

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 665**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/00** (2006.01)

**A61K 31/438** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61P 21/06** (2006.01)

**A61K 31/4747** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2007 PCT/US2007/063841**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2007 WO07106792**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2007 E 07758394 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2001475**

54 Título: **Métodos para el tratamiento de la sarcopenia con un secretagogo de hormona de crecimiento**

30 Prioridad:  
**15.03.2006 US 782348 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.04.2019**

73 Titular/es:  
**THORNER, MICHAEL O. (100.0%)  
906 Fendall Terrace  
Charlottesville, Virginia 22903, US**

72 Inventor/es:  
**THORNER, MICHAEL O.**

74 Agente/Representante:  
**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**Observaciones:**

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

ES 2 710 665 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

Métodos para el tratamiento de la sarcopenia con un secretagogo de hormona de crecimiento

5 **[0001]** Esta invención se realizó con el apoyo del Gobierno de los Estados Unidos bajo los números de subvención DK32632 y RR-00847 otorgados por los Institutos Nacionales de la Salud. El gobierno de los Estados Unidos puede tener ciertos derechos en la invención.

## CAMPO DE LA INVENCION

10 **[0002]** La presente invención se refiere a un secretagogo de la hormona del crecimiento para su uso en mantener o aumentar la masa muscular para tratar la sarcopenia en un paciente, en el que el secretagogo de hormona de crecimiento se selecciona de: N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(fenilmetiloxi)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida; y N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(fenilmetil-oxi)etilo]-2-amino-2-sal de mesilato de metilpropanamida.

## ANTECEDENTES

20 **[0003]** La sarcopenia es la reducción de la masa muscular que se produce con el envejecimiento. Es un proceso progresivo que se produce a lo largo de la vida adulta, de modo que cuando la persona alcanza los 80 años de edad, su masa muscular puede haber disminuido hasta en un 50% desde el inicio de su vida desde la adolescencia hasta los veinte años. Esta reducción de la masa muscular es un factor importante en el desarrollo de la fragilidad, que se acompaña de caídas que conducen a fracturas y, en última instancia, a la morbilidad y la mortalidad. Se cree que la sarcopenia está asociada con discapacidades y discapacidades metabólicas, fisiológicas y funcionales. No hay tratamientos simples disponibles para prevenirla.

30 **[0004]** Baumgartner et al (Am J Epidemiol 1998; 147:755-63; 149:1161) han definido sarcopenia como masa de músculo esquelético apendicular (kg/altura<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)) inferior a dos desviaciones estándar por debajo de la media de un grupo de referencia joven. Esto se denomina "puntuación t" en lo sucesivo. Baumgartner y otros utilizaron los datos de la encuesta de salud de ancianos de Nuevo México, 1993-1995 para desarrollar un método para estimar la prevalencia de sarcopenia y encontraron que la prevalencia "aumentó de 13-24% en personas menores de 70 años a >50% en personas mayores de 80 años [.]". El estudio de Baumgartner et al fue uno de los primeros en estimar el alcance de la prevalencia de sarcopenia.

35 **[0005]** El mecanismo fisiológico de la disminución de la masa muscular es desconocido. La secreción de la hormona del crecimiento disminuye progresivamente desde la pubertad media, y se sabe que la hormona del crecimiento aumenta la masa muscular. Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento han reducido la masa muscular y el aumento de masa grasa. El reemplazo de la hormona del crecimiento aumenta la masa muscular y conduce a una reducción de la masa grasa.

40 **[0006]** Secretagogos de la hormona de crecimiento se han desarrollado para mejorar la secreción de la hormona del crecimiento. Un secretagogo de la hormona del crecimiento es un compuesto que, cuando se administra a un paciente, aumenta la producción y/o la secreción de la hormona del crecimiento cuando se compara con las concentraciones plasmáticas basales de la hormona del crecimiento en un individuo sano normal. Actúan a través de un receptor secretagogo de la hormona del crecimiento. Un ligando natural para este receptor se descubrió en 1999 y se produce en la mucosa del estómago. Se llama grelina y tiene una modificación única en la serina en la posición 3. La modificación es que está octonilada en N.

50 **[0007]** Mesilato de ibutamoreno (MK-677) fue desarrollado en Merck Research Laboratories como un secretagogo de la hormona de crecimiento específico activo por vía oral. Journal of Orthopedic Research 15:519:527 (1997) afirma que un secretagogo de la hormona del crecimiento, MK-677, eleva los niveles de factor de crecimiento 1 similar a la insulina sérica, que a su vez aumenta el tamaño y la fuerza del músculo cuádriceps en los caninos durante la desmovilización J. Clin. Endocrinol Metab. 83:320-325, 1998, establece que MK-677, un secretagogo de hormona de crecimiento activo por vía oral, revierte el catabolismo inducido por la dieta.

55 **[0008]** La patente de EE.UU. n° 6.194.402 (Bach et al) describe el uso de secretagogos de la hormona de crecimiento, incluyendo MK-677, para "mejorar el retorno de un paciente a la condición de vida independiente siguiente al descondicionamiento agudo de [un] paciente que vivía independientemente antes de dicho descondicionamiento agudo [.]". (Ver la reivindicación 1). Bach et al definen el término "descondicionamiento agudo" para indicar la presencia de un estado disminuido en un paciente caracterizado por atrofia muscular y pérdida muscular que resulta de un insulto específico, como inmovilización o inactividad provocada por enfermedad aguda o lesión. En contraste, la decondición crónica se define como pérdida o desgaste muscular a largo plazo, es decir, sarcopenia.

65 **[0009]** Bach et al distinguen claramente entre descondicionamiento agudo y sarcopenia. Esto se debe a que el mantenimiento de la masa muscular depende de dos procesos diferentes: mantener la función y el ejercicio que

5 permiten mantener o construir la masa muscular; y, una capacidad para mantener la masa muscular que depende de la nutrición, la entrada neuronal y el estado hormonal. El pico de masa muscular se observa en el momento de la pubertad media y la masa muscular disminuye progresivamente y se reduce de forma detectable a la edad de 45 años y continúa disminuyendo progresivamente. Esta disminución en la masa muscular parece depender de la secreción de la hormona del crecimiento, que disminuye con la edad. Incluso los atletas olímpicos pierden masa muscular y funcionan a medida que envejecen a pesar del ejercicio regular.

10 **[0010]** La publicación de patente de EE.UU. N° 2002/0028838 (MacLean et al) recita un "[m]étodo para el tratamiento de declive relacionado con la edad en el rendimiento físico en un paciente en situación de riesgo, que comprende administrar al paciente una mejora de rendimiento cantidad eficaz de un secretagogo de la hormona del crecimiento". (Consulte la reivindicación 1.) MacLean y otros afirman que "[e]l término "paciente en riesgo" es un paciente que muestra evidencia objetiva de disminución en el rendimiento físico según lo medido por los métodos establecidos de evaluación del rendimiento físico. Las medidas del desempeño físico son pruebas objetivas del desempeño de los sujetos en tareas estandarizadas, evaluadas de acuerdo con criterios predeterminados que pueden incluir contar repeticiones o actividad cronometrada. Una disminución en el rendimiento físico resulta en mayores probabilidades de que el paciente sufra un evento adverso, como una caída y/o fractura perjudicial. Una disminución en el rendimiento físico también puede ocasionar que el paciente tenga que ser ingresado en un hogar de ancianos y/o que desarrolle dependencia funcional en las actividades de la vida diaria". (Vea el párrafo 0173). Esta población y esta condición son distintas y están separadas de la población que padece sarcopenia porque la sarcopenia se produce antes del desarrollo de la disminución del rendimiento físico. MacLean et al no consideran el tratamiento de la sarcopenia, ya que esta indicación se produce mucho antes de que un paciente sea considerado de "riesgo" por MacLean et al.

25 **[0011]** En vista de la edad sustancialmente en aumento de la población en los países desarrollados y la inevitabilidad de sarcopenia, es altamente deseable encontrar un método para tratar la sarcopenia.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

30 **[0012]** Por consiguiente, la presente invención proporciona un nuevo uso en un método para mantener o aumentar la masa muscular para tratar la sarcopenia como se define en las reivindicaciones.

**[0013]** La presente invención también se refiere a composiciones útiles para mantener o aumentar la masa muscular para tratar la sarcopenia.

35 **[0014]** Estos y otros aspectos, que serán evidentes durante la siguiente descripción detallada, se han conseguido por el descubrimiento del inventor de que la sarcopenia puede ser tratada con un secretagogo de hormona del crecimiento.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

##### **[0015]**

45 Figura 1: Se muestra un esquema del diseño del estudio y los detalles de los criterios de inclusión/exclusión del sujeto, la selección, la inscripción y el desgaste.

Figura 2: Resultados medios de GH e IGF-I en suero durante 24 horas después de un año de tratamiento. Los datos no se distribuyeron normalmente y se analizaron en la escala algorítmica natural y se informaron como una proporción de medias geométricas.

50 Figura 2A: Los gráficos de barras muestran los niveles medios de GH media ( $\pm$  SE) de 24 h ( $\mu\text{g/L}$ ) al inicio del estudio, 6 y 12 meses; placebo (N = 22, barras rojas) y MK-677 (25 mg p.o. por día) (N = 43, barras verdes). Un asterisco indica un aumento significativo del factor de cambio en GH con MK-677 vs. placebo; los cambios en la media (rango) con el tratamiento con MK-677 fueron 1,9 (1,6-2,2) y 1,8 (1,6-2,0) a los 6 y 12 meses, respectivamente (P <0,001, ambos puntos temporales). La línea de puntos indica la mediana de la concentración de GH de 24 h para adultos jóvenes (para hombres y mujeres jóvenes combinados  $\sim$ 1,4  $\mu\text{g/L}$ ).

55 Figura 2B: Perfiles de GH de veinticuatro horas en un hombre de 70 años, con un IMC de 23,2 kg/m<sup>2</sup>, tratados durante un año con MK-677 (25 mg p.o. por día). Las muestras se tomaron para GH cada 10 minutos durante 24 h; se dejó dormir a los sujetos después de las 21:00. Los niveles medios de GH de 24 horas fueron 0,37, 1,0 y 0,86  $\mu\text{g/L}$  al inicio (triángulos rojos), 6 meses (círculos amarillos) y 12 meses (círculos verdes), respectivamente. Tenga en cuenta el patrón pulsátil normal mejorado que se mantiene durante 12 meses.

60 Figura 2C: Los gráficos de barras muestran los niveles medios ( $\pm$  SE) de IGF-I ( $\mu\text{g/L}$ ) al inicio del estudio, 6 y 12 meses; placebo (N = 22, barras rojas) y MK-677 (25 mg p.o. por día) (N = 43, barras verdes). Al inicio del estudio, los grupos de tratamiento no fueron diferentes (P = 0,09). Un asterisco indica un aumento significativo de 1,5 veces en los niveles de IGF-I a los 6 y 12 meses en el grupo tratado con MK-677 (P <0,001 frente a placebo, ambos puntos temporales). La línea de puntos indica el límite inferior del rango normal para adultos jóvenes de 21 a 25 años (116-358  $\mu\text{g/L}$ ).

65 Figura 2D: Niveles medios ( $\pm$  SE) de IGF-I ( $\mu\text{g/L}$ ) en los grupos de tratamiento con placebo (triángulos rojos) y MK-677 (25 mg p.o. por día) (círculos verdes y cuadrados azules) durante el tratamiento de 2 años período.

Tenga en cuenta que los niveles de IGF-I aumentaron en el rango normal para adultos jóvenes de 21 a 25 años (116-358  $\mu\text{g/L}$ ) en el primer año. Este efecto persistió en individuos que fueron tratados con MK-677 durante 2 años (círculos verdes, N = 20) y los que cambiaron de placebo a MK-677 (triángulos rojos, N = 20) tuvieron un aumento similar en el segundo año; el cruce al placebo (cuadrados azules) dio lugar a un retorno a los niveles de referencia (N = 19). Al final del estudio de 2 años, los sujetos que seguían con MK-677 se retiraron de la medicación y los niveles séricos de IGF-I bajaron a los niveles de referencia tanto a los 3 como a los 6 meses posteriores a la retirada de Mk-677.

Figura 3: Composición corporal y resultados de agua corporal al inicio del estudio y después de un año de tratamiento. Los datos se analizaron en la misma escala que se midió inicialmente y se informaron como una diferencia entre las medias aritméticas. Un asterisco indica una diferencia significativa frente al placebo a los 12 meses.

Figura 3A: Los gráficos de barras muestran los cambios (diferencia de medias ( $\pm$  SE)) desde el inicio a los 12 meses en el peso corporal total (kg), la masa grasa total (kg) medida por el modelo de 4 compartimentos (4-C) y los métodos DXA y grasa visceral abdominal (FAV) ( $\text{cm}^2$ ) medida por TC; placebo (N = 22, barras azules claras) y MK-677 (25 mg p.o. al día) (N = 43, barras azules oscuras). El cambio en el peso con MK-677 fue significativamente diferente del placebo (P = 0,003). La masa total de grasa corporal se incrementó significativamente en ambos grupos de tratamiento, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos (P = 0,1). La grasa subcutánea aumentó significativamente desde el inicio en el grupo MK-677 (P <0,001); frente al placebo (P = 0,054). La AVF aumentó significativamente con MK-677 (P = 0,02), pero no fue diferente del placebo (P = 0,7).

Figura 3B: los gráficos de barras muestran los cambios [diferencia de medias ( $\pm$  SE)] desde el inicio en la masa libre de grasa (FFM) medidos por el modelo de 4 compartimentos (4-C) y los métodos DXA y la masa esquelética apendicular total (magra) (ASM total); placebo (N = 22, barras azules claras) y MK-677 (25 mg p.o. al día) (N = 43, barras azules oscuras). El ASM total es la suma de la masa magra en las 4 extremidades derivadas de la exploración de todo el cuerpo DXA. El aumento de la FFM con MK-677 fue significativamente diferente de la línea de base (P <0,001) y en comparación con el placebo (P  $\leq$  0,001); este aumento se observó por dos métodos diferentes (4-C y DXA) a los 6 y 12 meses. La ASM total también se incrementó significativamente desde el inicio a los 6 y 12 meses (P  $\leq$  0,001) y contra placebo (P <0,001). El ASM de la pierna aumentó significativamente con respecto al inicio y con el placebo (p = 0,001). Sin embargo, con MK-677, el pequeño aumento en el área muscular del muslo medido por TC no alcanzó significación estadística (P = 0,2 frente al placebo).

Figura 3C: Los gráficos de barras muestran los cambios [diferencia de medias ( $\pm$  SE)] desde la línea de base. Para el análisis, cada variable de agua corporal (kg) se expresó por kg de FFM en cada punto de tiempo, por ejemplo, TBW/FFM. El agua corporal total se determinó por dilución de deuterio, ECW por dilución de bromuro y ICW se evaluó como la diferencia entre TBW y ECW. Las relaciones de agua corporal total (TBW/FFM), agua extracelular (ECW/FFM) y agua intracelular (ICW/FFM) a los 12 meses se muestran en placebo (N = 22, barras de color azul claro) y tratadas con MK-677 (25 mg p.o. al día) (N = 43, barras azules oscuras). No hubo cambios significativos en TBW, ECW o ICW con el tratamiento con MK-677 frente al placebo. Sin embargo, durante un año de placebo, hubo una pérdida absoluta de masa celular (ICW) que se refleja en una pérdida de FFM total, específicamente TASM (Fig. 3B). Con placebo, la pérdida relativamente mayor de masa celular y la mayor expansión de ECW que FFM se reflejan en las direcciones correspondientes de las proporciones; ICW/FFM (P = 0,2) y ECW/FFM (P = 0,03) vs. línea de base. Durante un año de tratamiento con MK-677, estos efectos no solo se evitaron, sino que también parecen revertirse parcialmente, con un aumento en el ICW absoluto a los 12 meses y en el FFM (Fig. 3B), y un aumento en el ICW/FFM (P = 0,2 vs. placebo) y TBW/FFM relacionados (P = 0,004 vs. línea de base, P = 0,3 vs. placebo).

Figura 4: Se muestra el cambio en el ASM de la pierna y el músculo del muslo. Con el placebo hubo una tendencia en comparación con la línea de base (P = 0,08) para una disminución en la ASM de la pierna; sin embargo, la ASM en la pierna aumentó significativamente en comparación con el inicio con el tratamiento con MK-677 (P <0,001) y esto fue significativamente diferente del placebo a los 12 meses (P <0,001). Sin embargo, esto no se confirmó cuando se midió el área del músculo del muslo mediante TC (P = 0,2 vs. placebo). Probablemente, esto se explica porque la medición de la TC es una medición bidimensional que requiere un posicionamiento exacto de la sección de exploración de la TC en cada ocasión, mientras que la medición DXA del ASM es tridimensional y, por lo tanto, es más reproducible.

Figura 5: Las puntuaciones T para la masa esquelética apendicular total (magra) [TASM ( $\text{kg}/\text{ht}^2(\text{m}^2)$ )] se calcularon para cada individuo en función de la media de adultos jóvenes específicos de género y los valores de DE para TASM/ $\text{ht}^2$  de Gallagher *et al.* (12) (ver Ejemplo 2). El ASM total es la suma de la masa magra en las 4 extremidades derivadas de la exploración de todo el cuerpo DXA en cada momento. Las puntuaciones t individuales al inicio (círculos abiertos) y después de 12 meses de tratamiento (círculos cerrados) se muestran para placebo (N = 22, círculos rojos, Fig. 5A) y MK-677 (25 mg p.o. al día), (N = 43, círculos verdes, Fig. 5B). Las puntuaciones T aumentaron significativamente con MK-677 frente al placebo (P <0,001). Según Baumgartner *et al.* (13; 14) (ver Ejemplo 2) la sarcopenia se definió como una puntuación  $t \leq 2$  SD por debajo de la población de referencia joven, específica de género. Al final del año 1, la puntuación t no cambió o disminuyó en 17 de 22 sujetos con placebo (Fig. 5A); en el grupo MK-677 (Fig. 5B), 26 de 43 (60%) tuvieron un aumento y solo 7 de 43 tuvieron una disminución en la puntuación t (P <0,001 frente a placebo).

**[0016]** La presente invención se basa en el hallazgo inesperado de que Mesilato de ibutamoreno (MK-677), un secretagogo de la hormona del crecimiento, es capaz de prevenir la progresión de la e incluso invertir parcialmente sarcopenia. Este hallazgo fue inesperado porque no se sabía previamente que los secretagogos de la hormona del crecimiento eran útiles para tratar la sarcopenia.

**[0017]** Un ejemplo de un tal tratamiento es la administración de 25 mg por vía oral de MK-0677 diario, que se ha encontrado para aumentar la secreción de GH a la observada en adultos jóvenes, aumentar los niveles de IGF-1, y aumentar el músculo esquelético apendicular por 1,6 kg comparado con placebo durante el primer año. Este efecto se mantuvo durante el tiempo que continuó el tratamiento, pero desapareció cuando se detuvo el tratamiento.

**[0018]** Así, en una realización, la presente invención proporciona un nuevo método para mantener o aumentar la masa muscular para tratar la sarcopenia, que comprende: administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un secretagogo de la hormona de crecimiento tal como se define en las reivindicaciones.

**[0019]** La sarcopenia, tal como la define Baumgartner, es la masa muscular esquelética apendicular ( $\text{kg/altura}^2$  ( $\text{m}^2$ )) que es inferior a dos desviaciones estándar por debajo de la media de un grupo de referencia joven (es decir, la puntuación t). La puntuación t se determina midiendo la masa del músculo esquelético axial de un paciente, generalmente mediante dxa (es decir, absorciometría de rayos X de energía dual) o una medida similar y reproducible. La medición de la masa muscular esquelética axial se puede utilizar para seguir el progreso del paciente y determinar si el tratamiento se está desacelerando, previniendo o revirtiendo la disminución de la masa muscular.

**[0020]** El tratamiento de la sarcopenia (o para tratar la sarcopenia) incluye ralentizar su progresión, detener su progresión y parcialmente revertirla. Un ejemplo de desaceleración de la progresión de la sarcopenia sería cambiar la cantidad de tiempo que un paciente pasaría de un puntaje t de -1,5 a -2 (por ejemplo, si tal progresión normalmente tomaría 5 años, entonces el tratamiento como se usa aquí podría frenar este cambio a 10 años). Los ejemplos de reversión parcial incluyen la reducción de un puntaje t 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 o más unidades (por ejemplo, pasar de un puntaje t de -2 a un puntaje t -1,9, -1,8, -1,7, -1,6, -1,5, -1,4, -1,3, -1,2, -1,1, etc.). El tratamiento de la sarcopenia también incluye retrasar la aparición de la sarcopenia. Por ejemplo, si un hombre típico de 50 años comenzara a ver signos de sarcopenia a los 55 años, el tratamiento de acuerdo con la presente invención podría retrasar el inicio 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más años. Por lo tanto, el tratamiento de la sarcopenia incluiría el tratamiento de pacientes que aún no han sido diagnosticados con sarcopenia, pero que serían vulnerables o se espera que sean vulnerables a desarrollar sarcopenia. Los pacientes que son vulnerables o que se espera que sean vulnerables también incluyen (a) pacientes que usan esteroides glucocorticoides, (b) pacientes con infecciones crónicas, (c) pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal) y (d) pacientes con cáncer.

**[0021]** Otro tipo de pacientes que se beneficiarían de la presente invención es uno que ha sufrido alguna pérdida de masa muscular, pero que no sufre de una condición que interfiera con los actos de la vida diaria y/o impide el tema de vivir independiente vida (por ejemplo, un paciente que pronto podría necesitar una vida asistida).

**[0022]** En otra realización, se evita una disminución adicional en la puntuación t mediante tratamiento durante al menos un año.

**[0023]** En otra realización, un aumento en la puntuación t del paciente se obtiene a través del tratamiento durante al menos un año.

**[0024]** En otra realización, el secretagogo de la hormona del crecimiento es mesilato de ibutamoreno (MK-677)(N-[1(R)-[(1,2-dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(fenilmetiloxi)etilo]-2-amino-2-metil-propanamida metanosulfonato).

**[0025]** Los ejemplos de puntuaciones t incluyen 3, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0, -0,1, -0,2, -0,3, -0,4, -0,5, -0,6, -0,7, -0,8, -0,9, -1,0, -1,1, -1,2, -1,3, -1,4, -1,5, -1,6, -1,7, -1,8, -1,9, -2,0, -2,1, -2,2, -2,3, -2,4, -2,5, -2,6, -2,7, -2,8, -2,9, -3,0, -3,1, -3,2, -3,3, -3,4, -3,5, -3,6, -3,7, -3,8, -3,9, -4,0, -4,1, -4,2, -4,3, -4,4, -4,5, -4,6, -4,7, -4,8, -4,9, -5,0, -5,1, -5,2, -5,3, -5,4, -5,5, -5,6, -5,7, -5,8, -5,9, y -6,0. Normalmente, los pacientes con puntuaciones T negativas tienen más probabilidades de ser tratados por sarcopenia. Sin embargo, una patente que corre el riesgo de perder la función o que tiene una necesidad médica de mantener el músculo también puede ser objeto de tratamiento de acuerdo con la presente invención, incluso si su puntuación t es 0 o mayor.

**[0026]** En otra realización, el paciente tiene una puntuación T seleccionada de (a),  $\leq -3$ , (b)  $\leq -2,5$  (c),  $\leq -2$ , (d)  $\leq -1,5$ , (e)  $\leq -1,0$ , y (f)  $\leq -0,5$ .

**[0027]** La edad o rango de edad del paciente puede variar dependiendo de su susceptibilidad a la sarcopenia. Los ejemplos de edades y rangos de edad incluyen (a) 40-45, (b) 45-50, (c) 50-55, (d) 55-60, (e) 60-65, (f) 65-70, (g) 70-

75, (h) 75-80, (i) 80-85, (j) 85-90, o más.

**[0028]** En otra realización, la edad del paciente se selecciona de al menos (a) 40, (b) 50, (c) 55, (d) 60, (e) 65, y (f) 70.

**[0029]** En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo método para mantener o aumentar la masa muscular para tratar la sarcopenia, que comprende: administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica, que comprende un secretagogo de la hormona de crecimiento como se define en las reivindicaciones y un portador farmacéuticamente aceptable.

**[0030]** Un experto en la técnica reconocerá que la dosificación o dosificaciones elegidas para los secretagogos de la hormona de crecimiento tal como se define en las reivindicaciones dependerán del secretagogo específico. Por lo tanto, un rango de dosis del secretagogo de la hormona del crecimiento (por ejemplo, mesilato de ibutamoreno (MK-677)) puede ser útil. Los rangos pueden incluir (a) hasta 1.000 mg p.o. al día, (b) hasta 500 mg p.o. al día, (c) hasta 100 mg p.o. al día, (d) hasta 25 mg p.o. al día, y (e) hasta 10 mg p.o. diario. En algunos casos, la administración distinta de p.o. puede ser útil. La administración del secretagogo de la hormona del crecimiento se puede realizar de manera diferente una vez al día y puede incluir diferentes dosis varias veces al día, o incluso menos de una vez al día. También se pueden administrar a los sujetos otros tipos de medicamentos, como los medicamentos anabólicos, además del secretagogo de la hormona del crecimiento, según el tratamiento deseado.

**[0031]** El "secretagogo de la hormona del crecimiento" se refiere a cualquier compuesto o agente que se une y estimula al receptor 1a del secretagogo de la hormona del crecimiento y actúa como un mimético de la grelina. El secretagogo de la hormona del crecimiento incluye cualquier compuesto o agente administrado exógenamente que estimule o aumente directa o indirectamente la liberación endógena de la hormona del crecimiento, la hormona liberadora de la hormona del crecimiento o la somatostatina en un animal, en particular, en un humano. El secretagogo de la hormona del crecimiento puede ser de naturaleza peptídica o no peptídica. Un secretagogo de hormona de crecimiento oralmente activo es típicamente deseable. Además, es deseable que el secretagogo de la hormona del crecimiento induzca o amplifique una liberación pulsátil de la hormona del crecimiento endógena.

**[0032]** También se describe que el secretagogo de la hormona de crecimiento puede ser utilizado solo o en combinación con otros secretagogos de la hormona de crecimiento o con otros agentes que son conocidos por ser beneficiosos para mejorar el retorno de los pacientes a la condición de vida independiente siguiente al descondicionamiento. El secretagogo de la hormona del crecimiento y el otro agente pueden administrarse conjuntamente, ya sea en terapia concomitante o en una combinación fija. Por ejemplo, el secretagogo de la hormona del crecimiento puede administrarse en combinación con otros compuestos que se sabe en la técnica son útiles para mejorar el retorno de los pacientes a un estado de vida independiente después del descondicionamiento.

**[0033]** Los secretagogos representativos de la hormona del crecimiento se describen en la Patente de EE.UU. N° 3.239.345; Patente de EE.UU. N° 4.036.979; Patente de EE.UU. N° 4.411.890; Patente de EE.UU. N° 5.206.235; Patente de EE.UU. N° 5.283.241; Patente de EE.UU. N° 5.284.841; Patente de EE.UU. N° 5.310.737; Patente de EE.UU. N° 5.317.017; Patente de EE.UU. N° 5.374.721; Patente de EE.UU. N° 5.430.144; Patente de EE.UU. N° 5.434.261; Patente de EE.UU. N° 5.438.136; Patente de EE.UU. N° 5.494.919; Patente de EE.UU. N° 5.494.920; Patente de EE.UU. N° 5.492.916; Patente de EE.UU. N° 5.536.716; Patente de EE.UU. No. 6.194.402; Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2002/0028838; EPO Patente Pub. N° 0.144.230; EPO Patent Pub. N° 0.513.974; Publicación Patente PCT. N° WO 89/07110; Publicación Patente PCT. N° WO 89/07111; Publicación Patente PCT. N° WO 93/04081; Publicación Patente PCT. N° WO 94/07486; Publicación Patente PCT. N° WO 94/08583; Publicación Patente PCT. N° WO 94/11012; Publicación Patente PCT. N° WO 94/13696; Publicación Patente PCT. N° WO 94/19367; Publicación Patente PCT. N° WO 95/03289; Publicación Patente PCT. N° WO 95/03290; Publicación Patente PCT. N° WO 95/09633; Publicación Patente PCT. N° WO 95/11029; Publicación Patente PCT. N° WO 95/12598; Publicación Patente PCT. N° WO 95/13069; Publicación Patente PCT. N° WO 95/14666; Publicación Patente PCT. N° WO 95/16675; Publicación Patente PCT. N° WO 95/16692; Publicación Patente PCT. N° WO 95/17422; Publicación Patente PCT. N° WO 95/17423; Publicación Patente PCT. N° WO 95/34311; Publicación Patente PCT. N° WO 96/02530; Publicación Patente PCT. N° WO 96/05195; Publicación Patente PCT. N° WO 96/15148; Publicación Patente PCT. N° WO 96/22782; Publicación Patente PCT. N° WO 96/22997; Publicación Patente PCT. N° WO 96/24580; Publicación Patente PCT. N° WO 96/24587; Publicación Patente PCT. N° WO 96/35713; Publicación Patente PCT. N° WO 96/38471; Publicación Patente PCT. N° WO 97/00894; Publicación Patente PCT. N° WO 97/06803; Publicación Patente PCT. N° WO 97/07117; J. Endocrinol Invest., 15 (Suppl 4), 45 (1992); Science 260, 1640-1643 (11 de junio de 1993); Ana. Rep. Med. Chem., 28, 177-186 (1993); Bioorg. Med. Chem. Ltrs., 4 (22), 2709-2714 (1994); y Proc. Natl Acad Sci. EE.UU. 92, 7001-7005 (julio de 1995).

**[0034]** Algunos compuestos representativos incluyen:

- 1) N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(1H-indol-3-ilo)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida;
- 2) N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metancarboxilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(1H-indol-3-ilo)etilo]-2-

amino-2-metilpropanamida;

3) N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-bencenosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(1H-indol-3-ilo)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida;

4) N-[1(R)-[(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(1H-indol-3-ilo)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida;

5) N-[1(R)-[(2-Acetil-1,2,3,4-tetrahidrospiro[isoquinolina-4,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(indol-3-ilo)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida;

6) N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(fenilmetilo-oxi)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida;

7) N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(fenilmetilo-oxi)etilo]-2-amino-2-sal de mesilato de metilpropanamida;

8) N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(2',6'-difluorofenilometiloxi)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida;

9) N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilo-5-fluorospiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(fenilmetiloxi)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida;

10) N-[1(S)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(fenilmetiletiltio)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida;

11) N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-3-fenilpropilo]-2-amino-2-metilpropanamida;

12) N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-3-ciclohexilpropilo]-2-amino-2-metilpropanamida;

13) N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-4-fenilbutilo]-2-amino-2-metilpropanamida;

14) N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida;

15) N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilo-5-fluorospiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonato]-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida;

16) N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-(2-etoxicarbonilo)metilsulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-1-(1H-indol-3-ilo)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida;

17) N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1,1-dioxospiro[3H-benzotiofeno-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(fenilmetilo-oxi)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

**[0035]** A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque todos los materiales y métodos similares o equivalentes a los descritos en el presente documento se pueden usar en la práctica o el ensayo de la presente invención, los materiales y métodos preferidos se describen en el presente documento. Como se usa en este documento, cada uno de los siguientes términos tiene un significado asociado en esta sección. Los valores específicos y preferidos enumerados a continuación para radicales, sustituyentes y rangos son solo para ilustraciones; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de rangos definidos para los radicales y sustituyentes.

**[0036]** El paciente incluye mamíferos de sangre caliente que típicamente están bajo atención médica (por ejemplo, humanos y animales domesticados). Los ejemplos de mamíferos incluyen (a) felino, canino, equino, bovino, porcino y humano y (b) humano.

**[0037]** Los artículos "un" y "una" se usan aquí para referirse a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

**[0038]** "Sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto precursor se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de 1, 2-etanodisulfónico, 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, benzensulfónico, benzoico, bicarbonico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, etano sulfónico, fumárico, glucoheptonico, glucocónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, hidrobromico, hidrocórico, hidroyoduro, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilo sulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicíclico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, y toluensulfónico.

**[0039]** Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto

original que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Science, edición 18, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

**[0040]** Como se usa en este documento, una "cantidad efectiva" significa una cantidad suficiente para producir un efecto seleccionado o deseado.

**[0041]** Como se usa en el presente documento, una molécula "funcional" es una molécula en una forma en la que exhibe una propiedad por la cual es caracterizada. A modo de ejemplo, una enzima funcional es una que muestra la actividad catalítica característica por la cual se caracteriza la enzima.

**[0042]** El término "inhibir", como se usa aquí, se refiere a la capacidad de un compuesto de la invención para reducir o impedir una función descrita. Preferiblemente, la inhibición es de al menos el 10%, más preferiblemente de al menos el 25%, incluso más preferiblemente de al menos el 50%, y lo más preferiblemente, la función se inhibe en al menos el 75%.

**[0043]** Como se usa en el presente documento, un "material de instrucción" incluye una publicación, un registro, un diagrama, o cualquier otro medio de expresión que se pueda usar para comunicar la utilidad del secretagogo de la hormona del crecimiento de la invención en el kit para efectuar el alivio de las diversas enfermedades o trastornos aquí citados. Opcionalmente, o alternativamente, el material de instrucción puede describir uno o más métodos para aliviar las enfermedades o trastornos en una célula o un tejido de un mamífero. El material de instrucción del kit de la invención puede, por ejemplo, fijarse a un recipiente que contiene el compuesto identificado de la invención o enviarse junto con un recipiente que contiene el compuesto identificado. Alternativamente, el material de instrucción puede enviarse por separado del contenedor con la intención de que el receptor use el material de instrucción y el compuesto de forma cooperativa.

**[0044]** El término "parenteral" significa no a través del canal alimentario, sino por alguna otra vía tal como subcutánea, intramuscular, intraespinal, o intravenosa.

**[0045]** Tal como se utiliza aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándar, tales como una solución salina tamponada con fosfato, agua y emulsiones tales como un aceite/agua o una emulsión agua/aceite, y diversos tipos de agentes humectantes. El término también abarca a cualquiera de los agentes aprobados por una agencia reguladora del gobierno federal de los EE.UU. o que figuran en la Farmacopea de los EE. UU. para su uso en animales, incluidos los seres humanos.

**[0046]** Tal como se utiliza aquí, el término "purificado" y los términos como se refieren al aislamiento de una molécula o compuesto en una forma que está sustancialmente libre (al menos 60% libre, preferiblemente 75% libre, y lo más preferiblemente 90% libre) de otros componentes normalmente asociados con la molécula o compuesto en un ambiente nativo. El término "purificado" no indica necesariamente que la pureza completa de las moléculas particulares alcanzadas durante el proceso. Un compuesto "altamente purificado" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que tiene una pureza superior al 90%.

**[0047]** Una "muestra", como se usa aquí, se refiere preferiblemente a una muestra biológica de un sujeto, incluyendo, pero no limitado a, muestras normales de tejido, muestras de tejidos enfermos, biopsias, sangre, saliva, heces, semen, lágrimas y orina. Una muestra también puede ser cualquier otra fuente de material obtenido de un sujeto que contiene células, tejidos o fluidos de interés. También se puede obtener una muestra de un cultivo celular o tisular.

**[0048]** El término "estándar", como se usa aquí, se refiere a algo que se usa para la comparación. Por ejemplo, una norma puede ser un agente o compuesto estándar conocido que se administra o agrega a una muestra de control y se usa para comparar resultados al medir dicho compuesto en una muestra de prueba. La norma también puede referirse a una "norma interna", como un agente o compuesto que se agrega en cantidades conocidas a una muestra y es útil para determinar cosas como las tasas de purificación o recuperación cuando una muestra se procesa o se somete a procedimientos de purificación o extracción antes de medir un marcador de interés.

**[0049]** Un "sujeto" de análisis, diagnóstico o tratamiento es un animal. Tales animales incluyen mamíferos, preferiblemente un humano.

**[0050]** Un tratamiento "terapéutico" es un tratamiento administrado a un sujeto que muestra signos de patología con el propósito de disminuir o eliminar esos signos.

**[0051]** Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es aquella cantidad de compuesto que es suficiente para proporcionar un efecto beneficioso para el sujeto al que se administra el compuesto.

5 [0052] También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un secretagogo de hormona de crecimiento y un agente anabólico u otro agente que exhibe una actividad diferente, por ejemplo, un agente promotor de crecimiento antibiótico, un corticosteroide para minimizar los efectos secundarios catabólicos u otro material farmacéuticamente activo en el que la combinación aumenta la eficacia y/o minimiza los efectos secundarios, si los hay.

10 [0053] También se describe el uso de un secretagogo de la hormona del crecimiento de acuerdo con la presente invención, solo o en combinación con un naturacéutico, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho naturacéutico o dicho profármaco. Un naturacéutico es típicamente una composición de venta libre que se promueve como, por ejemplo, mejorar la salud o el bienestar general. Incluye composiciones como vitaminas, suplementos dietéticos, creatina, fosfato de creatina y aminoácidos como la L-arginina.

15 [0054] También se describe un kit. Un ejemplo de un kit de este tipo es el llamado blister. Los envases tipo blister son bien conocidos en la industria del envasado y se están utilizando ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria (comprimidos, cápsulas y similares). Los paquetes tipo blister generalmente consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierta con una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman rebajes en la lámina de plástico. Los rebajes tienen el tamaño y la forma de las tabletas o cápsulas que se envasarán. A continuación, las tabletas o cápsulas se colocan en los rebajes y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina opuesta a la dirección en la que se formaron los rebajes. Como resultado, las tabletas o cápsulas se sellan en los rebajes entre la lámina de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que las tabletas o cápsulas pueden retirarse del envase blister aplicando presión manualmente en los rebajes, por lo que se forma una abertura en la lámina en el lugar del rebaje. La tableta o cápsula se puede retirar a través de dicha abertura.

20 [0055] Puede ser deseable proporcionar un recordatorio en el kit, por ejemplo, en forma de números junto a los comprimidos o cápsulas en los que los números corresponden con los días del régimen en que la forma de dosificación así especificada se debe ingerir. Otro ejemplo de este tipo de ayuda para la memoria es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, como sigue: "Primera semana, lunes, martes, etc. Segunda semana, lunes, martes", etc. Otras variaciones de las ayudas de memoria serán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser una sola tableta o cápsula o varias tabletas o cápsulas para tomar en un día determinado. Además, una dosis diaria de un segundo agente terapéutico como se describe en el presente documento puede consistir en una tableta o cápsula, mientras que una dosis diaria del secretagogo de la hormona del crecimiento, su profármaco o la sal farmacéuticamente aceptable de dicho secretagogo de la hormona del crecimiento o dicho profármaco puede consistir en varias tabletas o cápsulas o viceversa. La ayuda de la memoria debe reflejar esto.

25 [0056] También se describe un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias una a la vez en el orden de su uso pretendido. Preferiblemente, el dispensador está equipado con una ayuda de memoria, para facilitar aún más el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de este tipo de ayuda para la memoria es un contador mecánico, que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de una ayuda de memoria de este tipo es una memoria de microchips alimentada por batería junto con una lectura de cristal líquido, o una señal de recordatorio audible que, por ejemplo, lee la fecha en que se tomó la última dosis diaria y/o le recuerda a uno cuando se debe tomar la siguiente dosis.

30 [0057] En vista de su uso de acuerdo con la presente invención, los secretagogos de la hormona de crecimiento de la presente invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Se puede administrar un secretagogo de hormona del crecimiento, solo o en combinación, por vía oral, parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa o subcutánea, o implante), nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica de administración y puede formularse con vehículos farmacéuticamente aceptables para proporcionar formas de dosificación apropiadas para cada vía de administración.

35 [0058] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos y para animales de compañía, las formas de dosificación sólidas incluyen una mezcla con alimentos y formas masticables. En tales formas de dosificación sólidas, los compuestos y combinaciones de esta invención pueden mezclarse con al menos un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de tales diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Las tabletas y las píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos. En el caso de formas masticables, la forma de dosificación puede comprender agentes aromatizantes y agentes perfumantes.

40 [0059] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, como el agua. Además de dichos diluyentes inertes, las composiciones también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, y agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

**[0060]** Las preparaciones de acuerdo con esta invención para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Ejemplos de disolventes o vehículos no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Dichas formas de dosificación también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, incorporando agentes de esterilización en las composiciones, irradiando las composiciones o calentando las composiciones. También se pueden fabricar en forma de composiciones sólidas estériles, que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

**[0061]** Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios, que pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, excipientes tales como manteca de cacao o una cera para supositorio. Las composiciones para administración nasal o sublingual también se preparan con excipientes estándar bien conocidos en la técnica.

**[0062]** Cuando se usa la sal de tartrato u otra sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, la persona experta será capaz de calcular cantidades de dosificación eficaces mediante el cálculo del peso molecular de la forma de sal y la realización de relaciones estequiométricas sencillas.

**[0063]** De acuerdo con la presente invención, como se describió anteriormente o como se explica en los Ejemplos a continuación, se puede emplear química convencional, histoquímica bioquímica, biología molecular, microbiología y técnicas in vivo que son conocidos para los expertos en la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la literatura.

**[0064]** Sin más descripción, se cree que un experto ordinario en la técnica puede, usando la descripción precedente y los siguientes ejemplos ilustrativos, realizar y utilizar la presente invención. Los siguientes ejemplos de trabajo, por lo tanto, se proporcionan solo con fines ilustrativos y señalan específicamente las realizaciones preferidas de la presente invención, y no deben interpretarse como limitantes de ninguna manera el resto de la divulgación.

**EJEMPLOS**

**[0065]** Los resultados descritos en este documento no se han demostrado en el hombre y, en vista del modesto aumento en la hormona de crecimiento y los niveles de IGF-I, este hallazgo es sorprendente. Es notable que una tableta al día en sujetos de mayor edad pueda lograr este resultado, especialmente en vista de la falta de efectos adversos graves. Esta observación podría tener un marcado impacto en la calidad de vida y el costo de la atención médica para la creciente población de edad avanzada, ya que los "baby boomers" ahora llegan a esta etapa de la vida.

**Ejemplo 1**

**[0066]** Se ha informado anteriormente que el tratamiento de los hombres mayores sanos y las mujeres con el mesilato de ibutamoreno de secretagogo GH activo por vía oral (MK-677, 25 mg por vía oral al día) mejoró la liberación de IGF-I y GH pulsátil en el rango normal adulto joven, sin los efectos secundarios asociados con la terapia con GH (1). Este ejemplo presenta los datos de composición corporal (pivotal) de 6 y 12 meses en todos los sujetos estudiados en un estudio cruzado de 2 años. Un total de 65 personas mayores sanas [60-81 años; IMC 26,1 ± 3 (19-35) kg/m<sup>2</sup>] hombres y mujeres con HRT (terapia de reemplazo hormonal) recibieron MK-677 (2/3 de cada grupo) o placebo en el año 1. Masa de grasa corporal total, % la grasa y la masa libre de grasa (FFM) se determinaron cada 6 meses durante 2 años utilizando un modelo de 4 compartimentos (4-C), así como la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA, QDR 2000). Componentes del modelo 4-C: peso corporal y densidad (BodPod); agua corporal total (dilución D<sub>2</sub>O); contenido mineral óseo total (DXA). Los datos se analizaron mediante ANCOVA de medidas repetidas con una respuesta de referencia como covariable del modelo. Los valores de p y los límites de confianza se derivaron de una tasa de error de experimentación bilateral de Bonferroni de 0,05; los datos mostrados son medios (Bonferroni superior e inferior 95% CL).

		Cambio medio en FFM (kg) de la línea de base	
		Placebo (n=22)	MK-677 (n=43)
4-C	6 mo	-0,16 (-1,03-0,72)	1,12 (0,48-1,75)
DXA	6 mo	-0,17 (-0,87-0,54)	0,98 (0,47-1,48)
4-C	12 mo	-0,36 (-1,23-0,52)	1,27 (0,64-1,90)
DXA	12 mo	-0,45 (-1,16-0,25)	1,09 (0,58-1,59)

Diferencia estimada en cambio (MK-677 vs Placebo)				
FFM			Peso corporal	
4-C	6 mo	1,28 (0,21-2,36)*	6 mo	2,3 (0,8-3,8)***
DXA	6 mo	1,15 (0,28-2,02)**		
4-C	12 mo	1,64 (0,56-2,71)**	12 mo	1,9 (0,5-3,4)**
DXA	12 mo	1,54 (0,67-2,41)***		
P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001,				

**[0067]** El tratamiento con MK-677 de adultos mayores sanos incrementó significativamente el peso corporal y el FFM (por 4-C y DXA) a los 6 y 12 meses en comparación con el placebo. El aumento en la grasa corporal total y el % de grasa en los grupos de placebo y MK-677 no fue significativamente diferente.

**[0068]** Datos descriptivos de año 2: En sujetos que fueron tratados con MK-677 durante 2 años (n = 17), se mantuvo el incremento de la FFM en el primer año; en aquellos que se cambiaron de MK-677 a placebo en el año 2, se perdió el aumento observado de FFM y, de hecho, disminuyó. Está bien establecido que la sarcopenia se correlaciona con la fragilidad y sus implicaciones (2). La administración de un secretagogo de GH activo por vía oral que retarda o previene la sarcopenia mejora potencialmente las perspectivas para el envejecimiento de la población. Será importante una mayor correlación con los estudios funcionales.

**[0069]** Bibliografía para el Ejemplo 1.

- (1) Nass et al., Endocrine Society Meeting, San Diego, 2005 (OR33-6).
- (2) Fried et al., J Gerontology: Med Sci 2001, 56A:M146-M156.

Ejemplo 2

Métodos

**[0070]** Sesenta y cinco hombres y mujeres sanos ( $\pm$  TRH) de edades comprendidas entre 60-81 años se inscribieron en un estudio de 2 años de MK-677 (25 mg por vía oral al día) o placebo. Además de la GH y el IGF-I, los puntos finales primarios fueron la masa libre de grasa (FFM), el modelo de 4 compartimentos y el DXA, y la grasa visceral abdominal (AVF) por TC. Los puntos finales secundarios incluyeron fuerza isocinética, función y calidad de vida (QoL); todos los puntos finales se evaluaron al inicio del estudio y cada 6 meses, con un seguimiento frecuente de los efectos adversos.

Resumen de resultados

**[0071]** La MK-677 diaria incrementó significativamente los niveles de GH e IGF-I pulsátil a los de adultos jóvenes normales sin efectos secundarios graves. El peso corporal y la FFM aumentaron significativamente en comparación con el placebo, sin cambios en la FAV o la masa grasa. El aumento de FFM no produjo cambios en la función o en la calidad de vida. Sin embargo, con el tratamiento con MK-677 hubo una tendencia (P = 0,07) para la prevención de la disminución de la fuerza de flexión del hombro observada en los tratados con placebo.

Conclusiones

**[0072]** La secreción de GH puede ser restaurada de manera segura en esta población con MK-677 oralmente activo (mimético de grelina). La sarcopenia del envejecimiento puede retardarse e incluso revertirse al aumentar la secreción de GH de manera fisiológica, lo que puede tener importantes implicaciones personales, económicas y sociales.

Sujetos

**[0073]** Los hombres y mujeres sanos de 60 años o más fueron elegibles para participar. En la Figura 1 se muestra un esquema del diseño del estudio y los detalles de los criterios de inclusión/exclusión, la selección, la inscripción y el desgaste del sujeto. Los voluntarios fueron examinados cuidadosamente por el historial médico y el examen físico para descartar una enfermedad subyacente. Con frecuencia a lo largo del estudio. Se les pidió a los participantes que mantuvieran su dieta y ejercicio típicos a lo largo del estudio y que informaran sobre cualquier enfermedad, procedimiento médico o efectos secundarios. Se realizaron mamografías anuales y pruebas de Papanicolaou en mujeres y se monitorizaron los niveles de antígeno prostático específico (APE) en hombres.

Diseño del estudio

**[0074]** Este estudio financiado por los NIH fue aprobado por el General Clinical Research Center (GCRC) y los Institutional Review Boards de la Universidad de Virginia. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito. Se realizó un ensayo cruzado modificado de dos años, doble ciego y controlado con placebo, de la administración una vez al día de un secretogogo oral de GH (MK-677, 25 mg) a adultos mayores sanos.

**[0075]** Durante el primer año, los sujetos fueron asignados al azar a MK-677 o tratamiento de placebo. En cada uno de los 3 grupos (23 hombres, 25 mujeres en terapia de reemplazo hormonal (TRH) y 17 mujeres que no recibieron TRH), 2/3 recibieron MK-677 y 1/3 recibieron placebo. Al final del año 1, los sujetos que recibieron placebo se cambiaron al tratamiento con MK-677 (N = 20 en el año 2); los sujetos que recibieron MK-677 durante el primer año se asignaron al azar para continuar con MK-677 (N = 20) o con placebo (N = 19).

**[0076]** El estudio fue diseñado para los cruciales primeros 12 meses en base a los criterios de valoración primarios de la FAV y la FFM, con los datos de hombres y mujeres en conjunto; los efectos del tratamiento del año 2, el sexo y el estado del estrógeno se consideran datos exploratorios y no se informan en detalle.

**[0077]** Al inicio del estudio y cada 6 meses durante 2 años, los sujetos fueron admitidos en el GCRC para la composición corporal y las mediciones de agua corporal, toma de muestras de sangre frecuentes y la finalización de cuestionarios de calidad de vida; las pruebas de fuerza y función también se realizaron cada 6 meses.

**[0078]** Concentraciones de hormona de crecimiento (GH) y características pulsátiles. Se obtuvieron muestras de sangre cada 10 minutos durante 24 horas para medir la GH en un ensayo de quimioluminiscencia sensible (2); La dinámica secretora de la GH endógena se evaluó utilizando un método automatizado de desconvolución de parámetros múltiples como se informó anteriormente (1;3).

**[0079]** Ensayos y sensibilidad a la insulina. La glucosa plasmática se midió en un analizador Beckman y la insulina y el IGF-I total se midieron en el GCRC Core Laboratory en Immulite 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA). Se realizaron pruebas de laboratorio de seguridad adicionales mediante métodos estándar en los Laboratorios Clínicos UVA. La insulina y la glucosa en ayunas se utilizaron para estimar la sensibilidad a la insulina mediante el método Quicki (4).

**[0080]** Composición corporal. Los efectos del tratamiento en FFM y la grasa corporal total se evaluaron mediante dos métodos independientes: un modelo de 4 compartimentos (4-C) (5); y absorciometría dual de rayos X (DXA). Todos los sujetos fueron escaneados en el mismo Hologic QDR-2000 en modo de haz de lápiz como se describió anteriormente (6); todas las exploraciones fueron leídas por un solo observador (JLC). La masa del músculo esquelético apendicular total (magra)(TASM) de DXA se midió como la suma de las masas de tejido blando magra para los brazos y las piernas, como lo describe Heymsfield *et al.* (7). La grasa visceral (AVF) total y abdominal, y las áreas de grasa subcutánea (cm<sup>2</sup>), así como el músculo del muslo se midieron mediante tomografía computarizada (TC) (8) y todas las exploraciones fueron leídas por un solo observador (CPJ).

**[0081]** Agua del cuerpo. El agua corporal total (TBW) se midió utilizando la técnica de dilución de óxido de deuterio (D<sub>2</sub>O) (8) y agua extracelular (ECW) mediante dilución de bromuro (10). El agua intracelular (ICW) se evaluó como la diferencia entre TBW y ECW. Para determinar las relaciones relativas de agua total, extracelular e intracelular, cada componente (en kg) se expresó por kg de FFM en cada punto temporal.

**[0082]** Evaluaciones de calidad de vida. Los sujetos completaron 4 cuestionarios para evaluar la calidad de vida y el bienestar general: la encuesta de salud de formulario corto de 20 ítems (SF-20); Inventario de Depresión de Beck (BDI); Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI); y la Escala de Catexis del Cuerpo (BCS).

**[0083]** Fuerza muscular isocinética. La fuerza concéntrica durante la flexión y extensión de la rodilla y el hombro se determinaron mediante un dinamómetro isocinético Cybex II (CSM, Inc., Boston, MA). (11) Se realizaron seis repeticiones de esfuerzo máximo de más de 90 grados a 60 grados/segundo con la media de las últimas 5 repeticiones calculadas por software propietario. El trabajo total (metros Newton) se calculó multiplicando la media por repetición por 5.

**[0084]** Función. Las pruebas de funcionamiento incluyeron caminar 30 metros lo más rápido posible, caminar lo más lejos posible en 6 minutos, descender y subir 4 tramos de escaleras y subir y sentarse 5 veces desde una silla sin brazo con una altura de asiento de 18".

**[0085]** Corrección de altura y género. Todas las mediciones de fuerza y función se analizaron por kg de músculo esquelético (ASM). Se usaron ASM de la línea de base y ASM de la pierna para la fuerza de los hombros y las rodillas, respectivamente; se utilizó la prueba de función TASM de referencia (suma de brazos y piernas) para las pruebas de función..

Intervención

**[0086]** El PI sostiene IND n° 54041 para la administración de MK-677. Los comprimidos de MK-677 y placebo y las

aleatorizaciones fueron proporcionados amablemente por Merck Research Laboratories. La asignación al azar incluyó la estratificación por género y TRH dentro de cada uno de los 3 grupos de tratamiento. La dosis oral de MK-677 fue de 25 mg, tomada diariamente por la mañana entre las 7:00 y las 9:00. Se proporcionaron comprimidos de 10 mg para la titulación ciega posterior si fuera necesario. Todo el personal de investigación y los voluntarios permanecieron ciegos durante todo el estudio y durante la verificación de los datos; un farmacéutico investigador dispensó el medicamento codificado del estudio que se dispensó en cada visita. El cumplimiento fue determinado por el conteo de pastillas.

#### Medidas de resultado

**[0087]** Las medidas de resultado primarias fueron los efectos del aumento de GH e IGF-I en FAV y FFM; los resultados adicionales incluyeron peso corporal, masa grasa, compartimientos de agua corporal, dinámica secretora de GH de 24 horas, sensibilidad a la insulina, calidad de vida y rendimiento físico. Debido a que el género y la altura influyen en la masa muscular total, se calculó un índice de masa muscular relativa: la ASM total de DXA se dividió por altura al cuadrado en metros (TASM (kg)/ht<sup>2</sup>). Para poner los cambios en el MFF en una perspectiva clínica, se calculó una puntuación t para cada individuo, relacionando el TASM/ht<sup>2</sup> con los de adultos jóvenes específicos de género (12). De acuerdo con Baumgartner *et al.*, la sarcopenia se definió como  $\leq 2$  DE por debajo de las poblaciones de referencia jóvenes y específicas de género (13; 14).

#### Monitoreo de efectos adversos

**[0088]** En cada uno de los 2 años, los voluntarios fueron vistos mensualmente los primeros 3 meses y cada 3 meses a partir de entonces para un examen físico, la documentación de los medicamentos y los signos vitales, exámenes de laboratorio de rutina y un interrogatorio detallado acerca de los posibles efectos secundarios. La glucemia en ayunas y la hemoglobina A1c (HBA1c) se controlaron para detectar posibles cambios con el tratamiento con MK-677, ya que se había observado un aumento de la glucemia en estudios previos (11; 15).

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

**[0089]** Los dos criterios de valoración primarios de este estudio son: 1) FFM, que es un determinante importante de la capacidad funcional; y 2) AVF, que es el depósito de grasa más importante para el riesgo cardiovascular. Basado en un tamaño de muestra de 60 sujetos (40 asignados al azar a MK-677 y 20 a placebo en el año 1), este estudio cruzado fue diseñado para tener al menos un 90% de potencia para detectar una diferencia entre el grupo de 4,1% o más en el cambio en el porcentaje de FFM, con el mismo poder para detectar una diferencia de 12,6% o más entre los grupos en el cambio en AVF (cm<sup>2</sup>) después de los primeros 12 meses de tratamiento. La fórmula de tamaño de muestra para la prueba t de Student de dos muestras se utilizó para realizar el análisis de potencia. Las desviaciones estándar utilizadas en los cálculos de potencia fueron 4,4% para el porcentaje de FFM y 14,1% para AVF. Ambos cálculos de potencia reflejan la potencia de una prueba de dos caras con una tasa de error de tipo I de 0,05.

**[0090]** Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo bajo las directrices de intención de tratar el principio. Los análisis se centraron en la línea de base y en los resultados primarios y secundarios de 6 y 12 meses. Los datos de 18 y 24 meses se consideraron de naturaleza exploratoria y se analizaron mediante estadísticas descriptivas.

**[0091]** Los datos de resultado primario para los cambios de 6 y 12 meses en FFM y AVF, así como para IGF-I y GH se analizaron a través de medidas repetidas ANCOVA. Los datos de FFM y AVF se analizaron en la misma escala que se midieron, mientras que los datos de IGF-I y GH se transformaron a la escala logarítmica natural antes de realizar los análisis estadísticos, de modo que no se violaron los supuestos de varianza y normalidad del modelo lineal.

**[0092]** Para cada ANCOVA, dos factores fueron considerados como fuentes potenciales de variabilidad; asignación de tratamiento (MK-677 o placebo) y tiempo de evaluación de la medición (6 o 12 meses). El tratamiento por interacción temporal también se consideró como una fuente potencial de variabilidad. Las medidas de referencia de los sujetos se trataron como la covariable de ANCOVA.

**[0093]** Para estimar la media dentro del cambio de materia en la respuesta a los 6 y a los 12 meses, se construyeron contrastes lineales de los medios de mínimos cuadrados. De manera similar, construimos contrastes lineales de los medios de mínimos cuadrados ajustados en la línea de base para estimar la diferencia ajustada en la línea de base en los cambios en la respuesta a los 6 y 12 meses entre los grupos MK-677 y placebo. Para la comparación fundamental de 12 meses (MK-677 frente al placebo), se rechazó la hipótesis nula de igualdad de medias si el valor de p del estadístico F era menor o igual a 0,05. Para la comparación no fundamental de 6 meses entre grupos, se rechazó la hipótesis nula si el valor p de la estadística F era menor o igual a 0,05 después de implementar la corrección de prueba post-hoc de Bonferonni. Para la comparación de 12 meses, el intervalo de confianza del 95% se construyó sobre la base del valor del cuantil de distribución t en el percentil 97,5 de la distribución, mientras que el intervalo de confianza del 95% para la comparación de 6 meses se construyó sobre la base del valor cuantil de la distribución t en el percentil 98,75 de la distribución.

**[0094]** Dado que los datos de FFM y AVF se analizaron en la misma escala que se midió inicialmente, los cambios de 6 y 12 meses se informan como una diferencia entre las medias aritméticas; los cambios en los datos de IGF-I y GH analizados en la escala algorítmica natural se informan como una relación de medias geométricas.

5 **[0095]** Con la excepción de la calidad de los datos de la vida, todos los datos de resultado secundarios fueron analizados mediante ANCOVA de medidas repetidas exactamente de la misma manera que los datos de los resultados primarios. Los cambios en los datos de resultados secundarios, analizados en la misma escala que los medidos inicialmente, se informan como una diferencia entre las medias aritméticas.

10 **[0096]** Con respecto a la calidad de los datos de la vida, un análisis factorial de las diferentes escalas de los cuestionarios se realizó para crear un factor de bienestar general (16).

15 **[0097]** Inicialmente, los sujetos de estudio fueron utilizados como sus propios controles internos y evaluaron si había cambio en el tiempo en el bienestar general. Usando el modelado lineal jerárquico (HLM), se realizó un análisis de la curva de crecimiento, probando el cambio lineal y curvilíneo dentro de la persona en el bienestar general a lo largo del tiempo.

20 **[0098]** Se usó el software de la versión 9,1 de SAS (SAS Institute Inc, Cary NC) para realizar los análisis estadísticos.

## RESULTADOS

### Características de los sujetos

25 **[0099]** Setenta y un sujetos se inscribieron y se trataron; se informan los resultados de 65 voluntarios que completaron el año 1. Los detalles del desgaste de los sujetos se incluyen en la Figura 1. Los grupos de tratamiento fueron bien emparejados, sin diferencia estadística en ningún parámetro entre los grupos MK-677 y placebo al inicio del estudio.

30 **[0100]** Cuarenta y una mujeres (25 en HRT, 17 no HRT) y 23 hombres completaron el año 1; 53 sujetos completaron 24 meses, y debido a la expiración del fármaco del estudio, 5 fueron tratados durante solo 18 meses y uno solo durante 12 meses.

### Nivel medio de GH e IGF-I de 24 horas.

35 **[0101]** Los niveles medios de GH de veinticuatro horas aumentaron significativamente con MK-677 frente a placebo (Fig. 2A); el cambio en la media (rango) fue 1,9 (1,6-2,2) y 1,8 (1,6-2,0) a los 6 y 12 meses, respectivamente ( $P < 0,001$ ). Los perfiles representativos de 24 h de GH en un hombre de 70 años (Fig. 2B), muestran que el patrón pulsátil de la secreción de GH en la línea de base se mantiene y mejora a los 6 y 12 meses. El análisis de deconvolución mostró que el aumento en la GH era principalmente el resultado de un aumento de la secreción por pico en lugar de un aumento en la frecuencia pico.

40 **[0102]** Los niveles medios de IGF-I también se mejoraron por MK-677 de tratamiento (Fig. 2C) y el aumento de 1,5 veces a los 6 y los 12 meses fue significativo frente a placebo ( $P < 0,001$ ). La Fig. 2D muestra las respuestas de IGF-I durante 2 años en cada uno de los grupos de tratamiento antes y después del cruce a los 12 meses. Con MK-677 ( $N = 43$  en el año 1) hubo un aumento pronunciado en el IGF-I en suero en los primeros 3 meses, con niveles en el rango normal de adultos jóvenes (21-25 y; 116-358  $\mu\text{g/L}$ ) Más de 12 meses. Estos niveles se mantuvieron en los tratados durante 2 años ( $N = 20$ ). El IGF-I volvió a los niveles de tratamiento previo en los sujetos que se cambiaron a placebo después del año 1 ( $N = 19$ ).

### Composición corporal

50 **[0103]** *Peso corporal* (Fig. 3A). El peso corporal total aumentó significativamente con el tratamiento con MK-677 a los 6 meses con 3,1 kg *versus* 0,7 kg con placebo ( $P = 0,001$ ) y a los 12 meses con 2,7 kg *versus* 0,8 con placebo ( $P = 0,003$ ).

55 **[0104]** *Grasa corporal* (Fig. 3A). Cuando se midió con DXA, la grasa corporal total a los 6 meses se incrementó desde el inicio tanto en el grupo de placebo ( $P = 0,06$ ) como en el grupo MK-677 ( $P < 0,001$ ). A los 12 meses hubo aumentos estadísticamente significativos de 1,1 kg (0,2-1,9) en el grupo de placebo ( $P = 0,02$ ) y 1,8 kg (1,2-2,5) en el grupo MK-677 ( $P < 0,001$ ); sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los grupos ( $P = 0,1$ ). Se observaron cambios similares a los 12 meses utilizando el modelo 4-C.

60 **[0105]** *Grasa visceral abdominal* (Fig. 3A). En el grupo de placebo a los 12 meses, el aumento promedio en AVF desde el inicio fue de 4,2  $\text{cm}^2$  (-6,2 - 14,5). Con el tratamiento con MK-677, el aumento promedio de AVF de 8,4  $\text{cm}^2$  (1,6 - 15,3) fue diferente de la línea de base ( $P = 0,02$ ), pero no fue significativo en comparación con el placebo ( $P = 0,7$ ).

**[0106]** *Masa sin grasa (FFM) y masa total esquelética apendicular (TASM)* (Fig. 3B). Hubo un aumento significativo de la FFM en el grupo tratado con MK-677 en comparación con el placebo a los 6 meses ( $P < 0,05$ ) y 12 meses ( $P < 0,001$ ). Esto se encontró cuando se midió tanto con el modelo DXA como con el modelo 4-C, con una correlación entre los métodos de  $r^2 = 0,98$ . Con MK-677, el FFM medido por DXA aumentó 1,1 kg (0,7 - 1,5), mientras que con el placebo FFM disminuyó 0,5 kg (-1,1 - 0,2) a los 12 meses. Con el modelo 4-C, los cambios medios fueron similares, con un aumento de 1,3 kg (0,7 - 1,8) con MK-677 y una disminución de 0,4 kg (-1,1 - 0,4) con placebo. La ASM total también se incrementó significativamente desde el inicio a los 6 y 12 meses, y en comparación con el placebo ( $P < 0,001$ ).

**[0107]** *Pierna ASM y músculo del muslo* (Fig. 4). Con el placebo hubo una tendencia en comparación con la línea de base ( $P = 0,08$ ) para una disminución en la ASM de la pierna; sin embargo, la ASM en la pierna aumentó significativamente en comparación con el inicio con el tratamiento con MK-677 ( $P < 0,001$ ) y esto fue significativamente diferente del placebo a los 12 meses ( $P < 0,001$ ). Sin embargo, con MK-677, el pequeño aumento en el área muscular del muslo medido por TC no alcanzó significación estadística ( $P = 0,2$  en comparación con placebo).

**[0108]** *Agua corporal y masa celular* (Fig. 3C). No hubo cambios significativos en TBW, ICW o ECW. Sin embargo, durante un año de placebo hubo una pérdida absoluta de masa celular (ICW) que se refleja en una pérdida de FFM total (Fig. 3B), específicamente TASM.

**[0109]** *Puntuación T para TASM/ht<sup>2</sup>*. Las puntuaciones t individuales para TASM/ht<sup>2</sup> al inicio del estudio y 12 meses se muestran en la Fig. 5. Al final del año 1, la puntuación t no se modificó ni disminuyó en 17 de 22 sujetos que recibieron placebo (Fig. 5A); en el grupo MK-677 (Fig. 5B), 26 de 43 (60%) tuvieron un aumento y solo 7 de 43 tuvieron una disminución en la puntuación t ( $P < 0,001$  frente a placebo).

**[0110]** *Fuerza muscular* A los 12 meses no hubo ningún cambio en trabajo total en extensión de la rodilla o la flexión o en la extensión del hombro entre los grupos. Con placebo, el trabajo total de flexión del hombro se redujo significativamente en comparación con el inicio a los 6 meses ( $P = 0,04$ ) y 12 meses ( $P = 0,01$ ). A los 12 meses hubo una tendencia a la prevención de esta disminución con el tratamiento con MK-677 frente al placebo ( $P = 0,07$ ); esto alcanzó significación estadística cuando se calculó el efecto principal (6 y 12 meses juntos) ( $P = 0,019$ ).

**[0111]** *Función y calidad de vida* No hubo cambios significativos en ninguna medida de la función o calidad de vida.

#### Metabolismo de la glucosa

**[0112]** Resistencia a la insulina estimada por QUICKI aumentó significativamente después de 6 y 12 meses de tratamiento con MK-677 ( $P < 0,001$  vs. placebo), pero se mantuvo en el rango normal para adultos no obesos en base a los datos de Katz *et al.* (11). Aunque hubo un ligero aumento en los niveles de hemoglobina A1c en la mayoría de los sujetos con MK-677, permanecieron asintomáticos y estos individuos tendieron a tener niveles más altos de IMC y HBA1c y redujeron la sensibilidad a la insulina al inicio. Un hombre de 81 años de edad presentó un aumento en el HBA1c y en la glucemia en ayunas después del traspaso de placebo a MK-677 (con una elevación transitoria del PSA también); su dosis se redujo a 10 mg por día y el HBA1c volvió a la normalidad después de comenzar una dieta baja en carbohidratos.

**[0113]** *Efectos adversos* El efecto secundario más común fue un aumento en el apetito en 29/43 de MK-677 frente a 8/22 en el grupo placebo; el apetito volvió a la normalidad dentro de los 3 meses en aproximadamente la mitad de los sujetos, y más gradualmente en otros. Otros efectos secundarios notables incluyen edema leve y transitorio (19/43 *versus* 6/22 con placebo) y dolor muscular transitorio (14/43 vs. 2/22 con placebo). El dolor articular se informó en ambos grupos (25/43 vs. 17/22 con placebo).

**[0114]** Los efectos adversos graves ocurrieron en los siguientes individuos en tratamiento MK-677. Una mujer de 82 años desarrolló un adenocarcinoma de la lengua que fue diagnosticado a los 12 meses (datos no incluidos, probablemente no relacionados) y otra mujer de 68 años tuvo un infarto de miocardio 7 días después de comenzar la MK-677 (no relacionada). A un hombre se le diagnosticó un carcinoma de células renales, un hallazgo incidental durante una tomografía computarizada relacionada con el estudio: había estado en tratamiento con placebo durante 6 meses.

**[0115]** Los niveles de PSA se mantuvieron en el rango normal y, de hecho, disminuyeron significativamente con el tratamiento MK-677; un PSA elevado en un hombre de 81 años (anotado arriba) volvió a la normalidad después de la titulación de retroceso. No hubo cambios en las mamografías ni en las pruebas de Papanicolaou durante los 2 años del estudio y no hubo cambios en las pruebas de laboratorio de rutina.

Bibliografía para el ejemplo 2

**[0116]**

- (1) Chapman IM, Bach MA, Van Cauter E, Farmer M, Krupa D, Taylor AM et al. Stimulation of the growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis by daily oral administration of a GH secretagogue (MK-677) in healthy elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4249-4257.
- 5 (2) Chapman IM, Hartman ML, Straume M, Johnson ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1312-1319.
- (3) Johnson ML, Virostko A, Veldhuis JD, Evans WS. Deconvolution analysis as a hormone pulse-detection algorithm. *Methods Enzymol* 2004; 384:40-54.
- 10 (4) Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7):2402-2410.
- (5) Heymsfield SB, Lichtman S, Baumgartner RN, Wang J, Kamen Y, Aliprantis A et al. Body composition of humans: comparison of two improved four-compartment models that differ in expense, technical complexity, and radiation exposure. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:52-58.
- 15 (6) Clasey JL, Kanaley JA, Wideman L, Heymsfield SB, Teates CD, Gutgesell ME et al. Validity of methods of body composition assessment in young and older men and women. *J Appl Physiol* 1999; 86:1728-1738.
- (7) Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, Bensen B, Lichtman S, Wang J et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:214-218.
- 20 (8) Clasey JL, Bouchard C, Wideman L, Kanaley J, Teates CD, Thorner MO et al. The influence of anatomical boundaries, age and sex on the assessment of abdominal visceral fat. *Obesity Res* 1997; 5:395-401.
- (9) Silva AM, Wang J, Pierson RN, Jr., Wang Z, Heymsfield SB, Sardinha LB et al. Extracellular water: greater expansion with age in African Americans. *J Appl Physiol* 2005; 99:261-267.
- (10) Schoeller DA, van Santen E, Peterson DW, Dietz W, Jaspan J, Klein PD. Hydrometry. In: Roche AF, Heymsfield SB, Lohman TG, editors. *Human Body Composition*. Champagne, IL: Human Kinetics, 1996: 25-49.
- 25 (11) Plotkin D, Ng J, Farmer M, Gelato M, Kaiser F, Kiel D et al. Use of MK-677, an oral GH secretagogue in frail elderly subjects. *Endocrinology and Metabolism, Proceedings of GH Research Society Conference, London 4(Suppl.A)*, 35-36. 1997.
- (12) Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, Sepulveda D, Baumgartner RN, Pierson RN et al. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol* 1997; 83:229-239.
- 30 (13) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147:755-763.
- (14) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR et al. RE: "Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico". *Am J Epidemiol* 1999; 149:1160.
- 35 (15) Murphy MG, Weiss S, McClung M, Schnitzer T, Cerchio K, Connor J et al. Effect of alendronate and MK-677 (a growth hormone secretagogue), individually and in combination, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1116-1125.
- (16) Tabachnick BG, Fidell LS. *Using multivariate statistics*. 5<sup>a</sup> ed. Pearson Education, Inc., 2007.

40 **[0117]** Las abreviaturas utilizadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de las técnicas clínicas, químicas y biológicas. En el caso de cualquier inconsistencia, prevalecerá la presente divulgación, incluidas las definiciones en ella.

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un secretagogo de la hormona del crecimiento para uso en el mantenimiento o aumento de la masa muscular para tratar la sarcopenia en un paciente.  
5 en donde el secretagogo de la hormona de crecimiento se selecciona de:
- N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(fenilmetilo-oxi)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida; y  
10 N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(fenilmetilo-oxi)etilo]-2-amino-2-sal de mesilato de metilpropanamida.
2. El secretagogo de la hormona del crecimiento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el secretagogo de la hormona del crecimiento es N-[1(R)-[(1,2-dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(fenilmetiloxi)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida metanosulfonato (mesilato de ibutamoreno).  
15
3. El secretagogo de la hormona del crecimiento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el paciente tiene una puntuación t seleccionada de (a)  $\leq -3$ , (b)  $\leq -2,5$  (c)  $\leq -2$ , (d)  $\leq -1,5$ , (e)  $\leq -1,0$ , y (f)  $\leq -0,5$ .
4. El secretagogo de la hormona del crecimiento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la edad del paciente se selecciona de al menos (a) 40, (b) 50, (c) 55, (d) 60, (e) 65, y (f) 70.  
20
5. El secretagogo de la hormona del crecimiento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el intervalo de edad del paciente se selecciona entre (a) 40-50, (b) 50-60, y (c) 60-70.
6. El secretagogo de la hormona del crecimiento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la puntuación t del paciente aumenta después de al menos un año de tratamiento.  
25
7. El secretagogo de la hormona del crecimiento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la puntuación t del paciente no cambia después de al menos un año de tratamiento.  
30
8. El secretagogo de la hormona del crecimiento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el paciente ha sufrido alguna pérdida de masa muscular, pero no padece una afección que interfiera con los actos de la vida diaria y/o impida que el sujeto tenga una vida independiente.
9. El secretagogo de la hormona del crecimiento para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el paciente se considera vulnerable a desarrollar sarcopenia.  
35
10. El secretagogo de la hormona del crecimiento para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el paciente cae en al menos una de las siguientes categorías (a) usa esteroides glucocorticoides, (b) tiene una infección crónica, (c) tiene una condición inflamatoria crónica y (d) tiene cáncer.  
40
11. Una composición farmacéutica, que comprende un secretagogo de la hormona del crecimiento y un portador farmacéuticamente aceptable para uso en el mantenimiento o aumento de la masa muscular para tratar la sarcopenia, en la que el secreto de la hormona del crecimiento se selecciona de:  
45
- N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(fenilmetiloxi)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida; y  
50 N-[1(R)-[(1,2-Dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(fenilmetilo-oxi)etilo]-2-amino-2-sal de mesilato de metilpropanamida.
12. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el secretagogo de la hormona de crecimiento es N-[1(R)-[(1,2-dihidro-1-metanosulfonilspiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]-2-(fenilmetiloxi)etilo]-2-amino-2-metilpropanamida metanosulfonato (mesilato de ibutamoreno).  
55  
60  
65

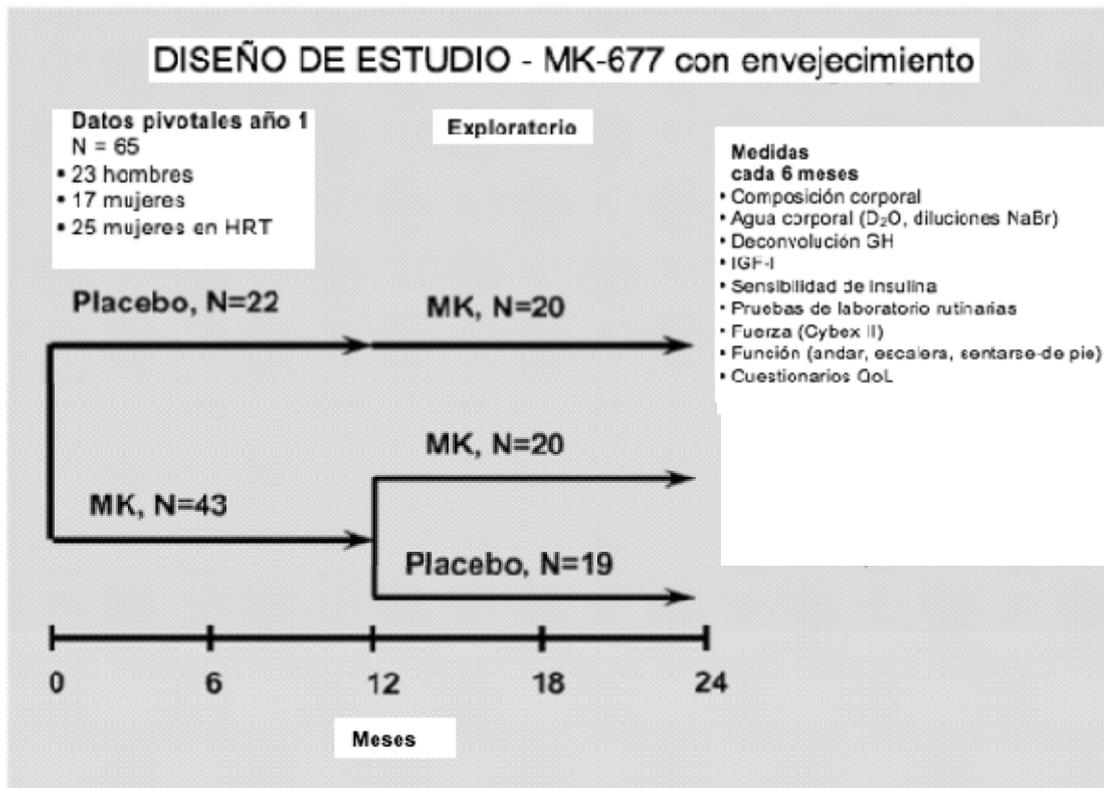
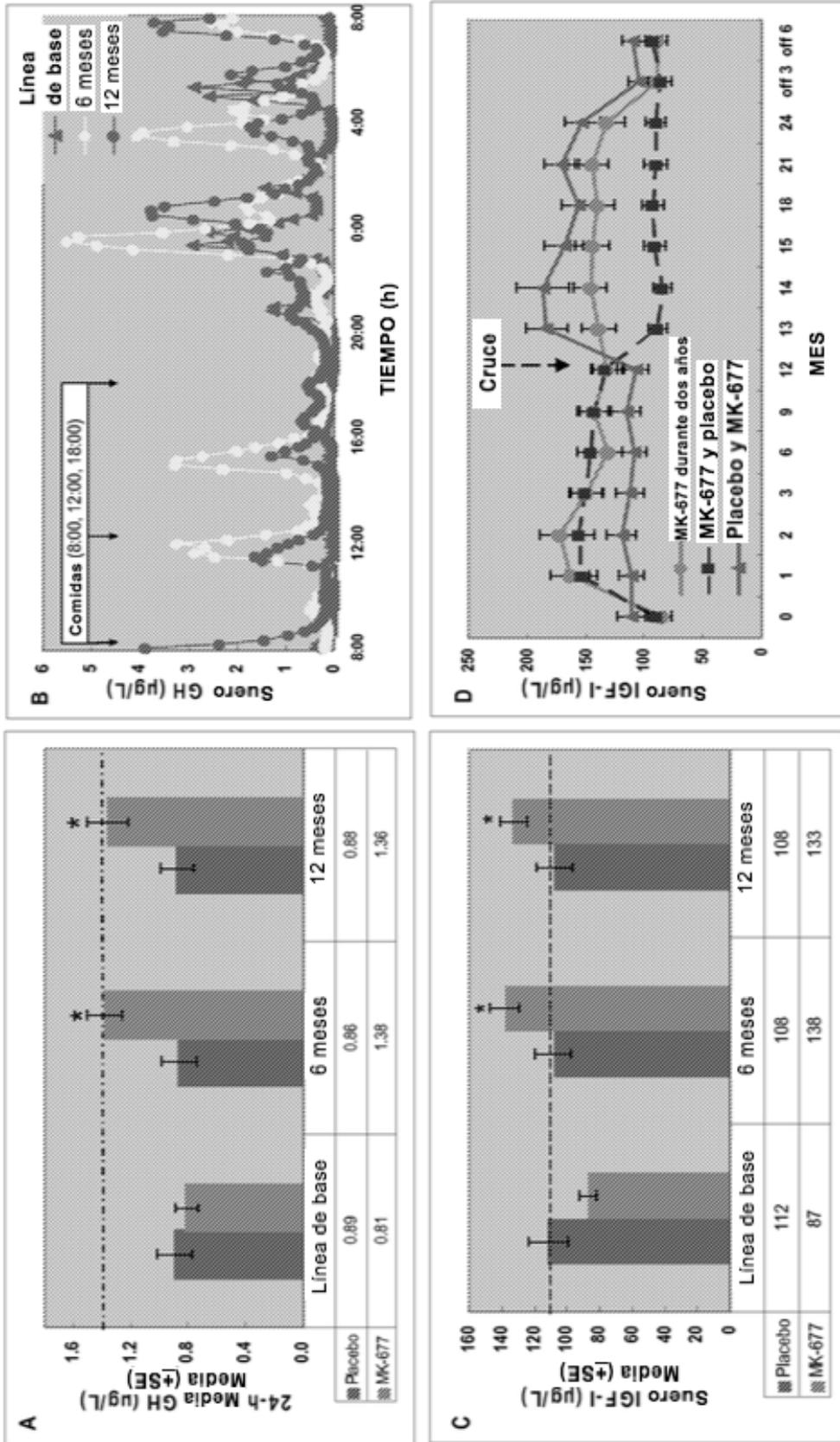
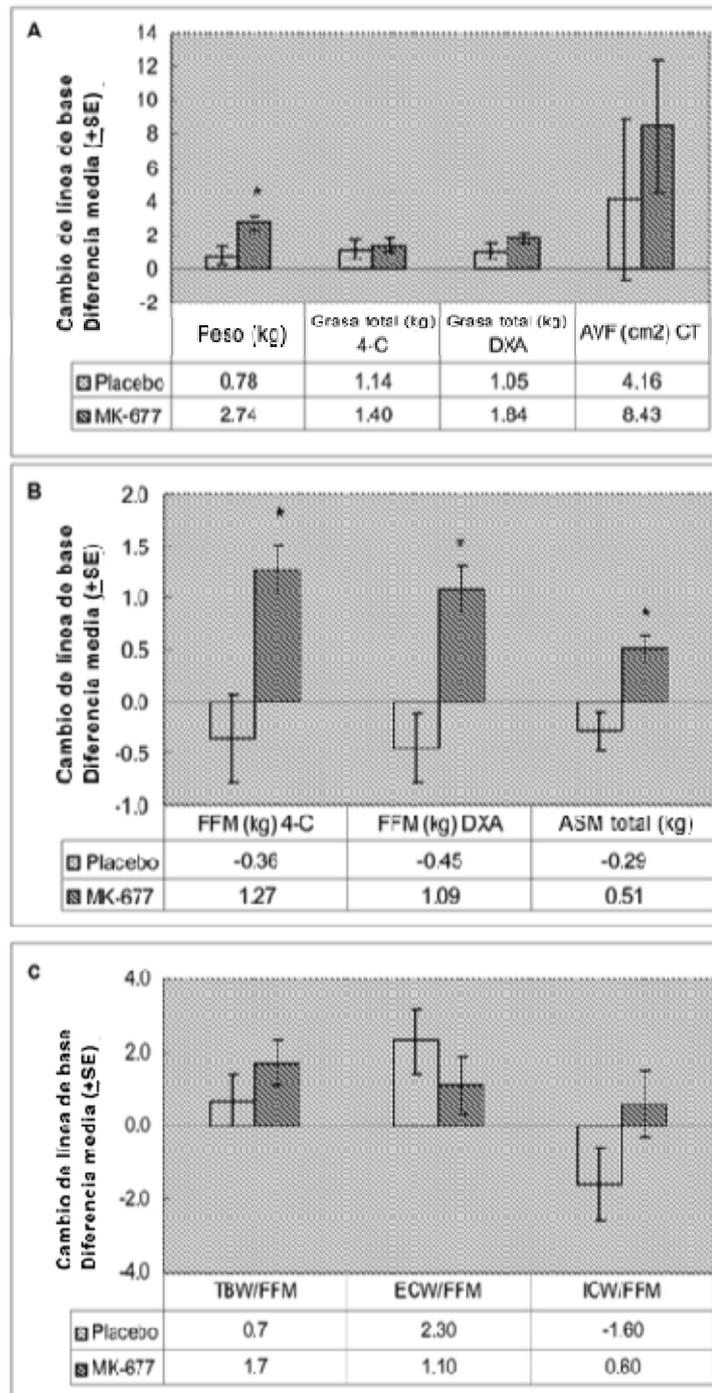


Figura 1



Figuras 2A-D



Figuras 3A-C

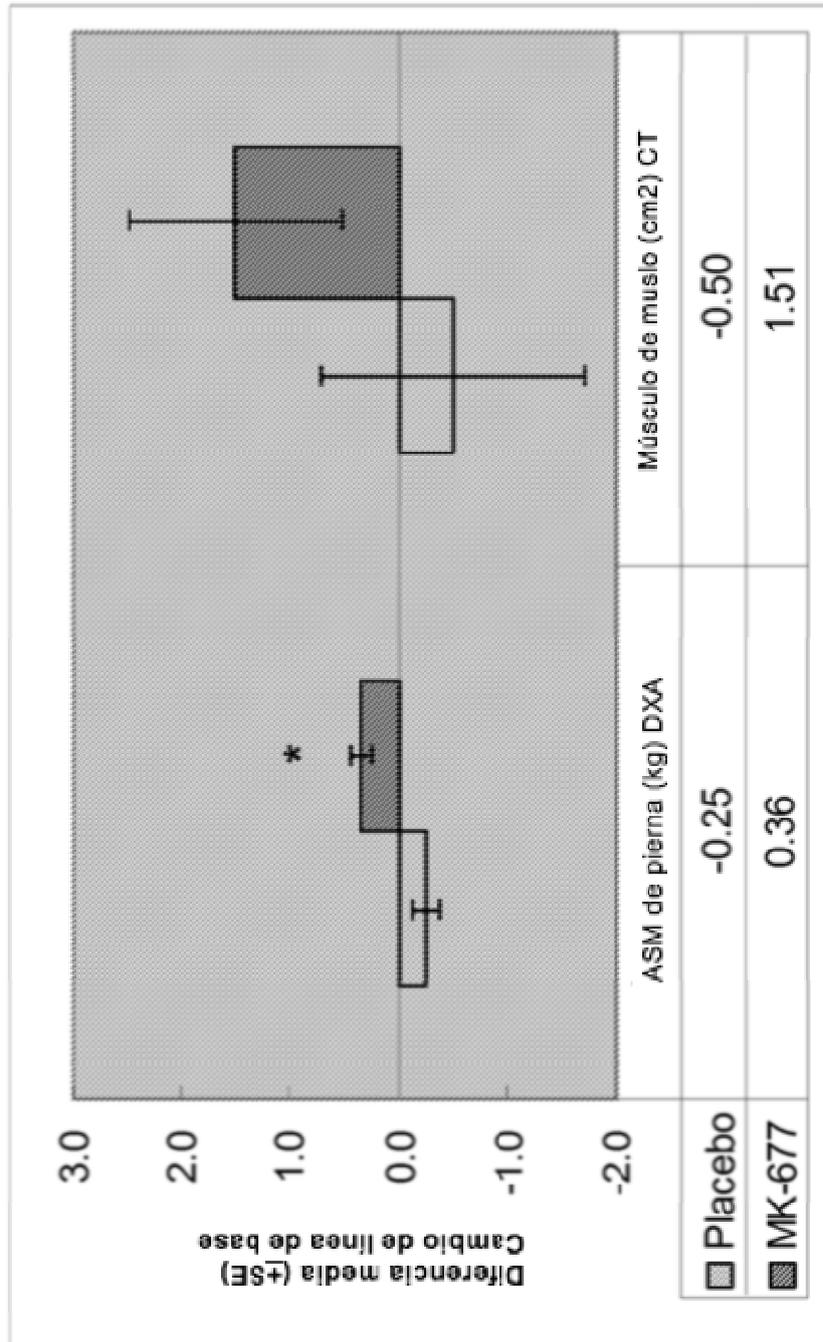
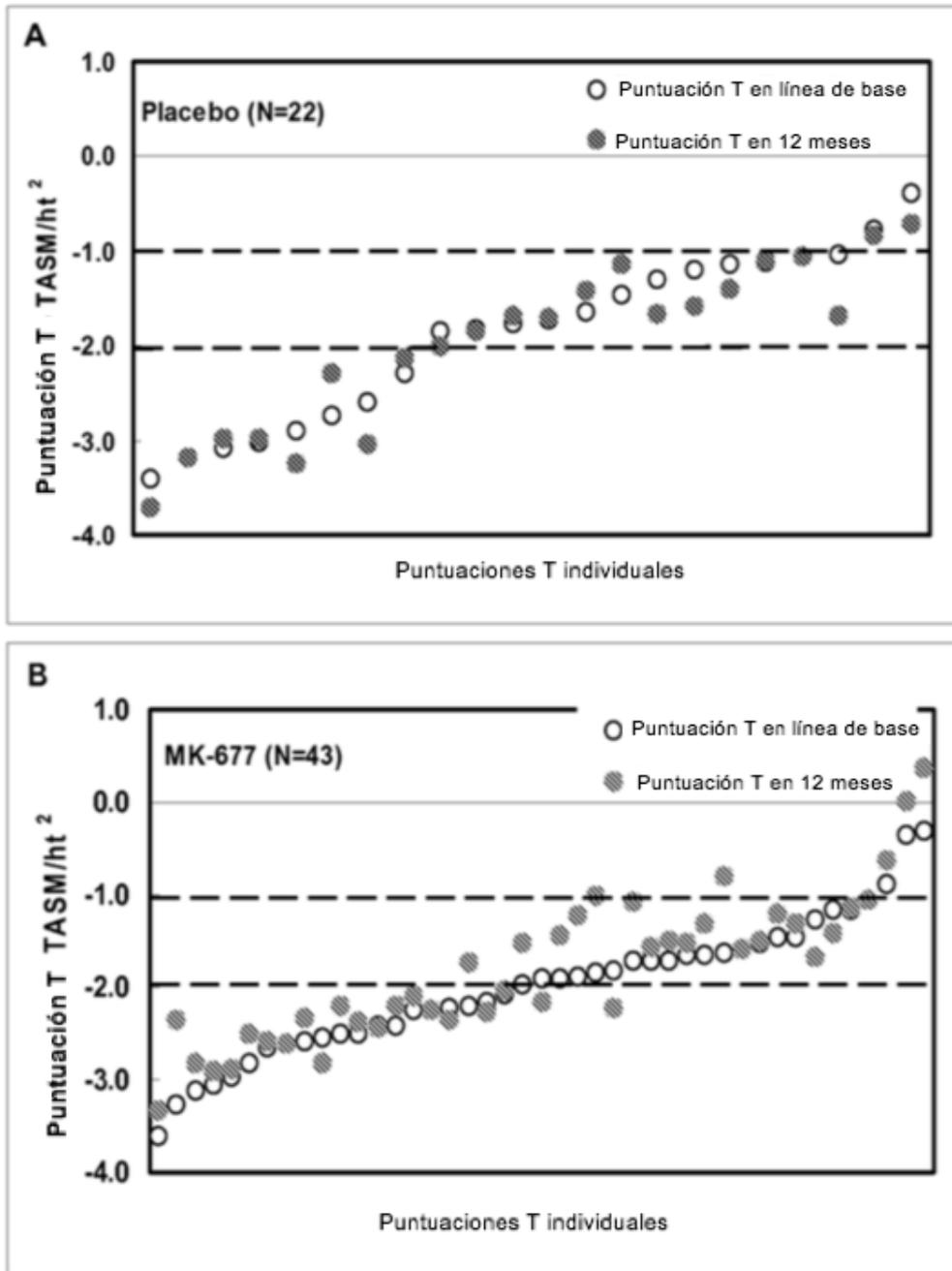


Figura 4



Figuras 5A-B