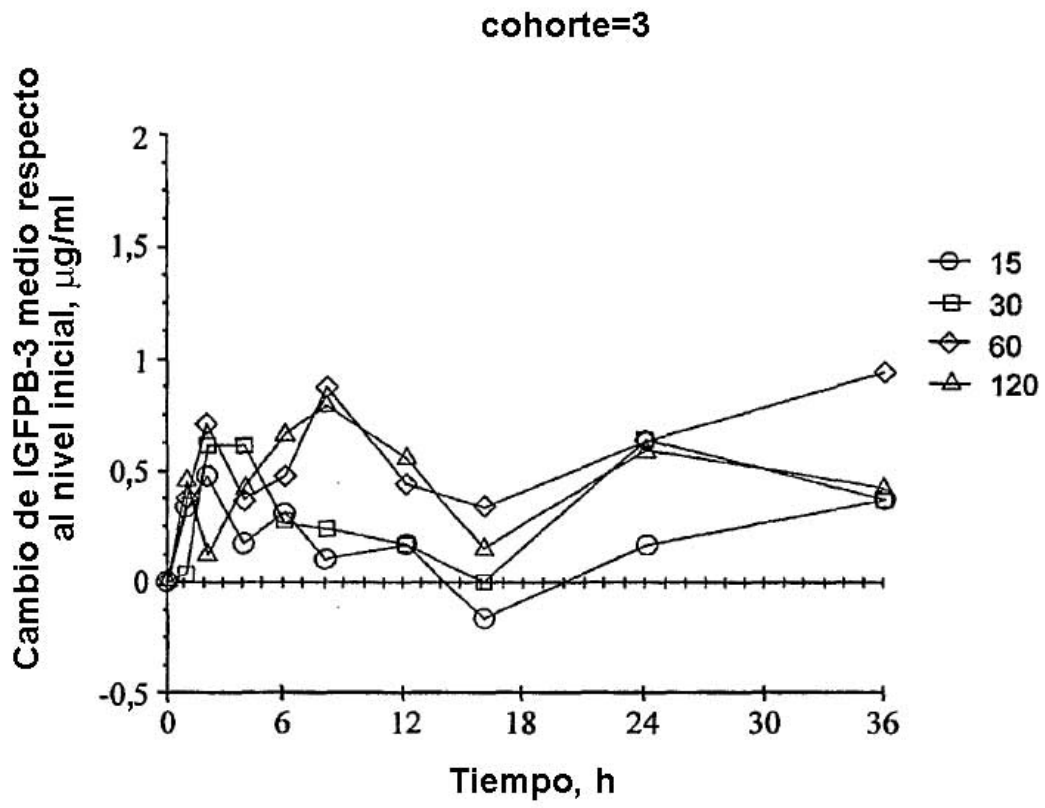


FIG. 9

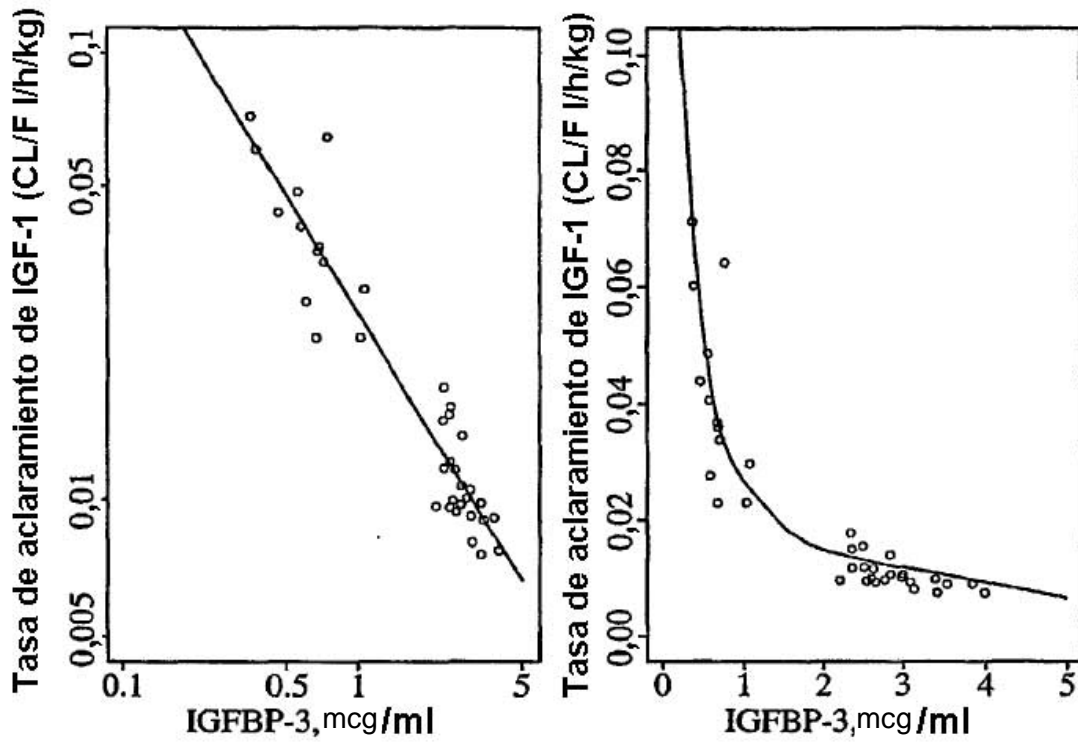




FIG. 10

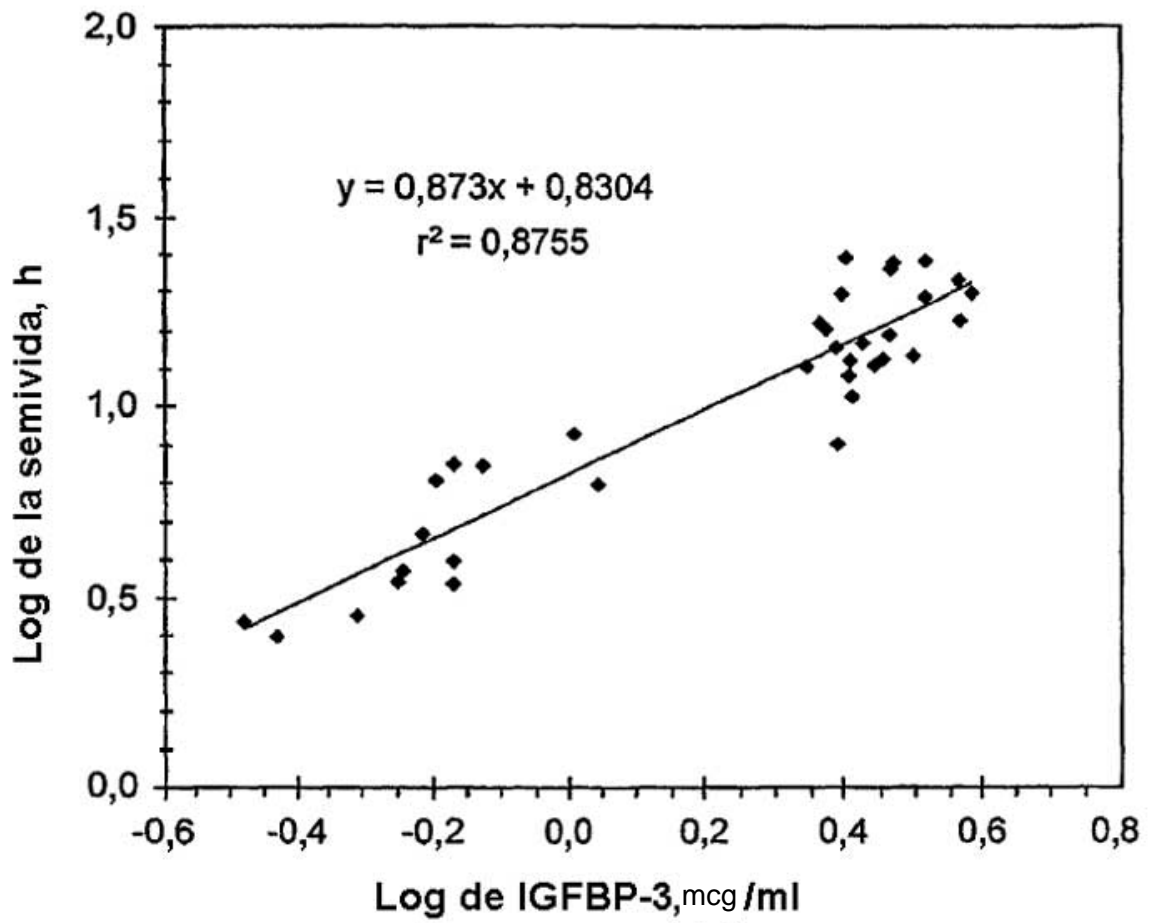


FIG. 11

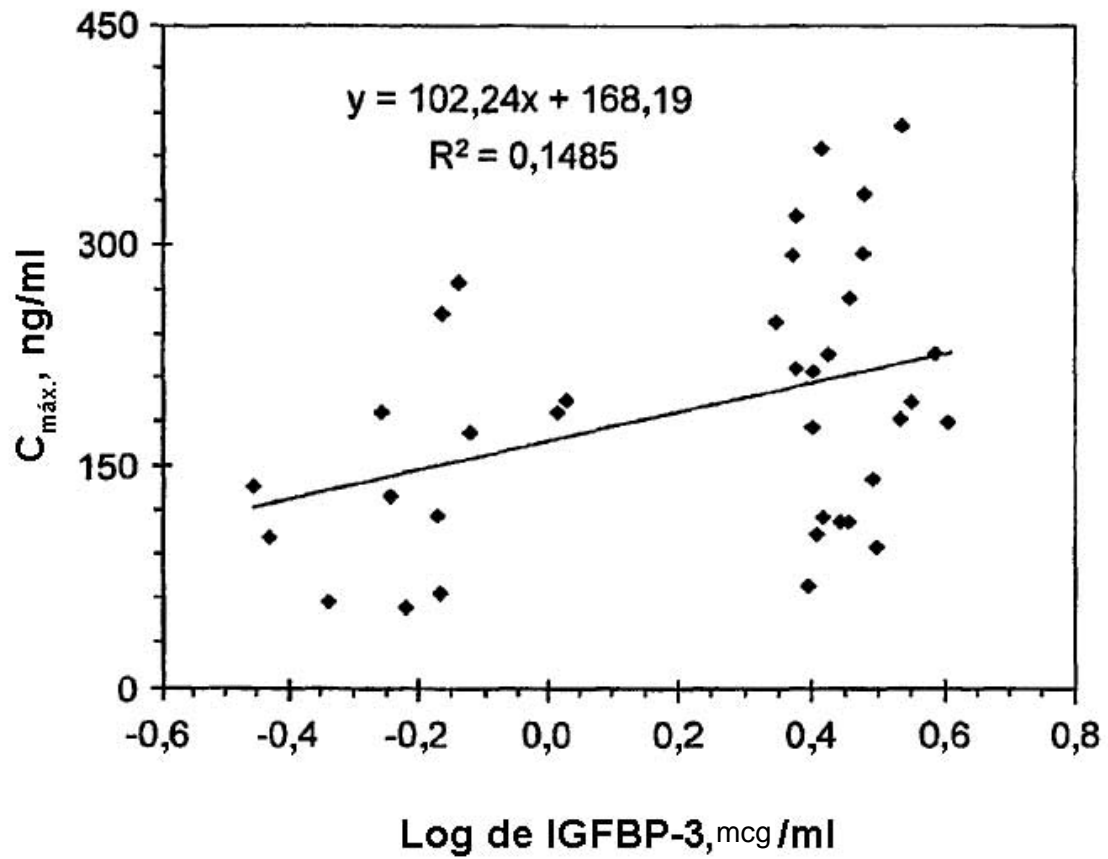


FIG. 12

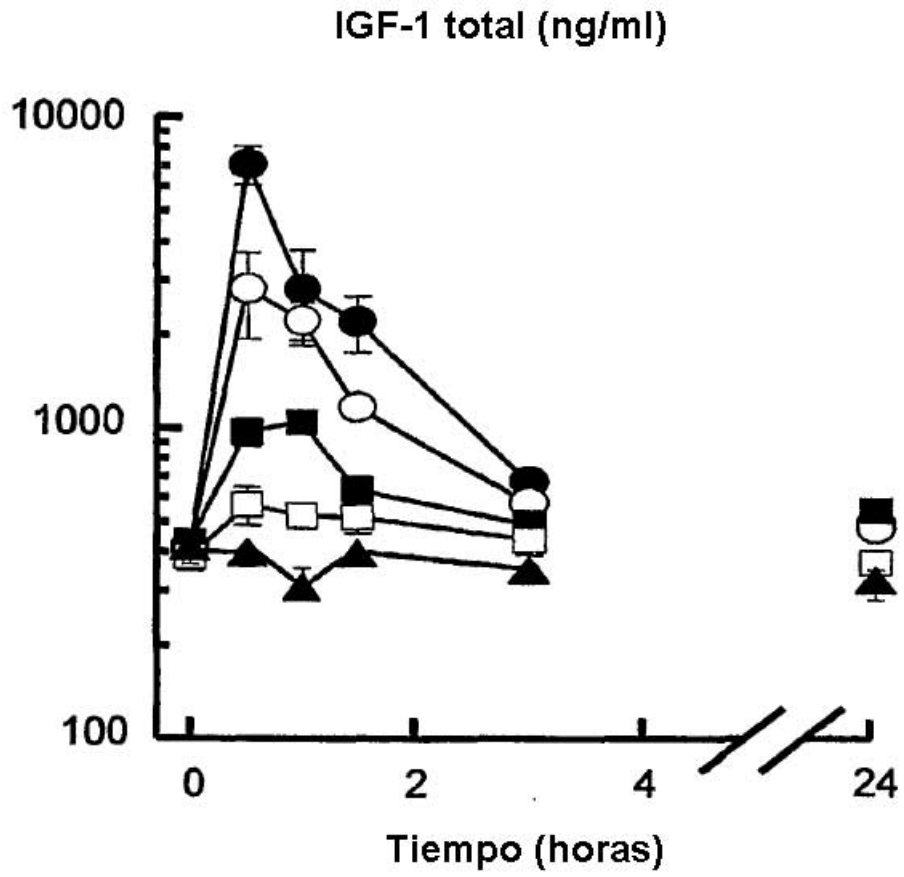


FIG. 13

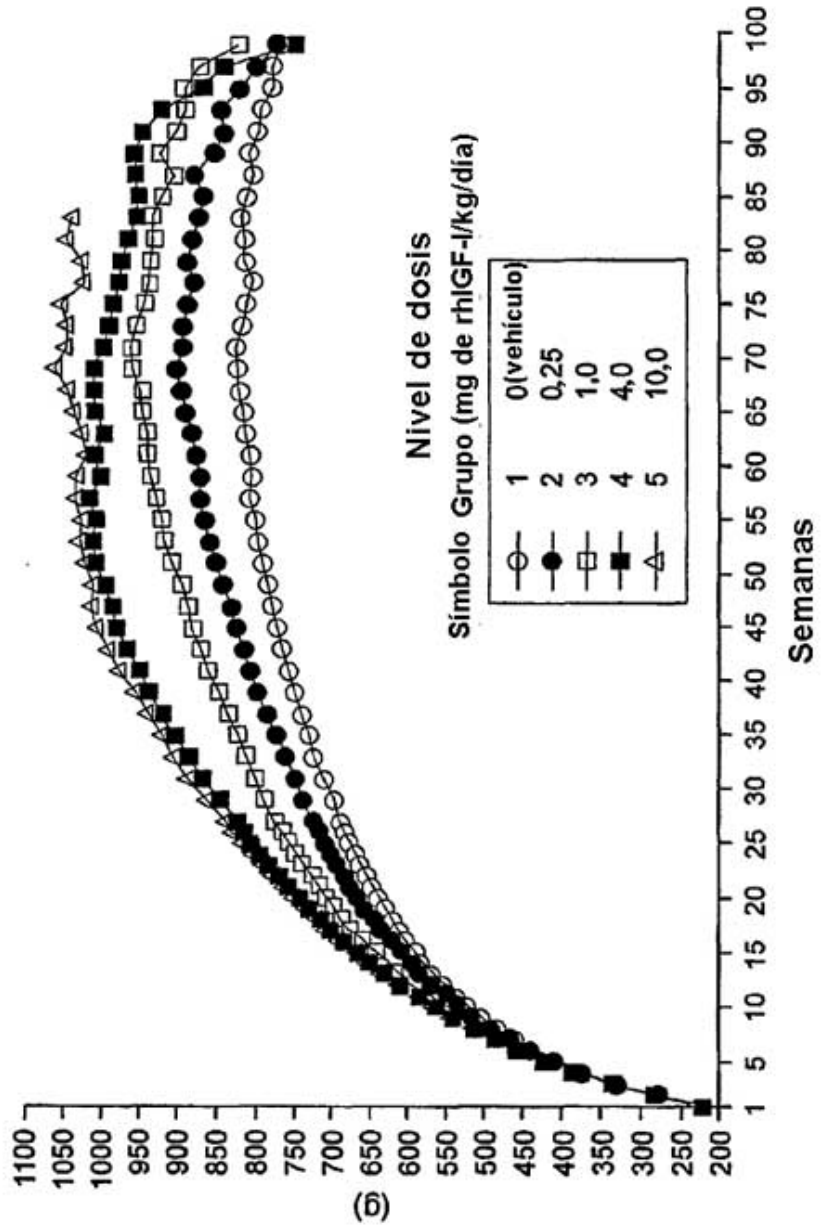


FIG. 14

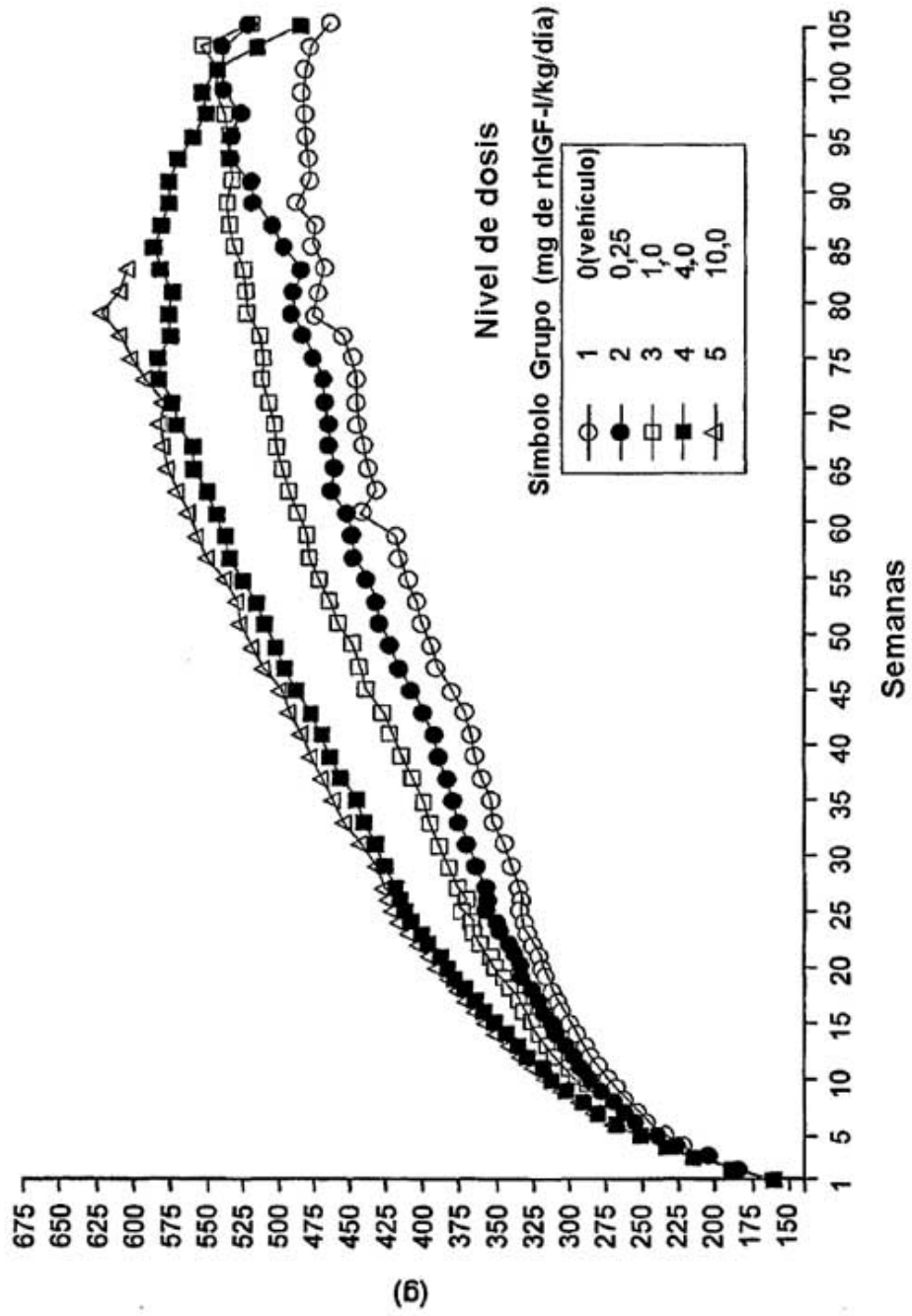


FIG. 15

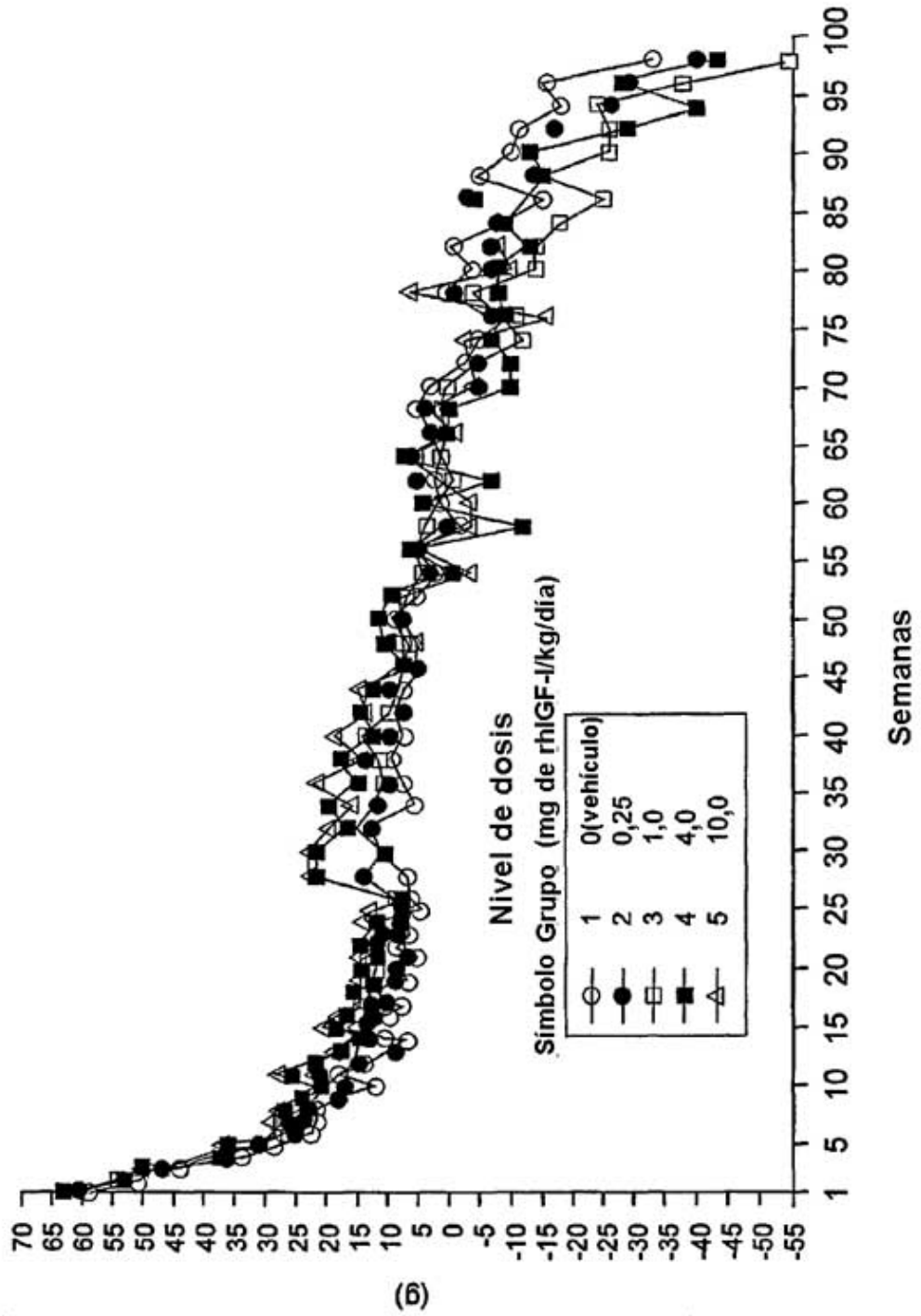
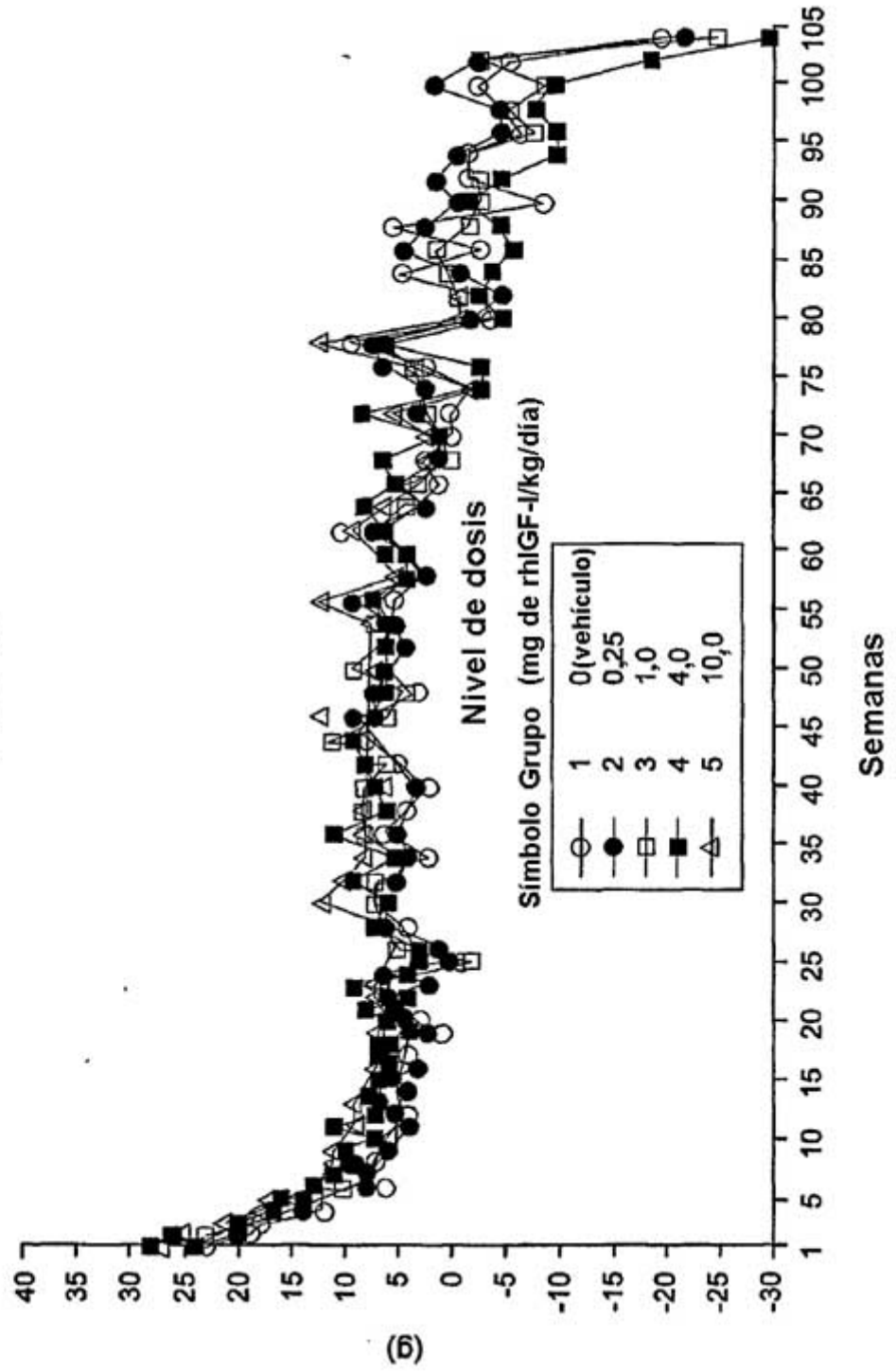


FIG. 16



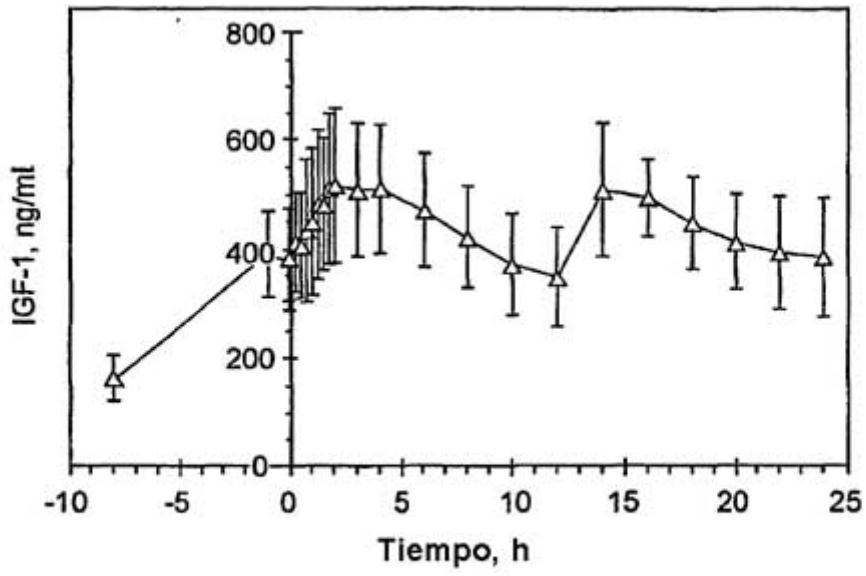


FIG. 17

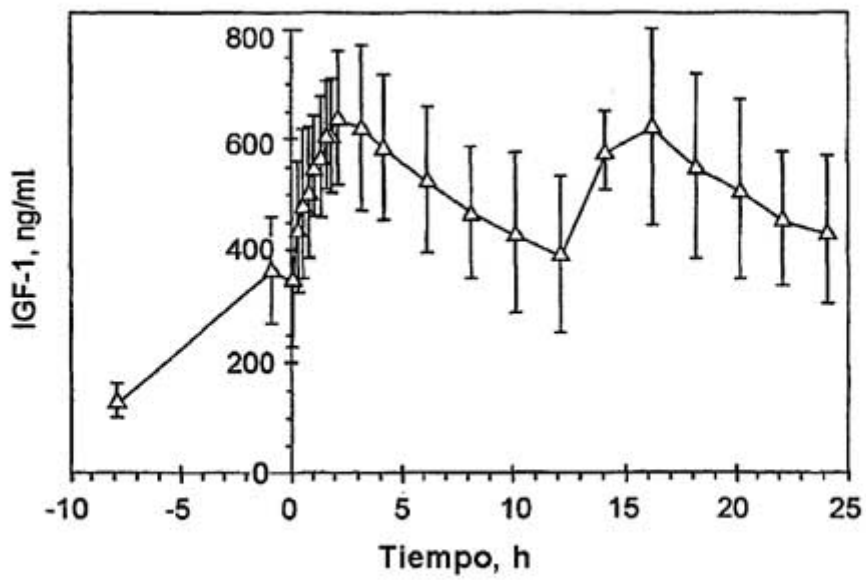


FIG. 18



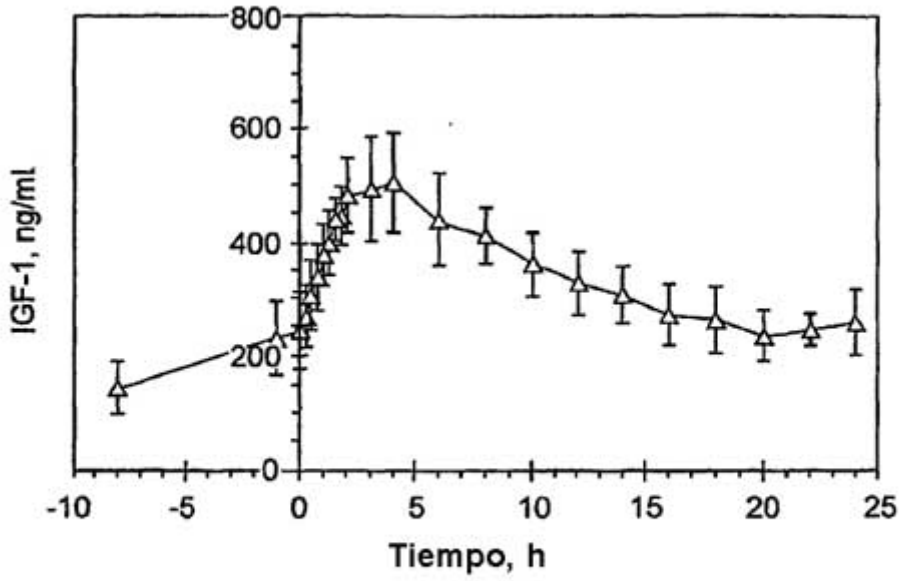


FIG. 19

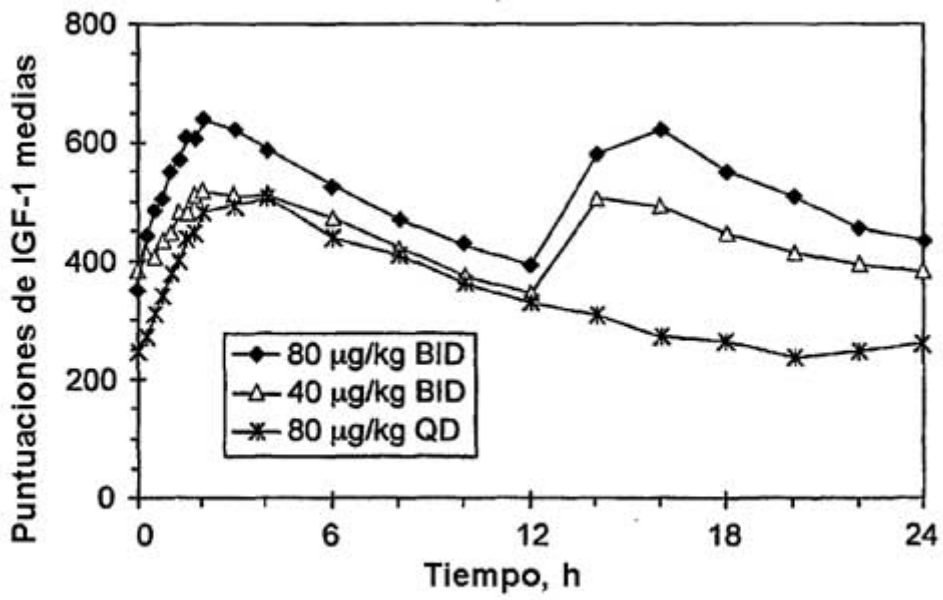


FIG. 20

FIG. 21

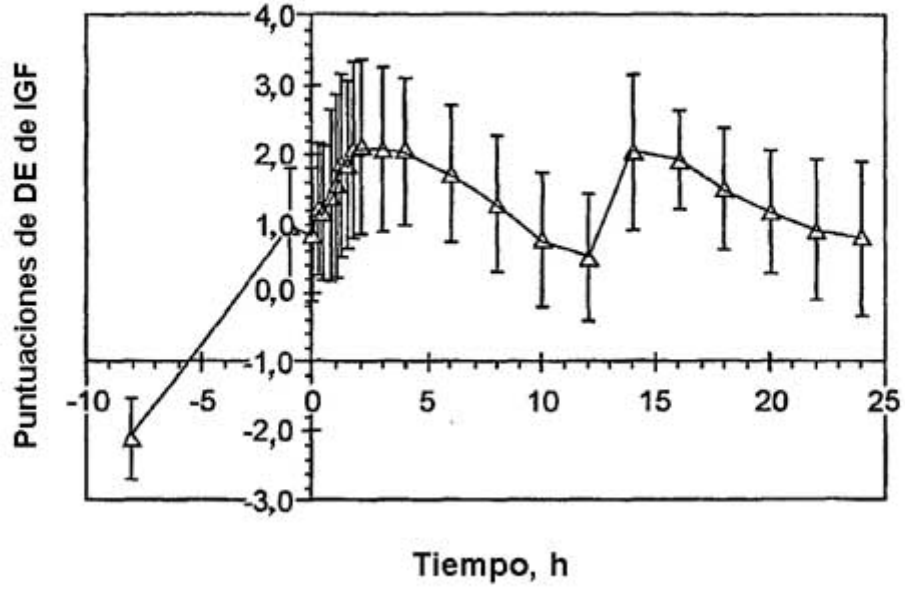


FIG. 22

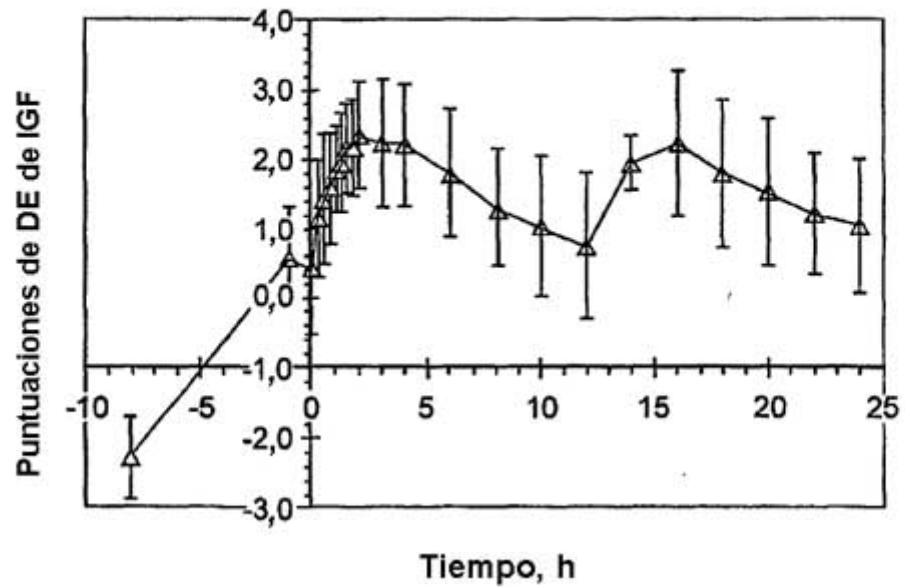


FIG. 23

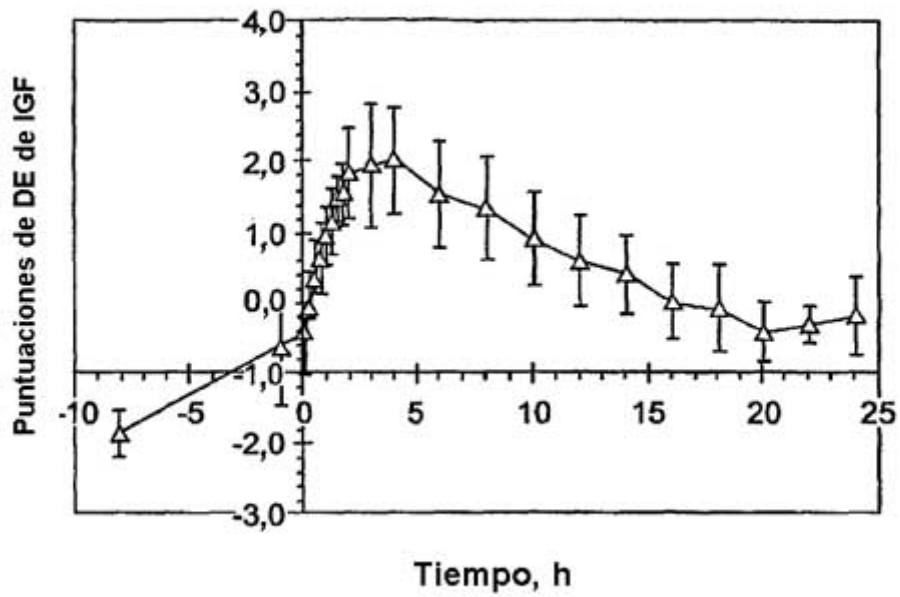


FIG. 24

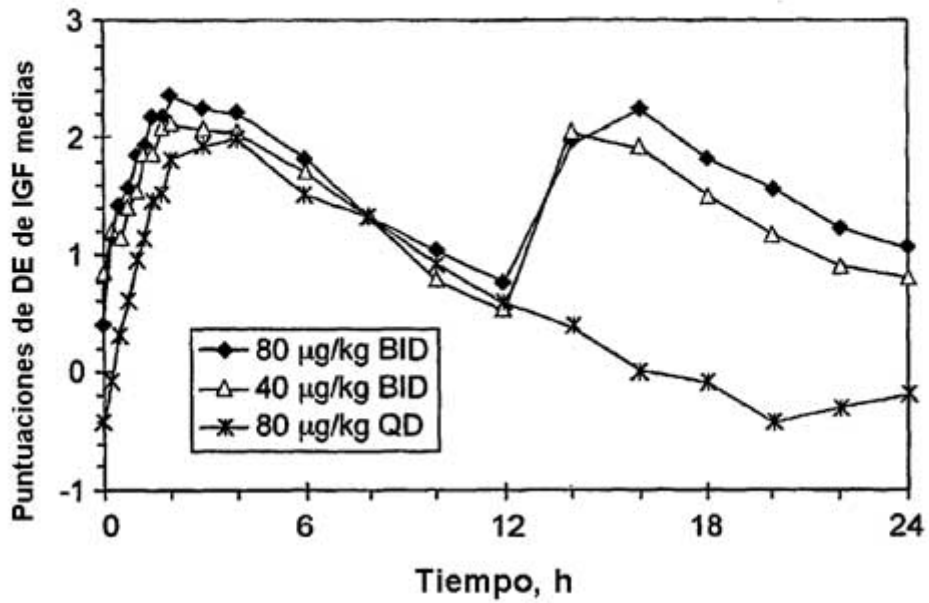


FIG. 25

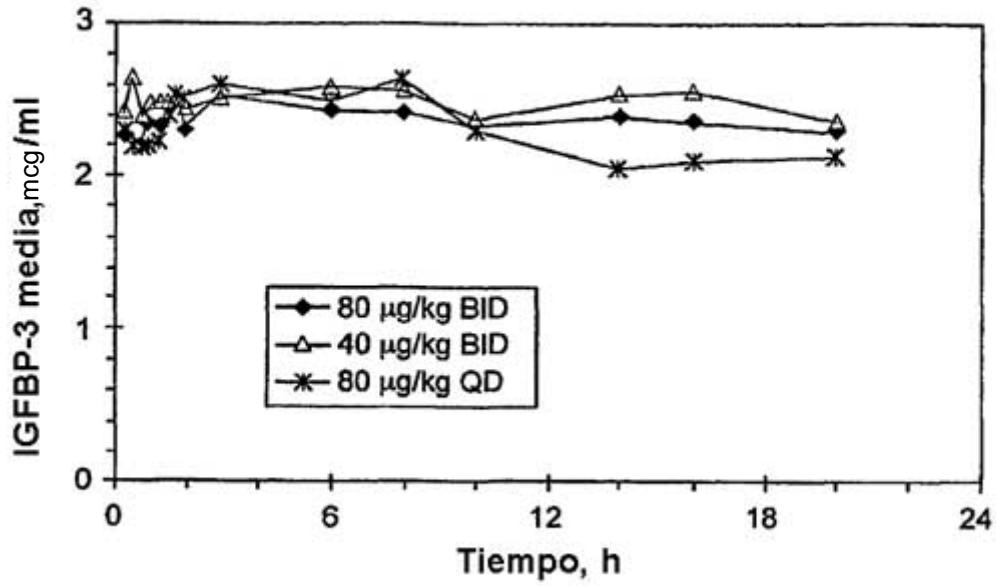


FIG. 26

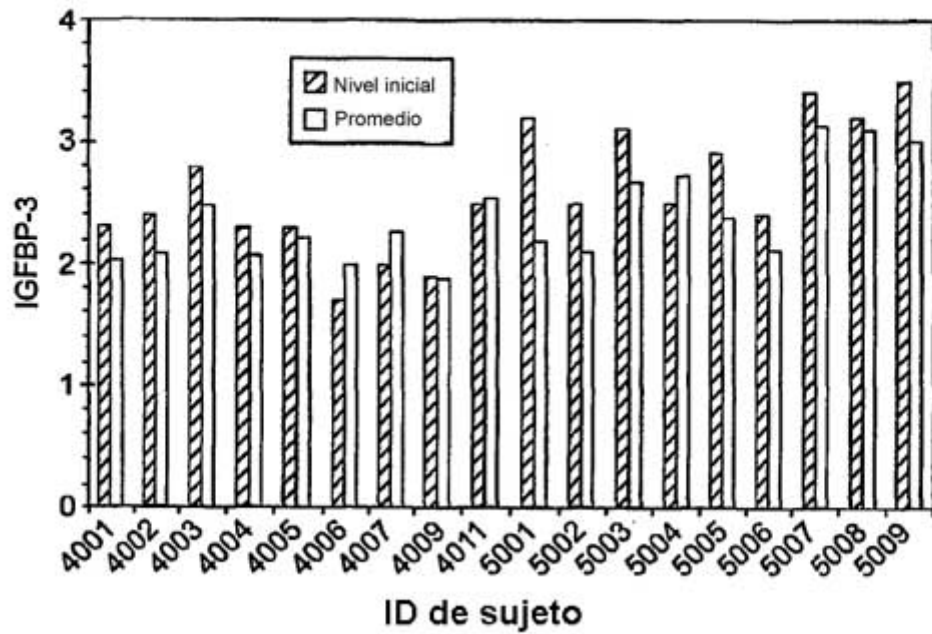


FIG. 27

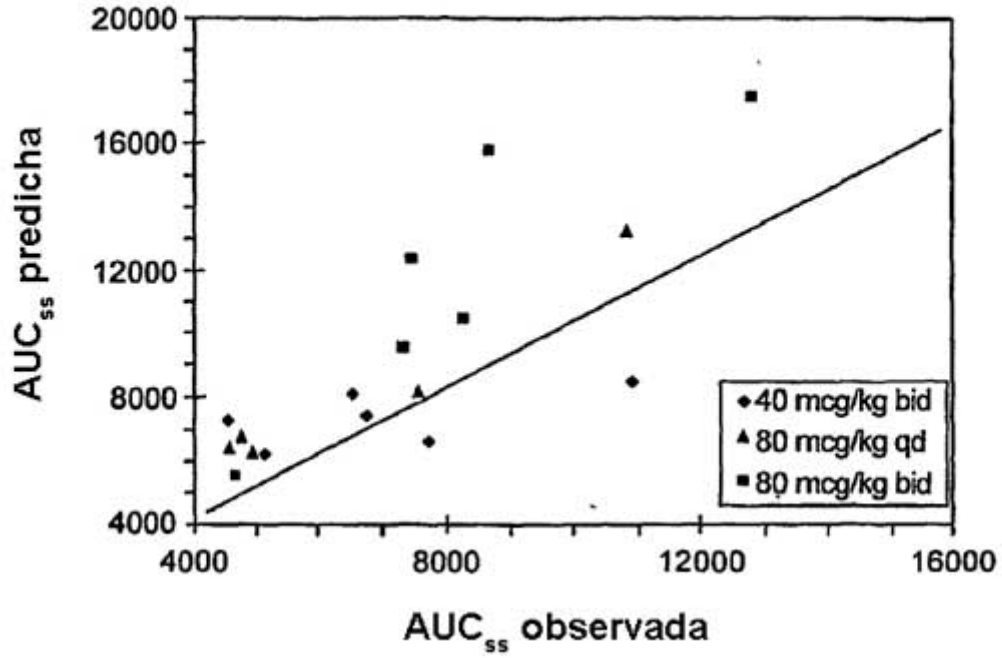


FIG. 28

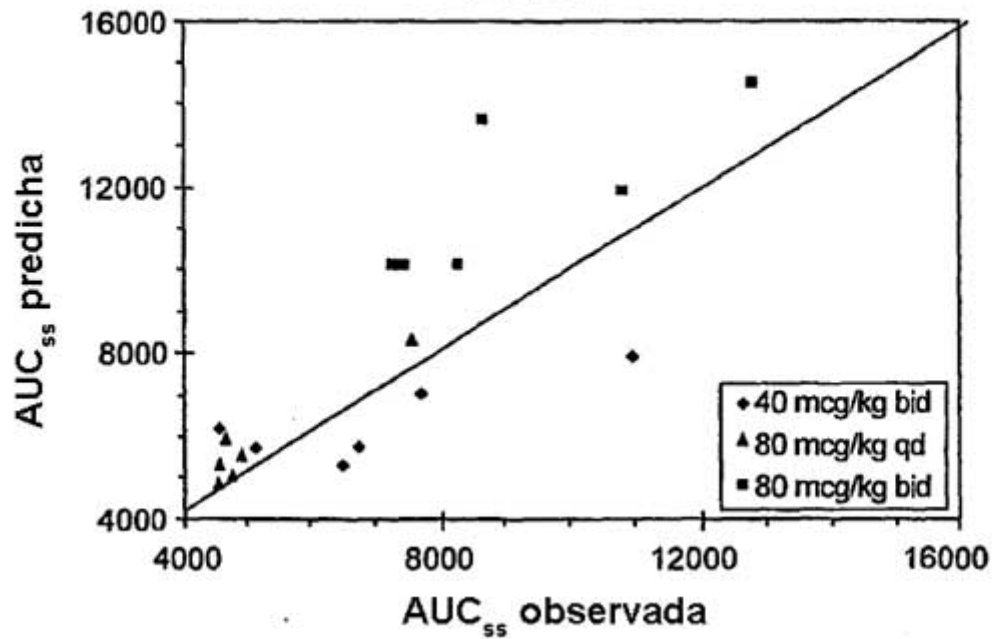


FIG. 29

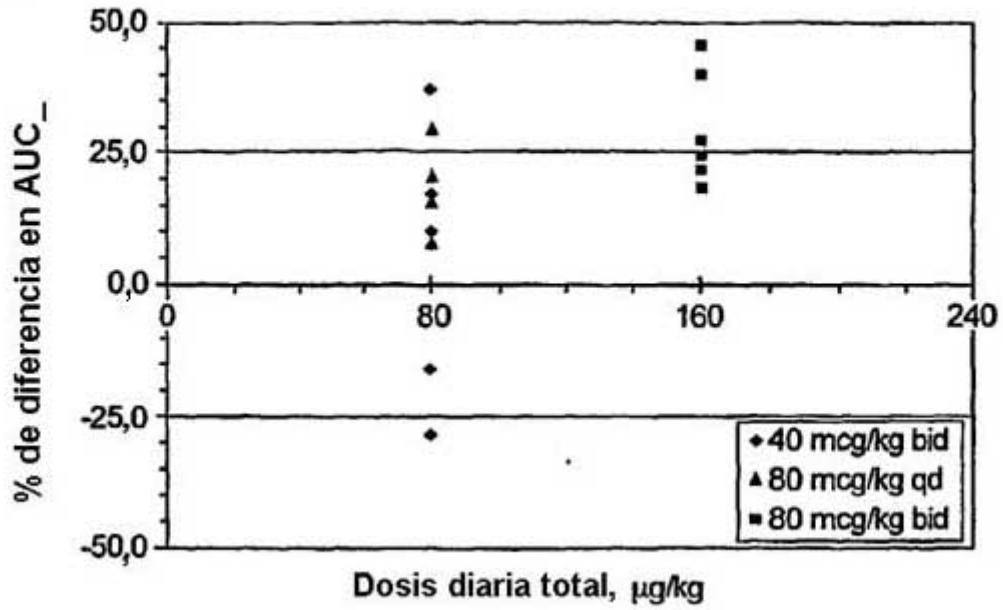


FIG. 30

