

MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA TRATAR ENFERMEDADES PULMONARES CRÓNICAS

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos número de serie 62/557,113 presentada el 11 de septiembre de 2017, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

- 10 De un estimado de 4.2 millones de nacimientos vivos en Estados Unidos cada año, aproximadamente 383,000 (alrededor del 9 %) se producen prematuramente. El parto prematuro y sus complicaciones son importantes problemas de salud pública perinatal en las sociedades desarrolladas actualmente. Los niños con bajo peso al nacer o niños que nacen prematuramente pierden una parte importante del período crítico del crecimiento en el útero. Representan la mitad
- 15 de todas las muertes infantiles y tres cuartos de la morbilidad a largo plazo. Imponen una gran carga en la economía nacional, debido a los altos costos de cuidado especial tanto en el período neonatal como en el período de vida de los sobrevivientes. Muchos sobrevivientes también tienen disminución de la calidad de vida debido al daño físico que resulta directamente de la prematuridad.
- 20 Se considera que la duración de un embarazo o gestación normal es de 40 semanas (280 días) a partir de la fecha de la concepción. Los niños que nacen antes de las 37 semanas de gestación se consideran prematuros y pueden tener riesgo de complicaciones. Los avances en la tecnología médica han hecho posible que sobrevivan los niños que nacen tan jóvenes como de 23 semanas de edad gestacional (prematuros de 17 semanas). Los niños que nacen prematuramente tienen un
- 25 mayor riesgo de muerte o complicaciones graves debido a su bajo peso al nacer y a la inmadurez de sus sistemas corporales. El bajo peso al nacer, que se define por un límite de 2,500 g, sirve como un marcador de recién nacidos de alto riesgo, ya que se correlaciona con factores de riesgo prenatal, complicaciones en el parto y enfermedad neonatal, y se compone en gran parte de nacimientos prematuros. Los estudios en los nacimientos de muy bajo peso, que se definen como
- 30 menos de 1,500 g o menos de 1,000 g de límites que identifican a los niños con mayor riesgo, aquellos con tasas altas de complicaciones respiratorias y neurológicas graves se asocian con una

prematuridad extrema. (Véase, Hack, M., Klein, N. K., & Taylor, H. G., Long-term developmental outcomes of low birth weight infants. The Future of Children, 5,176-196 (1995)).

Los pulmones, el sistema digestivo y el sistema nervioso (que incluye el cerebro) no se han desarrollado completamente en los bebés prematuros, y son particularmente vulnerables a las complicaciones. Los problemas médicos más frecuentes que se encuentran en los niños prematuros son retinopatía de prematuridad, retraso del desarrollo, retraso mental, displasia broncopulmonar (BPD), enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular.

La enfermedad pulmonar crónica (CLD) es una afección particularmente complicada y potencialmente mortal en los niños prematuros. Los niños prematuros, especialmente aquellos niños extremadamente prematuros, tienen un riesgo muy alto de desarrollar una enfermedad pulmonar crónica, con displasia broncopulmonar (BPD) a término que es una manifestación temprana. La trayectoria a largo plazo de los resultados pulmonares en los niños que nacen extremadamente prematuros comúnmente comienza con factores de riesgo prenatal, seguido por el síndrome de dificultad respiratoria (RDS) en las primeras horas o días de vida que requieren apoyo respiratorio, lo que conduce a un diagnóstico de BPD en aquellos que sobreviven a un plazo equivalente, y finalmente a la morbilidad respiratoria crónica a medida que pasan a la infancia, niñez temprana y frecuentemente incluso edad escolar o adolescente que da como resultado rehospitalizaciones y visitas más frecuentes a la sala de urgencias por causas respiratorias, la necesidad de medicamentos respiratorios o apoyo respiratorio en el hogar, y muchos sufren de una forma de enfermedad reactiva de las vías respiratorias que limita su calidad de vida. Una gran proporción de bebés con BPD a las 36 semanas desarrollará una enfermedad pulmonar persistente a los 12-24 meses de edad corregida, pero también hay bebés sin un diagnóstico de BPD que desarrollan la enfermedad pulmonar crónica más tarde en la infancia.

SUMARIO

La presente invención proporciona un tratamiento efectivo de la Enfermedad Pulmonar Crónica (CLD) en niños prematuros. La invención se basa, en parte, en la percepción de que una combinación de IGF-1 y la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3) puede mejorar no solo los resultados a corto plazo sino también las condiciones a largo plazo que se relacionan con la enfermedad pulmonar crónica, lo que da como resultado una curva de crecimiento y desarrollo significativamente mejorada de niños que nacen extremadamente

prematurados que comienza inmediatamente después del nacimiento cuando se limita el suministro materno de IGF-1 y a través de su reemplazo.

En un aspecto de la presente descripción, se proporciona un método para tratar la enfermedad pulmonar crónica (CLD), que comprende administrar a un sujeto que necesita tratamiento, una composición que comprende el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) o un agonista o un análogo de este. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar la CLD, que comprende administrarle a un sujeto que necesita tratamiento, una composición que comprende el IGF-I o un agonista o un análogo de este que comprende IGF-1 y una proteína de unión a IGF. En algunas modalidades, la composición comprende el IGF-I o un agonista o un análogo de este y también comprende IGF-1 y la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3).

En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento es un ser humano. En algunas modalidades, el sujeto es un niño prematuro, en donde el niño nació prematuramente en al menos 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 2 meses, 10 semanas o 3 meses.

En algunas modalidades, se administra una composición que comprende el IGF-I o un agonista o un análogo al sujeto que necesita el tratamiento, en donde la composición se administra por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, u oral. En algunas modalidades, el IGF-I o un agonista o un análogo de este se administra por vía intravenosa. En algunas modalidades, el IGF-I o un agonista o un análogo de este se administra a una dosificación de alrededor de 100 a 500 microgramos/kg/24 horas. En algunas modalidades, el IGF-I o un agonista o un análogo de este se administra a una dosificación de entre 100 microgramos/kg/24 horas y 450 microgramos/kg/24 horas. En algunas modalidades, el IGF-I o un agonista o un análogo de este se administra a una dosificación de entre 150 microgramos/kg/24 horas y 400 microgramos/kg/24 horas. En algunas modalidades, el IGF-I o un agonista o un análogo de este se administra a una dosificación de entre 200 microgramos/kg/24 horas y 400 microgramos/kg/24 horas. En algunas modalidades, el IGF-I o un agonista o un análogo de este se administra a una dosificación de entre 250 microgramos/kg/24 horas y 400 microgramos/kg/24 horas. En algunas modalidades, el IGF-I o un agonista o un análogo de este se administra a una dosificación de alrededor de 250 microgramos/kg/24 horas. En algunas modalidades, el IGF-I o un agonista o un análogo de este se administra desde el momento del nacimiento hasta una edad posmenstrual

(PMA) de alrededor de 24-34 semanas. La PMA se define como la edad en semanas de un niño cuando él o ella recibe el alta del hospital, o la edad de muerte, o el primer cumpleaños, lo que ocurra primero. Se calcula como la suma de (i) el producto de las semanas de gestación total y siete, (ii) la cantidad de días de gestación, y (iii) los días de duración de la estadía en el hospital después del nacimiento. En algunas modalidades, el IGF-I o un agonista o un análogo de este se administra desde el momento del nacimiento hasta la PMA de alrededor de 28 a 32 semanas. En algunas modalidades, el IGF-I o un agonista o un análogo de este se administra desde el momento del nacimiento hasta la PMA de alrededor de 29 semanas más 6 días.

En algunas modalidades de la descripción, el sujeto tiene niveles reducidos de IGF-1 en suero. En algunas modalidades, los niveles reducidos de IGF-1 en suero están por debajo de 60 microgramos/L. En algunas modalidades, los niveles reducidos de IGF-1 en suero están por debajo de 50 microgramos/L. En algunas modalidades, los niveles reducidos de IGF-1 en suero están por debajo de 40 microgramos/L. En algunas modalidades, los niveles reducidos de IGF-1 en suero son de alrededor de 30 a 50 microgramos/L.

En algunas modalidades, el IGF-1 se produce de manera recombinante. En algunas modalidades, el IGFBP-3 se produce de manera recombinante. En algunas modalidades, el IGF-1 y el IGFBP-3 se acomplexan antes de la administración al sujeto. En algunas modalidades, IGF-1 e IGFBP-3 se acomplexan en cantidades equimolares.

El método que se proporciona en la presente descripción comprende modalidades donde la administración del IGF-I o un agonista o un análogo da como resultado una menor incidencia de Morbilidad Respiratoria Crónica (CRM) a través de 12 meses de edad corregida (CA). La edad corregida de un niño es la edad ajustada del niño que se basa en su fecha límite de nacimiento. Si se toman las 40 semanas como límite del embarazo (es decir, fecha límite), un niño que nace prematuramente tiene una edad corregida donde el exceso de tiempo que ha existido fuera del cuerpo de la madre se sustrae de su edad real. En algunas modalidades, la administración de IGF-I o un agonista o un análogo da como resultado una reducción de la incidencia de Displasia Broncopulmonar (BPD) a través de la edad posmenstrual (PMA) de 24 semanas a 12 meses. Por ejemplo, la administración de IGF-I o un agonista o un análogo resulta en una reducción de la incidencia de BPD a través de PMA 24 semanas, 28 semanas, 30 semanas, 32 semanas, 34 semanas, 36 semanas o 38, o 40 semanas, 45 semanas, 50 semanas o 52 semanas. En algunas otras modalidades, la administración de IGF-I o un agonista o un análogo da como resultado una reducción de la incidencia de la BPD a través de PMA de 6 meses, 8 meses, 10 meses, o 12 meses.

En algunas modalidades, la administración de IGF-I o un agonista o un análogo de este da como resultado una reducción de la incidencia de Hemorragia Intraventricular Grave (IVH) de III o IV a través de la edad posmenstrual (PMA) de 24 semanas, 30 semanas, 36 semanas, 40 semanas, 6 meses, 8 meses, 10 meses, o 12 meses. En algunas modalidades, la administración de IGF-I o un agonista o un análogo de este resulta en una menor incidencia de retinopatía de prematuridad (ROP) a través de la edad posmenstrual (PMA) de 24 semanas, 30 semanas, 36 semanas, 40 semanas, 6 meses, 8 meses, 10 meses, o 12 meses.

El método que se describe en la presente descripción comprende modalidades donde la administración de IGF-I o un agonista o un análogo da como resultado un aumento del Estado Funcional Estimado por el Índice de Prematuridad Infantil (PREMII) a la edad posmenstrual (PMA) de 24 semanas, 30 semanas, 32 semanas, 34 semanas, 36 semanas, 38 semanas, 40 semanas, 50 semanas, 6 meses, 8 meses, 10 meses, o 12 meses.

Debe entenderse que, si bien la invención se describe junto con las modalidades específicas preferidas de esta, la descripción anterior así como los ejemplos que siguen pretenden ilustrar y no se limitan al alcance de la invención. Otros aspectos, avances y modificaciones dentro del alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a la cual pertenece la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona métodos y composiciones para tratar la Enfermedad Pulmonar Crónica. Las composiciones y métodos que se proporcionan en la presente descripción son particularmente eficaces para tratar la Enfermedad Pulmonar Crónica en niños prematuros, especialmente aquellos niños extremadamente prematuros. En algunas modalidades, un método de la invención implica administrar a un sujeto que necesita tratamiento (por ejemplo, un niño prematuro) el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) o un agonista o un análogo de este. En algunas modalidades, el IGF-I o un agonista o un análogo de este contiene IGF-1 y una proteína de unión al IGF (por ejemplo, la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3)).

Diversos aspectos de la invención se describen en detalle en las siguientes secciones. El uso de secciones no significa que limite la invención. Cada sección puede aplicarse a cualquier aspecto de la invención. En esta solicitud, el uso de “o” significa “y/o” a menos que se indique de cualquier otra manera.

Definiciones

“Prematuro” o “nacimiento prematuro” o “prematuridad” o “niño prematuro” o “bebé prematuro”, o equivalentes gramaticales, se refieren al nacimiento de un paciente antes de las 40 semanas de gestación o que pese menos del 10 % del promedio para la edad gestacional del paciente. En algunas modalidades, un niño prematuro se refiere a un niño que nació prematuramente en al menos 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 1 mes, 2 meses o 3 meses.

“IGF-I” se refiere al factor de crecimiento similar a la insulina tipo I de cualquier especie, que incluye bovina, ovina, porcina, equina, y humana, preferentemente humana, y, si se refiere a la administración exógena, de cualquier fuente, ya sea natural, sintética, o recombinante, siempre que se una a la proteína de unión a IGF en el sitio adecuado. El IGF-I puede producirse de manera recombinante, por ejemplo, como se describe en la publicación del PCT núm. WO 95/04076.

Una “IGFBP” o una “proteína de unión a IGF” se refiere a una proteína o polipéptido de la familia de las proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina y normalmente se asocia o se acompleja con el IGF-I si es circulante o no (es decir, en 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 y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 4472-4476 (1995) y Oh y otros, J. Biol. Chem., 271: 30322-30325 (1996). PSF se describe en Yamauchi y otros, Biochemical Journal, 303: 591-598 (1994). ESM-1 se describe en Lassalle y otros, J. Biol. Chem., 271: 20458-20464 (1996). Para otras IGFBP que se identifican, véase, por ejemplo, los documentos núm. EP 375,438 publicada el 27 de junio de 1990; EP 369,943 publicada el 23 de mayo de 1990; WO 89/09268 publicada el 5 de octubre de 1989; Wood y otros, Molecular Endocrinology, 2: 1176-1185 (1988); Brinkman y otros, The EMBO J., 7: 2417-2423 (1988); Lee y otros, Mol. Endocrinol., 2: 404-411 (1988); Brewer y otros, BBRC, 152: 1289-1297 (1988); EP 294,021 publicada el 7 de diciembre de 1988; Baxter y otros, BBRC, 147: 408-415 (1987); Leung y otros, Nature, 330: 537-543 (1987); Martin y otros, J. Biol. Chem., 261: 8754-8760 (1986); Baxter y otros, Comp. Biochem. Physiol., 91B: 229-235 (1988); WO 89/08667 publicada el 21 de septiembre de 1989; WO 89/09792 publicada el 19 de octubre de 1989; y Binkert y otros, EMBO J., 8: 2497-2502 (1989).

“IGFBP-3” se refiere a la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina. IGFBP-3 es un miembro de la familia de proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina. IGFBP-3 puede ser de cualquier especie, que incluye bovina, ovina, porcina y humano, en forma

de secuencia nativa o variante, que incluye, pero no se limita a, variantes alélicas de origen natural. IGFBP-3 puede ser de cualquier fuente, ya sea natural, sintética o recombinante, siempre que se una a IGF-I en los sitios apropiados. IGFBP-3 puede producirse de manera recombinante, como se describe en la publicación del PCT WO 95/04076.

5 Una “composición terapéutica”, como se usa en la presente descripción, se define como que comprende IGF-I, un análogo de este, o IGF-I en combinación con su proteína de unión, IGFBP-3 (complejo IGF-I/IGFBP-3). La composición terapéutica puede contener además otras sustancias tales como agua, minerales, portadores tales como proteínas, y otros excipientes que conoce un experto en la técnica.

10 Los “análogos” de IGF-I son compuestos que tienen el mismo efecto terapéutico que IGF-I en seres humanos o animales. Estos pueden ser análogos de origen natural de IGF-I (por ejemplo, IGF-I truncado) o cualquiera de los análogos sintéticos que se conocen de IGF-1. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 5,473,054 para compuestos análogos de IGF-I.

15 Los “agonistas” de IGF-I son compuestos, que incluyen péptidos, que son capaces de aumentar los niveles de IGF, especialmente IGF-I, en suero y tejido en un mamífero y particularmente en un ser humano. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 6,251,865 para moléculas agonistas de IGF.

El término “retraso de desarrollo” como se usa en la presente descripción significará la neurogénesis anormal que tiene el potencial de provocar una progresión mental enlentecida para lograr hitos de desarrollo. El retraso de desarrollo puede determinarse, en algunos casos, por medio de electroencefalograma.

20 Como se usa en la presente descripción, “sujeto” significa cualquier mamífero, que incluye los seres humanos. En determinadas modalidades de la presente invención el sujeto es un adulto, un adolescente, o un niño. En la presente invención se contempla, además, la administración de las composiciones farmacéuticas y/o la realización de los métodos de tratamiento in útero.

25 Como se usa en la presente descripción, el término “tratamiento” (también “tratar” o “tratado”) se refiere a cualquier administración de una composición terapéutica (por ejemplo, IGF-1 o un agonista o análogo de este) que alivia, mejora, mitiga, inhibe, retarda el comienzo de, previene, reduce la gravedad de, y/o reduce la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno, y/o afección (por ejemplo, la Enfermedad Pulmonar Crónica). Tal tratamiento puede ser de un sujeto quien no exhibe signos de la enfermedad, trastorno y/o afección en cuestión, y/o de un sujeto quien exhibe solamente los signos tempranos de la enfermedad,

trastorno y/o afección. Alternativamente o adicionalmente, tal tratamiento puede ser de un sujeto quien exhibe uno o más signos establecidos de la enfermedad, trastorno, y/o afección en cuestión.

Como se usa en la presente descripción, los términos "mejorar", "aumentar" o "disminuir", o los equivalentes gramaticales de estos, indican valores que son relativos a una medición de los valores iniciales, tal como una medición en el mismo individuo antes de iniciar el tratamiento que se describe en la presente descripción, o una medición en un individuo control (o múltiples individuos controles) en ausencia del tratamiento que se describe en la presente descripción, o datos históricos de referencia. Un "individuo control" es un individuo afectado con la misma forma de enfermedad pulmonar crónica que el individuo bajo tratamiento, quien es de alrededor de la misma edad que el individuo bajo tratamiento (para asegurar que son comparables las etapas de la enfermedad en el individuo tratado y en el(los) individuo(s) control(es)).

Enfermedad Pulmonar Crónica

La presente invención puede usarse para tratar cualquier tipo de Enfermedad pulmonar crónica (CLD) que incluye la CLD que se produce en el adulto especialmente en ancianos y niños especialmente en los niños prematuros o extremadamente prematuros. La CLD implica un espectro de enfermedades y trastornos, que incluyen, pero no se limitan a COPD (efisema y bronquitis crónica), asma, fibrosis quística, enfermedad pulmonar restrictiva, e infecciones persistentes.

Enfermedad Pulmonar Crónica de Prematuridad

Los niños extremadamente prematuros tienen un riesgo muy alto de desarrollar la enfermedad pulmonar crónica. Los bebés prematuros pueden necesitar una máquina respiratoria (ventilador) y oxígeno extra para respirar. La enfermedad pulmonar crónica se produce cuando una máquina respiratoria u oxígeno daña los pulmones de un bebé prematuro. Con una lesión pulmonar, se inflaman los tejidos dentro de los pulmones del bebé. El tejido puede descomponerse, lo que provoca cicatrices. Las cicatrices pueden provocar problemas para respirar y el bebé puede necesitar más oxígeno. La lesión pulmonar puede provocarse por:

Prematuridad: No se forman completamente los pulmones de un bebé prematuro. Esto es especialmente cierto para los sacos aéreos.

Bajas cantidades de surfactante: Esta es una sustancia en los pulmones que ayuda a mantener abiertos los minúsculos sacos aéreos.

Uso de oxígeno: Las altas cantidades de oxígeno pueden dañar las células de los pulmones.

Máquina de respiración (ventilación mecánica): La presión del aire puede dañar los pulmones. Esta presión puede provenir de las máquinas respiratorias, el succionamiento de las vías

respiratorias y el uso de un tubo endotraqueal (ET). Un tubo ET es un tubo que se coloca en la garganta de su bebé (tráquea) y se conecta a una máquina de respiración.

La trayectoria a largo plazo de los resultados pulmonares en los niños que nacen extremadamente prematuros comúnmente comienza con factores de riesgo prenatal, seguido por el síndrome de dificultad respiratoria (RDS) en las primeras horas o días de vida que requieren apoyo respiratorio, lo que conduce a un diagnóstico de BPD en aquellos que sobreviven a un plazo equivalente, y finalmente a la morbilidad respiratoria crónica a medida que pasan a la infancia, niñez temprana y frecuentemente incluso edad escolar o adolescente que da como resultado rehospitalizaciones y visitas más frecuentes a la sala de urgencias por causas respiratorias, la necesidad de medicamentos respiratorios o apoyo respiratorio en el hogar, y muchos sufren de una forma de enfermedad reactiva de las vías respiratorias que limita su calidad de vida.

IGF-1 o un agonista o un análogo de este

El IGF-1 o un agonista o un análogo de este puede usarse para poner en práctica la presente invención. El IGF-I es un regulador bien conocido del crecimiento y metabolismo posnatal. Véase, Baker J, Liu J P, Robertson E J, Efstratiadis A. Este tiene un peso molecular de alrededor de 7.5 kilodaltons (Kd). La mayor parte de IGF circulante se une a la proteína de unión a IGF y más particularmente al IGFBP-3. El IGF-I puede medirse en el suero sanguíneo para diagnosticar condiciones anormales que se relacionan con el crecimiento.

Típicamente, una composición terapéutica adecuada para el tratamiento de la CLD de acuerdo con la presente invención contiene el IGF-1 y una proteína de unión a IGF-1 tal como proteínas de unión a IGF (IGFBP). Al menos seis proteínas de unión a IGF (IGFBP) distintas se han identificado en varios tejidos y fluidos corporales. En algunas modalidades, una composición terapéutica adecuada de acuerdo con la presente invención contiene IGF-1 e IGFBP-3. El IGF-1 y la IGFBP-3 pueden usarse como un complejo de proteínas o por separado.

El IGF-I y las proteínas de unión a IGF-I tales como IGFBP-3 pueden purificarse a partir de fuentes naturales o producirse por medios recombinantes. Por ejemplo, la purificación de IGF-I a partir de suero humano se conoce bien en la técnica (Rinderknecht y otros (1976) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73:2365-2369). La producción de IGF-I mediante procesos recombinantes se muestra en el documento núm. EP 0 128-733, publicado en diciembre de 1984. La IGFBP-3 puede purificarse a partir de fuentes naturales mediante el uso de un proceso tal como el que se muestra por Baxter y otros (1986, Biochem. Biophys. Res. Com. 139:1256-1261). Alternativamente, el IGFBP-3 puede sintetizarse de manera recombinante como se discute por Sommer y otros, pp. 715-728, Modern

Concepts of Insulin-Like Growth Factors (E. M. Spencer, ed., Elsevier, N.Y., 1991). La IGFBP-3 recombinante se une a IGF-I en una relación molar 1:1.

Composición farmacéutica y uso terapéutico

La presente invención proporciona composiciones y métodos para tratar a un paciente que padece de una Enfermedad pulmonar crónica (CLD), en particular, la CLD asociada a prematuridad. Por ejemplo, la presente invención puede usarse para tratar un infante prematuro que padece de la CLD o una complicación asociada con la CLD. En algunas modalidades, la presente invención puede usarse para tratar niños que nacen prematuramente por al menos 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 1 mes, 2 meses o 3 meses. En algunas modalidades, la presente invención puede usarse para tratar niños extremadamente prematuros.

En una modalidad de la invención, el IGF-I o un análogo de este se administra en combinación con la proteína de unión a IGF capaz de unirse a IGF-I. En algunas modalidades, la proteína de unión a IGF capaz de unirse a IGF-I es la proteína 3 de unión a IGF (IGFBP-3).

Puede usarse una composición que comprende cantidades equimolares de IGF-I y de la proteína de unión a IGF. En algunas modalidades, la proteína de unión a IGF e IGF-I se acomplejan antes de la administración. El complejo puede formarse mediante la mezcla de cantidades aproximadamente equimolares de IGF-I y de la proteína de unión a IGF disuelta en portadores fisiológicamente compatibles tales como solución salina normal, o solución salina tamponada con fosfato. En algunas modalidades, una solución concentrada de IGF-I humano recombinante y una solución concentrada de proteína de unión a IGF humano recombinante se mezclan entre sí durante un tiempo suficiente para formar un complejo equimolar. En algunas modalidades, el IGF-I humano recombinante y la proteína de unión a IGF humano recombinante se combinan para formar un complejo durante la purificación como se describe en la Solicitud de Patente Internacional núm. WO 96/40736.

Para las aplicaciones terapéuticas, el IGF-I o un análogo de este pueden administrarse adecuadamente a un paciente, solo o como parte de una composición farmacéutica, que comprenda el IGF-I o un análogo de este junto con uno o más portadores aceptables de este y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El(Los) portador(es) debe(n) ser “aceptable(s)” en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial(es) al receptor de esta.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual) o parenteral (que incluye las

vías subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de una dosificación unitaria, por ejemplo, en tabletas y cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y pueden prepararse mediante cualquier método que se conozca bien en la técnica de la farmacia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadelfia, Pa. (17ma edición 1985).

Tales métodos de preparación incluyen la etapa de establecer asociación con la molécula a administrar e ingredientes tales como el portador que constituyen uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan al reunir de manera uniforme e íntima los ingredientes activos con portadores líquidos, liposomas o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario dar forma al producto.

Las composiciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, píldoras o tabletas que cada una contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite, o se empaca en liposomas y como un bolo, etc.

Una tableta puede hacerse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse mediante la compresión del ingrediente activo en una máquina adecuada en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, que se mezcla opcionalmente con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensoactivo o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, las tabletas pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse a fin de proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampulas selladas y viales, y pueden almacenarse en una condición congelada seca (liofilizada) que requiere solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones,

inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

Los métodos inventivos que se describen en la presente descripción tienen prevista la administración parenteral y oral del IGF-I, un análogo o un agonista de este, o IGF-I o un análogo en combinación con un complejo de la proteína de unión a IGF a niños con necesidad de dicho tratamiento. La administración parenteral incluye, pero no se limita a, las vías intravenosa (IV), intramuscular (IM), subcutánea (SC), intraperitoneal (IP), intranasal, e inhalante. En el método de la presente invención, el IGF-I, un agonista o un análogo de este se administran preferentemente por vía oral. La administración IV, IM, SC, e IP puede ser mediante bolo o infusión, y puede ser también mediante un dispositivo implantable de liberación lenta, que incluye, pero no se limita a bombas, formulaciones de liberación lenta, y dispositivos mecánicos. La formulación, vía y método de administración, y la dosificación dependerán del trastorno a tratar y de la historia médica del paciente. En algunas modalidades, el IGF-I o un agonista o un análogo de este se administra por vía intravenosa.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede administrarse a varias dosis. Por ejemplo, una dosificación adecuada puede variar de alrededor de 100 a 500 microgramos/kg/24 horas. En algunas modalidades, una dosificación adecuada puede ser igual o mayor que alrededor de 100 microgramos/kg/24 horas, 150 microgramos/kg/24 horas, 200 microgramos/kg/24 horas, 250 microgramos/kg/24 horas, 300 microgramos/kg/24 horas, 350 microgramos/kg/24 horas, 400 microgramos/kg/24 horas, 450 microgramos/kg/24 horas, o 500 microgramos/kg/24 horas. En algunas modalidades, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención se administra desde el momento de nacimiento hasta la edad posmenstrual (PMA) de alrededor de 24-34 semanas, hasta la PMA de alrededor de 28 a 32 semanas, hasta la PMA de alrededor de 29 semanas más 6 días.

El método que se proporciona en la presente descripción comprende modalidades donde la administración del IGF-I o un agonista o un análogo da como resultado una menor incidencia de Morbilidad Respiratoria Crónica (CRM) a través de 12 meses de edad corregida (CA). En algunas modalidades, la administración del IGF-I o un agonista o un análogo da como resultado una reducción de la incidencia de Displasia Broncopulmonar (BPD) a través de la edad posmenstrual (PMA) de 36 semanas, 40 semanas, 6 meses, 8 meses, 10 meses, o 12 meses. En algunas modalidades, la administración de IGF-I o un agonista o un análogo de este da como resultado una reducción de la incidencia de Hemorragia Intraventricular Grave (IVH) de Grado III o IV a través

de la edad posmenstrual (PMA) de 36 semanas, 40 semanas, 6 meses, 8 meses, 10 meses, o 12 meses. En algunas modalidades, la administración del IGF-I o un agonista o un análogo de este da como resultado una menor incidencia de Retinopatía de la Prematuridad (ROP) a través de la edad posmenstrual (PMA) de 36 semanas, 40 semanas, 6 meses, 8 meses, 10 meses, o 12 meses.

- 5 El método que se describe en la presente descripción comprende modalidades donde la administración del IGF-I o un agonista o un análogo da como resultado un aumento del Estado Funcional Estimado por el Índice de Prematuridad Infantil (PREMII) a través de la edad posmenstrual (PMA) de 36 semanas, 40 semanas, 6 meses, 8 meses, 10 meses, o 12 meses.

- Para la administración parenteral u oral, las composiciones del complejo pueden ser preparaciones
10 semisólidas o líquidas, tales como líquidos, suspensiones, y similares. Los portadores fisiológicamente compatibles son aquellos que no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones que se emplean y son compatibles con otros ingredientes de la formulación. Por ejemplo, la formulación preferentemente no incluye agentes oxidantes y otros compuestos que se conoce que son perjudiciales a los polipéptidos. Por lo tanto, los portadores
15 fisiológicamente compatibles incluyen, pero no se limitan a, solución salina normal, albúmina sérica, dextrosa al 5 %, preparaciones de plasma, y otras soluciones que contienen proteínas. Opcionalmente, el portador puede incluir además detergentes o surfactantes.

- Aún en otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un IGF-I, un agonista o un análogo de este en la fabricación de una composición terapéutica para tratar una complicación del
20 nacimiento prematuro.

- Finalmente, se proporciona además un artículo de manufactura que comprende material de empacado y un agente farmacéutico contenido dentro del material de empacado. El material de empacado comprende una etiqueta que indica que el producto farmacéutico puede administrarse, por un plazo suficiente a una dosis efectiva, para tratar y/o prevenir las complicaciones asociadas
25 con el nacimiento prematuro. El agente farmacéutico comprende IGF-I, un agonista o un análogo de este junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención se caracterizará además por los siguientes ejemplos que pretenden ser ilustrativos de la invención.

30 EJEMPLOS

EJEMPLO 1. Tratamiento de la CLD en niños extremadamente prematuros

Se estudió un fármaco en investigación que comprende el complejo factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1/proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (rhIGF-1/rhIGFBP-3) para determinar el efecto terapéutico en la CLD. Se diseña como un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado, de 3 grupos para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de la composición terapéutica en la prevención de la enfermedad pulmonar crónica humana. Este estudio se lleva a cabo en sujetos a través de una edad corregida (CA) de 12 meses en comparación con el cuidado neonatal estándar en niños extremadamente prematuros. El estudio se revisa y aprueba por la Junta de Revisión Institucional (IRB)/Comité de Ética Independiente (IEC) de la institución responsable.

10 Propósito: El propósito de este estudio es determinar si un fármaco en investigación que comprende rhIGF-1/rhIGFBP-3 (en lo adelante, la composición terapéutica) puede reducir las complicaciones respiratorias en niños extremadamente prematuros a través de 12 meses de edad corregida (CA), en comparación con los niños extremadamente prematuros que reciben solo el cuidado neonatal estándar.

15 Sujetos del estudio: Los sujetos están entre la edad gestacional (GA) de 23 semanas + 0 días y 27 semanas +6 días. Los sujetos incluyen ambos sexos. Al menos cincuenta sujetos se incluyen en el estudio.

Criterios de exclusión: Los criterios de exclusión incluyen una malformación considerable detectable, una anomalía cromosómica que se conoce o se sospecha, un trastorno o síndrome genético, de acuerdo con la opinión del investigador. Los criterios de exclusión también incluyen un nivel de glucosa en sangre persistente menor que ($<$) 2.5 milimoles por litro (mmols/L) en la visita inicial para excluir anomalías congénitas graves del metabolismo de la glucosa; una enfermedad neurológica clínicamente significativa de acuerdo con la opinión del investigador; múltiple monocigótico; y cualquier otra afección que pueda representar riesgo para el sujeto o interferir con la capacidad del sujeto de cumplir con el protocolo o interferir con la interpretación de los resultados. Se excluye el sujeto que participa o planea participar en un estudio clínico de otro fármaco, dispositivo o procedimiento del estudio de investigación (se permite la participación en estudios observacionales caso por caso). También se excluye al sujeto o al padre del sujeto o representante(s) legalmente autorizado(s) que no sea capaz de cumplir con el protocolo o sea poco probable que esté disponible para el seguimiento a largo plazo como determina el investigador.

Detalles del Diseño del Estudio: El propósito principal del estudio es la prevención de la Displasia Broncopulmonar y la Enfermedad Pulmonar Crónica. Es un estudio abierto, y el modelo de intervención será Asignación Paralela. Las afecciones a monitorear serán la BPD y la CLD.

Se administran 250 microgramos/Kg/24 horas de la composición terapéutica a un grupo de participantes (Grupo A) mediante administración intravenosa (IV) desde el nacimiento hasta la edad posmenstrual (PMA) de 29 semanas +6 días. A otro grupo de participantes (Grupo B), se le administran 400 microgramos/Kg/24 horas de la composición terapéutica mediante administración intravenosa (IV) desde el nacimiento hasta la edad posmenstrual (PMA) de 29 semanas +6 días. Para el tercer grupo (Grupo C o grupo control), se proporciona solo el cuidado neonatal estándar.

El resultado primario que se mide es la incidencia de la Morbilidad Respiratoria Crónica (CRM) a través de 12 meses de edad corregida (CA) [Marco de tiempo: Inicial a los 12 Meses de Edad Corregida (CA)] La CRM es un resultado adverso común del nacimiento prematuro que da como resultado síntomas respiratorios recurrentes que requieren tratamiento con medicamentos pulmonares tales como broncodilatadores, necesidad de oxígeno doméstico suplementario, visitas frecuentes a la sala de urgencias o readmisiones hospitalarias, especialmente durante el primer año de vida. La CRM se medirá por el uso de la atención médica respiratoria y los síntomas respiratorios.

Los resultados secundarios incluyen la incidencia de la Displasia Broncopulmonar (BPD) en la Edad Posmenstrual (PMA) de 36 semanas [Marco de tiempo: PMA Semana 36]. La BPD es un trastorno pulmonar crónico que se caracteriza por la inmadurez pulmonar, los alveolos no diferenciados con la presencia de membrana hialina y atelectasia, capilares dilatados sumergidos en el mesénquima, y una deposición distorsionada de la matriz extracelular. La BPD da como resultado efectos residuales sobre la función pulmonar y se relaciona con problemas del neurodesarrollo durante la posterior infancia.

Los resultados secundarios también incluyen

- Incidencia de la Hemorragia Intraventricular Grave (IVH) Grado III o IV a través de la Edad Posmenstrual (PMA) de 40 semanas [Marco de tiempo: Inicial a través de la PMA de 40 semanas]
- Incidencia de Displasia Broncopulmonar (BPD) a la Edad Posmenstrual (PMA) de 40 semanas [Marco de tiempo: PMA Semana 40]
- Incidencia de la Morbilidad Respiratoria Crónica (CRM) o Muerte a través de 6 meses de Edad Corregida (CA) [Marco de tiempo: Inicial a los 6 Meses de Edad Corregida (CA)] La CRM

es un resultado adverso común del nacimiento prematuro que da como resultado síntomas respiratorios recurrentes que requieren tratamiento con medicamentos pulmonares tales como broncodilatadores, necesidad de oxígeno doméstico suplementario, visitas frecuentes a la sala de urgencias o readmisiones hospitalarias, especialmente durante el primer año de vida. La CRM se medirá por el uso de la atención médica respiratoria y los síntomas respiratorios.

- Estado Funcional Estimado por el Índice de Prematuridad Infantil (PREMII) a la edad posmenstrual (PMA) de 40 semanas [Marco de tiempo: PMA semana 36] PREMII es una evaluación de Resultado Informado por el Médico (ClinRO) que se usa para capturar la maduración funcional general de recién nacidos extremadamente prematuros. El Estado Funcional se define como lo que el infante puede hacer con respecto a 8 áreas funcionales clave (alimentación, ganancia de peso, termorregulación, soporte respiratorio, apnea, bradicardia, eventos de desaturación, y administración de oxígeno), como un reflejo de la salud y el desarrollo general del infante.

Ejemplo 2. Prevención de la BPD en niños extremadamente prematuros

Se realizó un estudio aleatorizado para el efecto del IGF-1/IGFBP3 en la prevención de la BPD con un modelo de intervención de asignación paralela. El estudio se llevó a cabo en múltiples centros en Italia, Países Bajos, Polonia, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos entre el 18 de junio de 2010 y el 30 de marzo de 2016.

El fármaco Rinfabato de Mecasermina, es decir IGF-1/IGFBP3, se administró como una infusión intravenosa continua en sujetos desde el Día 0 del Estudio (día del nacimiento) hasta y que incluye la PMA de 29 semanas + 6 días, cuando la producción endógena de IGF-1 del sujeto se considera suficiente para mantener los niveles fisiológicos de IGF-1 en suero. Después de la interrupción de la infusión del fármaco del estudio, se seguirá a cada sujeto hasta la PMA de 40 semanas $\pm$ 4 días. El estudio se destina a determinar la Dosis de rhIGF-1/rhIGFBP-3, que se Administra como una Infusión Continua (CI), necesaria para establecer y mantener los niveles longitudinales de IGF-1 en suero dentro de los niveles fisiológicos en niños prematuros, para prevenir la retinopatía de la prematuridad. Este fue un Estudio Fase 2, Controlado Aleatorizado, A doble ciegas, que confirma la dosis, la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de rhIGF-1/rhIGFBP-3. 61 participantes recibieron el factor de crecimiento similar a la insulina (rhIGF-I)/proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (rhIGFBP-3) 250 microgramos por kilogramo (mcg/kg) durante 24 horas a través de infusión intravenosa (IV) continua desde el día 0 hasta las 29 semanas y 6 días

de edad posmenstrual (PMA). Como grupo control, 60 participantes recibieron solo el estándar de atención. La Tabla 1 ilustra el flujo de participantes del estudio en general

Tabla 1 Flujo del participantes: Estudio General

	rhIGF-1/rhIGFBP-3	Estándar de atención (Control)
COMENZADO	61	60
COMPLETADO	46	46
NO COMPLETADO	15	14
Retiro por Sujeto	2	1
Evento Adverso	11	9
Desviación del Protocolo	2	2
Decisión Administrativa	0	1
Otro No Especificado	0	1

La Tabla 2 ilustra la población en el estudio.

	rhIGF-1/rhIGFBP-3	Estándar de atención (Control)	Total
Participantes que se analizaron en general [Unidades: Participantes]	61	60	121
Edad [Unidades: Semanas] Media (Desviación estándar)	25.60 (1.207)	25.62 (1.397)	25.61 (1.300)
Sexo: Femenino, Masculino [Unidades: Participantes] Cuento de Participantes			
Femenino	22 36.1 %	21 35.0 %	43 35.5 %
Masculino	39 63.9 %	39 65.0 %	78 64.5 %

- 5 Los resultados secundarios en una continuación del estudio incluyeron entre otros parámetros:

- Tiempo para Recibir Alta de Cuidados Intensivos Neonatales (TDNIC) [Marco de Tiempo: Día 0 a 40 Semanas de Edad Posmenstrual (EOS)]
 - Cantidad de Participantes con Displasia Broncopulmonar (BPD) [Marco de Tiempo: A las 36 semanas de Edad Posmenstrual]
- 5 • La gravedad de la BPD como leve, moderada y grave se basó en las directrices del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) para niños prematuros nacidos a una edad gestacional (GA) menor que ($<$) 32 semanas.
- Leve: requerimiento de oxígeno durante los primeros 28 días pero en el aire ambiente a la PMA de 36 semanas o reciben el alta, lo que ocurra primero.
- 10 • BPD moderada: requerimiento de oxígeno durante los primeros 28 días y oxígeno $<$ 30 por ciento (%) a la PMA de 36 semanas o reciben el alta, lo que ocurra primero.
- BPD grave: requerimiento de oxígeno durante los primeros 28 días y oxígeno mayor o igual que ($\geq$) 30 % a través de una capucha en la cabeza o una cánula nasal, o presión positiva continua de la vía aérea, o ventilación mecánica, o cánula nasal de flujo alto $\geq$ 2 L/min a la PMA
- 15 de 36 semanas o reciben el alta, lo que ocurra primero.
- Tasa de Cambio en el Peso Corporal [Marco de tiempo: Día 0 a 40 semanas de Edad Posmenstrual (EOS)] La velocidad de cambio es la tasa de cambio de peso corporal específico por día en kilogramo (kg).
 - Tasa de cambio en Longitud [Marco de tiempo: Día 0 a 40 Semanas de Edad Posmenstrual
- 20 (EOS)]
- La tasa de cambio es el cambio de longitud por día en centímetro (cm). Número de Participantes con Evento Adverso Emergente del Tratamiento (TEAE) y Evento Adverso Grave Emergente del Tratamiento (TESAE) [Marco de tiempo: Día 0 a 40 Semanas de Edad Posmenstrual (EOS)]
- 25 • Un evento adverso (AE) fue cualquier suceso médico adverso en un participante que recibió el fármaco del estudio sin importar la posibilidad de relación causal. Un evento adverso grave (SAE) fue un AE que resulta en cualquiera de los siguientes resultados o considerados significativos por cualquier otro motivo: muerte; hospitalización inicial o prolongada del paciente; experiencia potencialmente mortal (riesgo inmediato de morir); discapacidad/incapacidad
- 30 persistente o significativa; anomalía congénita.

- El evento adverso emergente del tratamiento se definió como la aparición de cualquier AE o si la gravedad de un AE preexistente empeoró en cualquier momento o después de la fecha de la primera dosis del producto en investigación.

- Porcentaje de Concentraciones de IGF-1 en Suero Dentro del Intervalo Objetivo Después de la Infusión de rhIGF-1/rhIGFBP-3 [Intervalo de Tiempo: Día 0 a 40 Semanas de Edad Posmenstrual (EOS)]

- Se recolectaron muestras de suero de los participantes tratados y controles para la cuantificación de IGF-1 mediante el uso de inmunoensayos validados. El intervalo objetivo de IGF-1 en suero fue de 28-109 mcg/L. Se informó el porcentaje de niveles de IGF-1 en suero a través de los participantes tratados que caen dentro del intervalo.

- Concentraciones de IGFBP-3 en Suero Después de la Infusión Intravenosa (IV) de rhIGF-1/rhIGFBP-3 [Intervalo de Tiempo: Día 0 y Semana 40 de Edad Posmenstrual]

- Concentraciones en Suero de la Subunidad Lábil Ácida (ALS) Después de la Infusión Intravenosa (IV) de rhIGF-1/rhIGFBP-3 [Marco de Tiempo: Día 7 y Semana 40 de Edad Posmenstrual]

La Tabla 3 ilustra los valores medidos de BPD como resultado secundario.

	rhIGF-1/rhIGFBP-3	Estándar de atención (Control)
Participantes Analizados [Unidades: Participantes]	47	49
Cantidad de Participantes con Displasia Broncopulmonar (BPD) [Unidades: Participantes]		
Sin BPD	4	4
Leve	23	16
Moderado	9	5
Grave	10	22
No se puede determinar	1	2

No se proporciona análisis estadístico para el Número de Participantes con Displasia Broncopulmonar (BPD).

Mientras que ciertos compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente descripción se describieron con especificidad de acuerdo con ciertas modalidades, los siguientes ejemplos solo
5 sirven para ilustrar los compuestos de la invención y no se destinan a limitar la misma.

Debe entenderse que los artículos “un” y “una” como se usan en la presente descripción en la especificación y en las reivindicaciones, a menos que se indique claramente lo contrario, incluyen los referentes plurales. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen “o” entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno, o todos los miembros del
10 grupo están presentes, se emplean, o son relevantes de cualquier otra manera en un producto o proceso determinado a menos que se indique lo contrario o resulte evidente de cualquier otra manera a partir del contexto. La invención incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo está presente, se emplea, o es relevante de cualquier otra manera en un determinado producto o proceso. La invención incluye, además, modalidades en las que más de
15 uno, o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean, o son relevantes de cualquier otra manera en un determinado producto o proceso. Además, debe entenderse que la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas, términos descriptivos, etcétera, de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación dependiente de la misma reivindicación base (o, según sea relevante, cualquier otra reivindicación) a menos que se indique de cualquier otra
20 manera o a menos que sea evidente para un experto en la técnica que surja una contradicción o inconsistencia. Cuando los elementos se presentan como listas, (por ejemplo, en un grupo Markush o formato similar) debe entenderse que cada subgrupo de los elementos también se describe, y cualquier elemento(s) puede eliminarse del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando la invención, o aspectos de la invención, se denomina(n) como que comprende(n) elementos, características particulares, etcétera, determinadas modalidades de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente en, tales elementos, características, etcétera. Con fines de simplicidad esas modalidades no se han expuesto específicamente de manera detallada en todos los casos en la presente descripción. Debe entenderse, además, que ninguna modalidad o
25 aspecto de la invención puede excluirse explícitamente de las reivindicaciones, independientemente de si la exclusión específica se menciona en la descripción. Las publicaciones, sitios web y otros materiales de referencia citados en la presente descripción para describir los

antecedentes de la invención y para proporcionar detalles adicionales relacionados con su práctica, se incorporan de esta manera como referencia.