



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 335 404**

51 Int. Cl.:
A61K 38/29 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04017622 .4**
96 Fecha de presentación : **08.06.1998**
97 Número de publicación de la solicitud: **1473040**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2004**

54 Título: **Utilización de la hormona paratiroidea humana.**

30 Prioridad: **19.06.1997 SE 9702401**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.03.2010

73 Titular/es: **NPS Pharmaceuticals, Inc.**
550 Hills Drive, 3rd Floor
Bedminster, New Jersey 07921, US

72 Inventor/es: **Dietrich, John;**
Ljunghall, Sverker y
Sjögren, Sven

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 335 404 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

Utilización de la hormona paratiroidea humana.

5 **Antecedentes de la técnica***Formación y resorción ósea*

En el individuo adulto (varones y mujeres) el hueso está sometido constantemente a remodelación. Este es un proceso en el que la resorción ósea está estrechamente relacionada con la formación de hueso por la acción concertada de las células con actividad sobre el hueso, es decir, los osteoblastos, que forman hueso, y los osteoclastos, que resorben hueso. Conjuntamente, estas células forman lo que se denomina una unidad multicelular basal (metabólica) o BMU. El proceso de remodelación se inicia con la activación de las células de revestimiento (las células que recubren el hueso no mineralizado). Estas células resorben el hueso no mineralizado y a continuación se retraen y dejan espacio a los osteoclastos que resorben el hueso antiguo mineralizado y crean el ambiente que atrae a los osteoblastos a dicho sitio. Posteriormente, los osteoblastos depositan la matriz orgánica que ulteriormente se mineraliza formándose hueso nuevo. La masa ósea resultante está, por lo tanto, determinada por el equilibrio entre la resorción por los osteoclastos y la formación por los osteoblastos.

En consecuencia, existe una estrecha interrelación entre las acciones de los dos tipos celulares, denominada “acoplamiento”, en la que la resorción ósea siempre precede a la formación ósea. El fenómeno de acoplamiento significa que aunque la intención es producir un balance positivo por ciclo, es necesario comenzar con la resorción. Típicamente, un ciclo de BMU tarda de 3 a 6 meses en completarse.

También son importantes la velocidad con que son activadas las unidades metabólicas basales (multicelulares) y la frecuencia de activación. Una alta frecuencia de activación incrementa la velocidad de la pérdida ósea si existe un balance negativo por ciclo de remodelación. Cuando aumenta la frecuencia de activación también aumentan el espacio ocupado por la remodelación, el espacio de remodelación. Esto tiene como consecuencia la disminución de la masa ósea ya que, como parte del proceso de remodelación, está sometida a resorción una mayor proporción de hueso.

La mencionada secuencia de acontecimientos es bien conocida y constituye la base del conocimiento de las enfermedades metabólicas del hueso y de las posibles formas de tratamiento.

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la cantidad de tejido óseo, generalmente de composición normal, con reducción de su resistencia debido a la combinación de menor masa ósea y de alteración arquitectural y, por lo tanto, da lugar a incremento del riesgo de fracturas. En términos de remodelación, la osteoporosis es el resultado de un balance óseo negativo por ciclo de remodelación, es decir, se forma menos hueso del que se resorbe. En una pequeña proporción de pacientes es posible determinar una enfermedad específica como responsable de la pérdida de hueso (por ejemplo, cuando existe una malabsorción de calcio e hipersecreción de hormonas corticosteroides) pero en la mayoría de los pacientes no se identifica ninguna de estas alteraciones. Dichos casos se califican como osteoporosis “primaria”. El hueso se pierde con el incremento de la edad, en ambos sexos, pero en las mujeres generalmente existe un incremento de la pérdida ósea durante los primeros años siguientes a la menopausia (de ahí el término de osteoporosis “posmenopáusica”).

45 *Inhibidores de la resorción ósea*

Para la prevención y tratamiento de la pérdida ósea y de la osteoporosis se han utilizado diversos agentes, por ejemplo, el estrógeno, la vitamina D y los bisfosfonatos como el alendronato (ver una revisión en Osteoporosis (Marcus, R., Feldman, D. y Kelsey, F., Eds. Academic Press, San Diego, 1996). Dichos agentes actúan principalmente inhibiendo la resorción ósea. Al reducir la cuantía de la resorción en cada ciclo de remodelación, manteniendo intacta la formación, es posible reducir el balance óseo negativo y retrasar la pérdida de hueso. Al mismo tiempo reducen la frecuencia de activación y, como el espacio de remodelación está reducido, sólo existe un limitado incremento de la masa ósea.

La mayoría de los estudios con bisfosfonatos indican que estos agentes incrementan la densidad mineral ósea de la columna lumbar en el 1 al 5% de los pacientes tratados activamente, dependiendo de la dosis y del tipo de bisfosfonato, durante el primer año de tratamiento, en comparación con los pacientes del grupo control tratados con placebo. Para asegurar la adecuada ingesta de calcio, generalmente se administra suplementos de calcio tanto a los pacientes como al grupo control.

Los agentes antirresorción pueden retrasar la pérdida de hueso pero, por definición, no incrementan la masa ósea en cada unidad de remodelación. Muchos pacientes con fracturas tienen una grave pérdida ósea cuando buscan atención médica. La inhibición de la resorción ósea puede no ser suficiente para prevenir la recurrencia de las fracturas. Por lo tanto, es urgente desarrollar tratamientos que puedan incrementar la masa ósea, es decir, desarrollar agentes anabólicos.

65 *Hormona paratiroidea*

La hormona paratiroidea (PTH) es un polipéptido de 84 aminoácidos segregada por las glándulas paratiroides. La PTH tiene un importante papel fisiológico en el mantenimiento del calcio sérico en un estrecho rango. Además,

cuando se administra de forma intermitente, tiene propiedades anabólicas. Esto ha sido bien documentado en algunos en animales y en estudios clínicos abiertos revisados recientemente por Dempster, D. W. *et al.* (Endocrine Reviews 1993, vol. 14, 690-709). La PTH tiene multitud de efectos sobre el hueso. Parte de su efecto lo ejerce en el ciclo de remodelación. La PTH produce incremento de la frecuencia de activación y un balance positivo por ciclo.

La PTH humana puede ser obtenida por síntesis de péptidos o mediante producción por levaduras, bacterias o células de mamíferos genéticamente modificados. La PTH humana sintética es comercializada por Bachem Inc., Bubendorf, Suiza. La producción de hormona paratiroidea humana recombinante se da a conocer, por ejemplo, en el documento EP-B-0383751.

Administrada aisladamente al paciente con osteoporosis, la PTH estimula la formación de hueso dentro de cada ciclo de remodelación y da lugar a un balance positivo en cada ciclo. Al mismo tiempo, aumenta considerablemente el número de unidades de remodelación, es decir aumenta la frecuencia de activación. Estos dos mecanismos actúan en diferentes direcciones sobre la masa ósea.

Se ha calculado que durante el tratamiento con PTH se duplica la frecuencia de activación. Aunque esto significa que aumenta el espacio de remodelación, la masa ósea (o densidad ósea) aumenta en el hueso trabecular. Así, la densidad mineral ósea aumenta del 5 al 10% por año en la columna lumbar y no se altera en gran medida en el cuello femoral que contiene una mayor cantidad de hueso cortical. Estos dos lugares son las localizaciones más frecuentes, y de mayor importancia clínica, de las fracturas en la población tanto masculina como femenina.

Los métodos actualmente conocidos para el tratamiento de la osteoporosis utilizan la inhibición de la resorción ósea en el ciclo BMU pero tienen los inconvenientes de que su acción es de comienzo lento y limitado y de que sólo producen incrementos moderados de la densidad mineral ósea (masa ósea) y, por lo tanto, pueden resultar insuficientes para el tratamiento de los pacientes con osteoporosis en un estadio en el que exista un alto riesgo de recurrencia de las fracturas. Además, no se ha podido demostrar que los métodos actuales puedan mejorar la alterada arquitectura que es la característica distintiva de la osteoporosis avanzada.

Un método de tratamiento de los trastornos del metabolismo del hueso, utilizando el orden de acontecimientos del ciclo BMU y que comprende la administración de un bisfosfonato con actividad sobre el hueso y, secuencialmente, de hormona paratiroidea, se da a conocer en el documento WO 96/07417 (The Procter & Gamble Company). En este método, el bisfosfonato con actividad sobre el hueso se administra durante un periodo superior a 6 meses, aproximadamente, en diversos regímenes de dosificación, pero siempre antes de la PTH.

Hodsman, A., *et al.* (J. Bone and Mineral Research, Vol. 10, Supl. 1, resumen nº P288, p. S200, 1995) expone un ensayo clínico sobre el tratamiento con PTH durante 28 días, con o sin calcitonina secuencial durante 42 días, repitiéndose este ciclo a intervalos de 3 meses durante 2 años. A continuación, se cambió a los pacientes a clodronato, 28 días cada 3 meses, durante un año. No obstante, no se obtuvo ningún efecto beneficioso sobre la densidad ósea con este régimen secuencial de PTH/bisfosfonato.

El documento WO 97/31640 (fecha de publicación 4 de septiembre de 1997) da a conocer una composición farmacéutica que comprende (a) un agonista/antagonista de estrógeno; y (b) un compuesto de activación ósea, tal como la hormona paratiroidea. Sin embargo, los periodos de tratamiento están ampliamente definidos y se establece que dichos compuestos pueden ser administrados durante periodos de aproximadamente tres meses a aproximadamente tres años.

Exposición de la invención

Para el tratamiento de la osteoporosis con inhibidores de la resorción y agentes anabólicos son concebibles diferentes combinaciones. El punto inicial del tratamiento, es decir, cuando el paciente busca atención clínica, es la disminución de la BMD (densidad mineral ósea) debido a que la tasa de formación neta de hueso es inferior a la tasa de resorción. La administración inicial de un inhibidor de la resorción reducirá la tasa de resorción por reducción del espacio de remodelación y de la frecuencia de la activación. La administración subsiguiente de un agente anabolizante incrementa la frecuencia de activación y da lugar a incremento del espacio de remodelación. Este acoplamiento entre la resorción y la neoformación permite que la tasa de formación aumente con respecto a la tasa de resorción y da lugar a incrementos de la BMD. La actividad de resorción es un prerequisite para la subsiguiente formación de hueso en la BMU.

Sin embargo, sorprendentemente se ha observado que cuando se administra el agente anabolizante inicialmente, es decir, como punto de partida, y se sigue con la administración del inhibidor de la resorción, el incremento total de BMD no sólo se mantiene sino que aumenta mucho más. Resulta que el incremento inicial de la frecuencia de activación por el agente anabolizante da lugar, no sólo a la formación de nuevo hueso, sino también a un gran espacio de remodelación. La ulterior administración de del inhibidor de la resorción, inhibe los incrementos adicionales del espacio de remodelación por disminución de la frecuencia de activación. Al cerrar o disminuir el espacio de remodelación existente se posibilita que la BMD aumente más que lo que aumentaba con el tratamiento sólo con el agente anabolizante durante el primer periodo.

Por lo tanto, la presente invención se basa en el concepto de la remodelación. Al superar a la fase de resorción de la BMU durante varios ciclos consecutivos, fortifica la acción anabólica de la PTH. Además, la prolongación del

tratamiento durante varios ciclos BMU, se beneficia de las influencias opuestas sobre la frecuencia de activación incrementada por la PTH y posteriormente reducida por los bisfosfonatos.

Como se ha mencionado anteriormente, el documento WO 96/07417 da a conocer un método de tratamiento de los trastornos metabólicos del hueso que comprende la administración de un bisfosfonato con actividad ósea y, posteriormente hormona paratiroidea. Por consiguiente, el bisfosfonato es administrado antes que la PTH. El orden de los regímenes de tratamiento proporciona principalmente diferentes respuestas. La ralentización del ciclo de remodelación con un inhibidor de la resorción limitaría el máximo efecto anabólico que se puede obtener con la PTH. Por otra parte, si se administra antes la PTH, durante varios ciclos BMU, no sólo se aumenta el balance óseo positivo de la BMU sino que también aumenta la frecuencia de activación en tal grado que aumentan los efectos del tratamiento antirresorción subsiguiente.

Según la presente invención, tras el tratamiento con PTH se administra un bisfosfonato con el fin, no sólo de mantener la masa ósea en el más alto nivel por su acción antirresorción, sino también para incrementar la BMD al rellenar el incrementado espacio de remodelación por la reducción de la frecuencia de activación.

Un ciclo BMU, que implica activación, resorción y formación, típicamente tarda en completarse de 3 a 6 meses. El número de ciclos BMU que actúan simultáneamente determina el espacio de remodelación. Con el fin de crear un espacio de remodelación creciente y perdurable, el tratamiento con un agente que incremente la frecuencia de activación tiene que tener una duración suficiente, es decir, debe comprender varios ciclos BMU (por ejemplo, de 6 a 12 meses). Sólo así puede desarrollarse todo el potencial del tratamiento en lo que se refiere a incremento de la BMD.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el método de tratamiento según la invención alcanza el ventajoso resultado de que primero se incrementa rápidamente la masa ósea durante el tratamiento con PTH y posteriormente se gana en densidad mineral ósea adicional, en comparación con los resultados obtenidos con los bisfosfonatos aislados tras la activación por la PTH. Estos hallazgos contrastan con los estudios previamente realizados en humanos.

En consecuencia, la presente invención proporciona en un primer aspecto una preparación farmacéutica combinada que comprende una hormona paratiroidea y un inhibidor de la resorción ósea, estando dicha preparación adaptada para (a) la administración de la hormona paratiroidea durante un periodo aproximado de 6 a 24 meses, preferiblemente alrededor de 12 meses (o más de 12 meses) a 24 meses, o de unos 12 (o más de 12) meses a 18 meses o, más preferiblemente, de 18 meses, aproximadamente; y (b) tras terminar la administración de dicha hormona paratiroidea, la administración de un inhibidor de la resorción ósea durante un periodo de aproximadamente 6 a 36 meses, preferentemente aproximadamente 12 a 36 meses, o aproximadamente 12 a 18 meses, o más preferentemente aproximadamente 12 meses.

Esta secuencia de tratamientos puede repetirse a intervalos de uno a cinco años hasta que la BMD alcance un valor correspondiente al de la "media normal joven". Preferiblemente, el intervalo entre los tratamientos coincide con el periodo de un ciclo de tratamiento, es decir, 12 a 60 meses, preferiblemente de 24 a 60 meses o de 24 a 42 meses o, más preferiblemente, de 30 a 36 meses.

El término "hormona paratiroidea" (PTH) abarca a la PTH humana natural y también a la obtenida sintéticamente y a la PTH recombinante (PTHr).

Además, el término "hormona paratiroidea" abarca también a la PTH completa (1-84) y a los fragmentos de PTH. Por lo tanto, hay que entender que, si se desea, pueden incorporarse en las formulaciones según la invención los fragmentos de variantes de PTH, en cantidades que proporcionen una actividad biológica equivalente a la de la PTH (1-84). Los fragmentos de PTH incorporan al menos los residuos aminoácidos de PTH necesarios para una actividad biológica similar a la de la PTH intacta. Son ejemplos de tales fragmentos la PTH (1-31), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-37), PTH (1-38), PTH (1-41), PTH (28-48) y PTH (25-39).

El término "hormona paratiroidea" también abarca a las variantes y análogos funcionales de la PTH. Por tanto, la presente invención incluye las formulaciones farmacéuticas que comprenden tales variantes de PTH y los análogos funcionales con modificaciones como sustituciones, eliminaciones, inserciones, inversiones y ciclaciones que, sin embargo, presentan sustancialmente las actividades biológicas de la hormona paratiroidea. Se conocen variantes de PTH con incremento de su estabilidad, por ejemplo, en los documentos WO 92/11286 y WO 93/20203. Las variantes de PTH pueden incorporar, por ejemplo, sustituciones de aminoácidos que mejoran la estabilidad y la semivida de la PTH, como la sustitución de los residuos metionina en posiciones 8 y/o 18 y la sustitución de la aspargina de la posición 16. Los análogos ciclados se exponen, por ejemplo, en el documento WO 98/05683.

En consecuencia, la invención incluye una preparación tal como se ha descrito anteriormente en la que dicha hormona paratiroidea se selecciona de entre el grupo constituido por:

- (a) hormona paratiroidea de longitud completa;
- (b) variantes biológicamente activas de la hormona paratiroidea de cadena completa;
- (c) fragmentos biológicamente activos de hormona paratiroidea; y
- (d) variantes biológicamente activas de fragmentos de hormona paratiroidea

En este contexto, el término “biólogicamente activo” debe entenderse como provocador de una respuesta suficiente en un bioensayo de actividad de la PTH, como el basado en el análisis de células de osteosarcoma de rata para la detección de la estimulación de la PTH por la adenilato ciclasa (ver Rodan *et al.*, (1983) J. Clin. Invest. 72, 1511; y Rabbani *et al.*, (1988) Endocrinol. 123, 2709).

La PTH que se utiliza en la preparación farmacéutica según la presente invención es, preferiblemente, PTH humana recombinante, como la PTH completa humana recombinante. La hormona paratiroidea puede ser administrada por vía subcutánea en una cuantía aproximada de 0,1 a 5 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal, preferiblemente de 0,5 a 3 $\mu\text{g/kg}$ o, más preferiblemente, de 1 a 2,5 $\mu\text{g/kg}$ de peso. Por vía oral, nasal o pulmonar la PTH puede administrarse en dosis de 0,1 μg a 15 mg/kg.

Dicho inhibidor de la resorción ósea puede ser un bisfosfonato, por ejemplo, alendronato, o una sustancia con efecto de tipo estrógeno, por ejemplo, estrógeno, o un modulador del receptor selectivo de estrógeno, por ejemplo raloxifeno, tamoxifeno, droloxifeno, toremifeno, idoxifeno, o levormeloxifeno; o una sustancia del tipo de la calcitonina, por ejemplo, calcitonina, o un análogo de la vitamina D, o una sal de calcio.

Dicho inhibidor de la resorción ósea se administrará preferiblemente en dosis de 0,05 a 500 mg, preferiblemente alrededor de 10 mg.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de hormona paratiroidea en combinación con un inhibidor de la resorción ósea para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de las enfermedades óseas, en particular de la osteoporosis, estando dicho medicamento adaptado para (a) la administración de hormona paratiroidea durante un periodo aproximado de 6 a 24 meses, (b) cuando hubiera terminado la administración de la hormona paratiroidea, la administración del inhibidor de la resorción ósea durante un periodo aproximado de 12 a 36 meses. La hormona paratiroidea y el inhibidor de la resorción ósea son según han sido definidos anteriormente.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona un método de tratamiento o prevención de las enfermedades óseas, en particular de la osteoporosis, que comprende la administración a un mamífero, incluyendo los seres humanos, que requieren dicho tratamiento, una cantidad efectiva de una preparación farmacéutica según ha sido definida anteriormente. En consecuencia, dicho método comprende la administración a un mamífero, incluyendo a los seres humanos, que requieren dicho tratamiento (a) la administración de hormona paratiroidea durante un periodo aproximado de 6 a 24 meses, y (b) cuando hubiera terminado la administración de la hormona paratiroidea, la administración del inhibidor de la resorción ósea durante un periodo aproximado de 12 a 36 meses.

La invención también incluye un método de tratamiento o prevención de las enfermedades óseas que comprende la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor de la resorción ósea durante un periodo aproximado de 12 a 36 meses a los pacientes que ya han sido tratados con hormona paratiroidea durante un periodo aproximado de 6 a 24 meses, una vez terminado dicho tratamiento.

Ejemplo de la invención

Se administró PTH humana intacta (1-84) a mujeres posmenopáusicas ($n = 172$) con osteoporosis, en forma de inyección subcutánea, durante un año, en dosis de 50 a 100 microgramos al día. Se demostró que la densidad mineral ósea aumento en la columna lumbar, en un promedio del 8%. En pacientes individuales el incremento fue considerablemente superior al 10%. Los cambios fueron menores en el cuello femoral donde oscilaron entre el 1 y el 3%.

Tras la interrupción de la administración de PTH, a algunos pacientes (aproximadamente 60) se les administró el bisfosfonato alendronato, en dosis estándar de 10 mg durante un año. Tras el tratamiento combinado, se demostraron incrementos adicionales de la densidad mineral ósea en este grupo de pacientes. El promedio de ganancia durante los dos años fue del 6% en el cuello femoral y del 15% el de la columna lumbar. Una vez más, algunas respuestas individuales fueron considerablemente superiores y ascendieron a más del 25% en la columna vertebral.

Estas nuevas observaciones demuestran que resulta posible incrementar los efectos sobre la densidad mineral ósea mediante la administración secuencial de PTH y bisfosfonatos.

REIVINDICACIONES

5 1. Utilización de la hormona paratiroidea humana (1-84) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la osteoporosis, en la que dicha hormona paratiroidea debe administrarse como una inyección subcutánea diariamente a una dosis de desde 50 μg a 100 μg durante un año, en la que la PTH (1-84) es el único compuesto terapéuticamente activo administrado y en la que dicha hormona paratiroidea humana debe administrarse a una mujer posmenopáusica.

10 2. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicha hormona paratiroidea humana debe administrarse a una dosis de 100 μg .

3. Utilización según la reivindicación 1, en la que la densidad mineral ósea de la columna lumbar debe aumentarse aproximadamente 8%.

15 4. Hormona paratiroidea humana (1-84) para su utilización en un procedimiento para el tratamiento de la osteoporosis, en la que dicha hormona paratiroidea debe administrarse como una inyección subcutánea diariamente a una dosis de desde 50 μg a 100 μg durante un año, en la que la PTH (1-84) es el único compuesto terapéuticamente activo administrado y en la que dicha hormona paratiroidea humana debe administrarse a una mujer posmenopáusica.

20 5. Hormona paratiroidea humana (1-84) según la reivindicación 4, en la que dicha hormona paratiroidea humana debe administrarse a una dosis de 100 μg .

25 6. Hormona paratiroidea humana (1-84) según la reivindicación 4, en la que la densidad mineral ósea de la columna lumbar debe aumentarse aproximadamente 8%.

30

35

40

45

50

55

60

65