(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 881 461**

(51) Int. CI.:

A61K 9/00	(2006.01)	***A61P 29/00***	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01)	***A61P 43/00***	(2006.01)
A61K 38/29	(2006.01)	***A61K 9/08***	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)		
A61K 47/40	(2006.01)		
C07K 14/635	(2006.01)		
A61P 19/00	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 19/08	(2006.01)		
A61P 19/10	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2016 PCT/US2016/056196**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.04.2017 WO17062922**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2016 E 16854524 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.04.2021 EP 3359241**

(54) Título: **Formulaciones de análogos de PTHrP, parches transdérmicos de los mismos, y los usos de los mismos**

(30) Prioridad:

09.10.2015 US 201562239773 P
09.10.2015 US 201562239801 P
09.10.2015 US 201562239774 P
18.04.2016 US 201662324336 P
22.06.2016 US 201662353249 P
18.09.2016 US 201662396196 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2021

(73) Titular/es:

RADIUS HEALTH, INC. (50.0%)
950 Winter Street
Waltham, MA 02451, US y
KINDEVA DRUG DELIVERY L.P. (50.0%)

(72) Inventor/es:

HATTERSLEY, GARY;
HARRIS, ALAN;
SAEH, JAMAL;
HAMED, EHAB;
BROWN, KENNETH;
DOHMEIER, DANIEL;
ZHANG, YING;
DICK, LISA y
MOSEMAN, JOAN

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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

Formulaciones de análogos de PTHrP, parches transdérmicos de los mismos, y los usos de los mismos

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional EE. UU. Nº 62/239.773, presentada el 9 de octubre de, 2015, Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 62/239.774, presentada el 9 de octubre, 2015, Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 62/239,801, presentada el 9 de octubre de 2015, Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 62/324,336, presentada el 18 de abril de 2016, Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 62/353,249, presentada el 22 de junio de 2016, y solicitud provisional EE. UU. Nº 62/396.196, presentada el 18 de septiembre de 2016.

INTRODUCCIÓN

[0002] Convencionalmente, la osteoporosis es tratada mediante la administración de agentes antirresortivos para suprimir la resorción ósea. El más común de estos tratamientos es la administración oral o intravenosa de bisfosfonatos. Sin embargo, un efecto secundario indeseable de la administración de bifosfonatos es la reducción de la formación de hueso (MacLean 2008). Los agentes anabólicos proporcionan una alternativa a los antirresortivos. El único agente anabólico disponible actualmente para el tratamiento de la osteoporosis es la teriparatida (HPT (1-34), Forteo®), una forma recombinante de hormona paratiroidea (HPT) que actúa mediante un mecanismo que implica estimular la formación de hueso nuevo (junto con la reabsorción) y reconstituir la microarquitectura interna del hueso (Recker 2009; Dempster 2012; Ma 2011). Los efectos de la teriparatida sobre la densidad mineral ósea (DMO) son superiores a los antirresortivos. agentes en la columna, pero sus efectos en la cadera son más modestos y, a menudo, se retrasan hasta el segundo año de un ciclo de tratamiento de dos años (Leder 2014; Neer 2001).

[0003] Proteína relacionada con hormona paratiroidea (PTHrP; UniProt Nº de Acceso P12272) comparte cierta homología con la hormona paratiroidea (HPT) en sus extremos N-terminales, y las dos proteínas se unen al mismo receptor acoplado a proteína G, receptor HPT de tipo 1 (PTH1R). A pesar de tener un receptor común, la HPT actúa principalmente como un regulador endocrino de la homeostasis del calcio, mientras que la PTHrP desempeña una función paracrina fundamental en la mediación del desarrollo óseo endocondral (Kronenberg 2006). Los efectos diferenciales de estas proteínas pueden estar relacionados no solo con la expresión diferencial del tejido, sino también con distintas propiedades de unión al receptor (Pioszak 2009; Okazaki 2008; Dean 2008). Durante los últimos años, la PTHrP y sus formas secretoras (PTHrP (1-36), PTHrP (38-94) y osteostatina), así como sus análogos, se han investigado como tratamientos potenciales para la osteoporosis. Se ha informado que la inyección subcutánea de PTHrP y sus derivados y análogos es eficaz para tratar la osteoporosis y mejorar la curación ósea (Horwitz 2010; Horwitz 2006; Bostrom 2000; Augustine 2013). El documento US 2014/046293 describe un parche de microagujas que comprende abaloparatida disuelta en PBS, aplicado como recubrimiento.

[**0004]** Por lo tanto, es deseable tener una ruta alternativa de entrega que es a la vez eficaz para el tratamiento (por ejemplo, una bioequivalencia sustancial de la administración subcutánea de PTHrP y/o derivados y análogos de los mismos) y fácil para la administración para mejorar la satisfacción de los pacientes y cumplimiento.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0005] En este documento se proporcionan formulaciones de preparación para uso en la administración transdérmica de análogo de PTHrP que es abaloparatide y un excipiente que comprende $ZnCl_2$. La formulación de la preparación incluye opcionalmente además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en sales de Zn^{2+} (por ejemplo, $Zn(OAc)_2$, $Zn_3(PO_4)_2$, ZnCitrato, ZnOxalato, etc., o combinaciones de los mismos), Sales de Mg^{2+} (p. ej., MgO, MgCitrato, $MgSO_4$, MgOrotato, MgLactato, $MgCO_3$, $MgCl_2$. $Mg(OAc)_2$, etc., o combinaciones de los mismos), sales de Ca 2+ (p. ej., CaSorbato, CaCitrato, CaAscorbato, Ca 3 $(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, CaSO 4, $Ca(OAc)_2$, etc., o combinaciones de los mismos), PEG (polietilenglicol), PVP (polivinilpirrolidona), ciclodextrina (CD, por ejemplo, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD)), sales de ácidos carboxílicos que incluyen ácidos grasos, NaCl e histidina y diversas combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, la formulación de la preparación comprende además agua para inyección, solución salina o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En ciertas realizaciones, el análogo de PTHrP comprende, consiste o consiste esencialmente en abaloparatida ([$Glu^{22,25}$, $Leu^{23,28,31}$, Aib^{29}, $Lys^{26,30}$] $hPTHrP(1\text{-}34)NH_2$), que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 1. En ciertas realizaciones, el análogo de PTHrP se administra mediante un parche transdérmico que comprende al menos una microproyección (por ejemplo, una microaguja) preparada usando la formulación de preparación.

[0006] En este documento en ciertas realizaciones se proporcionan parches para la administración transdérmica de un análogo de PTHrP que comprenden uno o más microsalientes preparados utilizando una formulación de preparación como se describe aquí.

[0007] En el presente documento en determinadas realizaciones se proporcionan métodos para preparar un parche transdérmico para la administración de un análogo de PTHrP que comprenden preparar al menos una microproyección en un parche transdérmico en blanco con una formulación de preparación descrita en el presente documento. En

determinadas formas de realización, las microproyecciones son microagujas.

[0008] En el presente documento en determinadas realizaciones se proporcionan métodos para tratar la osteoporosis, tratar la osteopenia, tratar la osteoartritis, mejorar la densidad mineral ósea (DMO), mejorar la puntuación del hueso trabecular (TBS) y tratar, prevenir y reducir las fracturas óseas en un sujeto que comprende transdérmicamente administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de PTHrP mediante un parche transdérmico que comprende al menos una microproyección preparada usando la formulación de preparación de análogo de PTHrP como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la osteoporosis que se está tratando es osteoporosis posmenopáusica. En algunas realizaciones, la osteoporosis que se está tratando es osteoporosis inducida por glucocorticoides. En algunas de estas realizaciones, la formulación de la preparación se administra mediante un parche transdérmico como se describe en el presente documento. Las fracturas óseas que se tratan, previenen o reducen y el hueso con mejor DMO o TBS puede ser vertebral o no vertebral.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS.

[0009]

Figuras 1A-1C: Perfil farmacocinético de varias formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea.
Figura 1A: Una posible "ventana" de bioequivalencia del tratamiento con abaloparatida-SC, la escala de % en el eje vertical indica la concentración plasmática de abaloparatida representada por el % de su propio máximo (C_{max}), es decir, 100 = C_{max}, en lo sucesivo denominado la "concentración plasmática normalizada". Figura 1B: El suministro transdérmico en monos utilizando una formulación preparación de abaloparatida comprende $ZnCl_2$, el eje vertical indica la concentración en plasma de péptido normalizada. Figura 1C: Administración transdérmica usando una formulación de preparación de abaloparatida que comprende PEG.
Figura 2: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea (SC). La formulación de la preparación de abaloparatida de abaloparatida para administración transdérmica no comprendía $ZnCl_2$ o PEG, tenga en cuenta la C_{max} muy rápida de la administración transdérmica en comparación con la SC y la naturaleza pulsátil creciente de la administración. Cuadrado: administración transdérmica (TD); y diamante: el tratamiento con abaloparatida-SC. Administración en mujeres posmenopáusicas sanas, la escala de % en el eje vertical indica la concentración plasmática normalizada de abaloparatida representada por el % de C_{max} para cada grupo.
Figura 3: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida que contienen $ZnCl_2$ administradas por vía transdérmica (TD) frente a subcutánea (SC), longitud de la concentración plasmática media de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados. Tenga en cuenta la liberación más prolongada proporcionada por la adición de $ZnCl_2$.
Figura 4: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea, concentración plasmática media de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.
Figura 5: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea, longitud de la concentración plasmática media de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.
Figura 6: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea, concentración plasmática media de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.
Figura 7: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea, longitud de la mediana de concentración plasmática de abaloparatida normalizada por dosis frente al tiempo posterior a la administración en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.
Figura 8: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea, mediana de concentración plasmática de abaloparatida normalizada por dosis frente al tiempo posterior a la administración en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.
Figura 9: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea, longitud de la media de concentración plasmática de abaloparatida normalizada por dosis frente al tiempo posterior a la administración. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que

incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.

Figura 10: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea, media de concentración plasmática de abaloparatida normalizada por dosis frente al tiempo posterior a la administración en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.

Figura 11: Comparación de la C_{max} de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.

Figura 12: Comparación de la C_{max} de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.

Figura 13: Comparación del AUC de las últimas formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.

Figura 14: Comparación del AUC de las últimas formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.

Figura 15: Comparación del AUC_{inf} de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.

Figura 16: Comparación del AUC_{inf} de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.

Figura 17: Comparación de C_{max}/D (C_{max} por dosis) de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los 150 µg de TD combinados.

Figura 18: Comparación de C_{max}/D(C_{max} por dosis) de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.

Figura 19: Comparación de CL/F de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.

Figura 20: Comparación de CL/F de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica se realizó en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$, Historic TD utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.

Figura 21: Comparación de HL_Lambda_z de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.

Figura 22: Comparación de HL_Lambda_z de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.

Figura 23: Comparación de la T_{max} de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.

Figura 24: Comparación de la T_{max} de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica (abdomen) frente a subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración transdérmica fue en el abdomen con una formulación que incluía $ZnCl_2$. El TD histórico utilizó formulaciones de abaloparatida en tampón PBS (sin $ZnCl_2$) y representa todos los estudios de TD de 150 µg combinados.

Figura 25: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica (abdomen) en una paciente seleccionada frente a datos subcutáneos históricos en mujeres posmenopáusicas sanas. TD usó formulaciones de abaloparatida con tampón PBS sin sal de Zn añadida.

Figura 26: Porcentaje de cambios en la DMO desde el valor inicial en la columna lumbar de los sujetos tratados con abaloparatida mediante administración transdérmica o inyección subcutánea en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La administración transdérmica utilizó formulaciones de abaloparatida con tampón PBS (sin sal de Zn).

Figura 27: Cambios porcentuales de DMO desde el inicio en la cadera total de los sujetos tratados con abaloparatida mediante administración transdérmica o inyección subcutánea en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La administración transdérmica utilizó formulaciones de abaloparatida con tampón PBS (sin sal de Zn).

Figura 28: Datos de tolerancia local de los sujetos tratados con abaloparatida por vía transdérmica en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La administración transdérmica utilizó formulaciones de abaloparatida con tampón PBS (sin sal de Zn).

Figura 29: El perfil farmacocinético de las formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica utilizó formulaciones de abaloparatida con solo PBS (sin sal de Zn) en mujeres posmenopáusicas sanas (diamante) frente a las vías subcutánea (cuadrada). Tenga en cuenta la liberación muy rápida y pulsátil en la administración transdérmica en comparación con la administración SC.

Figuras 30A-30B: Relación PK/PD de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica y subcutánea, todas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Figura 30A: C_{max} frente a mejora de la DMO (%) para formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica y subcutánea. Figura 30B: Mejora del AUC frente a la DMO (%) para formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica y subcutánea.

Figura 31: Comparación de las curvas de pK de una cohorte de combinación sc (80 µg), transdérmica de 1ª generación (200 µg de abaloparatida + tampón PBS solamente) y transdérmica de 2ª generación (200 µg de abaloparatida + $ZnCl_2$). Los valores son las medias geométricas.

Figura 32: Comparación de las curvas de pK de los pacientes individuales seleccionados que son tratados con la 2ª generación transdérmica (200 µg abaloparatida más $ZnCl_2$) y comparados con un conjunto de referencia de los pacientes tratados sc. Los valores son las medias geométricas.

Figura 33: Gráfico de concentración-tiempo después de la administración de parche formulado con PEG 3350 NF y 100 µg de abaloparatida a abdomen de las mujeres posmenopáusicas sanas (n = 12), donde los puntos de tiempo de concentración de plasma son las medias aritméticas.

Figura 34: Gráfico de concentración-tiempo después de la administración del parche formulado con PEG 3350 NF y 150 µg de abaloparatida en el abdomen de mujeres posmenopáusicas sanas (N = 13) donde los puntos de tiempo de concentración plasmática son la media aritmética.

Figura 35: Gráfico de concentración-tiempo después de la administración de parche formulado con PEG 3350 NF y 200 µg de abaloparatida a abdomen de las mujeres posmenopáusicas sanas (n = 14), donde los puntos de tiempo de concentración de plasma son las medias aritméticas.

Figura 36: Gráfico de concentración-tiempo después de la administración del parche formulado con PEG 3350 NF y $ZnCl_2$ y 100 µg de abaloparatida en el abdomen de mujeres posmenopáusicas sanas (N = 8) donde los puntos de tiempo de concentración plasmática son la media aritmética.

Figura 37: Gráfico de concentración-tiempo después de la administración de parche formulado con PEG 3350 NF y $ZnCl_2$ y 150 µg de abaloparatida a abdomen de las mujeres posmenopáusicas sanas (n = 7), donde los puntos de tiempo de concentración en plasma son las medias aritméticas.

Figura 38: Gráfico de concentración-tiempo después de la administración de parche formulado con PEG 3350 NF y $ZnCl_2$ y 200 µg de abaloparatida a abdomen de las mujeres posmenopáusicas sanas (n = 8), donde los puntos de tiempo de concentración en plasma son las medias aritméticas.

Figura 39: La administración transdérmica utilizó parches que tienen diferentes longitudes de microagujas con formulaciones de abaloparatida (sin Zn) en monos. Cuadrado: parto subcutáneo; triángulo: administración transdérmica (microagujas cortas - 250 µm); diamante: administración transdérmica (microagujas regulares - 500 µm); y estrella: entrega transdérmica (microagujas largas - 700 µm).

Figura 40: Comparación de Cmax (concentración plasmática máxima (pg/ml)) de diversas formulaciones del análogo de PTHrP de SEQ ID NO: 1 en monos.

Figura 41: Comparación del AUC (área bajo la curva) de diversas formulaciones del análogo de PTHrP de SEQ ID NO: 1 administrado por vía transdérmica frente a subcutánea.

Figura 42: Comparación de la concentración plasmática (pg/ml) de la formulación de abaloparatida (ABL, SEQ ID NO: 1) administrada por vía subcutánea (SC) o administración transdérmica (TD), en la que la administración transdérmica utilizó un parche transdérmico recubierto con diferentes formulaciones transdérmicas en monos.

[0010]

Tabla 1. Modelización de datos TD-A32 para la bioequivalencia para el tratamiento abaloparatida-SC.

Tabla 2. Resultados farmacocinéticos de abaloparatida 100 µg TD, Abaloparatida 150 µg TD, Abaloparatida 200 µg TD, Abaloparatida 80 µg SC y Histórico 150 µg TD.

Tabla 3. Comparaciones de Abaloparatida 100 µg TD, Abaloparatida 150 µg TD, Abaloparatida 200 µg TD, Abaloparatida 80 µg SC, e Histórico 150 µg TD a UnoPen 80 µg SC, respectivamente.

Tabla 4. Comparaciones de Abaloparatida 100 µg TD, Abaloparatida 150 µg TD, Abaloparatida 200 µg TD y Abaloparatida 80 µg SC con Histórico 150 µg TD, respectivamente.

Tabla 5. Diseño para un estudio de fase 2 de administración transdérmica de abaloparatida usando un parche

transdérmico preparado por una primera formulación general de abaloparatida (con PBS).
Tabla 6. Mejora de C_{max}, AUC y DMO de un estudio de fase 2 de administración transdérmica de abaloparatida (TD-50 mcg, TD-100 mcg y TD-150 mcg) usando un parche transdérmico preparado por una primera formulación general de abaloparatida (con PBS) y administración subcutánea de abaloparatida (SC-80 mcg).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0011] La abaloparatida es un análogo sintético de PTHrP que tiene la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1. La abaloparatida ha mostrado una potente actividad anabólica con disminución de la resorción ósea, menor potencial de movilización de calcio y mejor estabilidad a temperatura ambiente (Obaidi 2010). Los estudios realizados en animales han demostrado una marcada actividad anabólica ósea después de la administración de abaloparatida, con una reversión completa de la pérdida ósea en ratas y monos osteopénicos inducidos por ovariectomía (Doyle 2013a; Doyle 2013b; Hattersley 2013). La abaloparatida se ha desarrollado como un agente anabólico prometedor para el tratamiento de la osteopenia (por ejemplo, osteopenia inducida por glucocorticoides), osteoporosis (por ejemplo, osteoporosis inducida por glucocorticoides) y/o osteoartritis.

[0012] La administración subcutánea de 80 µg abaloparatida (en adelante, el "tratamiento abaloparatida-SC") se ha demostrado reducir significativamente la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales, osteoporóticas mayores y clínicas en comparación con un placebo. También se ha demostrado que la administración subcutánea de abaloparatida mejora la densidad mineral ósea (DMO) y/o la puntuación del hueso trabecular (TBS) de los sujetos tratados en la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral. En determinadas realizaciones, el tratamiento con abaloparatida-SC comprende la administración subcutánea de una formulación acuosa que comprende abaloparatida (aproximadamente 2 mg/ml) en un tampón acetato, con un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,6, o aproximadamente 5,1. Opcionalmente, la formulación acuosa comprende además fenol (aproximadamente 5 mg/ml). En ciertos ejemplos de estas realizaciones, el tampón de acetato comprende acetato de sodio trihidrato (aproximadamente 5 mg/ml) con pH (por ejemplo, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,6, o aproximadamente 5,1) ajustado con ácido acético.

[0013] La administración transdérmica de abaloparatida es una alternativa atractiva a la administración subcutánea debido a su naturaleza menos invasiva. Sin embargo, la administración transdérmica puede tener un perfil farmacocinético diferente en comparación con la administración subcutánea. Se ha encontrado que el AUC de la administración transdérmica de abaloparatida y la administración subcutánea de abaloparatida (80 µg) tuvo una relación lineal con los cambios de DMO logrados desde el inicio después de 6 meses de tratamientos (Figura 30B). Por tanto, se desea desarrollar administraciones transdérmicas de abaloparatida que sean sustancialmente bioequivalentes a la administración subcutánea de abaloparatida para beneficiarse tanto del perfil osteoanabólico preferido de la administración subcutánea de abaloparatida como de la conveniencia de la administración transdérmica.

[0014] Como se describe en el presente documento, se ha encontrado inesperadamente que la administración de abaloparatida transdérmica usando un parche preparado con una formulación de preparación que comprende abaloparatida y uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en $ZnCl_2$, PEG, e histidina produce una bioequivalencia sustancial a la administración subcutánea en un modelo de mono. Además, los estudios clínicos preliminares indican que el $ZnCl_2$ en una formulación transdérmica embota la naturaleza pulsátil en comparación con una formulación que no contiene $ZnCl_2$ y empuja la curva hacia una que se asemeja a la curva sc. Esto es un logro notable en que el logro de bioequivalencia a una dosis sc de abaloparatida indicaría efectos excepcionales de prevención de fractura como se ha informado para 80 µg de administración sc.

[0015] En base a estos hallazgos, se proporcionan en el presente documento formulaciones de preparación de análogos de PTHrP como se definen en las reivindicaciones, parches transdérmicos preparados usando estas formulaciones de preparación, parches transdérmicos que comprenden estas formulaciones de preparación, métodos para hacer estos parches y métodos para usar las formulaciones de preparación descritas y parches para administrar análogos de PTHrP de forma transdérmica y para tratar osteoporosis, osteopenia y osteoartritis, mejorar la DMO, mejorar el TBS y tratar, prevenir y reducir las fracturas óseas en un sujeto. En las formulaciones de preparación, parches transdérmicos y métodos proporcionados aquí, el análogo de PTHrP es abaloparatida que consiste en la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 1, o un derivado de abaloparatida que comprende o que consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 1. En ciertas realizaciones de las formulaciones de preparación, parches transdérmicos, y métodos proporcionados en este documento, la administración transdérmica del análogo de PTHrP produce bioequivalencia sustancial o bioequivalencia a un suministro subcutáneo de abaloparatida en la dosis de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 40 µg hasta aproximadamente 120 µg, aproximadamente 60 µg hasta aproximadamente 100 µg, aproximadamente 70 µg hasta aproximadamente 90 µg, o aproximadamente 80 µg. En determinadas realizaciones de las formulaciones de preparación, parches transdérmicos y métodos proporcionados en el presente documento, la administración transdérmica de la PTHrP es una bioequivalencia o bioequivalencia sustancial del tratamiento con abaloparatida-SC.

[0016] Como se usa en este documento, dos tratamientos de un agente activo son bioequivalentes entre sí si la confianza del 90% de intervalo de la relación del área bajo la curva (AUC) y/o la concentración sérica máxima del agente activo (C_{max}) cae completamente dentro del intervalo 80-125%. Véase, por ejemplo, la Figura 1A que muestra una ventana de bioequivalencia del tratamiento con abaloparatida-SC en monos Cynomolgus chinos. Las concentraciones séricas de

abaloparatida se presentan como porcentaje de la C_{max}.

[0017] Tal como se utiliza aquí, el término "sustancialmente", "sustancial" o "esencialmente" significa casi completamente o completamente. En particular, un rango bioequivalente normal significa un compuesto en una formulación particular para administración transdérmica dentro del 80%-125% (para la media en el intervalo de confianza (IC) del 90%) de AUC ($_{0\text{-}t,\ 0\text{-}inf}$) y C_{max} del compuesto de referencia en una formulación de referencia. En algunas realizaciones, la formulación de referencia es la administración de SC de 80 µg de abaloparatida formulado como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, la administración transdérmica de un compuesto o más particularmente abaloparatida cae dentro de un rango sustancialmente bioequivalente en el que dicho intervalo es 70%-136% o 65%-141% o 60%-147% o 50%-158% (para la media en el intervalo de confianza (IC) del 90%) del AUC ($_{0\text{-}t,\ 0\text{-}inf}$) y C_{max} del compuesto de referencia en una formulación de referencia.

[0018] Como se usa en este documento, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa un intervalo de ± 0-10%, o ± 0-5% o el número después del término.

[0019] Como se usa en este documento, el término "suministro transdérmico" se refiere a un suministro de un agente activo a través del estrato córneo para hacer contacto con el espacio intradérmico sin dolor significativo sobre la penetración. Debido a que el estrato córneo no tiene nervios, se puede perforar sin estimular los nervios. Los términos "transdérmico" e "intradérmico" se usan indistintamente en el presente documento. El estrato córneo está compuesto principalmente por varias capas de células cutáneas muertas y no está vascularizado. Por tanto, el estrato córneo a menudo plantea una barrera formidable para el suministro transdérmico de un agente activo, especialmente para macromoléculas cargadas tales como péptidos. A diferencia de los agentes activos administrados por inyección subcutánea, que casi proporcionan una entrada completa al torrente sanguíneo, muchos factores (y barreras) pueden afectar la farmacocinética de los medicamentos administrados por vía transdérmica. Por ejemplo, el sitio de aplicación, el grosor, la integridad y el estado de hidratación de la piel, el grosor y la densidad del tejido adiposo debajo de la piel del sitio de aplicación, el tamaño de las moléculas del fármaco, el estado del pH y la permeabilidad de la membrana del dispositivo transdérmico, etc., todos pueden afectar la biodisponibilidad de los medicamentos administrados por vía transdérmica. En ciertas realizaciones, la administración transdérmica implica penetrar la piel a través del estrato córneo en la dermis hasta una profundidad de hasta aproximadamente 700 µm, o hasta aproximadamente 600 µm, o hasta aproximadamente 500 µm, o hasta aproximadamente 400 µm, o hasta aproximadamente 300 µm, o hasta aproximadamente 250 µm, o hasta aproximadamente 150 µm. En algunas realizaciones, la profundidad media de penetración de la aguja es de aproximadamente 800 µm, o aproximadamente 700 µm, o aproximadamente 600 µm, o aproximadamente 500 µm, o aproximadamente 400 µm, o aproximadamente 300 µm, o aproximadamente 250 µm, o alrededor de 150 µm.

I. Formulación de preparación para la administración transdérmica

[0020] En ciertas realizaciones, la administración transdérmica produce una bioequivalencia o bioequivalencia sustancial para la administración subcutánea del análogo de PTHrP (por ejemplo, a 80 µg). Estas formulaciones como se definen en las reivindicaciones comprenden además opcionalmente uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en sales de Zn^{2+}, sales de Mg^{2+}, sales de Ca^{2+}, sales de histidina, sales de ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácidos grasos), NaCl, PEG, PVP, ciclodextrina (CD, por ejemplo, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD)) y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la sal de Zn^{2+} se selecciona del grupo que consiste en $Zn(OAc)_2$, $Zn_3(PO_4)_2$, citrato de zinc (ZnCitrato), oxalato de zinc (ZnOxalato) y combinaciones de los mismos, la sal de Ca^{2+} se selecciona del grupo que consiste en sorbato de calcio (CaSorbato), citrato de calcio (CaCitrato), ascorbato de calcio (CaAscorbato), $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4$, $Ca(OAc)_2$ y combinaciones de los mismos, la sal de Mg^{2+} se selecciona del grupo que consiste en MgO, citrato de magnesio (MgCitrato), $MgSO_4$, orotato de magnesio (MgOrotato), lactato de magnesio (MgLactato), $MgCO_3$, $MgCl_2$, $Mg(OAc)_2$ y combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, dos o más sales de Mg^{2+}, Zn^{2+} y/o Ca^{2+} como se describen en el presente documento se combinan juntas con el propósito de una formulación transdérmica. En determinadas realizaciones, la formulación de la preparación comprende además agua para inyección, salmuera o PBS. En determinadas realizaciones, el análogo de PTHrP comprende, consiste o consiste esencialmente en abaloparatida. En ciertas realizaciones, la administración transdérmica del análogo de PTHrP produce una bioequivalencia o bioequivalencia sustancial a una administración subcutánea de abaloparatida en la dosis de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 40 µg a aproximadamente 120 µg, aproximadamente 60 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 70 µg a aproximadamente 90 µg, o aproximadamente 80 µg. En determinadas realizaciones, la administración transdérmica de la PTHrP es una bioequivalencia o bioequivalencia sustancial del tratamiento con abaloparatida-SC. En ciertas realizaciones, el análogo de PTHrP se administra mediante un parche transdérmico que comprende al menos una microproyección (por ejemplo, una microaguja) preparada usando la formulación de preparación.

[0021] Se describen aquí formulaciones de preparación que comprenden PEG con un peso molecular de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 3.700, de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 5.000, de aproximadamente 3.00 a aproximadamente 3.500 o de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 6.000. Una concentración en peso de PEG con respecto a la cantidad total de la formulación de preparación es de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50%, aproximadamente 5% a aproximadamente 50%, aproximadamente 5% a aproximadamente 45%, aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, aproximadamente 5% a aproximadamente el

35%, aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30%, aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25%, aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20%, aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%, aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50%, aproximadamente el 10% a aproximadamente 45%, aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, aproximadamente 10% a aproximadamente 35%, aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, aproximadamente 10% a aproximadamente 25%, aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, aproximadamente 10% a aproximadamente 15% aproximadamente 15% a aproximadamente 50%, aproximadamente 15% a aproximadamente 45%, aproximadamente 15% a aproximadamente 40%, aproximadamente 15% a aproximadamente 35%, aproximadamente 15% a aproximadamente 30%, aproximadamente 15% a aproximadamente 25%, aproximadamente 15% a aproximadamente 20%, aproximadamente 13% a aproximadamente 17%, aproximadamente 14% a aproximadamente 16% o aproximadamente 14,9%.

[0022] Se describen aquí formulaciones de preparación que comprenden agua y una sal de Zn^{2+} (también denominada sal de Zn, sal de Zn o sal de Zn^{2+}), por ejemplo, $Zn(OAc)_2$ o $Zn_3(PO_4)_2$, o ZnCitrato o ZnOxalato o combinaciones de los mismos. La concentración de sal de Zn^{2+} (por ejemplo, $ZnCl_2$) en la formulación de la preparación, por ejemplo, en peso respecto a la cantidad total de la formulación de la preparación, es aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30%, 0,1% a aproximadamente 30%, 0,3% a aproximadamente 30%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30%, aproximadamente 0,8% a aproximadamente 30%, aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, aproximadamente 1,5% a aproximadamente 30%, aproximadamente 2% a aproximadamente 30%, aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, 10% a aproximadamente 30%, 15% a aproximadamente 30%, aproximadamente 20% a aproximadamente 30%, aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20%, 0,1% a aproximadamente 20%, 0,3% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0,8% a aproximadamente 20%, aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 1,5% a aproximadamente 20%, aproximadamente 2% a aproximadamente 20%, aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, 10% a aproximadamente 20%, 15% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, 0,1% a aproximadamente 10 %, 0,3% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,8% a aproximadamente 10%, aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 1,5% a aproximadamente 10%, aproximadamente 2% a aproximadamente 10%, aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, 0,1% a aproximadamente 5%, 0,3% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0,8% a aproximadamente 5%, aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, aproximadamente 1,5% a aproximadamente 5%, aproximadamente 2% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 3%, 0,1% a aproximadamente 3%, 0,3% a aproximadamente 3%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3%, aproximadamente 0,8% a aproximadamente 3%, aproximadamente 1% a aproximadamente 3%, aproximadamente 1,5% a aproximadamente 3%, aproximadamente 2% a aproximadamente 3%, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30%, 0,1% a aproximadamente 30%, 0,3% a aproximadamente 30%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30%, aproximadamente 0,8% a aproximadamente 2%, aproximadamente 1% a aproximadamente 2%, aproximadamente 1,5% a aproximadamente 2%, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1%, 0,1% a aproximadamente 1%, 0,3% a aproximadamente 1%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1%, aproximadamente 0,8% a aproximadamente 1%, o aproximadamente 0,8%. En determinadas realizaciones, la formulación de revestimiento para los intervalos descritos comprende una sal de Ca^{2+} en la que dicha sal de Ca^{2+} puede incluir CaSorbato, CaCitrato, CaAscorbato, $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4$, $Ca(OAc)_2$ o combinaciones de los mismos. La sal de Ca^{2+} también se conoce como sal de Ca, sal de Ca o sal de Ca^{2+}. En algunas realizaciones, la solución de revestimiento comprende una sal de Mg^{2+} en la que dicha sal de Mg^{2+} puede incluir MgO, MgCitrato, $MgSO_4$, MgOrotato, MgLactato, $MgCO_3$, $MgCl_2$, $Mg(OAc)_2$ o combinaciones de los mismos. La sal de Mg^{2+} también se denomina sal de Mg, sal de Mg o sal de Mg^{2+}.

[0023] Un parche listo para el paquete y el uso (la solución de recubrimiento inicial se seca para eliminar el agua) está provisto formulado en el que dicho parche formulado comprende $ZnCl_2$. En el presente documento se describen formulaciones que comprenden sales de Zn^{2+}, por ejemplo $Zn(OAc)_2$, $Zn_3(PO_4)_2$, ZnCitrato o ZnOxalato o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el parche formulado se fabrica revistiendo con la solución de revestimiento en una o múltiples iteraciones de revestimiento y luego secando dicho parche o permitiendo que dicho parche se seque hasta un peso bastante constante y luego caracterizando dicho parche como peso por porcentaje de la sal, el metal incluyendo sus contraiones. En ciertas realizaciones, el parche recubierto, seco y listo para uso comprende de 1,0 a 20% de sal de Zn en peso. En determinadas realizaciones, dicho parche recubierto comprende de 1,5% a 15% de sal de Zn en peso. En algunas realizaciones, el parche recubierto y seco comprende 1,5% a 10% de sal de Zn en peso, o 1,8% a 8,5%, o 1,9% a 5,9%, o aproximadamente 1,9% a 8,5%, o aproximadamente 2,0% a aproximadamente 8%, o entre el 5% y el 8% en peso o entre el 1,7% y el 2,25%, o entre el 5 y el 7%, o aproximadamente el 5,8% o aproximadamente el 1,9%.

[0024] En el presente documento se describe un parche formulado listo para envasar y usar (la solución de revestimiento inicial secada para eliminar el agua) en el que dicho parche formulado comprende una sal de Ca^{2+}. En algunas realizaciones, la sal de Ca^{2+} es CaSorbato, CaCitrato, CaAscorbato, $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4$, $Ca(OAc)_2$ o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el parche formulado se fabrica revistiendo con la solución de revestimiento en una o múltiples iteraciones de revestimiento y luego secando dicho parche o permitiendo que dicho parche se seque hasta un peso bastante constante y luego caracterizando dicho parche como peso por porcentaje de la sal, el metal incluyendo sus contraiones. En ciertas realizaciones, el parche recubierto, seco y listo para uso comprende de 1,0 a 20% de sal de Ca en peso. En determinadas realizaciones, dicho parche recubierto comprende de 1,5% a 15% de sal de Ca en peso. En algunas realizaciones, el parche recubierto y seco comprende 1,5% a 10% de sal de Ca en

peso, o 1,8% a 8,5%, o 1,9% a 5,9%, o aproximadamente 1,9% a 8,5%, o aproximadamente 2,0% a aproximadamente 8%, o del 5% al 8% en peso.

[0025] En el presente documento se describe un parche formulado listo para envasar y usar (la solución de revestimiento inicial se seca para eliminar el agua) en el que dicho parche formulado comprende una sal de Mg^{2+}. En algunas realizaciones, la sal de Mg^{2+} es MgO, MgCitrato, $MgSO_4$, MgOrotato, MgLactato, $MgCO_3$, $MgCl_2$, $Mg(OAc)_2$ o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el parche formulado se fabrica revistiendo con la solución de revestimiento en una o múltiples iteraciones de revestimiento y luego secando dicho parche o permitiendo que dicho parche se seque hasta un peso bastante constante y luego caracterizando dicho parche como peso por porcentaje de la sal, el metal incluyendo sus contraiones. En ciertas realizaciones, el parche recubierto, seco y listo para uso comprende de 0,5 a 15% de sal de Mg en peso. En determinadas realizaciones, dicho parche recubierto comprende de 1,0% a 10% de sal de Mg en peso. En algunas realizaciones, el parche recubierto y seco comprende 1,5% a 10% de sal de Mg en peso, o 1,8% a 8,5%, o 1,9% a 5,9%, o aproximadamente 1,9% a 8,5%, o aproximadamente 2,0% a aproximadamente 8%, o del 5% al 8% en peso.

[0026] Se describe en este documento un parche formulado que comprende dos o más de las sales de Zn^{2+}, Ca^{2+} y/o Mg^{2+} descritas inmediatamente antes.

Ejemplo de solución de revestimiento

[0027]

Componente	**Función**	**Peso %**
Abaloparatida	API	35,78
Cloruro de zinc, USP ($ZnCl_2$)	Agente complejante	2,22
Agua esterilizada para inyección, USP	Solvente*	62,00
Total		100

Ejemplo de formulación en parche listo para usar (después del secado)

[0028]

Componente	**Función**	**Peso %**
Abaloparatida	API	94,16
Cloruro de zinc, USP ($ZnCl_2$)	Agente complejante	5,84
Total		100

Ejemplo de solución de recubrimiento

[0029]

Componente	**Función**	**Peso %**
Abaloparatida	API	45,11
Cloruro de zinc, USP ($ZnCl_2$)	Agente complejante	0,89
Agua esterilizada para inyección, USP	Solvente*	54,00
Total		100

Ejemplo de formulación en parche listo para usar (después del secado)

[0030]

Componente	**Función**	**Peso %**
Abaloparatida	API	98,07
Cloruro de zinc, USP ($ZnCl_2$)	Agente complejante	1,93
Total		100

Ejemplo de solución de revestimiento

[0031]

Componente	Función	Peso %
Abaloparatida	API	30%-65%
Cloruro de zinc, USP ($ZnCl_2$)	Agente complejante	0,5%-8,5%
Agua esterilizada para inyección, USP	Solvente*	30%-65%
Total		100.

Ejemplo de formulación en parche listo para uso (después del secado)

[0032] Ejemplo de formulación en parche listo para usar (después del secado)

[0033]

Componente	Función	Peso %
Abaloparatida	API	85%-99%
Cloruro de zinc, USP ($ZnCl_2$)	Agente complejante	0,5%-10%
Total		100

Ejemplo de formulación en parche listo para usar (después del secado)

[0034]

Componente	Función	Peso %
Abaloparatida	API	85%-99%
Cloruro de zinc, USP ($ZnCl_2$)	Agente complejante	4,5%-8,5%
Total		100

[0035] Las composiciones descritas en los párrafos 82-88 no están en el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo de formulación en parche listo para uso (después del secado)

[0036]

Componente	Función	Peso %
Abaloparatida	API	85%-99%
Cloruro de zinc, USP ($ZnCl_2$)	Agente complejante	5%-8%
Total		100

Ejemplo de formulación en parche listo para uso (después del secado)

[0037]

Componente	Función	Peso %
Abaloparatida	API	85%-99%
Acetato de zinc USP $Zn(OAc)_2$	Agente complejante	0,5%-10%
Total		100

Ejemplo de formulación en parche listo para usar (después del secado)

[0038]

Componente	Función	Peso %
Abaloparatida	API	85%-99%
Acetato de zinc USP $Zn(OAc)_2$	Agente complejante	1,5%-7,5%
Total		100

Ejemplo de formulación en parche listo para usar (después del secado)

[0039]

Componente	Función	Peso %
Abaloparatida	API	85%-99%
Fosfato de zinc USP $Zn_3(PO_4)_2$	Agente complejante	0,5%-10%
Total		100

Ejemplo de formulación en parche listo para usar (después del secado)

[0040]

Componente	Función	Peso %
Abaloparatida	API	85%-99%
Sal Ca^{2+}	Agente complejante	0,5%-10%
Total		100

Ejemplo de solución de recubrimiento

[0041]

Componente	Función	Peso %
Abaloparatida	API	40,5%
Polietilenglicol 3350 NF	Agente complejante	14,5%
Agua esterilizada para inyección, USP	Solvente*	45,00
Total		100

Ejemplo de formulación en parche listo para usar (después del secado)

[0042]

Componente	Función	Peso %
Abaloparatida	API	73,64%
Polietilenglicol 3350 NF	Agente complejante	26,36%
Total		100

Ejemplo de solución de recubrimiento

[0043]

Componente	Función	Peso %
Abaloparatida	API	34,84%
Polietilenglicol 3350 NF	Agente complejante	12,47%
Cloruro de zinc, USP	Agente complejante	0,69%
Agua esterilizada para inyección, USP	Solvente	52%
Total		100

Ejemplo de formulación en parche listo para usar (después del secado)

[0044]

Componente	Función	Peso %
Abaloparatida	API	72,58%
Polietilenglicol 3350 NF	Agente complejante	25,98%
Cloruro de zinc, USP	Agente complejante	1,44%
Total		100

Ejemplo de formulación de revestimiento para PEG, PVP, CD y histidina (no en el alcance de las reivindicaciones)

[0045]

Nº	Excipiente	**MW**	**Concentración en la formulación transdérmica para recubrimiento.**	**Relación molar excipiente/análogo de PTHrP**
1.	PEG	3.000-3.700	Aproximadamente 2,8 - aproximadamente 15% (en peso)	0,09-0,52
2.	PVP	7.000-11.000	Aproximadamente 600 mg/mL	No determinado
4.	CD	Aprox. 1410	Aproximadamente 1,3 - aproximadamente 13,3% (por peso)	Aproximadamente 0,08- aproximadamente 1,1
6.	Histidina (p. ej., monohidrocloruro monohidrato)	209,6	Aproximadamente 2 - aproximadamente 5% (por peso)	Aproximadamente 1.4 - aproximadamente 3,4

Ejemplo de formulación en parche listo para usar (después del secado) (no en el alcance de las reivindicaciones)

[0046]

Nº	Excipiente	**MW**	**Concentración en la formulación transdérmica para recubrimiento.**	**% de peso en el parche final listo para usar**
1.	PEG	3.000-3.700	Aproximadamente 2,8 - aproximadamente 15% (en peso)	Aproximadamente el 6%- aproximadamente el 30%
2.	PVP	7.000-11.000	Aproximadamente 600 mg/mL	No determinado
4.	CD	Aprox. 1410	Aproximadamente 1,3 - aproximadamente 13,3% (por peso)	Aproximadamente el 3%- aproximadamente el 30%
6.	Histidina (p. ej., Monohidrocloruro y monohidrato)	209,6	Aproximadamente 2 - aproximadamente 5% (por peso)	Aproximadamente el 5%- aproximadamente el 13%

Solución de recubrimiento, dosificación y lugares de administración para estudios clínicos y planificados

[0047]

Grupo	Formulación	Dosis	Sitio anatómico
1	$ZnCl_2$	100 150 200	Abdomen
2	PEG	100 150 200	Abdomen
3	$ZnCl_2$/PEG	100 150 200	Abdomen
4 Período 1	$ZnCl_2$	200	Hermético
4 Período 2	$ZnCl_2$/PEG	200	Hermético
4 Período 3	$ZnCl_2$	2 X 150	Abdomen
5 Período 1	$ZnCl_2$	200	Hermético
5 Período 2	$Zn(OAc)_2$	200	Hermético
5 Período 3	$ZnCl_2$	200	Hermético

[0048] En el presente documento se describe una formulación de preparación que comprende histidina (por ejemplo, monohidrocloruro monohidrato). La concentración de histidina (en peso con respecto a la cantidad total de la formulación de la preparación) es de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, aproximadamente 3% a aproximadamente 15%, aproximadamente 3% a aproximadamente 10%, aproximadamente 3% a aproximadamente 5%, aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, aproximadamente 3%, aproximadamente 5% o aproximadamente 10%.

[0049] En ciertas realizaciones, la formulación de preparación comprende dos o tres excipientes, en el que un excipiente es $ZnCl_2$ y el (los) excipiente(s) adicional(es) está/están seleccionado(s) entre PEG e histidina, en donde la concentración de cada excipiente es la misma como se describe aquí.

[0050] En ciertas realizaciones, la formulación de preparación comprende una combinación de PEG y $ZnCl_2$, o una combinación de histidina y $ZnCl_2$.

[0051] En ciertas realizaciones, la formulación de preparación comprende una combinación de PEG, $ZnCl_2$, e histidina.

[0052] En ciertas realizaciones, la formulación de preparación comprende el análogo de PTHrP en una concentración de aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, aproximadamente el 12,5% a aproximadamente 20%, aproximadamente 15% a aproximadamente 60%, aproximadamente 40% a aproximadamente 48%, aproximadamente 43% a aproximadamente 48%, aproximadamente 40% a aproximadamente 46%, aproximadamente 40% a aproximadamente 52%, aproximadamente 46% a aproximadamente 48%, aproximadamente 46% a aproximadamente 52%, aproximadamente 50% a aproximadamente 62%, aproximadamente 52% a aproximadamente 60%, o aproximadamente 54% a aproximadamente 58% en peso.

[0053] En ciertas realizaciones, la formulación de preparación tiene una viscosidad a 25ºC de más que aproximadamente 500 centipoises, mayor que aproximadamente 550 centipoises, más que aproximadamente 600 centipoises, más que aproximadamente 700 centipoises, mayor que aproximadamente 800 centipoises, mayor que aproximadamente 900 centipoise, más que aproximadamente 1000 centipoise, más que aproximadamente 1.500 centipoise, más que aproximadamente 2.000 centipoise, más que aproximadamente 10.000 centipoise, aproximadamente 500 a aproximadamente 5.000 centipoise, aproximadamente 500 a aproximadamente 2000 centipoise, o aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 centipoise, aproximadamente 550 a aproximadamente 5.000 centipoises, aproximadamente 550 a aproximadamente 2.000 centipoises, o aproximadamente 550 a aproximadamente 1.000 centipoises. 1.000 centipoise = 1 Pa∗s.

[0054] En ciertas realizaciones, las formulaciones de preparación descritas en el presente documento comprenden además un péptido bioactivo o proteína. En determinadas realizaciones, las formulaciones de preparación descritas en el presente documento comprenden un anticuerpo.

[0055] En ciertas realizaciones, las formulaciones de preparación descritas en el presente documento comprenden además excipientes seleccionados del grupo que consiste de $Zn(OAc)_2$, $Zn_3(PO_4)_2$, ZnCitrato, ZnOxalato, MgO, MgCitrato, $MgSO_4$, MgOrotato, MgLactato, $MgCO_3$ CaSorbato, CaCitrato, CaAscorbato, $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4$, y $Ca(OAc)_2$. En determinadas realizaciones, las formulaciones de preparación descritas en el presente documento comprenden una combinación de $ZnCl_2$ y $Zn(OAc)_2$. En determinadas realizaciones, las formulaciones de preparación descritas en el presente documento tienen una relación molar del excipiente o excipientes a la sustancia terapéuticamente activa seleccionada entre los intervalos de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,5 o aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,0.

II. Parches transdérmicos

[0056] En este documento en ciertas formas de realización se proporcionan parches transdérmicos para la administración de un análogo de PTHrP que comprenden una o más microproyecciones preparadas utilizando una formulación de preparación del análogo de PTHrP de acuerdo con las reivindicaciones, en donde la administración transdérmica del análogo de PTHrP usando el parche produce bioequivalencia sustancial o bioequivalencia a la administración subcutánea del PTHrP. En determinadas realizaciones, el análogo de PTHrP comprende, consiste o consiste esencialmente en abaloparatida. En ciertas realizaciones, la administración transdérmica del análogo de PTHrP produce bioequivalencia o bioequivalencia sustancial a una administración subcutánea de abaloparatida en la dosis de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 250 µg, aproximadamente 20 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 40 µg a aproximadamente 120 µg, aproximadamente 60 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 70 µg a aproximadamente 90 µg, aproximadamente 80 µg, aproximadamente 100 µg, aproximadamente 150 µg, o aproximadamente 200 µg. En determinadas realizaciones, la administración transdérmica del análogo de PTHrP produce bioequivalencia o bioequivalencia sustancial con el tratamiento con abaloparatida-SC.

[0057] En ciertas realizaciones, los parches transdérmicos proporcionados en este documento están diseñados para la difusión pasiva del análogo de PTHrP como se proporciona aquí. En otras realizaciones, los parches transdérmicos están diseñados para la administración activa del análogo de PTHrP usando una fuente de energía externa.

[0058] En ciertas realizaciones, la formulación de preparación del análogo de PTHrP se utiliza para preparar una o más microproyecciones en un parche transdérmico, lo que resulta en los parches transdérmicos que comprenden el análogo de PTHrP. Por ejemplo, al menos parte de una o más microproyecciones en el parche transdérmico comprende el análogo de PTHrP. En determinadas realizaciones, al menos parte de una o más microproyecciones en el parche transdérmico según las reivindicaciones comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en PEG e histidina.

[0059] En ciertas realizaciones, la cantidad de cada excipiente por parche se trata de µg a aproximadamente 300 µg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 300 µg, aproximadamente 100 µg a aproximadamente 300 µg, aproximadamente 200 µg a aproximadamente 300 µg, aproximadamente 1 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 100 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 150 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 1 µg a aproximadamente 150 µg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 150 µg, aproximadamente 100 µg a aproximadamente 150 µg, aproximadamente 1 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 50 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 1 µg aproximadamente 50 µg aproximadamente 10 µg aproximadamente 50 µg, aproximadamente 20 µg aproximadamente 50 µg, aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 µg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 20 µg, aproximadamente 15 µg a aproximadamente 20 µg, aproximadamente 1 µg, aproximadamente 5 µg aproximadamente 10 µg, aproximadamente 20 µg, aproximadamente 30 µg, aproximadamente 40 µg, aproximadamente 50 µg, aproximadamente 60 µg, aproximadamente 70 µg, aproximadamente 80 µg, aproximadamente 90 µg aproximadamente 100 µg, aproximadamente 110 µg, aproximadamente 120 µg, aproximadamente 130 µg, aproximadamente 140 µg, aproximadamente 150 µg, aproximadamente 160 µg, aproximadamente 170 µg, aproximadamente 180 µg, aproximadamente 190 µg, aproximadamente 200 µg, aproximadamente 210 µg, aproximadamente 220 µg, aproximadamente 230 µg, aproximadamente 240 µg, aproximadamente 250 µg, aproximadamente 260 µg, aproximadamente 270 µg, aproximadamente 280 µg, aproximadamente 290 µg, o aproximadamente 300 µg.

[0060] En ciertas realizaciones, la cantidad del análogo de PTHrP (abaloparatida) por parche es 1 µg a aproximadamente 300 µg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 300 µg, aproximadamente 100 µg a aproximadamente 300 µg, aproximadamente 200 µg a aproximadamente 300 µg, aproximadamente 1 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 50 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 80 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 100 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 150 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 1 µg a aproximadamente 150 µg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 150 µg, aproximadamente 50 µg a aproximadamente 150 µg, aproximadamente 80 µg a aproximadamente 150 µg, aproximadamente 100 µg a aproximadamente 150 µg, aproximadamente 1 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 50 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 1 µg a aproximadamente 50 µg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 50 µg, aproximadamente 20 µg a aproximadamente 50 µg, aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 µg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 20 µg, aproximadamente 15 µg a aproximadamente 20 µg, aproximadamente 1 µg, aproximadamente 5 µg, aproximadamente 10 µg, aproximadamente 20 µg, aproximadamente 30 µg, aproximadamente 40 µg, aproximadamente 50 µg, aproximadamente 60 µg, aproximadamente 70 µg, aproximadamente 80 µg, aproximadamente 90 µg, aproximadamente 100 µg, aproximadamente 110 µg, aproximadamente 120 µg, aproximadamente 130 µg, aproximadamente 140 µg, aproximadamente 150 µg, aproximadamente 160 µg, aproximadamente 170 µg, aproximadamente 180 µg, aproximadamente 190 µg, aproximadamente 200 µg, aproximadamente 210 µg, aproximadamente 220 µg, aproximadamente 230 µg, aproximadamente 240 µg, aproximadamente 250 µg, aproximadamente 260 µg, aproximadamente 270 µg, aproximadamente 280 µg, aproximadamente 290 µg, o aproximadamente 300 µg.

[0061] En ciertas realizaciones, los parches transdérmicos proporcionados en este documento comprenden una pluralidad de estas microproyecciones. El término "microproyección", como se usa en el presente documento, se refiere a un elemento de perforación de cualquier forma o tamaño en un parche transdérmico que es capaz de perforar el estrato córneo de la piel. Estos pequeños elementos de perforación pueden tener varios materiales, formas y dimensiones. En determinadas realizaciones, una o más de las microproyecciones de los parches transdérmicos descritos son microagujas. El término "microaguja", como se usa en el presente documento, se refiere a una microproyección que comprende una base y una punta, en donde la punta tiene un diámetro, ancho, perímetro o circunferencia más pequeños que la base. Un parche transdérmico que comprende una o más microagujas también puede denominarse "parche transdérmico de microagujas" o "parche transdérmico de microagujas".

[0062] Una microaguja en los parches transdérmicos proporcionados en este documento puede tener cualquier tamaño, forma o diseño comúnmente utilizado en la técnica. En ciertas realizaciones, las microagujas tienen su mayor diámetro, ancho, perímetro o circunferencia en la base. En cierta realización, las microagujas tienen un diseño ahusado, lo que significa que la microaguja desde la base hasta la punta refleja un estrechamiento relativamente constante a lo largo de la longitud. En ciertas realizaciones, la relación entre el diámetro, ancho, perímetro o circunferencia en la base de la microaguja y el diámetro, ancho, perímetro o circunferencia en la punta de la microaguja es mayor que 2. En otras realizaciones, la relación es mayor que 4 o mayor que 6. En ciertas realizaciones, las microagujas tienen un perímetro generalmente circular alrededor del eje que es más ancho en la base que en la punta. En determinadas realizaciones, las microagujas son de forma piramidal, con una base aproximadamente rectangular que se estrecha hacia un vértice, en

donde dicho vértice es aproximadamente rectangular. En determinadas realizaciones, las microagujas tienen forma piramidal, con una base cuadrada que se estrecha hasta un vértice en donde dicho vértice es aproximadamente cuadrado. En ciertas realizaciones, las microagujas tienen forma piramidal con una base rectangular o cuadrada y una forma que no se caracteriza fácilmente como rectangular o cuadrada en la parte superior.

[0063] La microproyección puede tener diversas longitudes, por ejemplo, aproximadamente 30 µm a aproximadamente 1.500 µm, aproximadamente 50 µm a aproximadamente 1.500 µm, aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1.500 µm, aproximadamente 250 µm a aproximadamente 1.500 µm, aproximadamente 500 µm a aproximadamente 1.500 µm, aproximadamente 600 µm a aproximadamente 1.500 µm, aproximadamente 750 µm a aproximadamente 1.500 µm, aproximadamente 800 µm a aproximadamente 1.500 µm, aproximadamente 1.000 µm a aproximadamente 1.500 µm, aproximadamente 30 µm a aproximadamente 1.00 µm, aproximadamente 50 µm a aproximadamente 1.500 µm, aproximadamente 30 µm a aproximadamente 1.000 µm, aproximadamente 50 µm a aproximadamente 1.000 µm, aproximadamente 750 µm a aproximadamente 1.200 µm, aproximadamente 800 µm a aproximadamente 1.200 µm, aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1.000 µm, aproximadamente 250 µm a aproximadamente 1.000 µm, aproximadamente 500 µm a aproximadamente 1.000 µm, aproximadamente 600 µm a aproximadamente 1.000 µm, aproximadamente 750 µm a aproximadamente 1.000 µm, aproximadamente 800 µm a aproximadamente 1.000 µm, aproximadamente 30 µm a aproximadamente 750 µm, aproximadamente 50 µm a aproximadamente 750 µm, aproximadamente 100 µm a aproximadamente 750 µm, aproximadamente 250 µm a aproximadamente 750 µm, aproximadamente 500 µm a aproximadamente 750 µm, aproximadamente 600 µm a aproximadamente 750 µm, aproximadamente 600 µm a aproximadamente 800 µm, aproximadamente 30 µm a aproximadamente 600 µm, aproximadamente 50 µm a aproximadamente 600 µm, aproximadamente 100 µm a aproximadamente 600 µm, aproximadamente 250 µm a aproximadamente 600 µm, aproximadamente 500 µm a aproximadamente 600 µm, aproximadamente 30 µm a aproximadamente 500 µm, aproximadamente 50 µm a aproximadamente 500 µm, aproximadamente 100 µm a aproximadamente 500 µm, aproximadamente 250 µm a aproximadamente 500 µm, aproximadamente 30 µm a aproximadamente 250 µm, aproximadamente 50 µm a aproximadamente 250 µm, aproximadamente 100 µm a aproximadamente 250 µm, aproximadamente 30 µm, aproximadamente 50 µm, aproximadamente 100 µm, aproximadamente 150 µm, aproximadamente 200 µm, aproximadamente 250 µm, aproximadamente 300 µm, aproximadamente 500 µm, aproximadamente 750 µm, o aproximadamente 1.500 µm.

[0064] Las microproyecciones en los parches transdérmicos proporcionados en este documento se pueden hacer a partir de cualquier material adecuado, incluyendo, por ejemplo, carbono, polímeros, metales o una combinación de los mismos, para lograr un módulo de flexión deseable. En algunas realizaciones, la microproyección tiene un módulo de flexión de más de 1.000 MPa, más de 2.000 MPa, más de 3.000 MPa o entre 3.000 MPa y 15.000 MPa. Como se usa en este documento, "ISO 178" se refiere a los estándares de prueba ISO para la determinación de las propiedades de flexión de los plásticos.

[0065] En ciertas realizaciones, los parches transdérmicos proporcionados en este documento comprenden una primera capa de soporte sobre la que los están dispuestas microproyecciones. En estas realizaciones, las microproyecciones pueden estar fijadas o integradas en la primera capa de respaldo. En ciertas realizaciones, las microproyecciones están hechas del mismo material que la primera capa de respaldo. Por ejemplo, las microproyecciones pueden formarse atacando o perforando desde la primera capa de respaldo. En determinadas realizaciones, las microproyecciones se realizan mediante un proceso de moldeo por inyección. En otras realizaciones, las microproyecciones pueden estar hechas de un material diferente al de la primera capa de respaldo. En algunas de estas realizaciones, las microproyecciones se fijan a la primera capa de respaldo mediante un adhesivo. En algunas de estas realizaciones, las microproyecciones se pueden separar de la primera capa de respaldo y/o la segunda capa de respaldo.

[0066] En ciertas realizaciones, los parches transdérmicos proporcionados en este documento comprenden además una segunda capa de soporte sobre la que se fija la primera capa de soporte. La segunda capa de respaldo puede ser flexible o inflexible.

[0067] En ciertas realizaciones, los parches transdérmicos proporcionados en este documento comprenden un material adhesivo para facilitar que el parche se quede en su lugar sobre la piel de un sujeto antes y/o durante la administración transdérmica del análogo de PTHrP. En algunas de estas realizaciones, el material adhesivo está comprendido en la primera y/o segunda capa(s) de respaldo.

[0068] En ciertas realizaciones de los parches transdérmicos proporcionados en este documento, el eje vertical de la una o más microproyecciones extiende en un ángulo de al menos 45 grados o al menos 60 grados desde la primera y/o segunda capa(s) de soporte. En algunas realizaciones, las microproyecciones son perpendiculares a la primera y/o segunda capa(s) de respaldo.

[0069] En ciertas realizaciones de los parches transdérmicos proporcionados en este documento, los parches tienen una densidad de microproyección de aproximadamente 20 a aproximadamente 2.000 microproyecciones por cm^2, aproximadamente 50 a aproximadamente 2.000 microproyecciones por cm^2, alrededor de 100 a alrededor de 2.000 microproyecciones por cm^2, aproximadamente 250 a aproximadamente 2.000 microproyecciones por cm^2, aproximadamente 500 a aproximadamente 2.000 microproyecciones por cm^2, aproximadamente 750 a aproximadamente 2.000 microproyecciones por cm^2, aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000 microproyecciones por cm^2,

aproximadamente 1.500 a aproximadamente 2.000 microproyecciones por cm^2, aproximadamente 300 a aproximadamente 500 microproyecciones por cm^2. En ciertas realizaciones, los parches comprenden aproximadamente 50 a aproximadamente 4.000 microproyecciones, aproximadamente 100 a aproximadamente 4.000 microproyecciones, aproximadamente 250 a aproximadamente 4.000 microproyecciones, los parches comprenden aproximadamente 1.400 a aproximadamente 4.000 microproyecciones, aproximadamente 1.600 a aproximadamente 4.000 microproyecciones, aproximadamente 2.000 a aproximadamente 4.000 microproyecciones, alrededor de 3.000 a alrededor de 4.000 microproyecciones, alrededor de 3.500 a alrededor de 4.000 microproyecciones, los parches comprenden alrededor de 50 a alrededor de 3.500 microproyecciones, alrededor de 100 a alrededor de 3.500 microproyecciones, alrededor de 250 a alrededor de 3.500 microproyecciones, alrededor de 1.400 a alrededor de 3.500 microproyecciones, alrededor de 1,600 a 3.500 microproyecciones aproximadamente 3.500 microproyecciones, aproximadamente 2.000 a aproximadamente 3.500 microproyecciones, aproximadamente 3.000 a aproximadamente 3.500 microproyecciones, aproximadamente 50 a aproximadamente 3.000 microproyecciones, aproximadamente 100 a aproximadamente 3.000 microproyecciones, aproximadamente 250 a aproximadamente 3.000 microproyecciones, aproximadamente 1.400 a aproximadamente 3.000 microproyecciones, aproximadamente 1.600 a aproximadamente 3.000 microproyecciones, alrededor de 2.000 a alrededor de 3.000 microproyecciones, alrededor de 50 a alrededor de 600 microproyecciones, alrededor de 100 a alrededor de 500 microproyecciones, alrededor de 250 a alrededor de 400 microproyecciones, alrededor de 300 a alrededor de 375 microproyecciones, alrededor de 300 a alrededor de 750 microproyecciones, alrededor de 366 microproyecciones, alrededor de 316 microproyecciones, o alrededor de 320 microproyecciones.

[0070] En ciertas realizaciones, el parche transdérmico de un análogo PTHrP comprende al menos una microproyección al menos parcialmente recubierta con un análogo de PTHrP (en adelante "microproyección recubierta").

[0071] El término "recubierto" como se usa en la presente memoria con respecto a una microproyección individual significa que la microproyección comprende una composición de análogo de PTHrP en al menos parte de su superficie. En ciertas realizaciones, la microproyección comprende una composición análoga de PTHrP en aproximadamente 1% a aproximadamente 100%, 1% a aproximadamente 80%, aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, aproximadamente 2% a aproximadamente 40%, aproximadamente 5% a aproximadamente 35%, del 10% a aproximadamente el 30%, del 15% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 50% de su superficie total. En determinadas realizaciones, la microproyección comprende una composición análoga de PTHrP en aproximadamente un 30% a aproximadamente un 50% de la parte superior de la microproyección (como se usa aquí, "parte superior" significa el extremo de la microproyección que entraría en contacto con la piel).

[0072] El término "recubierto" como se usa en el presente documento con respecto a una pluralidad de microproyecciones significa que dos o más de las microproyecciones en la pluralidad están recubiertas como el término se utiliza anteriormente con respecto a una microproyección individual. En determinadas realizaciones, más del 10%, más del 20%, más del 30%, más del 40%, más del 50%, más del 60%, más del 70%, más del 80% o más del 90% de se recubren las microproyecciones en una pluralidad de microinyecciones. En ciertas realizaciones, aproximadamente 1% a aproximadamente 100%, 1% a aproximadamente 80%, aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, aproximadamente 2% a aproximadamente 40%, aproximadamente 5% a aproximadamente 35%, 10% a aproximadamente 30%, Se recubre del 15% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 50% del área superficial total de microproyección en la pluralidad de microinyecciones. "Área de superficie de microproyección", como se usa aquí, se refiere al área de superficie combinada de todas las microproyecciones en un solo parche transdérmico.

[0073] En ciertas realizaciones, un parche transdérmico que comprende una o más microproyecciones recubiertas puede además comprender una composición de análogo de PTHrP en al menos parte de su superficie de la primera capa de soporte. Por ejemplo, el parche transdérmico comprende una composición de análogo de PTHrP en más de aproximadamente 1% a aproximadamente 100%, 1% a aproximadamente 80%, aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, aproximadamente 2% a aproximadamente 40%, aproximadamente 5% a aproximadamente 35%, 10% a aproximadamente 30%, 15% a aproximadamente 20% o aproximadamente 30% a aproximadamente 50% de su área de superficie total de la primera capa de respaldo.

[0074] En ciertas realizaciones, el parche transdérmico de un análogo PTHrP comprende al menos una microproyección comprende una pluralidad de capas dispuestas más o menos paralela (por ejemplo, al menos aproximadamente 80% en paralelo, al menos aproximadamente 90% en paralelo, o al menos aproximadamente 95% paralelo) a la primera capa de respaldo, y al menos una capa de la pluralidad de capas comprende el análogo de PTHrP (en adelante, la "capa de agente activo") (en adelante, la "microproyección en capas").

[0075] En ciertas realizaciones, la primera capa de soporte del parche transdérmico que comprende al menos una microproyección de capas que comprende además una capa de agente activo. En determinadas realizaciones, la capa de agente activo forma una punta de la microproyección que puede penetrar a través del estrato córneo para la administración transdérmica. La punta de la microproyección puede adoptar cualquier forma como se describe anteriormente con respecto a las formas de las microproyecciones (por ejemplo, pirámide, cuadrado, rectángulo, etc.).

[0076] En el presente documento se describe una microproyección que comprende un depósito que está en comunicación fluida con la piel cuando se aplica al sujeto. El reservorio se carga con el análogo de PTHrP a administrar. El depósito

puede ser un espacio interior de la microproyección en comunicación fluida con la piel cuando se aplica, por ejemplo, microproyecciones que comprenden una porción hueca. En determinadas formas de realización, la parte hueca puede tener una abertura lateral.

[0077] En ciertas realizaciones, los parches transdérmicos descritos en este documento comprenden una pluralidad de microproyecciones en donde al menos una microproyección (por ejemplo, microagujas) de la matriz está cubierta al menos en parte por un revestimiento, comprendiendo dicho revestimiento la sustancia terapéuticamente activa y el excipiente como se define en las reivindicaciones. Los parches transdérmicos descritos en este documento comprenden además uno o más excipientes que se seleccionan del grupo que consiste en $Zn(OAc)_2$, $Zn_3(PO_4)_2$, ZnCitrato, ZnOxalato, MgO, MgCitrato, $MgSO_4$, MgOrotato, MgLactato, $MgCO_3$ CaSorbato, CaCitrato, CaAscorbato, $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4$ y $Ca(OAc)_2$. En determinadas realizaciones, los excipientes son la combinación de $ZnCl_2$ y $Zn(OAc)_2$. En determinadas realizaciones, los parches transdérmicos descritos en este documento tienen una relación molar del excipiente o excipientes a la sustancia terapéuticamente activa seleccionada en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,5 o aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,0. En ciertas realizaciones, los parches transdérmicos descritos en este documento tienen abaloparatida en una cantidad de entre 90-110 µg, 140-160 µg, 185-220 µg, 225-275 µgo aproximadamente 100 µg, aproximadamente 150 µg, unos 200 µg o unos 250 µg.

[0078] Los parches transdérmicos también se pueden preparar como se describe en las solicitudes de EE. UU. Nos 14/361.787, 14/361.802, 13/452.412, 13/791.170, 13/791.360.

III. Procedimiento de preparación de los parches transdérmicos

[0079] En este documento en ciertas realizaciones se proporcionan métodos de preparación de un parche transdérmico para la administración de un análogo PTHrP que es abaloparatida, que comprende preparar en al menos una microproyección en un parche transdérmico con una formulación de preparación descrita en el presente documento. En determinadas formas de realización, las microproyecciones son microagujas. En determinadas realizaciones, el análogo de PTHrP comprende, consiste o consiste esencialmente en abaloparatida. En ciertas realizaciones, la administración transdérmica del análogo de PTHrP produce una bioequivalencia o bioequivalencia sustancial a una administración subcutánea de abaloparatida en la dosis de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 40 µg a aproximadamente 120 µg, aproximadamente 60 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 70 µg a aproximadamente 90 µg, o aproximadamente 80 µg. En determinadas realizaciones, la administración transdérmica del análogo de PTHrP produce una bioequivalencia o bioequivalencia sustancial con el tratamiento con abaloparatida-SC.

[0080] En ciertas realizaciones, los métodos de preparación proporcionados en este documento comprenden poner en contacto una o más microproyecciones en un espacio en blanco (es decir, previamente libre del análogo de PTHrP) de parche transdérmico con las formulaciones de preparación proporcionadas en este documento. En algunas de estas realizaciones, las microproyecciones se recubren con la formulación de la preparación sumergiendo un parche transdérmico en blanco en la formulación de la preparación, luego se retira el parche y se deja secar.

[0081] En algunas de estas realizaciones, las microproyecciones son microproyecciones en capas y se preparan vertiendo o depositando las capas sobre la primera y/o segunda capa de respaldo, luego quitando el parche y dejándolo secar.

[0082] En ciertas realizaciones, las condiciones de secado aceleradas se aplican al parche transdérmico, incluyendo, por ejemplo circulando flujo de aire, desecantes, vacío y/o calor.

[0083] En ciertas realizaciones, la administración transdérmica del análogo de PTHrP mediante la aplicación de los parches transdérmicos para un sujeto produce la bioequivalencia o bioequivalencia sustancial para la administración subcutánea del análogo de PTHrP.

IV. Método de tratamientos

[0084] En este documento en ciertas formas de realización se proporcionan los métodos de tratamiento de la osteoporosis, osteopenia, y la osteoartritis, la mejora de la densidad mineral ósea (DMO), la mejora de puntuación de hueso trabecular (TBS), y/o tratar, prevenir, y/o reducir fracturas óseas en un sujeto comprendiendo la administración transdérmica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de PTHrP comprendido en una formulación de preparación proporcionada en el presente documento. En ciertas realizaciones, la administración transdérmica se logra usando un parche transdérmico como se proporciona en este documento, en donde el parche comprende al menos una microproyección preparada usando una formulación de preparación proporcionada en este documento. Las fracturas óseas que se tratan, previenen o reducen y/o el hueso con DMO y/o TBS mejoradas pueden ser fracturas vertebrales o no vertebrales, clínicas y osteoporóticas mayores. En determinadas realizaciones, el análogo de PTHrP comprende, consiste o consiste esencialmente en abaloparatida. En determinadas realizaciones, la administración transdérmica del análogo de PTHrP produce una bioequivalencia o bioequivalencia sustancial a una administración subcutánea de abaloparatida en la dosis de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 40 µg a aproximadamente 120 µg, aproximadamente 60 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 70 µg a aproximadamente 90 µg, o aproximadamente 80 µg. En determinadas realizaciones, la administración transdérmica del análogo de PTHrP produce

bioequivalencia o bioequivalencia sustancial con el tratamiento con abaloparatida-SC.

[0085] El término "sujeto" como se usa aquí se refiere a un sujeto mamífero. Los ejemplos de sujetos adecuados incluyen, sin limitación, sujetos con una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en osteopenia, osteopenia inducida por glucocorticoides, osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, osteoartritis, fracturas óseas y alta porosidad cortical (por ejemplo, sujetos con diabetes)., especialmente diabetes tipo II), mamíferos hembras, mamíferos machos, perros, gatos, seres humanos, hombres, mujeres, mujeres con osteoporosis, mujeres posmenopáusicas, mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, mamíferos con alta porosidad cortical y hombres y mujeres con alta porosidad cortical.

[0086] Como se usa en este documento, el término "porosidad cortical" significa la fracción del volumen de hueso cortical que no está ocupada por el hueso. La porosidad cortical puede medirse mediante radiogrametría de rayos X digital (DXR) u otros métodos para proporcionar una estimación de los mínimos de intensidad local ("agujeros") en las regiones del hueso cortical utilizando un algoritmo recursivo (ascendente) que comienza en la región exterior (Dhainaut 2013). Una medida de porosidad combinada se deriva del porcentaje de área de agujeros encontrados en la parte cortical en relación con el área cortical completa, promediando sobre los huesos involucrados y escalados para reflejar una proporción volumétrica en lugar del área proyectada. Una "porosidad cortical alta" significa una porosidad de aproximadamente un 10% más alta, aproximadamente un 15% más alta, aproximadamente un 20% más alta, aproximadamente un 50% más alta, aproximadamente un 100% más alta o aproximadamente un 150% más alta que la de los sujetos sanos del mismo grupo de edad como controles. Por ejemplo, el sujeto puede tener una porosidad cortical de aproximadamente 0,01256, mientras que el grupo de control tiene una porosidad cortical de aproximadamente 0,01093 (Dhainaut 2013). Los sujetos con diabetes tipo II pueden tener una porosidad cortical de hasta el doble de la de los controles (Oei 2013). El sujeto puede tener una DMO normal o una DMO ligeramente más baja mientras que tiene una alta porosidad cortical.

[0087] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa aquí se refiere a una cantidad de una formulación de PTHrP como se ha proporcionado en este documento que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica y/o profiláctica requerida o deseada, como puede requerir el contexto de tratamiento particular. Ejemplos de cantidades terapéuticamente eficaces de un análogo de PTHrP incluyen, sin limitación, 20 µg, 40 µg, 60 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg, 140 µg, 160 µg, 180 µg, 200 µg, 220 µg, 240 µg, 260 µg, 280 µg, o 300 µg. Otros ejemplos de cantidades terapéuticamente eficaces de un análogo de PTHrP también pueden incluir, sin limitación, entre 1 µg/kg y 50 µg/kg, 5 µg/kg y 50 µg/kg, 1 µg/kg y 40 µg/kg, 1 µg/kg y 30 µg/kg, 1 µg/kg y 20 µg/kg, 1 µg/kg y 10 µg/kg, 1 µg/kg y 5 µg/kg, 5 µg/kg y 40 µg/kg, 5 µg/kg y 30 µg/kg, 5 µg/kg y 20 µg/kg, 5 µg/kg y 10 µg/kg, 10 µg/kg y 50 µg/kg, 10 µg/kg y 40 µg/kg, 10 µg/kg y 30 µg/kg, 10 µg/kg y 20 µg/kg, 10 µg/kg y 15 µg/kg, 20 µg/kg y 50 µg/kg, 20 µg/kg y 40 µg/kg, o 20 µg/kg y 30 µg/kg, de peso corporal del sujeto.

[0088] Los ejemplos de huesos que pueden exhibir una DMO y/o TBS mejoradas después de la administración transdérmica del análogo de PTHrP incluyen, sin limitación, la columna lumbar, la cadera total, la muñeca, el fémur, el hueso cortical del fémur (diáfisis femoral) y/o cuello femoral en el sujeto.

[0089] La administración transdérmica del análogo de PTHrP se puede administrar en cualquier intervalo de tratamiento necesario para la eficacia terapéutica. En determinadas realizaciones, la administración transdérmica del análogo de PTHrP se administra a diario. En otras realizaciones, la administración transdérmica del análogo de PTHrP puede administrarse cada dos días, cada tercer día, cada cuarto día, cada quinto día, una vez a la semana o una o dos veces al mes. Un experto en la técnica reconocerá que el intervalo de tratamiento puede variar durante el curso del tratamiento. Por ejemplo, la administración transdérmica del análogo de PTHrP se puede administrar con más frecuencia al comienzo del tratamiento, y luego con menos frecuencia a lo largo del tiempo a medida que se logran uno o más puntos de referencia terapéuticos. Alternativamente, la administración transdérmica del análogo de PTHrP puede administrarse con menos frecuencia al comienzo del tratamiento, disminuyendo el intervalo de tratamiento con el tiempo.

[0090] En las realizaciones de los métodos proporcionados en este documento en donde la administración transdérmica del análogo de PTHrP se administra utilizando un parche transdérmico proporcionado en este documento. El parche transdérmico se puede colocar en contacto con la piel durante cualquier período de tiempo necesario para lograr una administración satisfactoria del análogo. En ciertas realizaciones, el parche transdérmico puede permanecer en contacto con la piel durante aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 25 minutos a aproximadamente 30 minutos, al menos 5 minutos, al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, al menos 20 minutos, al menos 25 minutos, al menos 30 minutos, al menos 35 minutos, al menos 40 minutos, al menos 45 minutos, al menos 50 minutos, al menos 55 minutos, al menos 60 minutos, al menos 75 minutos, al menos 90 minutos o al menos 120 minutos. En ciertas realizaciones, se pueden colocar dos o más parches transdérmicos en contacto con la piel de una manera secuencial para lograr la duración de contacto deseada. En determinadas realizaciones, se puede aplicar más de un parche transdérmico simultáneamente.

[0091] En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en este documento, el tratamiento se lleva a cabo por un período determinado de antemano. En otras realizaciones, el tratamiento se lleva a cabo hasta que se alcanzan uno o más puntos de referencia terapéuticos. Los ejemplos de un período de tiempo adecuado para el tratamiento incluyen, sin limitación, 6 semanas, 12 semanas, 3 meses, 24 semanas, 6 meses, 48 semanas, 12 meses, 18 meses y 24 meses. En determinadas realizaciones, el tratamiento se lleva a cabo mediante la administración una vez al día de un parche transdérmico durante 18 meses.

[0092] En ciertas realizaciones, un sujeto al que se le administró un análogo de PTHrP por vía transdérmica como se proporciona aquí logra una C_{max} que es aproximadamente 80% a aproximadamente 125% de la C_{max} lograda mediante una administración subcutánea del mismo agente activo. En ciertas realizaciones, el análogo de PTHrP comprende, consiste o consiste esencialmente en abaloparatida, y la administración transdérmica del análogo de PTHrP logra una C_{max} que es de aproximadamente 80% a aproximadamente 125% de la C_{max} alcanzada por el tratamiento con abaloparatida-SC.

[0093] En ciertas realizaciones, un sujeto al que se le administró un análogo PTHrP por vía transdérmica como se proporciona aquí logra un AUC que es de aproximadamente 80% a aproximadamente 125% de la AUC lograda mediante una administración subcutánea de una formulación correspondiente. En ciertas realizaciones, el análogo de PTHrP comprende, consiste o consiste esencialmente en abaloparatida, y la administración transdérmica del análogo de PTHrP logra un AUC que es aproximadamente del 80% al 125% del AUC logrado por el tratamiento con abaloparatida-SC.

[0094] En ciertas realizaciones, la formulación de análogo de PTHrP se administra en combinación con una o más terapias adicionales para la osteoporosis, incluyendo para la terapia de alendronato ejemplar. En estas realizaciones, la terapia adicional para la osteoporosis puede administrarse antes, durante o después del tratamiento con la formulación del análogo de PTHrP.

[0095] En ciertas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, dicha administración comprende la aplicación de una fuerza al parche transdérmico suficiente para conducir una o más de las microproyecciones a través del estrato córneo de la paciente. En determinadas realizaciones de los métodos descritos en este documento, el sitio de administración es el abdomen o el muslo.

[0096] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar mejor la invención reivindicada y no han de ser interpretados como limitantes del alcance de la invención. En la medida en que se mencionen materiales específicos, es meramente con fines ilustrativos y no se pretende limitar la invención. Un experto en la técnica puede desarrollar medios o reactivos equivalentes sin el ejercicio de la capacidad inventiva y sin apartarse del alcance de la invención. Se entenderá que se pueden realizar muchas variaciones en los procedimientos descritos en el presente documento sin dejar de estar dentro de los límites de la presente invención. Es la intención de los inventores que tales variaciones se incluyan dentro del alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Farmacocinética de abaloparatida administrada a través de parche transdérmico preparado usando formulaciones de preparación que comprenden PEG o $ZnCl_2$ en primates no humanos:

[0097] Parches transdérmicos de microagujas recubiertos con diversas formulaciones de abaloparatida se proporcionaron listos para su uso y se almacenaron refrigerados a 2-8°C. Al menos una hora antes de su uso, los parches transdérmicos en bolsas individuales se colocaron a temperatura ambiente.

[0098] Ocho monos Cynomolgus chinos hembra no ingenuas (2-4 kg en el momento de la dosificación) se incluyeron en el estudio. Se utilizaron los mismos ocho animales para probar cada formulación, con un período de lavado de tres días entre las pruebas. Cada animal recibió una dosis fija de abaloparatida sin corregir el peso corporal.

[0099] La piel se preparó 24 horas antes de cada aplicación de parche transdérmico. Se preparó un área pequeña (5 x 5 cm) del flanco dorsal recortando el cabello con un cortaplumas para animales pequeños. Se tuvo cuidado durante el procedimiento de recorte para evitar la abrasión de la piel. Ambos lados del flanco dorsal (muslo) se prepararon para cada administración para asegurar que se usara un lado sin irritación de la piel para la administración de la dosis. La piel se limpió con un hisopo con alcohol 15 minutos antes de la aplicación del parche. Se tuvo especial cuidado para asegurar que el collar de la vía estuviera firmemente sujeto al aplicador antes de la aplicación y que el parche transdérmico estuviera firmemente asentado en la pierna para la administración.

[0100] Se registraron los pesos corporales de los animales antes del Día 1. 1,5 ml de sangre completa de un vaso periférico se recogió antes de la dosis en el día 1 en un tubo de K_3EDTA/aprotinina que contiene 15 µL (de 2,5 mg de solución de proteína/ml/aprotinina) por ml de sangre completa.

[0101] El parche transdérmico se deja en su lugar durante 15 minutos después de la colocación. Se trazó una línea alrededor del sitio de administración para permitir observaciones posteriores a la dosis. Cada sitio de dosis se puntuó utilizando el sistema de puntuación Draize antes de la dosis el día 1 y 1 hora y 24 horas después de la dosis. Después de

retirar el parche, se analizó el parche transdérmico para determinar el contenido residual.

[0102] 1,5 ml de sangre completa de un vaso periférico se recogió en 5, 10, 20, 30, 60, y 90 minutos después de la aplicación de parches en un tubo de K_3EDTA/aprotinina que contiene 15 µL (de 2,5 mg de solución de proteína/mL/aprotinina) por ml de sangre completa. Las muestras de sangre completa se recolectaron dentro del 65% del tiempo de recolección programado, registrándose los tiempos de recolección reales. Las muestras se mantuvieron en hielo húmedo hasta su procesamiento. Los animales se observaron en cada momento de recogida de sangre del estudio. Cualquier anomalía se registró por excepción y se informó de inmediato.

[0103] Muestras de sangre completa se procesaron para plasma. La sangre se centrifugó durante 10 ± 2 minutos en una centrífuga refrigerada. Las muestras de plasma se transfirieron a dos alícuotas aproximadamente iguales (alícuota 1 y alícuota 2). Las muestras se congelaron a -70ºC ± 10°C.

[0104] Concentraciones de abaloparatida se analizaron por LC-MS/MS. Concentraciones de abaloparatida de suero se muestran como porcentaje de C_{max} en las figuras 1A-1B y la figura 2.

[0105] La "ventana" de bioequivalencia para el tratamiento abaloparatida-SC se estableció mediante la identificación del 80%-125% concentración sérica de abaloparatida frente al tiempo después del tratamiento con abaloparatida-SC (Figura 1A). El tratamiento con abaloparatida-SC se llevó a cabo mediante la administración subcutánea única de una formulación acuosa de abaloparatida (2 mg/ml) en un tampón de acetato (5 mg/ml de acetato de sodio trihidrato, pH 5,1 ajustado con ácido acético) que además contenía fenol (5 mg/mL) con una dosis de 80 µg de abaloparatida.

[0106] La aplicación de un parche transdérmico (en adelante, el "TD-A32") preparada mediante el recubrimiento de una matriz de microagujas con una formulación de preparación abaloparatida que comprende 0,8% $ZnCl_2$ y 50-60% abaloparatida en agua (Preparación de Formulación A32, Figura 1B) dio como resultado un perfil farmacocinético que se superponía significativamente con la ventana de bioequivalencia de la Figura 1A. El parche ("patch-A32") se carga con 79 µg de abaloparatida.

[0107] La aplicación de un parche transdérmico preparado recubriendo una matriz de microagujas con una formulación de preparación de abaloparatida que comprende 14,9% de PEG y 50-60% de abaloparatida en agua (Formulación de preparación A31, Figura 1C) dio como resultado un perfil farmacocinético que se superpuso significativamente con la ventana de bioequivalencia de la Figura 1a. El parche se carga con 125 µg de abaloparatida. Esta formulación no está dentro del alcance de las reivindicaciones.

[0108] Además, el modelado utilizando incrementos fijos se llevó a cabo para el perfil farmacocinético de TD-A32 obtenido como se ha descrito anteriormente. Los datos de tratamiento abaloparatida-SC y los datos TD-A32 con dosis de 79 µg se obtuvieron de los experimentos descritos anteriormente (Tabla 1). Los datos de TD-A32 con dosis de 118,5 µg, 146,95 µg, 158 µg y 177,75 µg (Tabla 1) se obtuvieron modelando los datos experimentales de TD-A32 con dosis de 79 µg, con las siguientes formulaciones:

$$\frac{C_{max} \text{ de TD-A32 con dosis de A µg}}{C_{max} \text{ de TD-A32 con dosis de 79 µg}} = \frac{A}{79}$$

$$\frac{\text{AUC de TD-A32 con dosis de A µg}}{\text{AUC de TD-A32 con dosis de 79 µg}} = \frac{A}{79}$$

[0109] Los datos de modelado TD-A32 con C_{max} 90% IC y AUC 90% IC ambos dentro del intervalo de 80-125% fueron bioequivalentes al tratamiento con abaloparatida-SC (por ejemplo, Tabla 1, TD-A32 con una dosis de aproximadamente 177,75 µg). Por tanto, la Tabla muestra que el ajuste de la dosis de abaloparatida de la administración transdérmica puede ajustar el perfil PK para lograr bioequivalencia o bioequivalencia sustancial del tratamiento con abaloparatida-SC.

Ejemplo 2: Farmacocinética de abaloparatida administrada a través de un parche transdérmico preparado usando formulaciones de preparación que comprenden PEG o $ZnCl_2$ en los seres humanos:

[0110] El perfil farmacocinético de la administración transdérmica de abaloparatida y el tratamiento abaloparatida-SC se evaluó en mujeres posmenopáusicas sanas de 50 a 80 años de edad, inclusive. Los sujetos recibieron una sola aplicación de un parche transdérmico (100 µg de abaloparatida) preparado por recubrimiento con una formulación de abaloparatida que comprende 54% de abaloparatida en tampón 1x PBS (Figura 2, cuadrado), o inyección subcutánea de 80 µg de abaloparatida en una formulación de solución acuosa que comprende tampón de acetato (5 mg/ml de acetato sódico trihidrato, pH 5,1 ajustado con ácido acético), 5 mg/ml de fenol y 2 mg/ml de abaloparatida (Figura 2, diamante). Se recolectaron muestras de sangre al inicio del estudio y 5, 10, 15, 20, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la dosis. Las concentraciones de abaloparatida se analizaron mediante el método LC-MS/MS.

[0111] La administración transdérmica de abaloparatida usando un parche transdérmico preparado usando una formulación abaloparatida sin PEG o $ZnCl_2$ proporciona una liberación de abaloparatida mucho más rápida que el tratamiento con abaloparatida-SC. La administración transdérmica usando un parche transdérmico preparado usando una formulación de abaloparatida con $ZnCl_2$ o PEG como un excipiente como se ha proporcionado en este documento resultó

en un perfil de PK que era mucho más similar al del tratamiento con abaloparatida-SC.

Ejemplo 3: Farmacocinética de abaloparatida administrada a través de un parche transdérmico preparado usando formulaciones de preparación que comprenden $ZnCl_2$ (Formulación A) en los seres humanos:

[0112] El perfil farmacocinético de la administración transdérmica de abaloparatida y el tratamiento abaloparatida-SC se evaluó en mujeres posmenopáusicas sanas.

[0113] Los sujetos recibieron una sola aplicación de un parche transdérmico (configuración de parche 500x550 con microproyecciones con una longitud de 500 micrómetros) cargado con 100 µg, 150 µg o 200 µg de abaloparatida, o una inyección subcutánea de 80 µg de abaloparatida.

[0114] Ciertos parches transdérmicos se prepararon por recubrimiento con una formulación de abaloparatida (Formulación A) que comprende 0,7% $ZnCl_2$, 39,2% abaloparatida, 60,1% WFI (agua para inyección) (Abaloparatida 100 µg TD, Abaloparatida 150 µg TD, y Abaloparatida 200 µg TD, respectivamente). Ciertos parches transdérmicos se cargaron con 150 µg de abaloparatida usando una primera formulación general de abaloparatida que comprende abaloparatida en tampón PBS (histórico de 150 µg TD).

[0115] Ciertas inyecciones SC de 80 µg de abaloparatida se administraron mediante una pluma de inyección de una formulación acuosa que comprende un tampón de acetato (5 mg/ml de acetato de sodio de trihidrato, pH 5,1 ajustado con ácido acético), 5 mg/ml de fenol y 2 mg/ml de abaloparatida con una pluma inyectable (UnoPen 80 µg SC). Ciertas inyecciones subcutáneas de 80 µg de abaloparatida se administraron mediante inyección de la Formulación A (abaloparatida 80 µg SC).

[0116] Se recogieron muestras de sangre al inicio del estudio y varios puntos de tiempo de hasta 4 horas después de la dosis. Las concentraciones de abaloparatida se analizaron mediante el método LC-MS/MS. Se realizó NCA (análisis no compartimental) utilizando un modelo extravascular. Cuando fue posible, se utilizaron tiempos reales relativos; de lo contrario, se utilizaron tiempos nominales relativos. Se utilizaron dosis nominales para el análisis. Los BQL se establecieron en cero y no se aplicaron exclusiones de sujetos o muestras. A menos que se especifique lo contrario, en las Figuras 11 a 24, el cuadro representa el percentil 25 al 75 de las observaciones, la línea discontinua representa la mediana de las observaciones, la línea continua representa la media de las observaciones y los bigotes representan las observaciones extremas

[0117] Los resultados PK se resumen en la Tabla 2, Figura 3 (longitud de la concentración plasmática media de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración), Figura 4 (concentración plasmática media de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración), Figura 5 (longitud de la concentración plasmática media de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración), la Figura 6 (concentración plasmática media de abaloparatida v. el tiempo post administración), la Figura 7 (longitud de la mediana de dosis normalizada de concentración plasmática de abaloparatida v. el tiempo de administración post), la Figura 8 (mediana de la dosis normalizada de concentración plasmática de abaloparatida v. tiempo post administración), Figura 9 (longitud de la media de concentración plasmática de abaloparatida normalizada por dosis frente al tiempo posterior a la administración), y Figura 10 (media de la concentración plasmática de abaloparatida normalizada por dosis frente al tiempo posterior a la administración), respectivamente.

[0118] Se compararon los resultados farmacocinéticos del tratamiento de abaloparatida 100 µg TD, abaloparatida 150 µg TD, abaloparatida 200 µg TD, abaloparatida 80 µg SC y 150 µg TD con UnoPen 80 µg SC. (Tabla 3), y se muestra en las Figuras 11, 13, 15, 17, 19, 21 y 23 para C_{max}, $AUC_{último}$, AUC_{inf}, C_{max}/D (C_{max} por dosis), CL/F, HL_Lambda_z, y T_{max}, respectivamente. Los tratamientos con abaloparatida 100 µg TD, abaloparatida 150 µg TD y Abaloparatida 200 µg TD dieron como resultado una exposición similar, en donde Abaloparatida 200 µg TD mostró los resultados más prometedores.

[0119] Se compararon los resultados farmacocinéticos del tratamiento de Abaloparatida 100 µg TD, Abaloparatida 150 µg TD, Abaloparatida 200 µg TD, Abaloparatida 80 µg SC y UnoPen 80 µg SC con el Histórico 150 µg TD (Tabla 4). Los resultados farmacocinéticos del tratamiento de Abaloparatida 200 µg TD y Abaloparatida 80 µg SC, en comparación con el Histórico 150 µg TD, se muestran en las Figuras 12, 14, 16, 18, 20, 22 y 24 para C_{max}, $AUC_{último}$, AUC_{inf}, C_{max}/D (C_{max} por dosis), CL/F, HL_Lambda_z y T_{max}, respectivamente. Los tratamientos de Abaloparatida 100 µg TD, Abaloparatida 150 µg TD, y Abaloparatida 200 µg TD todos mejoraron significativamente la administración de abaloparatida (aproximadamente el doble de AUC), con C_{max} menor (aproximadamente 60% a aproximadamente 70%), $t_{1/2}$ más largo (aproximadamente el doble), y T_{max} posterior en comparación con la formulación TD histórica. La variabilidad fue similar entre las dos vías de administración (SC y TD), aunque el intervalo (máximo-mínimo) pareció menor para la administración de TD (Figura 16). La comparación de la C_{max} de la administración de TD y SC de la Formulación A sugirió que puede ser necesario un pequeño aumento de la dosis para que sea más comparable (Figura 12). La figura 25 muestra un perfil de PK de un sujeto tratado con un parche transdérmico preparado usando la formulación A fue dentro de un intervalo comparable de un tratamiento de UnoPen 80 µg SC.

Ejemplo 4: Fase 2 estudio de parche transdérmico preparado usando formulaciones de abaloparatida de primera generación en los seres humanos (ejemplo comparativo)

[0120] El estudio de fase 2, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo, controlado por comparador, se realizó utilizando parche transdérmico preparado usando una formulación de abaloparatida de primera generación que comprende abaloparatida y PBS. Durante 6 meses, los sujetos recibieron una aplicación diaria de TD de un parche transdérmico (con microproyecciones con una longitud de 500 micrómetros) cargado con 50 µg, 100 µg o 150 µg de abaloparatida (TD ABL 50 mcg, TD ABL 100 mcg y TD ABL 150 mcg, respectivamente), una inyección subcutánea diaria de 80 µg de abaloparatida (SC ABL 80 mcg) o un placebo (Placebo TD) (Tabla 5).

[0121] El porcentaje de DMO cambia desde el inicio de los sujetos se determinó en la columna vertebral (Figura 26), y la cadera total (Figura 27), respectivamente, N = 231 total. Los datos de tolerancia local se resumieron en la Figura 28 para el % de sujetos que mostraron hinchazón o respuesta dérmica.

[0122] Resumen de C_{max}, AUC y el porcentaje de cambio de DMO desde la línea base de los sujetos tratados con el parche transdérmico de abaloparatida (TD-50 mcg, TD-100 mcg y TD-150 mcg) e inyección SC de abaloparatida (SC-80 mcg) se resumieron con más detalle en la Tabla 6.

[0123] El análisis de la relación PK/PD (C_{max} frente a DMO y AUC frente a DMO) reveló una dependencia de la dosis y una relación lineal con el AUC, lo que sugiere que el AUC en lugar de la C_{max} fue un factor clave de eficacia (Figuras 30A-30B). El AUC de los sujetos tratados con el parche transdérmico de abaloparatida (diamantes verdes) y los sujetos tratados con la inyección subcutánea de abaloparatida (diamante naranja) mostraron una relación lineal versus el porcentaje de cambios en la DMO desde el inicio de los sujetos (Figura 30B), mientras que la C_{max} de estos sujetos no lo hicieron (Figura 30A). Dichos datos sugirieron que el AUC fue un factor clave de la eficacia de los tratamientos con abaloparatida.

[0124] Como se muestra en la Figura 28, los parches TD fueron bien tolerados. Se demostró la POC para la administración TD de abaloparatida, pero con una menor ganancia de DMO en comparación con la administración SC.

[0125] El perfil PK del parche TD preparado usando la formulación de abaloparatida de primera generación mostró una administración más pulsátil que una administración SC con una C_{max} comparable y un AUC más bajo (aproximadamente un 25-30% de la SC) (Figura 29). Las encuestas preliminares sobre la experiencia del usuario y la investigación de prescriptores de EE. UU. Sugirieron que tanto los médicos como los pacientes preferían el parche TD a la inyección SC en casi 3:1.

Ejemplo 5: Farmacocinética de abaloparatida administrada a través de parche transdérmico preparado usando la formulación de preparación que comprende zinc (Formulación B) en los seres humanos

[0126] El perfil farmacocinético de la administración transdérmica de abaloparatida y el tratamiento de abaloparatida-SC se evaluó en mujeres posmenopáusicas sanas.

[0127] Los sujetos recibieron una sola aplicación de una inyección subcutánea de 80 µg de abaloparatida, o una sola aplicación en el muslo de un parche transdérmico (configuración de parche 500x550 con microproyecciones con una longitud de 500 micrómetros) cargado con 200 µg de abaloparatida preparado desde la preparación de la formulación B descrita a continuación y en comparación con datos anteriores generados desde la formulación de preparación de primera generación que contiene 150 µg (td histórico) de abaloparatida en PBS.

[0128] Ciertos parches transdérmicos se prepararon por recubrimiento con una formulación de abaloparatida (Formulación B) que comprende abaloparatida y $ZnCl_2$ al 2% en agua estéril, por ejemplo, WFI (agua para inyección) (TD Fórmula B, con 5-6% de cloruro de zinc de la formulación del parche seco). Se prepararon ciertos parches transdérmicos usando una primera formulación general de abaloparatida (Primera Generación TD, abaloparatida en PBS sin $ZnCl_2$).

[0129] Las inyecciones de SC de 80 µg de abaloparatida se administraron mediante una pluma de inyección de una formulación acuosa que comprende un tampón de acetato (5 mg/ml trihidrato-acetato de sodio, pH 5,1 ajustado con ácido acético), 5 mg/ml de fenol y 2 mg/ml de abaloparatida usando una pluma de inyección (inyección subcutánea).

[0130] Se recogieron muestras de sangre al inicio del estudio y varios puntos de tiempo de hasta 3 horas después de la dosis. Las concentraciones de abaloparatida se analizaron mediante el método LC-MS/MS. Las barras de la Figura 31 representan el percentil 25 al 75 de las observaciones.

[0131] Los resultados de PK se resumen en las Figuras 31 y 32, que muestran la concentración de abaloparatida en plasma frente al tiempo posterior a la administración.

[0132] La administración de TD de Fórmula B proporcionó un perfil de PK mucho más comparable al de SC que el TD de primera generación (Figuras 31 y 32). La Figura 31 muestra el perfil farmacocinético de la media geométrica de los sujetos tratados con inyección SC (SC, n = 60, promedio de estudios de dosificación sc de estudios transdérmicos v sc de comparadores múltiples), con Fórmula B TD (Fórmula TD, n = 19) como media geométrica, y con TD de primera

generación (TD de primera generación, n = 12).

Ejemplo 6 Farmacocinética de las formulaciones transdérmicas que contienen PEG (ejemplo de referencia)

[0133] Voluntarias posmenopáusicas sanas se trataron con una inyección sc de 80 µg como se ha descrito anteriormente o con un parche transdérmico formulado para contener 100, 150 o 200 µg de abaloparatida. Las formulaciones transdérmicas se revistieron con PEG 3350 NF con una formulación de revestimiento que constaba de aproximadamente 40% de abaloparatida, 15% de PEG 3350 NF y 45% de agua estéril (todo por % en peso). El parche de PEG tras el secado constaba esencialmente de un 74% de abaloparatida y un 26% de PEG 33550 NF. El sitio de administración fue el abdomen y los parámetros de pK se muestran en las Figuras 33-35.

Ejemplo 7 Farmacocinética de las formulaciones transdérmicas que contienen PEG/$ZnCl_2$

[0134] Voluntarias posmenopáusicas sanas se trataron con una inyección sc de 80 µg como se ha descrito anteriormente o con un parche transdérmico formulado para contener 100, 150 o 200 µg abaloparatida. Las formulaciones transdérmicas se recubrieron con PEG 3350 NF/ZnCl2 con una solución de recubrimiento que consiste en aproximadamente 35% de abaloparatida, 12,5% de PEG3350NF, 0,7% de $ZnCl_2$ y 52% de agua. El parche de PEG/$ZnCl_2$ tras el secado consistió esencialmente en 73% de abaloparatida y 26% de PEG33550NF, 1,5% de $ZnCl_2$. El sitio de administración fue el abdomen y los parámetros de pK se muestran en las Figuras 36-38.

[0135] Como se ha indicado anteriormente, lo anterior meramente tiene por objeto ilustrar diversas realizaciones de la presente invención. Las modificaciones específicas discutidas anteriormente no deben interpretarse como limitaciones del alcance de la invención. Será evidente para un experto en la técnica que se pueden realizar varios equivalentes, cambios y modificaciones sin apartarse del alcance de la invención, y se entiende que tales realizaciones equivalentes deben incluirse aquí. Todas las referencias en la presente divulgación se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Ejemplo 8: La recogida de muestras de sangre a partir de los primates no humanos femeninos tras la administración de abaloparatida a través del parche transdérmico:

[0136] Parches transdérmicos de microagujas recubiertos con varias formulaciones de análogo de PTHrP de la SEQ ID NO: 1 fueron provistos listos para su uso y se almacenaron en refrigeración a 2-8°C. Al menos una hora antes de su uso, los parches transdérmicos en bolsas individuales se colocaron a temperatura ambiente. Se incluyeron en el estudio ocho monos Cynomolgus chinos no vírgenes (2-4 kg en el momento de la dosificación). Se utilizaron los mismos ocho animales para probar cada formulación, con un período de lavado de tres días entre las pruebas.

[0137] Los puntos de tiempo se calcularon a partir del momento de la aplicación del parche a los 5 minutos, 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 1 hora y 1,5 horas después de la dosis. Se tomó un punto de tiempo de la predosis en el Día 1. Se recogieron 1,5 ml de sangre completa en cada punto de tiempo. Se utilizó K_3EDTA/aprotinina como anticoagulante.

[0138] Cada animal recibió una dosis fija de SEQ ID NO: 1 sin corregir para el peso corporal. La administración de la dosis se realizó de la siguiente manera:
Día 1: El material de prueba se administró mediante la aplicación de un parche transdérmico. La piel se preparó 24 horas antes de cada aplicación de parche transdérmico de la siguiente manera: se preparó un área pequeña (5 x 5 cm) del flanco dorsal cortando el cabello con un cortapelos para animales pequeños. Se tuvo cuidado durante el procedimiento de recorte para evitar la abrasión de la piel. Ambos lados del flanco dorsal (muslo) se prepararon para cada administración para asegurar que se usara un lado sin irritación de la piel para la administración de la dosis. Quince (15) minutos antes de la aplicación del parche, se limpió la piel con un hisopo con alcohol. Se tuvo especial cuidado para asegurar que el collar de la vía estuviera firmemente sujeto al aplicador antes de la aplicación y que el parche transdérmico estuviera firmemente asentado en la pierna para la administración.

[0139] Días 4, 7, y 10: El material de ensayo fue administrado por la aplicación de un parche transdérmico. La piel se preparó 24 horas antes de cada aplicación de parche transdérmico como se describió anteriormente. Se tuvo especial cuidado para asegurar que el collar de la vía esté firmemente sujeto al aplicador antes de la aplicación y que el parche transdérmico esté firmemente asentado en la pierna para su administración.

[0140] Días 1, 4, 7, y 10: El parche transdérmico se deja en su lugar durante 15 minutos después de la colocación. Se trazó una línea alrededor del sitio de administración para permitir observaciones posteriores a la dosis. Después de retirar el parche, se analizó el parche transdérmico para determinar el contenido residual.

[0141] Los animales fueron observados en cada punto temporal de recogida de sangre de estudio. Cualquier anomalía se registró por excepción y se informó de inmediato. Cada sitio de dosis antes de la dosis, 1 hora y 24 horas después de la dosis se puntuó utilizando el sistema de puntuación Draize. Los pesos corporales de los animales se registraron antes del Día 1.

[0142] Todas las muestras de sangre se recogieron de un vaso periférico. En el día 1, 1,5 ml de sangre completa se recogió antes de la dosis en un tubo de K_3EDTA/aprotinina que contiene 15 µL (de 2,5 mg de solución de

proteína/ml/aprotinina) por ml de sangre completa. En los días 1, 4, 7 y 10, se recogieron 1,5 ml de sangre completa en cada momento (5 minutos, 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 60 minutos y 90 minutos después de la aplicación del parche) en un tubo de K_3EDTA/aprotinina que contiene 15 µl (de 2,5 mg de solución de proteína/mL/aprotinina) por ml de sangre completa. Las muestras de sangre completa se recolectaron dentro del ± 5% del tiempo de recolección programado, registrándose los tiempos de recolección reales. Las muestras se mantuvieron en hielo húmedo hasta su procesamiento.

[0143] Las muestras de sangre completa se procesaron para plasma. La sangre se centrifugó durante 10 ± 2 minutos en una centrífuga refrigerada. Las muestras de plasma se transfirieron a dos alícuotas aproximadamente iguales (alícuota 1 y alícuota 2). Las muestras se congelaron a -70ºC ± 10°C.

A): Farmacocinética de formulaciones de abaloparatida administradas a través de parche transdérmico con microagujas de diferente longitud:

[0144] Como se muestra en la Figura 39, abaloparatida (SEQ ID NO: 1) sin ningún excipiente fue administrado por administración subcutánea y por parches transdérmicos que comprenden diferentes longitudes de microagujas, corta, regular y larga.

B): Farmacocinética de varias formulaciones de abaloparatida administradas a través de parche transdérmico

[0145] Las figuras 40 y 41 muestran Cmax y AUC de la administración de abaloparatida (SEQ ID NO: 1) tras la administración por parches transdérmicos recubiertos con diversas formulaciones de recubrimiento descritas en este documento en comparación con las de abaloparatida administradas por vía subcutánea.

[0146] La Figura 42 muestra el perfil de PK de la liberación subcutánea (SC) de SEQ ID NO: 1 (ABL), y la liberación transdérmica (TD) de SEQ ID NO: 1 (ABL) usando parches preparados por diversas formulaciones transdérmicas para recubrimiento. Diamante relleno: ABL administrado SC; triángulo sin relleno: una formulación de ABL sin excipiente administrado TD; círculo relleno: una formulación de ABL que comprende un TD administrado con PVP; cuadrado relleno: una formulación de ABL que comprende un TD administrado con PLGA; triángulo relleno: formulaciones de ABL que comprenden un TD administrado con PLGA; X: formulaciones de ABL que comprenden un TD administrado con HPβCD; estrella: formulaciones de ABL que comprenden un TD administrado con PLGA; círculo sin relleno: formulaciones de ABL que comprenden un TD administrado con PEG; +: formulaciones de ABL que comprenden un TD administrado con HPβCD; cuadrados sin relleno: formulaciones de ABL que comprenden $ZnCl_2$ administrado TD. La concentración plasmática de ABL en varios momentos después de cada administración se resume en la siguiente tabla.

Ruta de administración	**SC**	**TD**	**TD**	**TD**	**TD**	**TD**	**TD**	**TD**	**TD**	**TD**
Formulación		ABL solo	ABL + PVP C17	ABL + PLGA	ABL + PLGA	ABL + HPbCD *	ABL + PLGA	ABL + PEG 3350	ABL + HPbCD *	ABL + $ZnCl_2$
% formulación o concentración								15%	4,90%	2,60%
Dosis/parche, mcg		145	120	96	88	113	253	188	84	119,0 0
Tiempo (min)	**Concentración plasmática promedio de ABL (pg/mL)**									
0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0
5	1900	3903	143 2	2605	2309	17283	7731	16690	5591	4448
10	880	2422	160 8	1959	2385	18503	7651	16799	6496	10651
20	542	1789	195 3	2250	2648	19764	7290	13830	6260	18404
30	222	698	893	1287	2675	20134	6390	12469	5391	20460
60	120	186	538	465	2539	15212	4634	8846	5082	17271
90	224	68	108	335	1927	13082	5042	7564	4913	14879
Cmax	3341	3800	275 8	3237	3439	22261	8757	17640	7096	22090
Tmáx	7	9	20	9	14	17	13	8	25	26
T1/2	14	15	19	22	57	142	54	63	94	148
AUC	131610	74391	74371	94925	204233	1433788	474246	975961	44458 0	1436678

Referencias

[0147]

1. Augustine et al., "Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs as therapies for osteoporosis," Curr Osteoporos Rep 11:400-406 (2013).
2. Bostrom et al., "Parathyroid hormone-related protein analog RS-66271 is an effective therapy for impaired bone healing in rabbits on corticosteroid therapy," Bone 26:437-442 (2000).
3. Dean et al., "Altered selectivity of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) for distinct conformations of the PTH/PTHrP receptor," Mol Endocrinol 22:156-166 (2008).
4. Dempster et al., "Skeletal histomorphometry in subjects on teriparatide or zoledronic acid therapy (SHOTZ) study: a randomized controlled trial," J Clin Endocrinol Metab 97:2799-2808 (2012).
5. Dhainaut et al., "Cortical hand bone porosity and its association with distal radius fracture in middle aged and elderly women," PLoS One 8:e68405 (2013).
6. Doyle et al., "BA058, a novel human PTHrP analog: reverses ovariectomy-induced bone loss and strength at the lumbar spine in aged cynomolgus monkeys," J Bone Miner Res 28 (Suppl 1) (2013a).
7. Doyle et al., "Long term effect of BA058, a hovel human PTHrP analog, restores bone mass in the aged osteopenic ovariectomized cynomolgus monkey," J Bone Miner Res 28 (Suppl 1) (2013a).
8. Hattersley G, Lesage E, Varela A, Mith SY. BA058, a Novel Human PTHrP Analog, Restores Bone Density and Increases Bone Strength At the Spine and Femur in Osteopenic Rats. Endocr Rev. 2013;34 (resumen).
9. Horwitz et al., "Safety and tolerability of subcutaneous PTHrP(1-36) in healthy human volunteers: a dose escalation study," Osteoporos Int 17:225-230 (2006).
10. Horwitz et al., "Parathyroid hormone-related protein for the treatment of postmenopausal osteoporosis: defining the maximal tolerable dose," J Clin Endocrinol Metab 95:1279-1287 (2010).
11. Kronenberg, "PTHrP and skeletal development," Ann N Y Acad Sci 1068:1-13 (2006).
12. Leder et al., "Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial," J Clin Endocrinol Metab 99:1694-1700 (2014).
13. Ma et al., "Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate in the periosteum of iliac crest biopsies in postmenopausal women with osteoporosis," Bone 48:972-978 (2011).
14. MacLean et al., "Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis," Ann Intern Med 148:197-213 (2008).
15. Neer et al., "Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis," N Engl J Med 344:1434-1441 (2001)
16. Obaidi et al., "Pharmacokinetics and Pharmacokinetics and pharmacodynamic of subcutaneously (SC) administered doses of BA058, a bone mass density restoring agent in healthy postmenopausal women," AAPS Abstract W5385 (2010)
17. Oei et al., "High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study," Diabetes Care 36:1619-1628 (2013).
18. Okazaki et al., "Prolonged signaling at the parathyroid hormone receptor by peptide ligands targeted to a specific receptor conformation," Proc Natl Acad Sci EE. UU. 105:16525-16530 (2008)
19. Pioszak et al., "Structural basis for parathyroid hormone-related protein binding to the parathyroid hormone receptor and design of conformation-selective peptides," J Biol Chem 284:28382-28391 (2009).
20. Recker et al., "Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with usteoporosis," J Bone Miner Res 24:1358-1368 (2009).

Tabla 1. Modelado de datos TD-A32 para bioequivalencia para el tratamiento con abaloparatida-SC (SC)

	SC	**TD A32**		**SC**	**TD A32**		**SC**	**TD A32**		**SC**	**TD A32**		**SC**	**TD A32**
Dosis (µg)		**79**			**118,5**			**146,95**			**158**			**177,75**
n	34	16		34	34		34	34		34	34		34	34
Cmax (pg/ml)	6342	3381		6342	5072		6342	6289		6342	6763		6342	7608
Cmax SD	3171	1690,5		3171	2536,0		3171	3144,5		3171	3381,5		3171	3804,0
Cmax SC/TD A32		**1,876**			**1,250**			**1,008**			**0,938**			**0,834**
Cmax 90% IC	**145%**	**259%**		**107%**	**147%**		**86%**	**118%**		**80%**	**110%**		**71%**	**98%**
AUC	375862	172271		375862	258407		375862	320425		375862	344542		375862	387611

(Continuación)

	SC	**TD A32**		**SC**	**TD A32**		**SC**	**TD A32**		**SC**	**TD A32**		**SC**	**TD A32**
AUC SD	187 931	8613 5,5		187 931	1292 03,5		187 931	1602 12,5		187 931	1722 71		187 931	1938 05,5
AUC SC/TD A32	**2,18 2**	**1,455**		**1,173**	**1,09 1**		**0,970**							
AUC 90% IC	**164%**	**318%**		**123%**	**173%**		**100%**	**138%**		**93%**	**128%**		**83%**	**113 %**

Tabla 2. Resultados farmacocinéticos de abaloparatida 100 µg TD, abaloparatida 150 µg TD, abaloparatida 200 µg TD, abaloparatida 80 µg SC e Histórico 150 µg TD: el lugar de administración es el abdomen

TRT		T1/2 (h)	Tlag (h)	Tmax (h)	Cmax (pg/ml)	Cmax/D (pg/mL/m g)	AUClast (h*pg/mL)	AUCINF (h*pg/mL)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
ABALOPARAT IDE80 ug SC	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	Media	0,92	0,00926	0,526	566	7,07	793	919	131	102
	Min	0,657	0	0,167	300	3,75	421	464	77,3	51,7
	Mediana	0,875	0	0,5	608	7,6	654	791	132	101
	Max	1,25	0,0833	1	768	9,6	1304	1549	207	172
	CV%	19,7	300	56	28,6	28,6	39,2	42,1	37	40,5
	Media geográfica	0,905		0,457	542	6,78	741	849	123	94,2
	CV% Media geográfica	19,9		62	33	33	40,7	44,1	39,8	44,1
ABALOPARAT IDE 100 ug TD	N	4	8	8	8	8	8	4	4	4
	Media	1,34	0,0104	0,252	354	3,54	414	545	380	195
	Min	0,913	0	0,167	148	1,48	150	399	221	135
	Mediana	1,45	0	0,167	364	3,64	406	519	371	197
	Max	1,54	0,0833	0,5	554	5,54	736	743	556	250
	CV%	21,8	283	50,7	35,9	35,9	49,4	28,8	39,7	27,3
	Media geográfica	1,31		0,229	330	3,3	363	529	357	189
	CV% Media geográfica	24,9		47,7	44,4	44,4	64,1	29	43,3	29
ABALOPARATIDA 150 ug TD	N	7	8	8	8	8	8	7	7	7
	Media	1,29	0	0,292	387	2,58	487	445	694	370
	Min	1,09	0	0,167	202	1,35	235	280	345	219
	Mediana	1,3	0	0,333	427	2,85	389	412	626	364
	Max	1,57	0	0,5	530	3,53	1250	683	1030	535
	CV%	14,9		40,4	30,1	30,1	68,2	33,3	36,3	31,6
	Media geográfica	1,28		0,27	368	2,45	420	424	653	353
	CV% Media geográfica	15		44,3	36,5	36,5	58,4	33,8	39,7	33,8

(Continuación)

TRT		T1/2 (h)	Tlag (h)	Tmax (h)	Cmax (pg/ml)	Cmax/D (pg/mL/m g)	AUClast (h*pg/mL)	AUCINF (h*pg/mL)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
ABALOPARAT IDE200 ug TD	N	8	9	9	9	9	9	8	8	8
	Media	1,26	0	0,281	435	2,17	494	635	676	373
	Min	0,904	0	0,167	234	1,17	160	271	272	191
	Mediana	1,17	0	0,2	394	1,97	459	611	702	327
	Max	1,94	0	0,5	752	3,76	914	1045	1280	737
	CV%	25,9		50,3	41	41	50,5	40,8	49	47,9
	Media geográfica	1,22		0,253	405	2,02	434	586	602	341
	CV% Media geográfica	24,2		50,7	41,5	41,5	61,1	46,8	57,1	46,8
Histórico 150 µg TD	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Media	0,676	0	0,135	536	3,57	225	262	549	698
	Min	0,185	0	0,0833	238	1,59	62,8	75,3	251	389
	Mediana	0,61	0	0,125	504	3,36	236	293	534	512
	Max	1,81	0	0,208	860	5,73	368	386	1090	1990
	CV%	63,2		35	31,8	31,8	35,8	35,4	39,9	63
	Media geográfica	0,572		0,128	509	3,39	208	242	513	621
	CV% Media geográfica	67		37,1	35,4	35,4	48,2	48,4	40,1	48,4

Tabla 3. Comparaciones de abaloparatida 100 µg TD, abaloparatida 150 µg TD, abaloparatida 200 µg TD, abaloparatida 80 µg SC e histórico 150 µg TD a UnoPen 80 µg SC, respectivamente - El lugar de administración es el abdomen

Prueba	Dependiente	Media geométrica Ref	Prueba de media geométrica	% Proporción	90% IC	
ABALOPARATIDA 80 ug SC	AUCinf	913	849	92,9	71	122
	AUClast	861	741	86,1	63,3	117
	CL/F	87,6	94,2	108	82,1	141
	Cmax	602	542	90	72,1	112
	Cmax/D	7,53	6,78	90	72,1	112
	T1/2	1,01	0,905	89,9	71,1	114
ABALOPARATIDA 100 ug TD	AUCinf	913	529	57,9	39,7	84,4
	AUClast	861	363	42,1	30,5	58,1
	CL/F	87,6	189	216	148	315
	Cmax	602	330	54,8	43,5	69,1
	Cmax/D	7,53	3,3	43,8	34,8	55,3
	T1/2	1,01	1,31	130	93,7	181
ABALOPARATIDA 150 ug TD	AUCinf	913	424	46,5	34,5	62,6
	AUClast	861	420	48,7	35,3	67,2
	CL/F	87,6	353	404	300	544
	Cmax	602	368	61,1	48,5	77,1
	Cmax/D	7,53	2,45	32,6	25,8	41,1
	T1/2	1,01	1,28	127	98,3	165
ARAIOPARATIDA200 Histórico 150 µg TD	AUCinf	913	586	64,2	48,4	85,1
	AUClast	861	434	50,4	37,1	68,6
	CL/F	87,6	341	390	294	517
	Cmax	602	405	67,2	53,8	83,9
	Cmax/D	7,53	2,02	26,9	21,5	33,6
	T1/2	1,01	1,22	122	95,1	156
Histórico 150 µg TD	AUCinf	913	242	26,5	20,8	33,7
	AUClast	861	208	24,1	18,3	31,8
	CL/F	87,6	621	709	556	904
	Cmax	602	509	84,6	69,3	103
	Cmax/D	7,53	3,39	45,1	36,9	55,1
	T1/2	1,01	0,572	56,9	46,1	70,4

Tabla 4. Comparaciones de Abaloparatida 100 µg TD, Abaloparatida 150 µg TD, Abaloparatida 200 µg TD, Abaloparatida 80 µg SC con Histórico 150 µg TD, respectivamente: el lugar de administración es el abdomen

Prueba	Dependiente	Media geométrica Ref	Prueba de media geométrica	% Proporción	90% IC	
ABALOPARATIDA 80 ug SC	AUCinf	242	849	351	257	479
	AUClast	208	741	357	251	508
	CL/F	621	94,2	15,2	11,1	20,7
	Cmax	509	542	106	82,5	137
	Cmax/D	3,39	6,78	200	155	258
	T1/2	0,572	0,905	158	121	207
ABALOPARATIDA 100 ug TD	AUCinf	242	529	219	146	329
	AUClast	208	363	175	121	252
	CL/F	621	189	30,5	20,3	45,8
	Cmax	509	330	64,8	49,8	84,4
	Cmax/D	3,39	3,3	97,2	74,6	127
	T1/2	0,572	1,31	229	160	326

(Continuación)

Prueba	Dependiente	Media geométrica Ref	Prueba de media geométrica	% Proporción	90% IC	
ABALOPARATIDA 80 ug SC	AUCinf	242	849	351	257	479
	AUClast	208	741	357	251	508
	CL/F	621	94,2	15,2	11,1	20,7
	Cmax	509	542	106	82,5	137
	Cmax/D	3,39	6,78	200	155	258
	T1/2	0,572	0,905	158	121	207
ABALOPARATIDA 100 ug TD	AUCinf	242	529	219	146	329
	AUClast	208	363	175	121	252
	CL/F	621	189	30,5	20,3	45,8
	Cmax	509	330	64,8	49,8	84,4
	Cmax/D	3,39	3,3	97,2	74,6	127
	T1/2	0,572	1,31	229	160	326
ABALOPARATIDA 150 ug TD	AUCinf	242	424	176	126	245
	AUClast	208	420	202	140	292
	CL/F	621	353	57	40,7	79,6
	Cmax	509	368	72,3	55,5	94,1
	Cmax/D	3,39	2,45	72,3	55,5	94,1
	T1/2	0,572	1,28	224	167	300
ABALOPARATIDA 200 ug TD	AUCinf	242	586	242	176	334
	AUClast	208	434	209	147	298
	CL/F	621	341	55	39,9	75,9
	Cmax	509	405	79,5	61,6	103
	Cmax/D	3,39	2,02	59,6	46,2	76,9
	T1/2	0,572	1,22	214	161	283

Tabla 5. Diseño para un estudio de fase 2 de administración transdérmica de abaloparatida utilizando un parche transdérmico preparado con una formulación de abaloparatida de primera generación (PBS)

Tratamiento	Dosis diaria	Numero de Pacientes
ABL-TD	50 µg	50
ABL-TD	100 µg	50
ABL-TD	150 µg	50
ABL-SC	80 µg	50
Placebo	-	50
	Total	**250**

Tabla 6. Mejora de C_{max} , AUC y DMO para un estudio de fase 2 de administración transdérmica de abaloparatida utilizando un parche transdérmico preparado con una formulación de abaloparatida de primera generación (tampón PBS)

Método de administración - Dosis	C_{max} (pg/mL)	AUC (pg/ml.h)	Columna lumbar DMO a 6 meses (% cambio de línea base (n=231))
TD-50 mcg	275	4,499	1,87
TD-100 mcg	468	7,953	2,33
TD-150 mcg	656	13,557	2,95
SC-80 mcg	592	49,270	5,8

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de preparación adecuada para el recubrimiento de un parche transdérmico en donde dicha formulación de preparación comprende abaloparatida y un excipiente que comprende $ZnCl_2$.

2. Un parche transdérmico que comprende una pluralidad de microproyecciones en donde al menos una microproyección de la matriz está cubierta al menos en parte por un revestimiento, comprendiendo dicho revestimiento abaloparatida y un excipiente que comprende $ZnCl_2$.

3. El parche transdérmico de la reivindicación 2, en donde las microproyecciones son microagujas.

4. La formulación de preparación según la reivindicación 1 o el parche transdérmico según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en donde:

(i) la relación molar de dicho excipiente a abaloparatida es de 0,1 a 2,0;
(ii) la relación molar de dicho excipiente a abaloparatida es de 0,2 a 1,5; y/o
(iii) la relación molar de dicho excipiente a abaloparatida es de 0,25 a 1,0.

5. El parche transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde dicha abaloparatida está presente en dicha matriz en una cantidad entre 90-110 µg, 140-160 µg, 185-220 µg, 225-275 µg o aproximadamente 100 µg, aproximadamente 150 µg, aproximadamente 200 µg o aproximadamente 250 µg.

6. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-5 para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en osteoporosis, osteopenia, osteoartritis y fractura ósea en un sujeto.

7. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-5 para su uso en la prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales, clínicas y osteoporóticas mayores.

8. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-5 para su uso para mejorar la densidad mineral ósea (DMO), mejorar la puntuación del hueso trabecular (TBS) y/o reducir las fracturas óseas en un sujeto.

9. El parche transdérmico para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde:

(i) dicho parche comprende entre 300-750 microproyecciones;
(ii) dicha administración comprende la aplicación de una fuerza al parche transdérmico suficiente para impulsar una o más de las microproyecciones a través del estrato córneo del paciente; y/o
(iii) el sitio de administración es el abdomen o el muslo.

Figura 1A

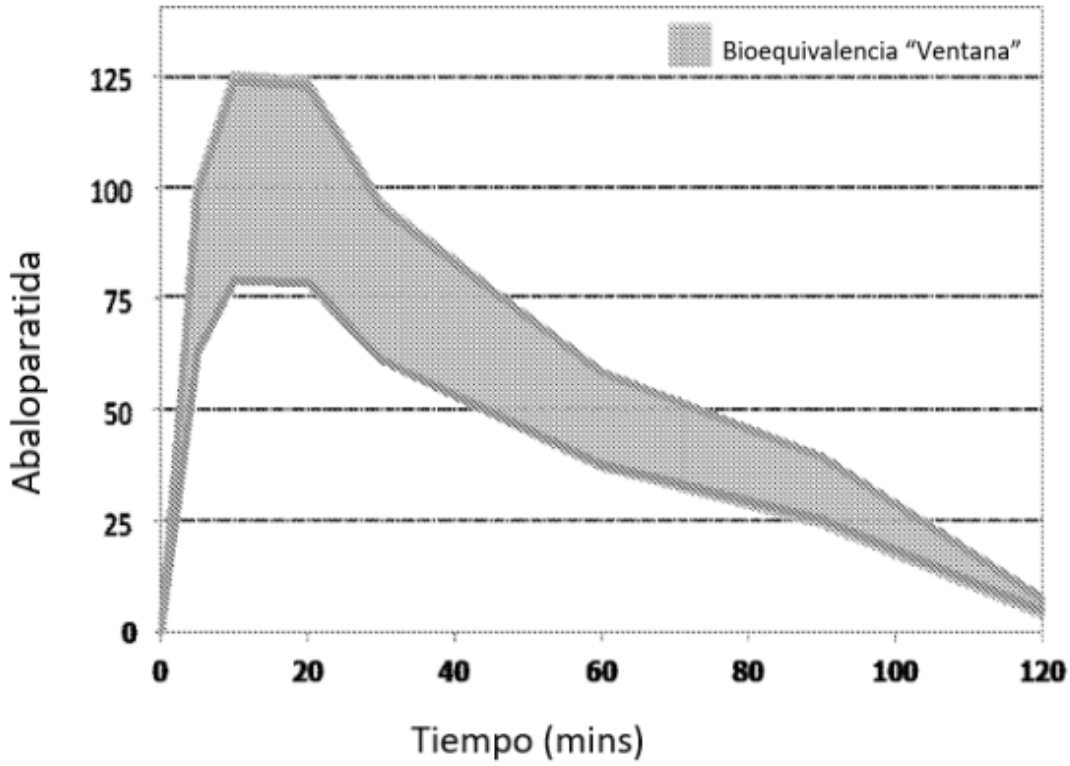


Figura 1B

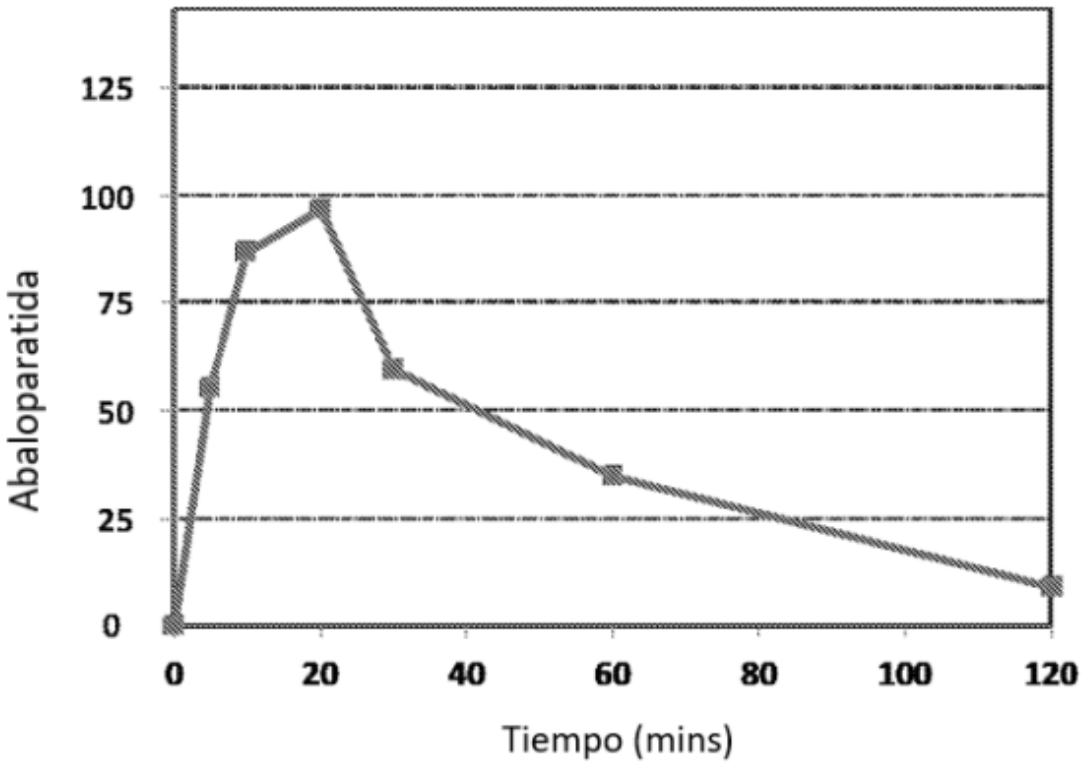


Figura 1C

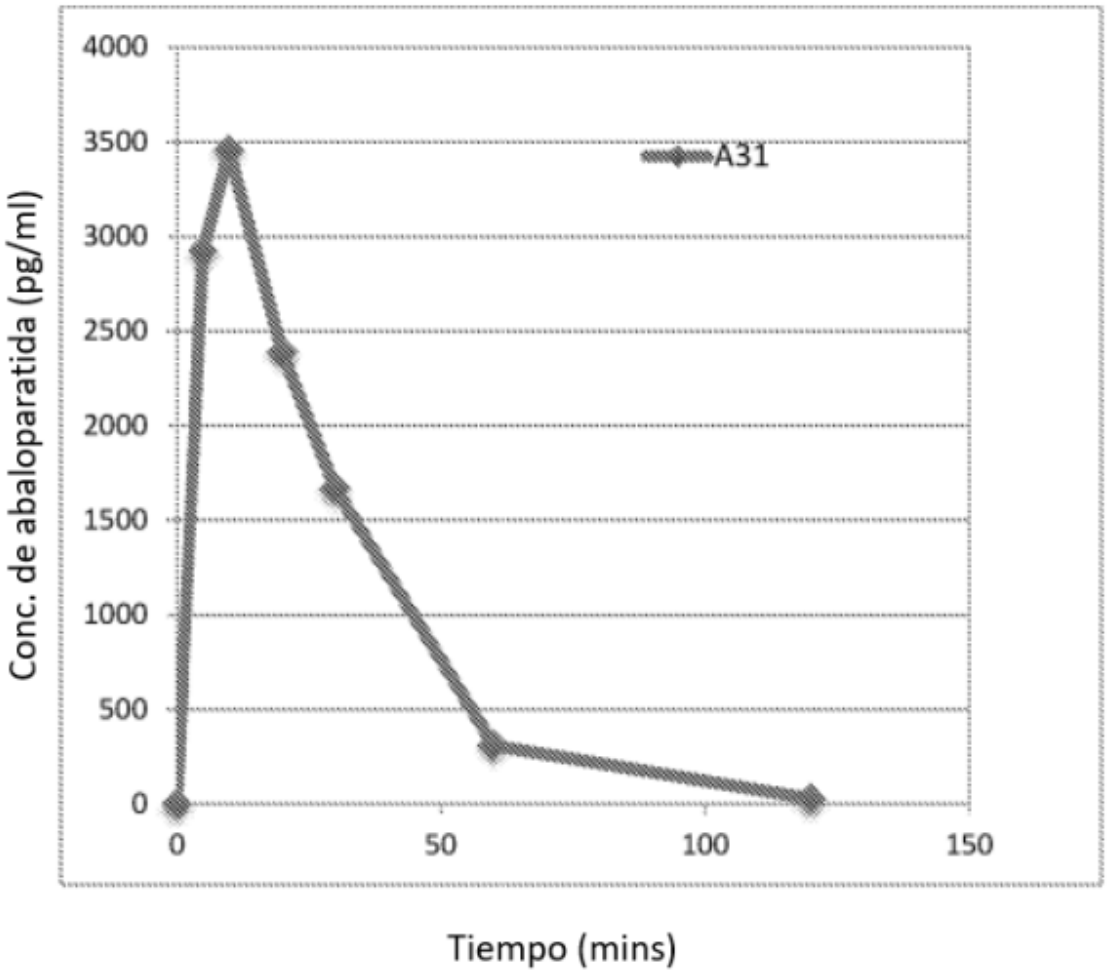

4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
50
100
150
A31
Conc. de abaloparatida (pg/ml)
Tiempo (mins)

Figura 2

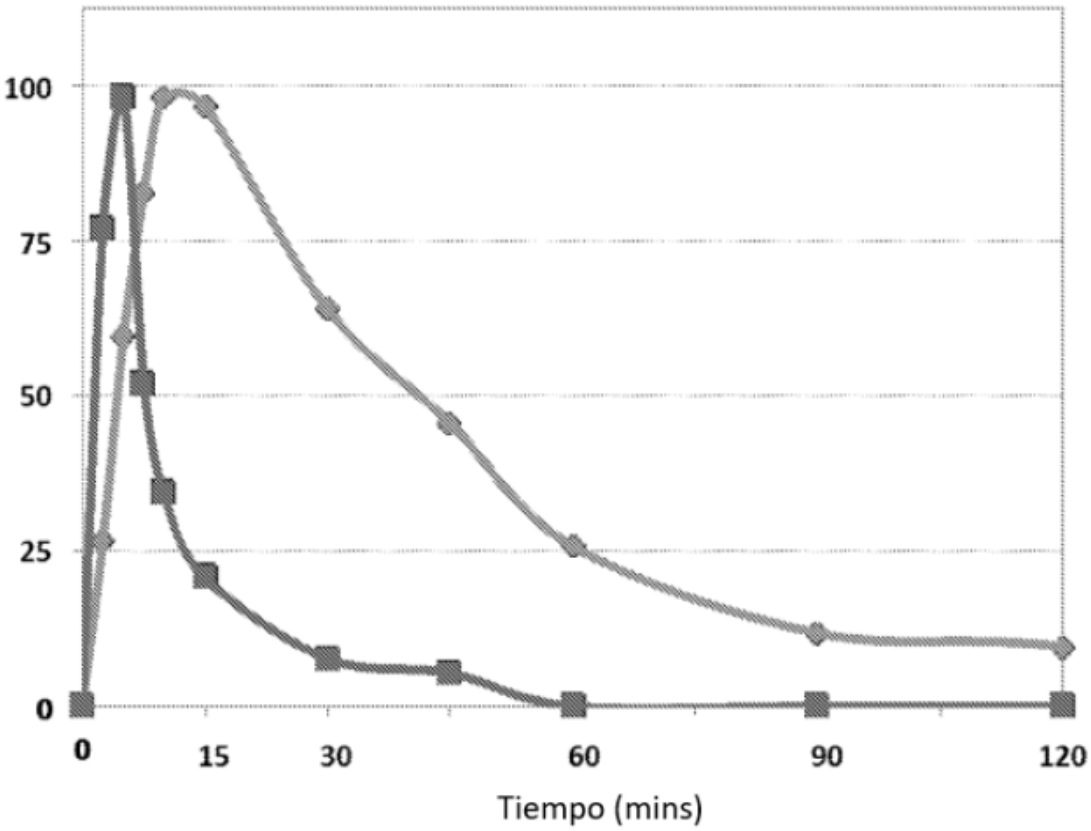


Figura 3

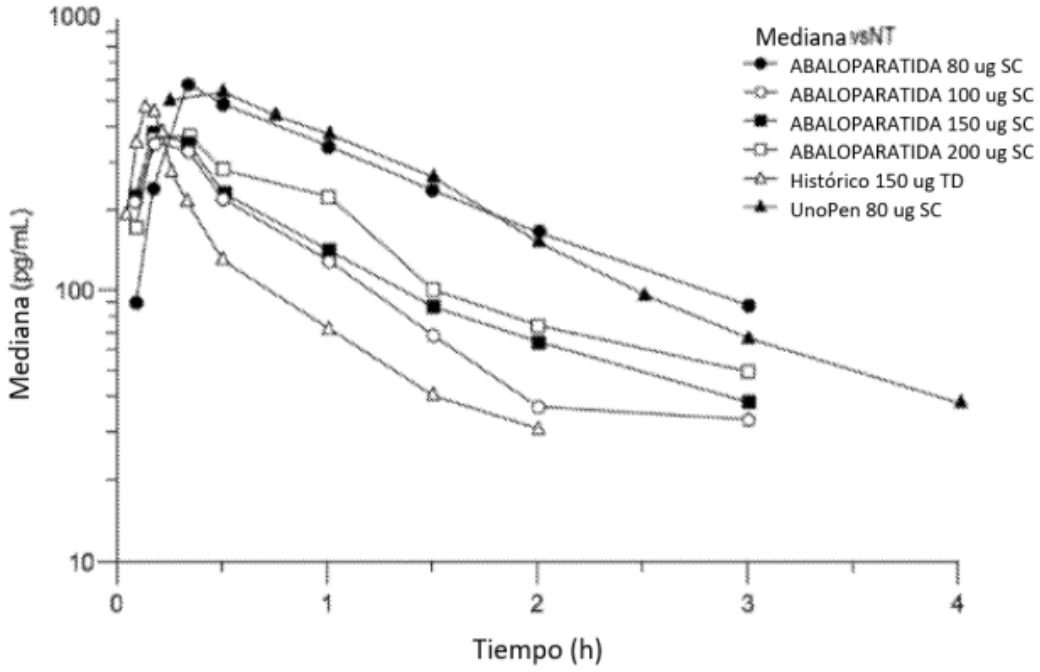

Mediana vsNT
ABALOPARATIDA 80 ug SC
ABALOPARATIDA 100 ug SC
ABALOPARATIDA 150 ug SC
ABALOPARATIDA 200 ug SC
Histórico 150 ug TD
UnoPen 80 ug SC
Mediana (pg/mL)
1000
100
10
0
1
2
3
4
Tiempo (h)

Figura 4

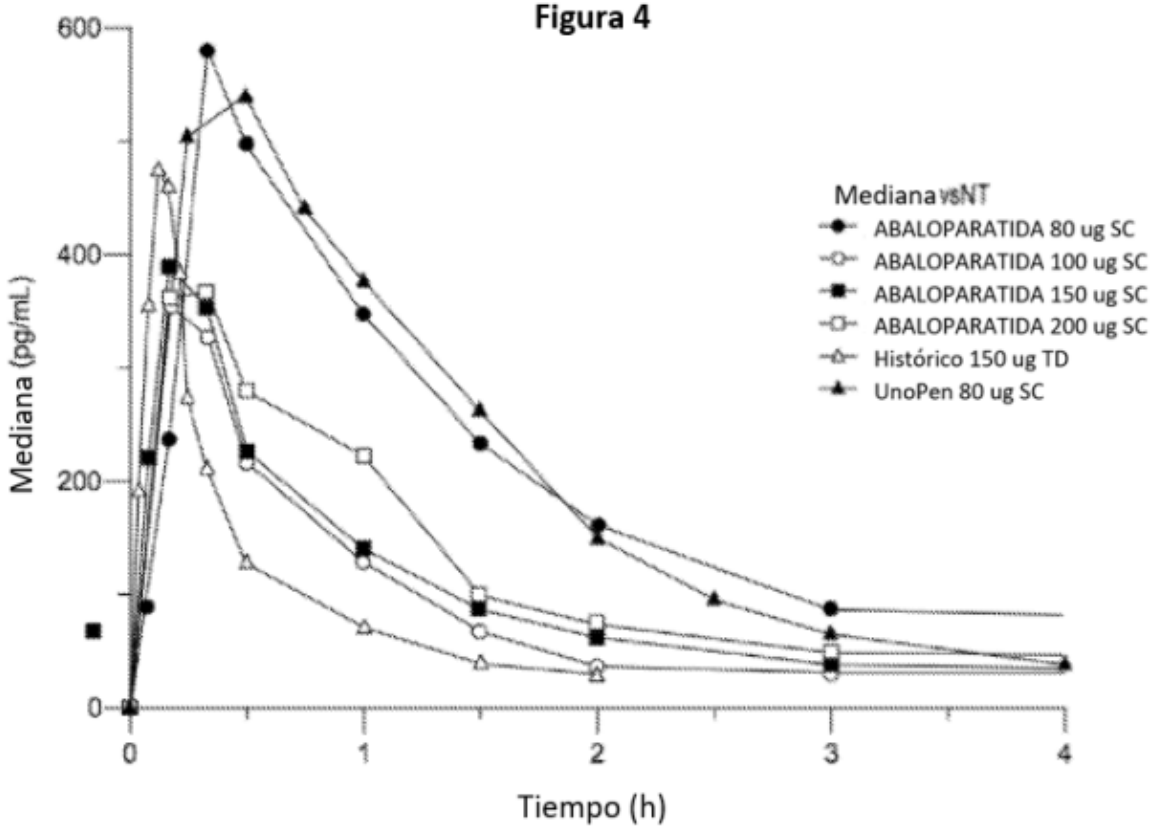


Figura 5

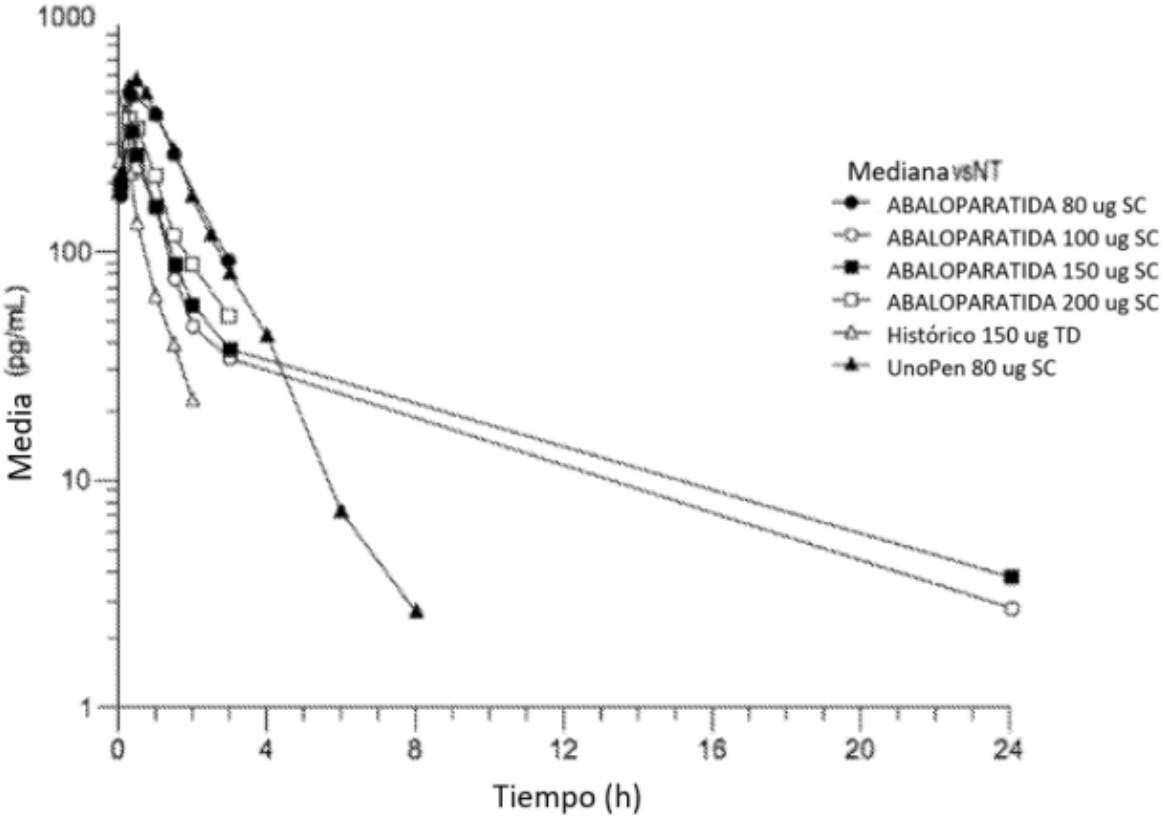


Figura 6

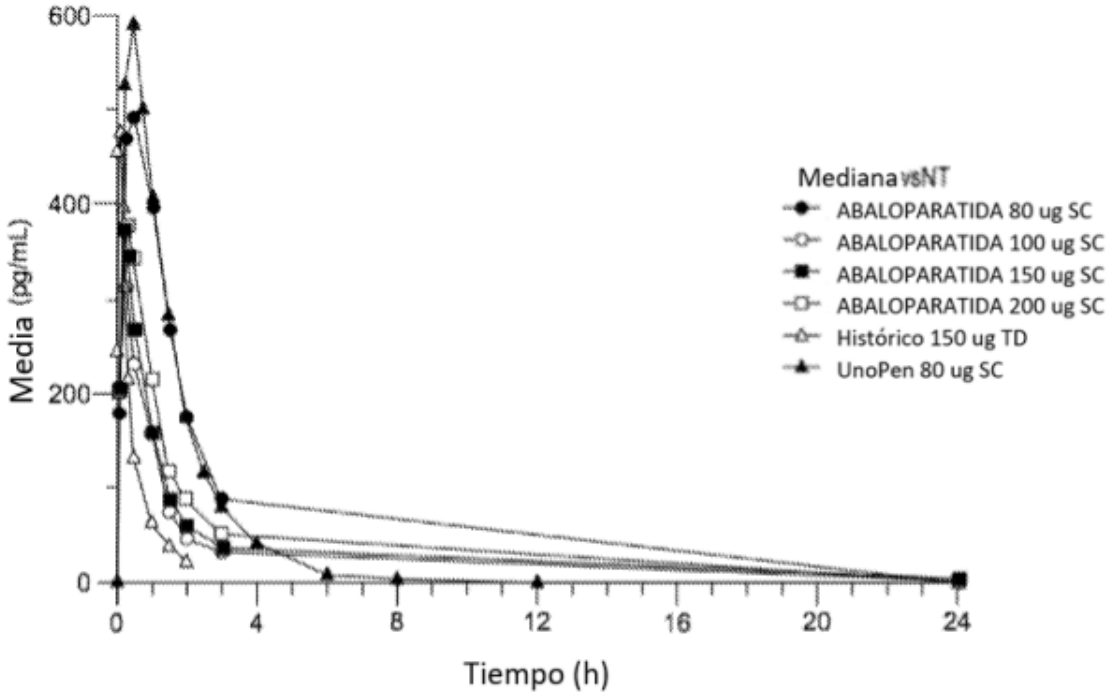


Figura 7

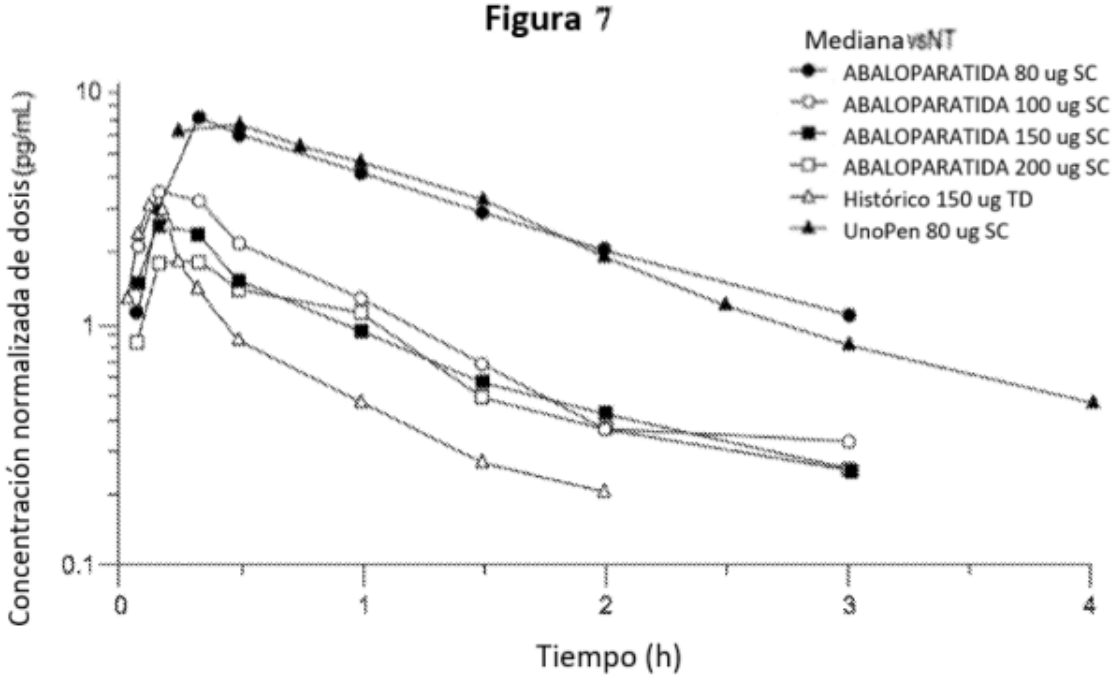


Figura 8

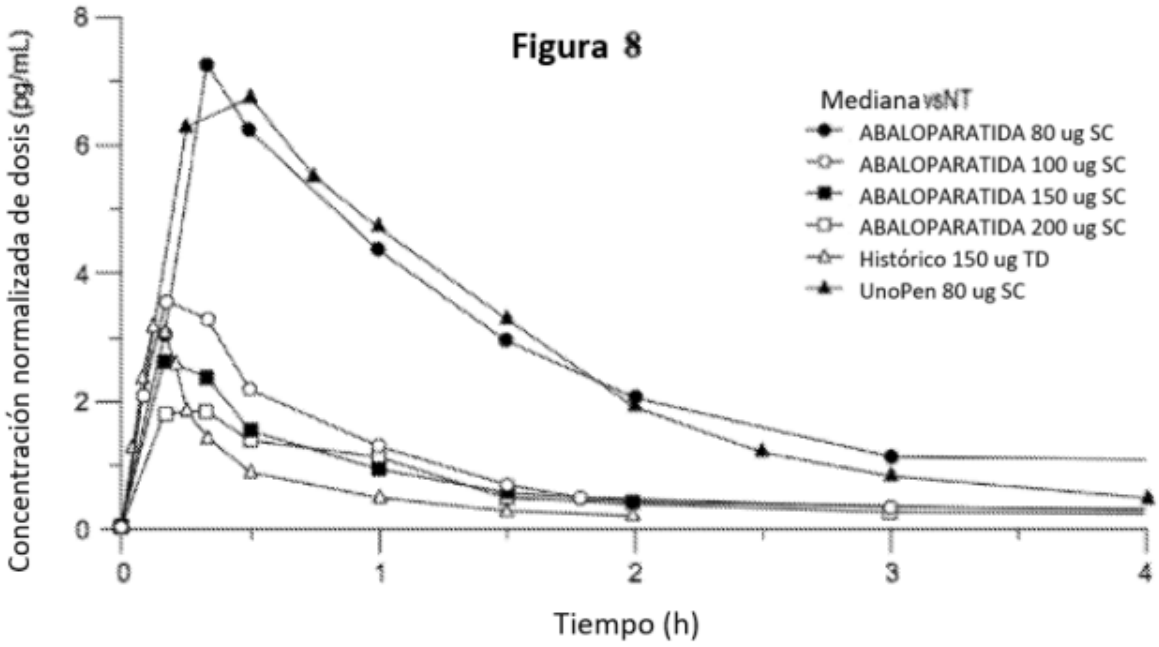


Figura 9

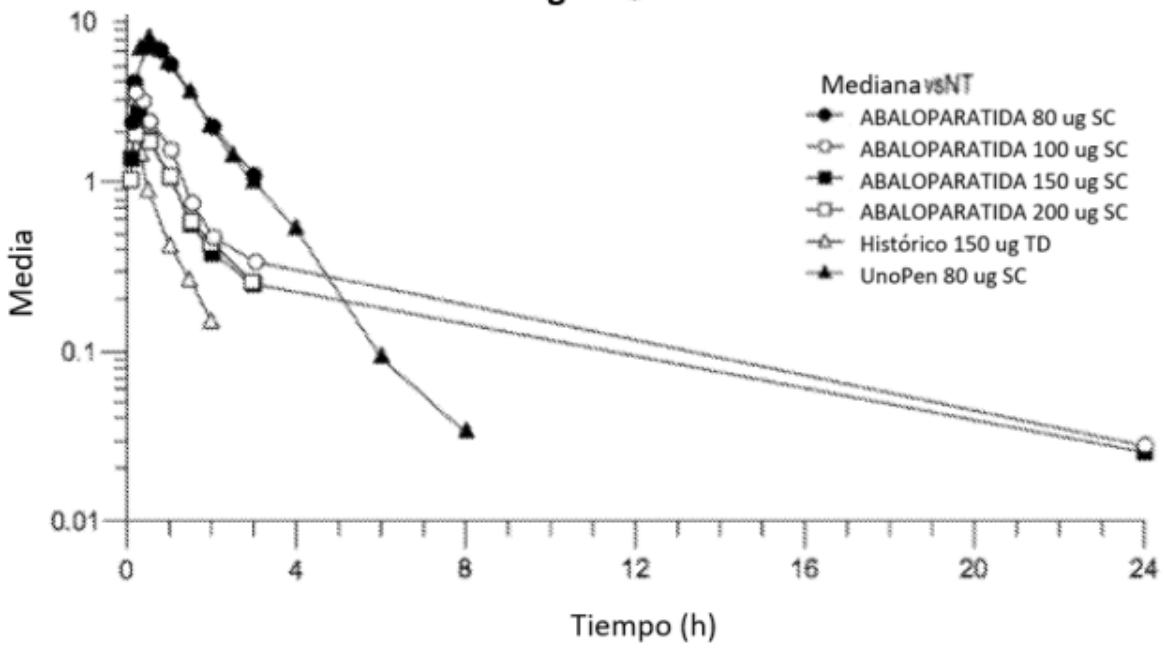


Figura 10

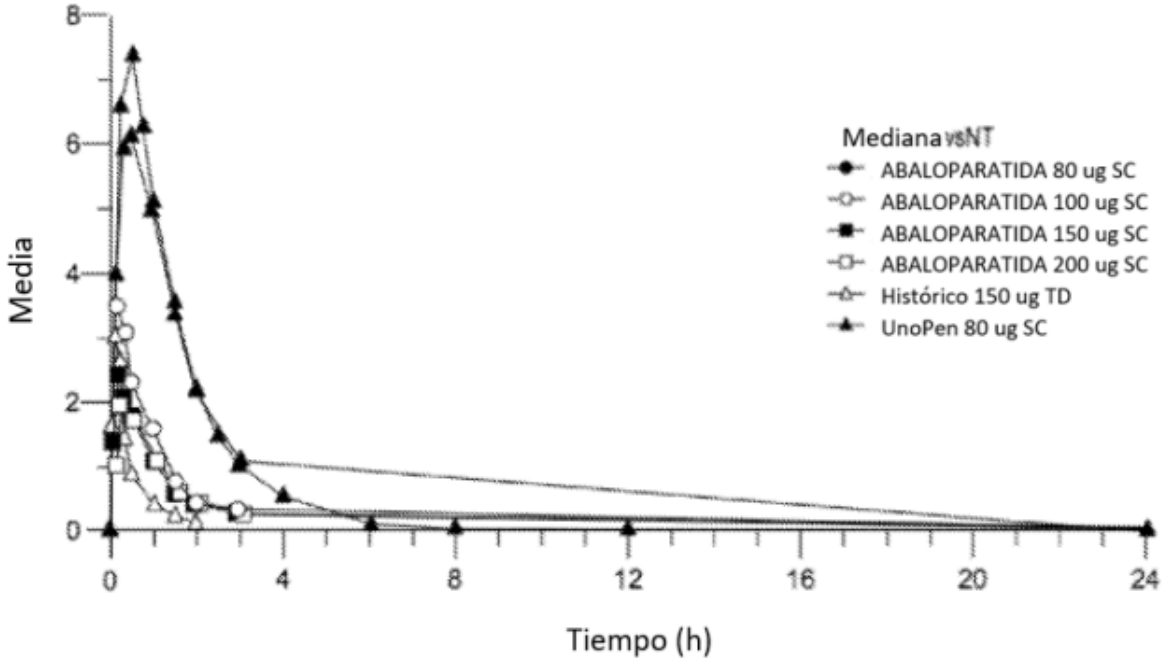

Mediana vsNT
ABALOPARATIDA 80 ug SC
ABALOPARATIDA 100 ug SC
ABALOPARATIDA 150 ug SC
ABALOPARATIDA 200 ug SC
Histórico 150 ug TD
UnoPen 80 ug SC
Media
Tiempo (h)
0
2
4
6
8
0
4
8
12
16
20
24

Figura 11

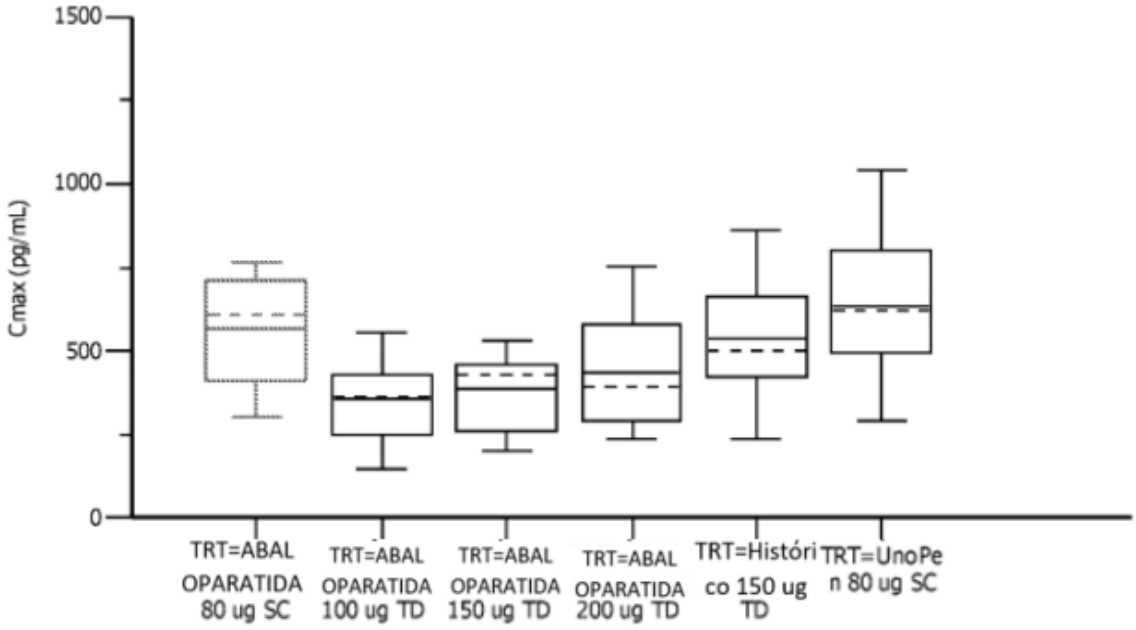

1500
1000
500
0
Cmax (pg/mL)
TRT=ABAL OPARATIDA 80 ug SC
TRT=ABAL OPARATIDA 100 ug TD
TRT=ABAL OPARATIDA 150 ug TD
TRT=ABAL OPARATIDA 200 ug TD
TRT=Histórico 150 ug TD
TRT=UnoPen 80 ug SC

Figura 12

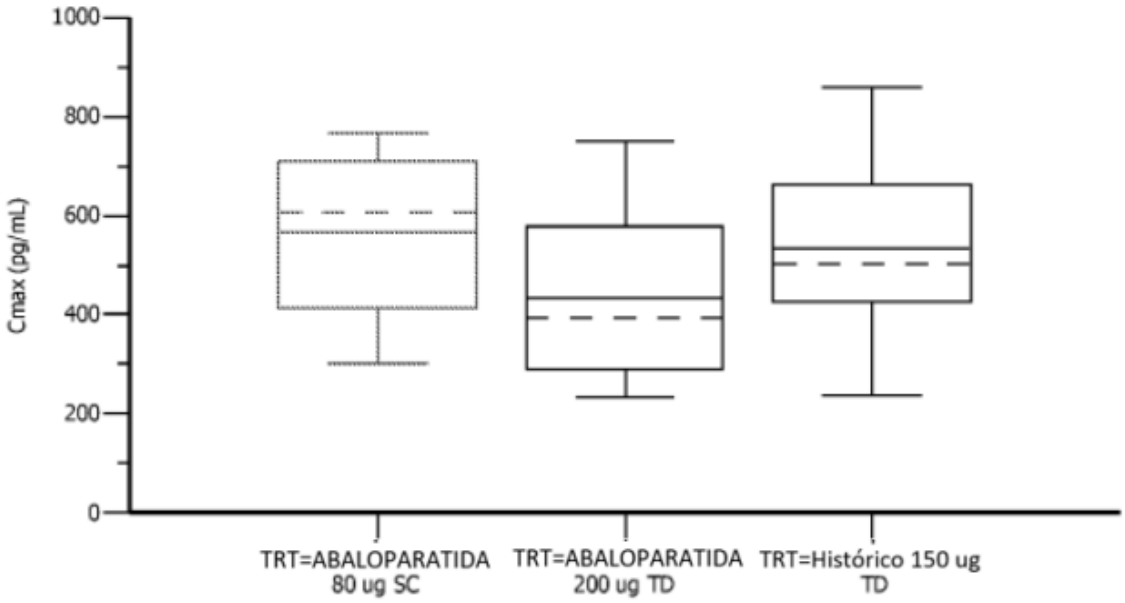

1000
800
600
400
200
0
Cmax (pg/mL)
TRT=ABALOPARATIDA 80 ug SC
TRT=ABALOPARATIDA 200 ug TD
TRT=Histórico 150 ug TD

Figura 13

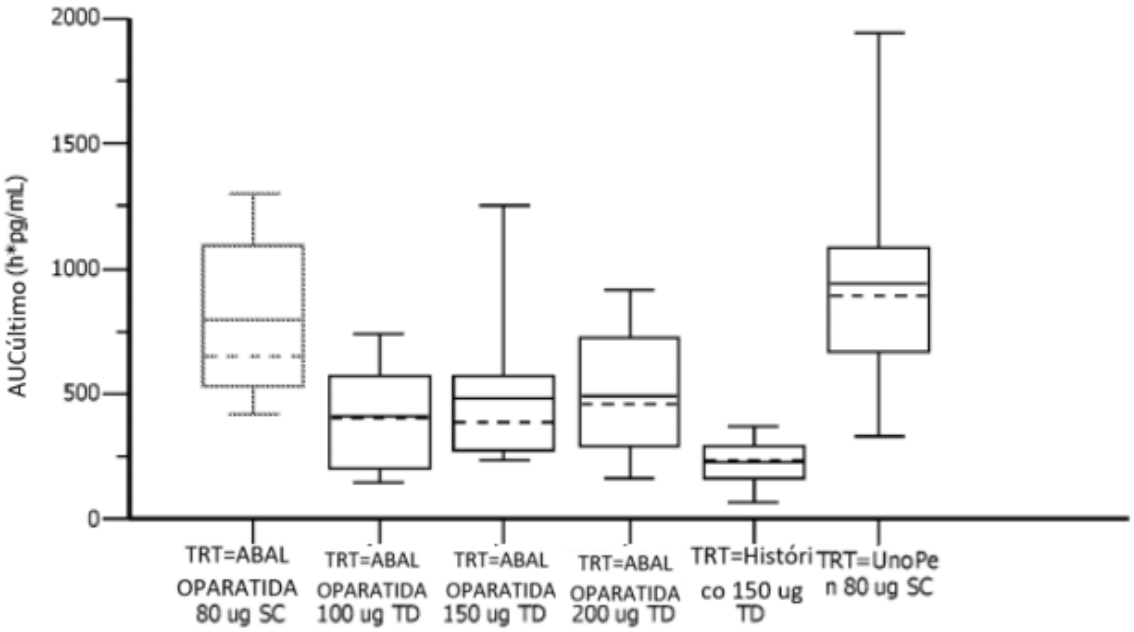

2000
1500
1000
500
0
AUCúltimo (h*pg/mL)
TRT=ABAL OPARATIDA 80 ug SC
TRT=ABAL OPARATIDA 100 ug TD
TRT=ABAL OPARATIDA 150 ug TD
TRT=ABAL OPARATIDA 200 ug TD
TRT=Histórico 150 ug TD
TRT=UnoPen 80 ug SC

Figura 14

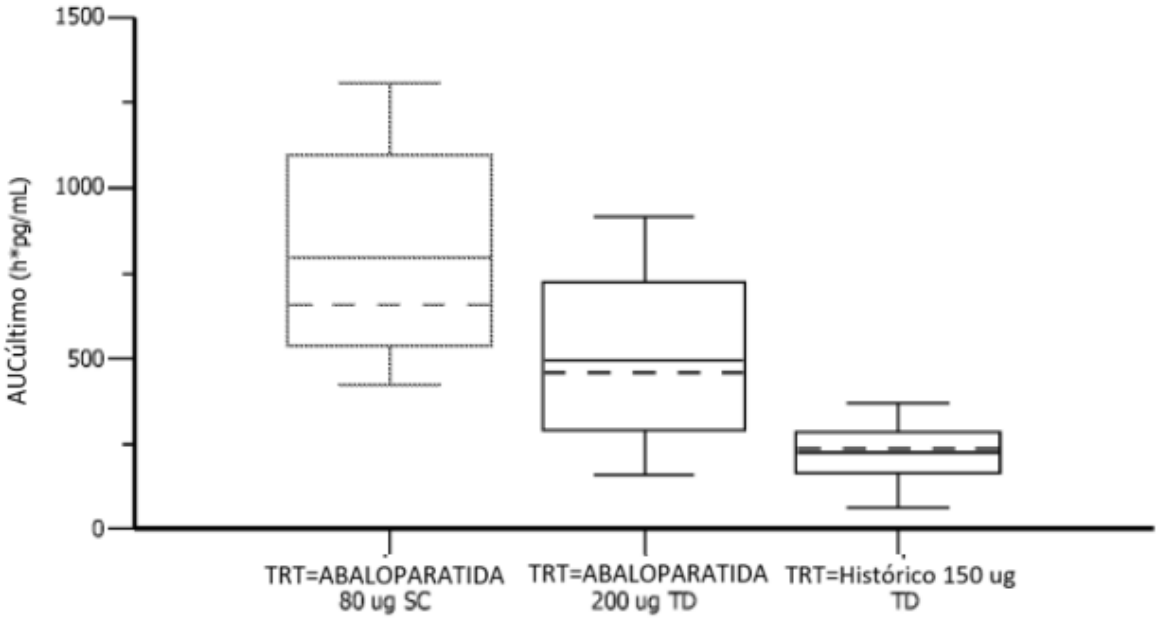

1500
1000
500
0
AUCúltimo (h*pg/mL)
TRT=ABALOPARATIDA 80 ug SC
TRT=ABALOPARATIDA 200 ug TD
TRT=Histórico 150 ug TD

Figura 15

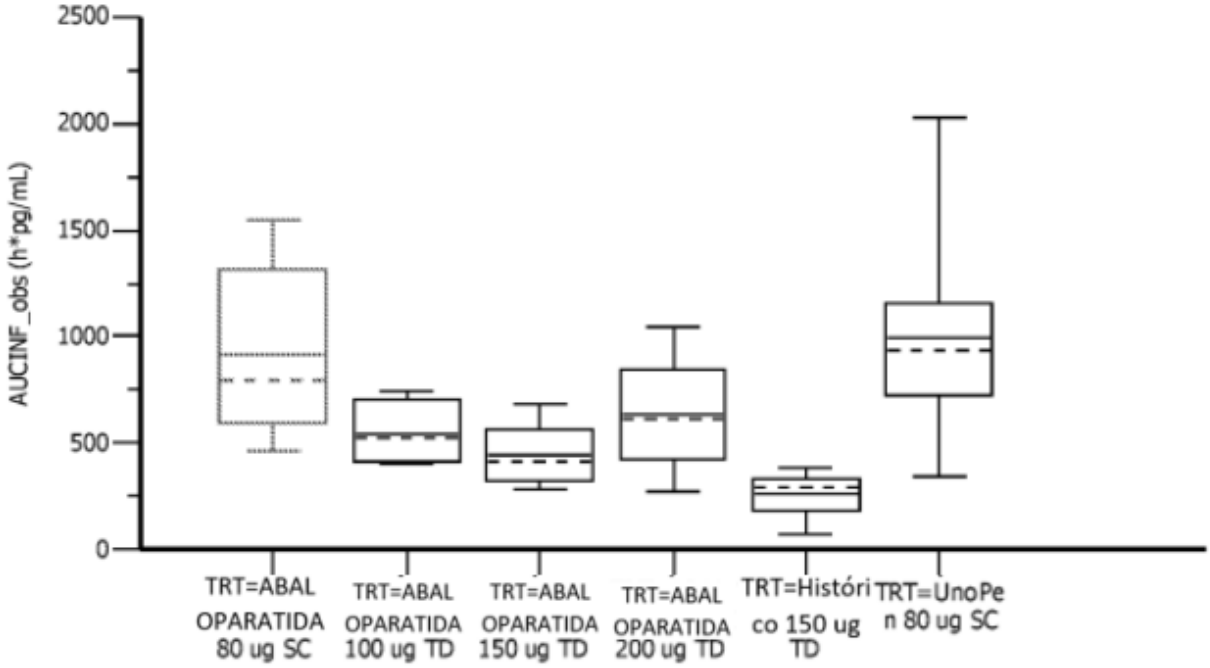

2500
2000
1500
1000
500
0
AUCINF_obs (h*pg/mL)
TRT=ABAL OPARATIDA 80 ug SC
TRT=ABAL OPARATIDA 100 ug TD
TRT=ABAL OPARATIDA 150 ug TD
TRT=ABAL OPARATIDA 200 ug TD
TRT=Histórico 150 ug TD
TRT=UnoPen 80 ug SC

Figura 16

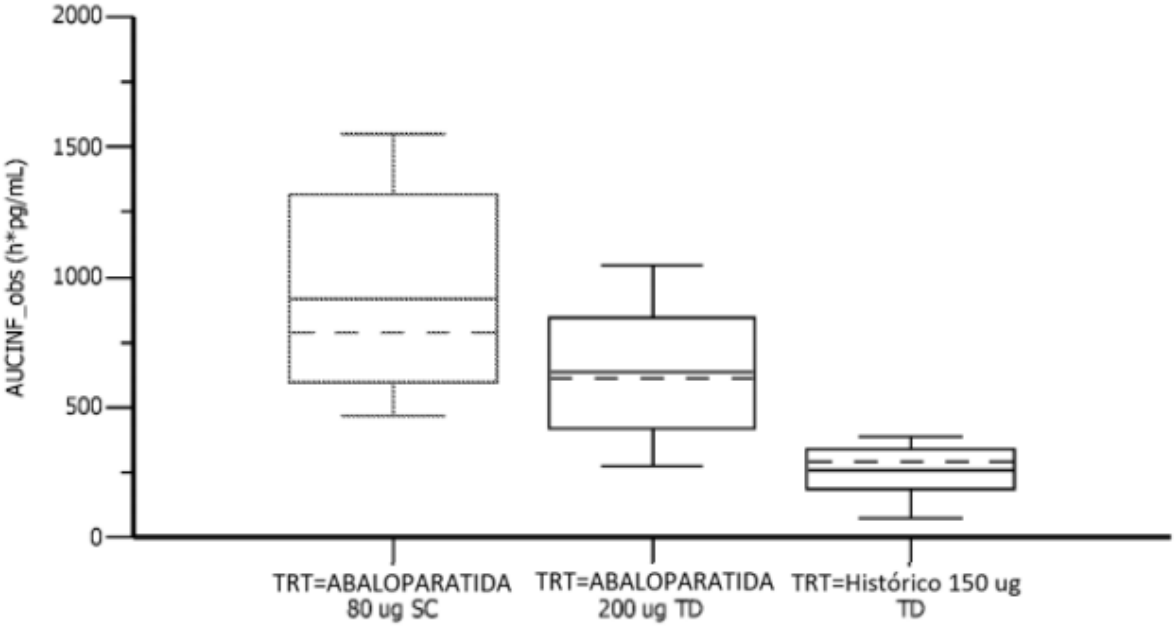

2000
1500
1000
500
0
AUCINF_obs (h*pg/mL)
TRT=ABALOPARATIDA 80 ug SC
TRT=ABALOPARATIDA 200 ug TD
TRT=Histórico 150 ug TD

Figura 17

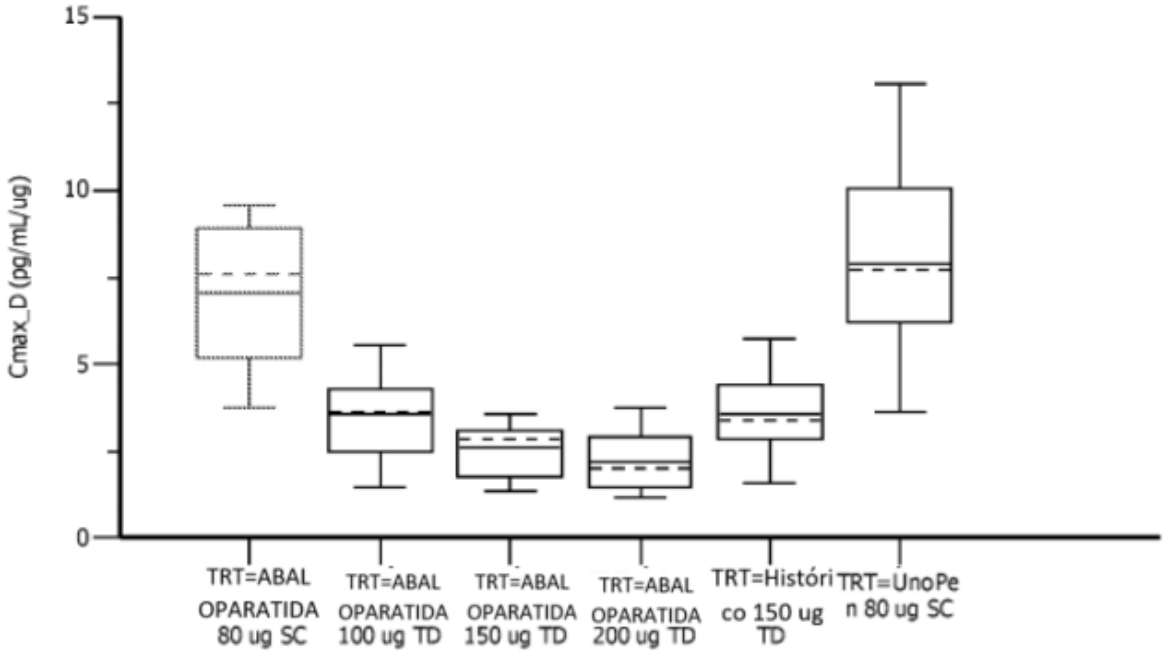

15
10
5
0
Cmax_D (pg/mL/ug)
TRT=ABAL OPARATIDA 80 ug SC
TRT=ABAL OPARATIDA 100 ug TD
TRT=ABAL OPARATIDA 150 ug TD
TRT=ABAL OPARATIDA 200 ug TD
TRT=Histórico 150 ug TD
TRT=UnoPen 80 ug SC

Figura 18

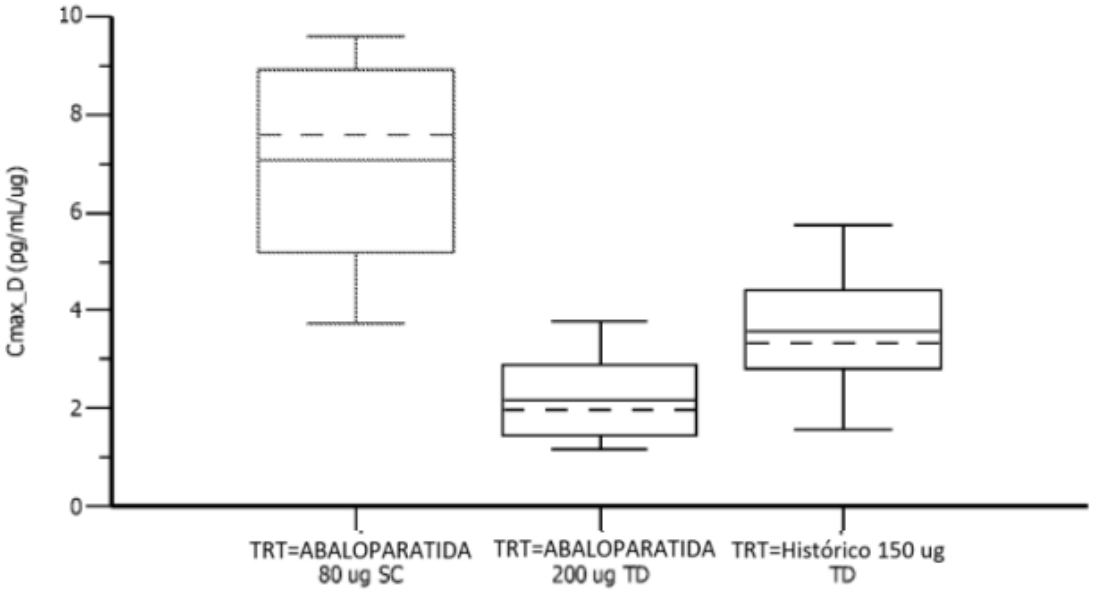

Cmax_D (pg/mL/ug)
10
8
6
4
2
0
TRT=ABALOPARATIDA 80 ug SC
TRT=ABALOPARATIDA 200 ug TD
TRT=Histórico 150 ug TD

Figura 19

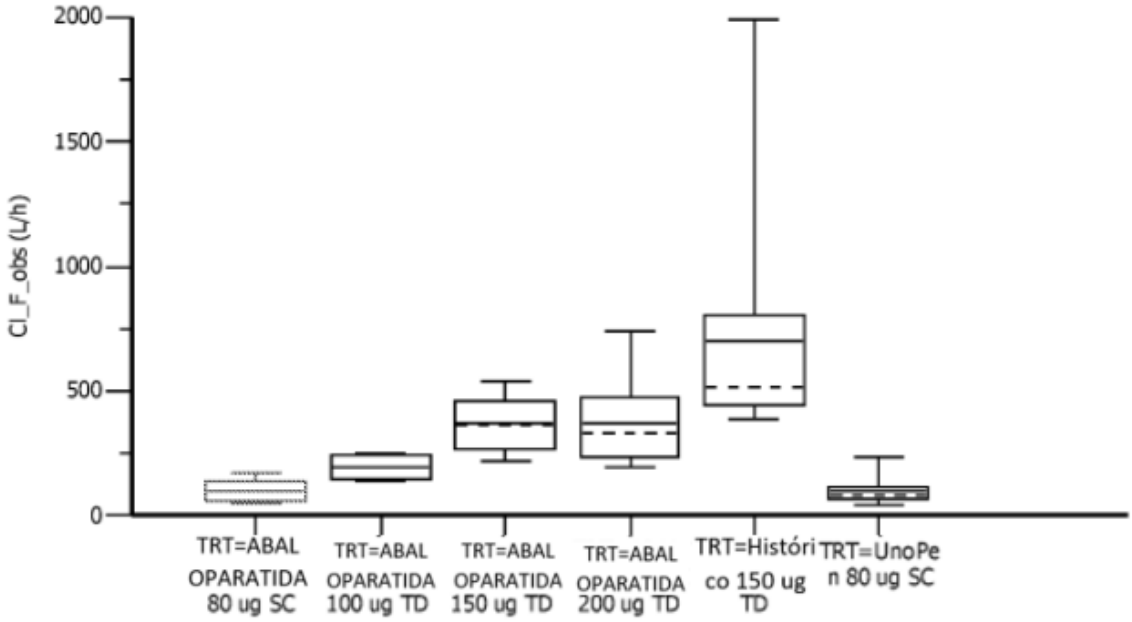

2000
1500
1000
500
0
Cl_F_obs (L/h)
TRT=ABAL OPARATIDA 80 ug SC
TRT=ABAL OPARATIDA 100 ug TD
TRT=ABAL OPARATIDA 150 ug TD
TRT=ABAL OPARATIDA 200 ug TD
TRT=Histórico 150 ug TD
TRT=UnoPen 80 ug SC

Figura 20

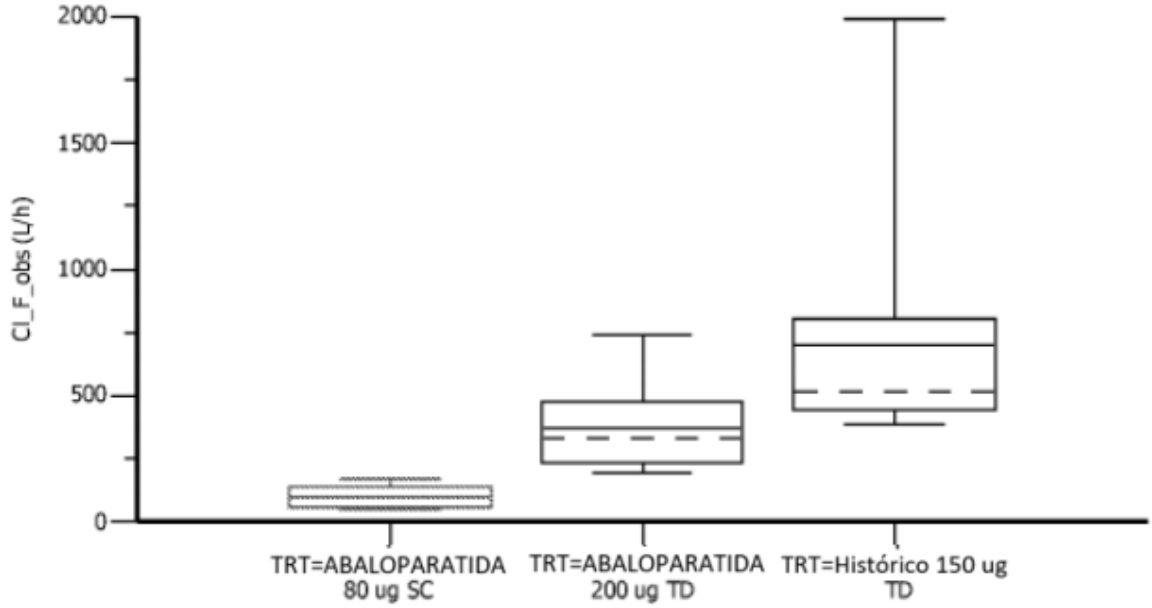

2000
1500
1000
500
0
Cl_F_obs (L/h)
TRT=ABALOPARATIDA 80 ug SC
TRT=ABALOPARATIDA 200 ug TD
TRT=Histórico 150 ug TD

Figura 21

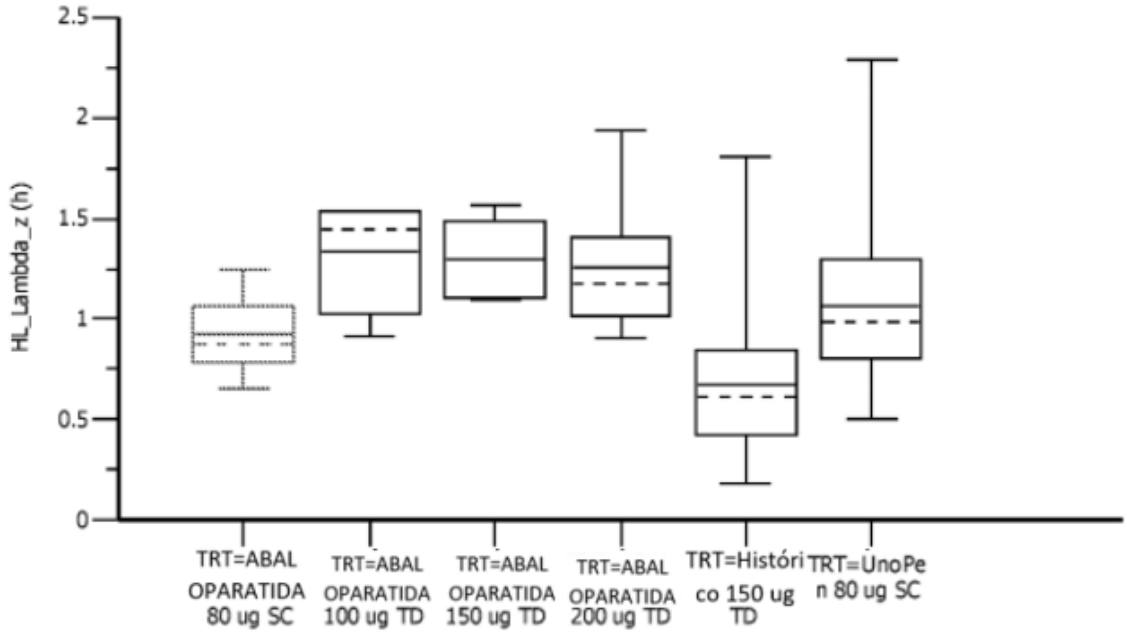

HL_Lambda_z (h)
2.5
2
1.5
1
0.5
0
TRT=ABAL OPARATIDA 80 ug SC
TRT=ABAL OPARATIDA 100 ug TD
TRT=ABAL OPARATIDA 150 ug TD
TRT=ABAL OPARATIDA 200 ug TD
TRT=Histórico 150 ug TD
TRT=UnoPen 80 ug SC

Figura 22

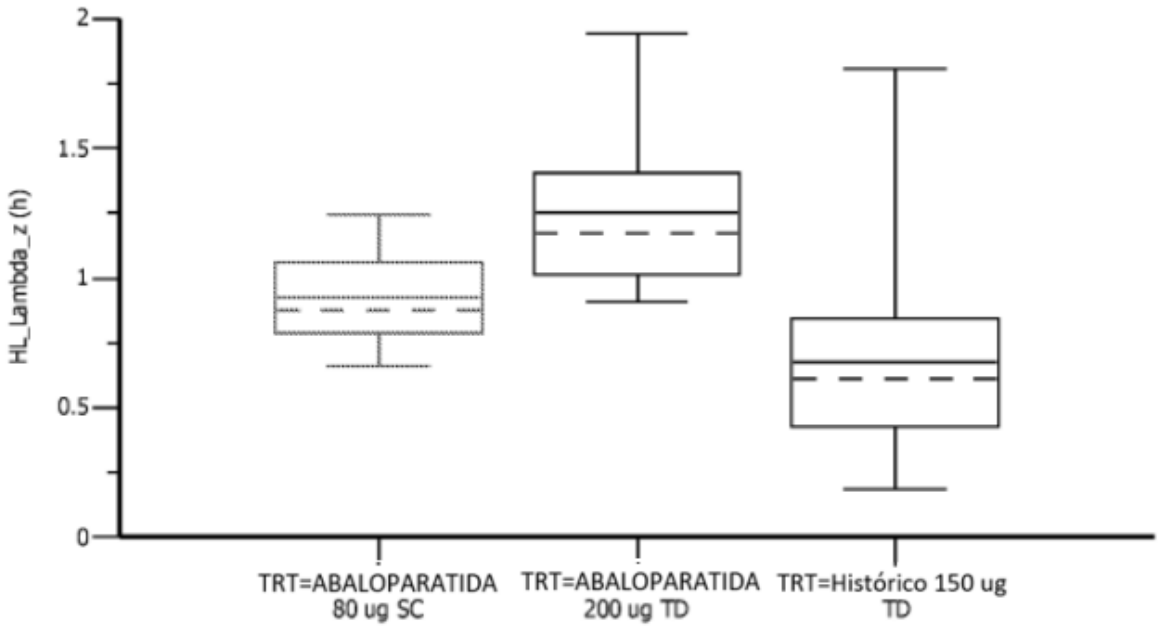

2
1.5
1
0.5
0
HL_Lambda_z (h)
TRT=ABALOPARATIDA 80 ug SC
TRT=ABALOPARATIDA 200 ug TD
TRT=Histórico 150 ug TD

Figura 23

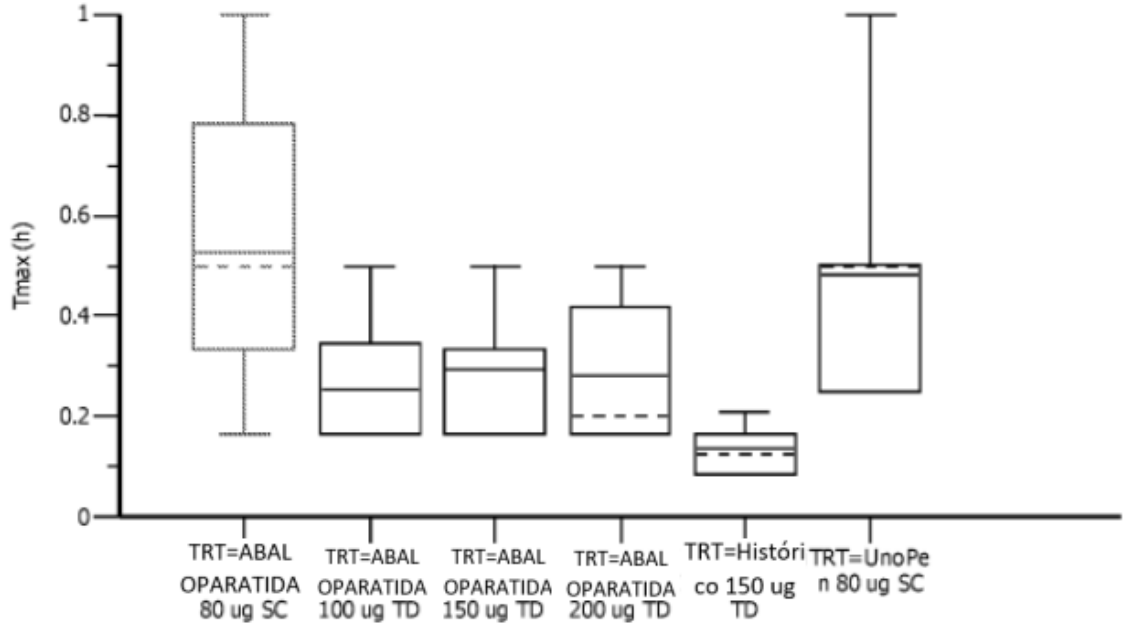

Tmax (h)
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
TRT=ABAL OPARATIDA 80 ug SC
TRT=ABAL OPARATIDA 100 ug TD
TRT=ABAL OPARATIDA 150 ug TD
TRT=ABAL OPARATIDA 200 ug TD
TRT=Histórico 150 ug TD
TRT=UnoPen 80 ug SC

Figura 24

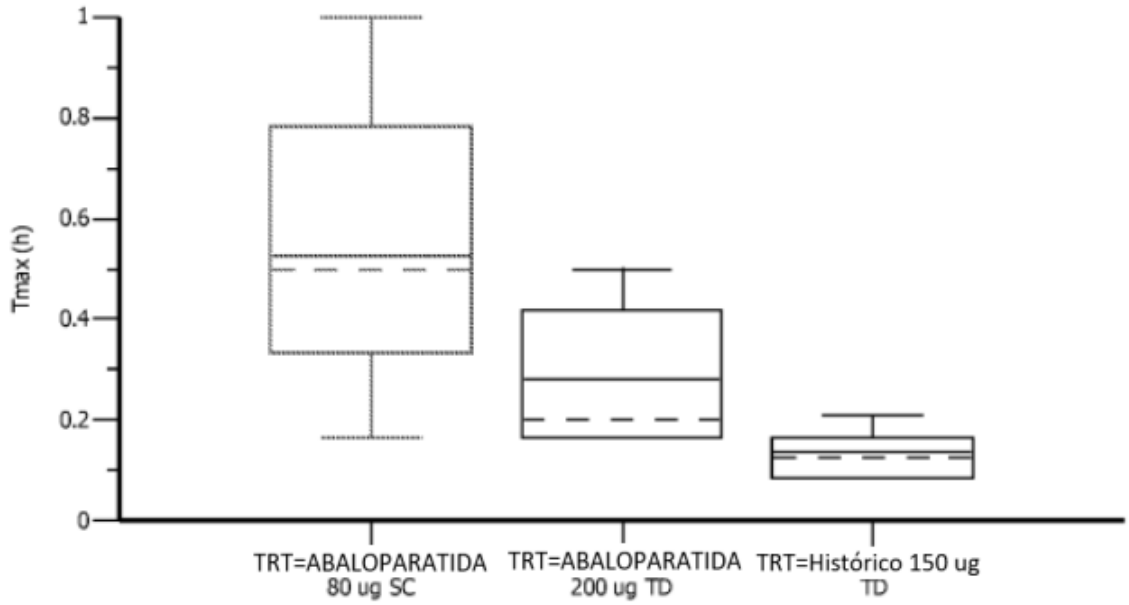

Tmax (h)
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
TRT=ABALOPARATIDA 80 ug SC
TRT=ABALOPARATIDA 200 ug TD
TRT=Histórico 150 ug TD

Figura 25

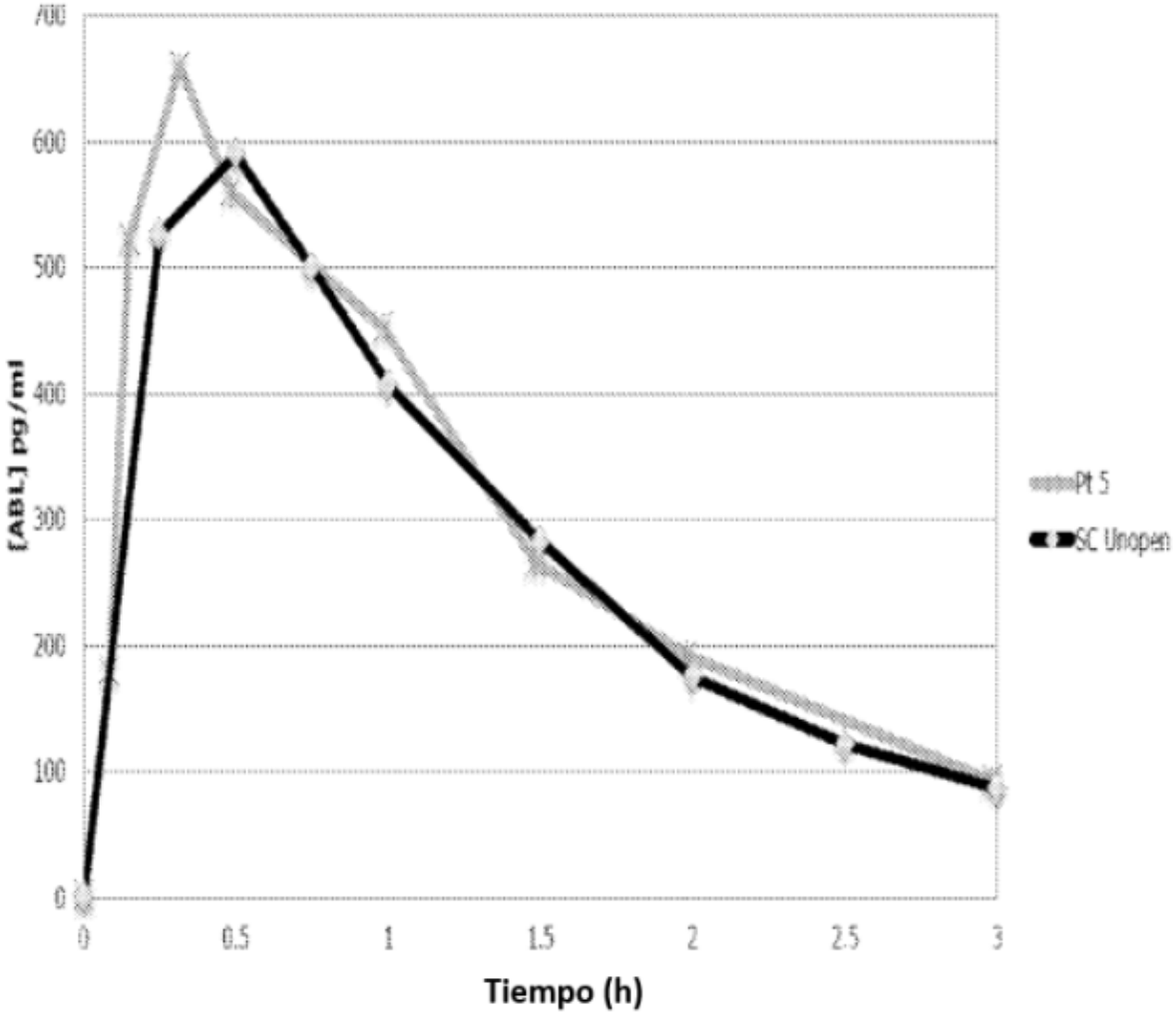

700
600
500
400
300
200
100
0
[ABL] pg/ml
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
Tiempo (h)
Pt 5
SC Unopen

Figura 26

Columna lumbar DMO (población mITT, N = 231)

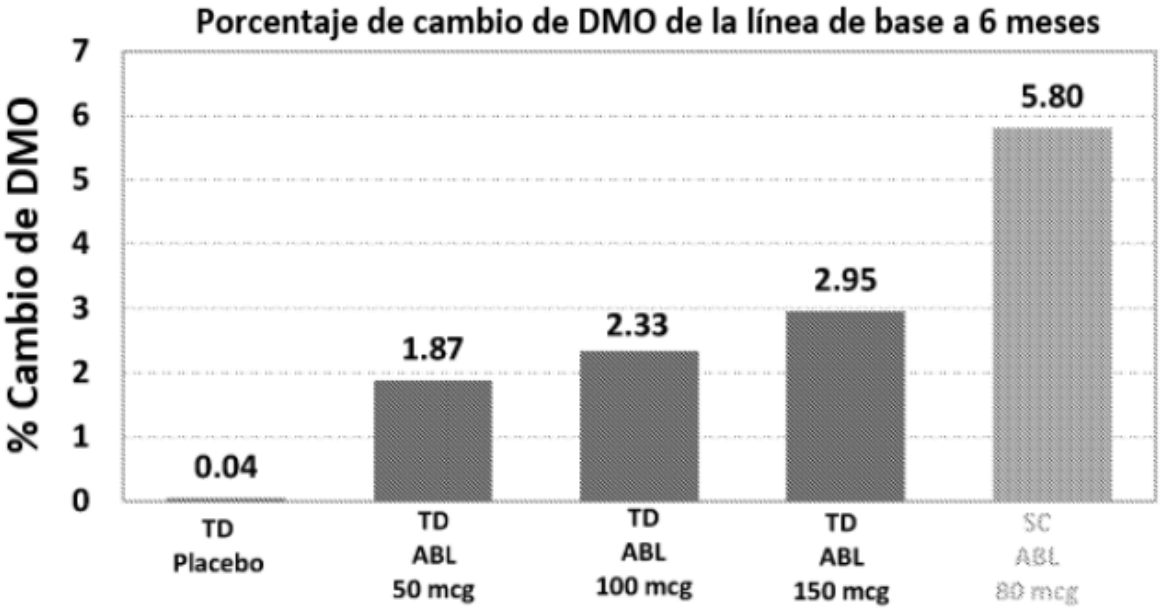


Figura 27

Cadera DMO total (población mITT, N = 231)

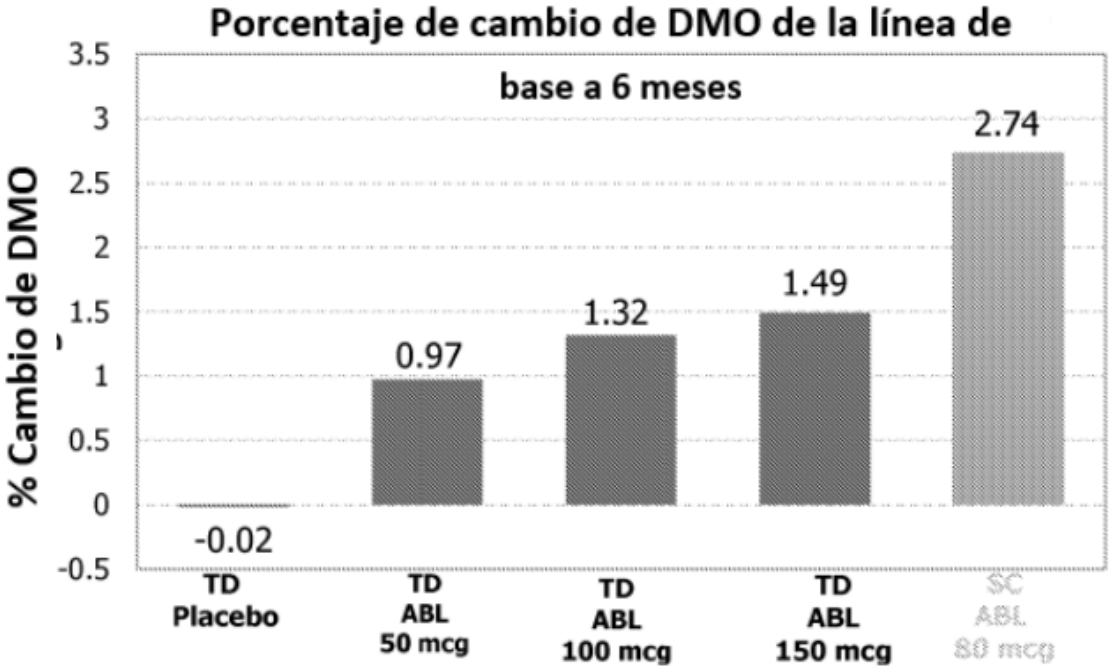


Figura 28

Tolerancia local (población de seguridad, N = 249)

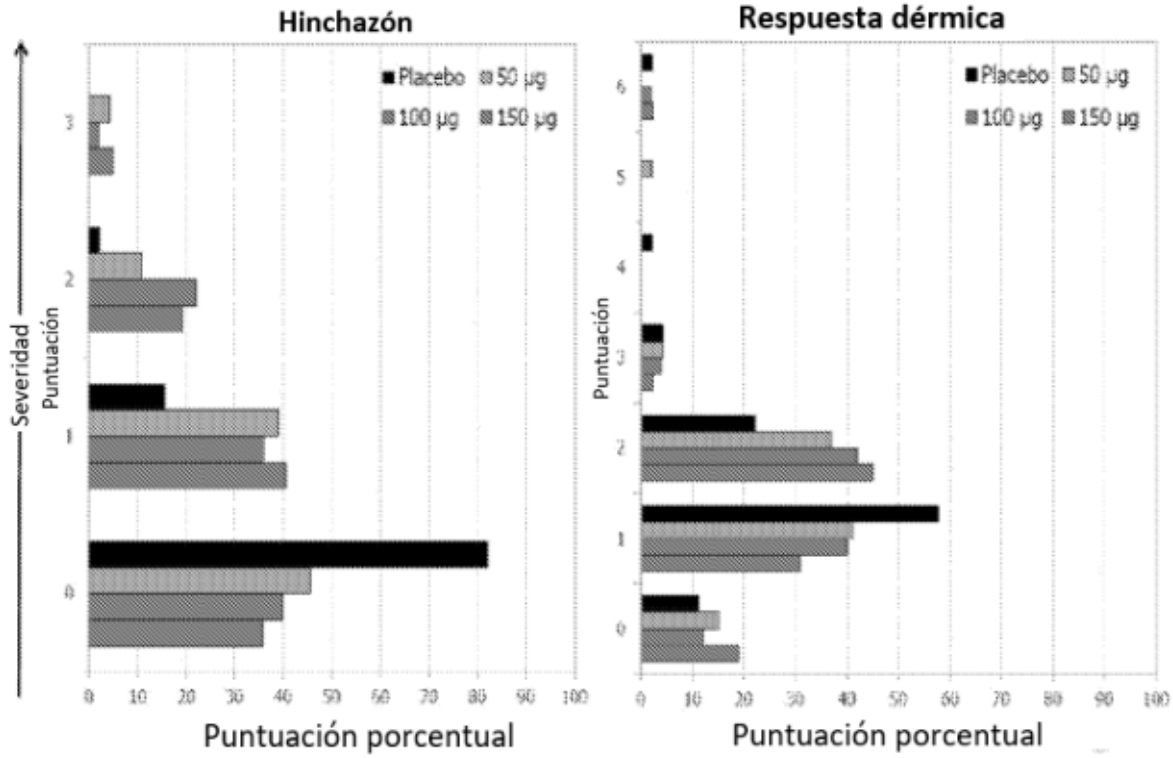


Figura 29

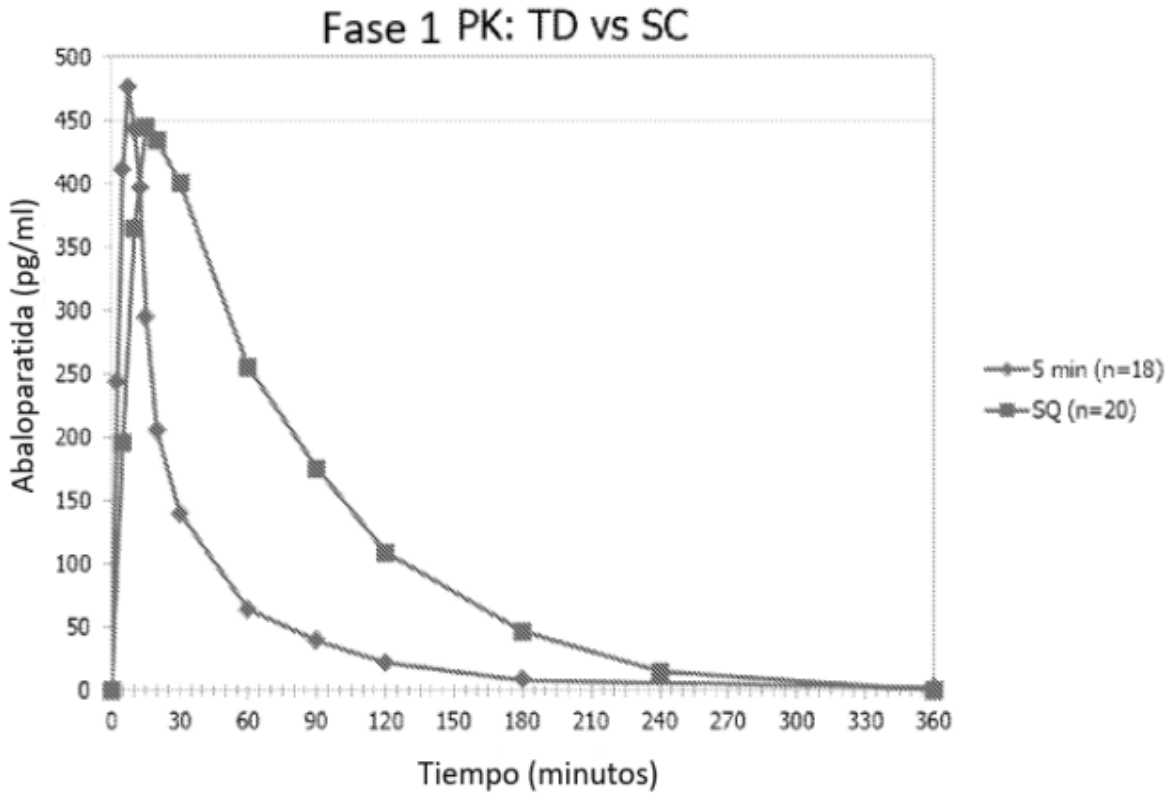

Fase 1 PK: TD vs SC
Abaloparatida (pg/ml)
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
330
360
Tiempo (minutos)
5 min (n=18)
SQ (n=20)

Figura 30A

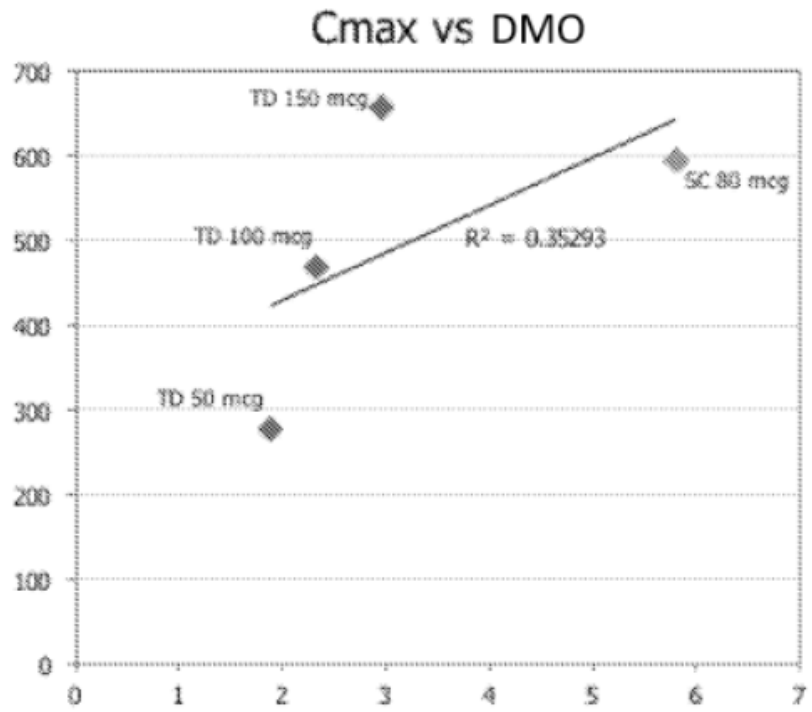


Figura 30B

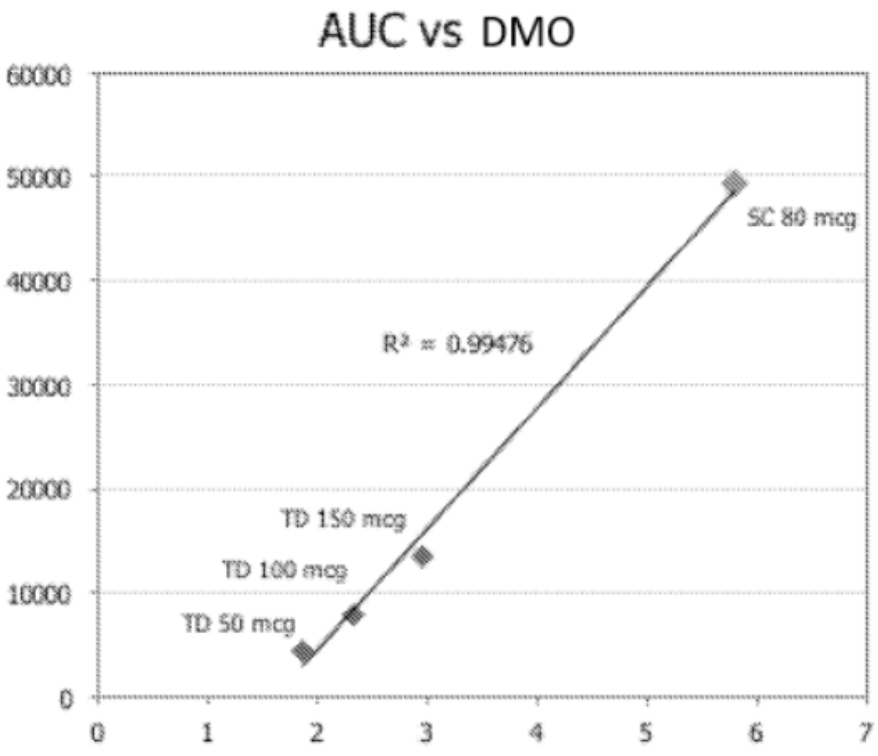


Figura 31

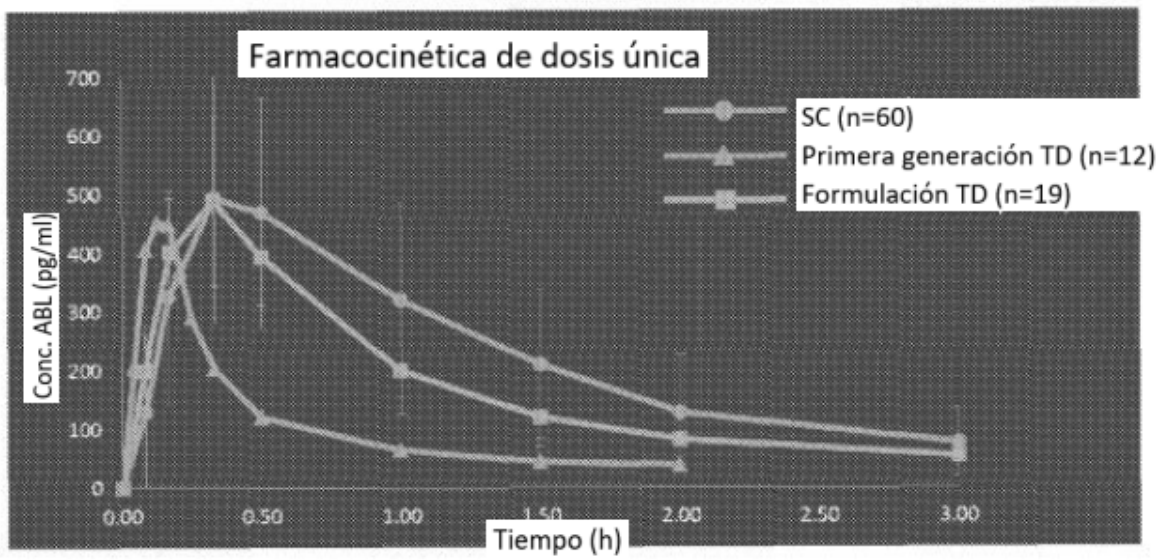

Farmacocinética de dosis única
SC (n=60)
Primera generación TD (n=12)
Formulación TD (n=19)
Conc. ABL (pg/ml)
700
600
500
400
300
200
100
0
0.00
0.50
1.00
1.50
2.00
2.50
3.00
Tiempo (h)

Figura 32

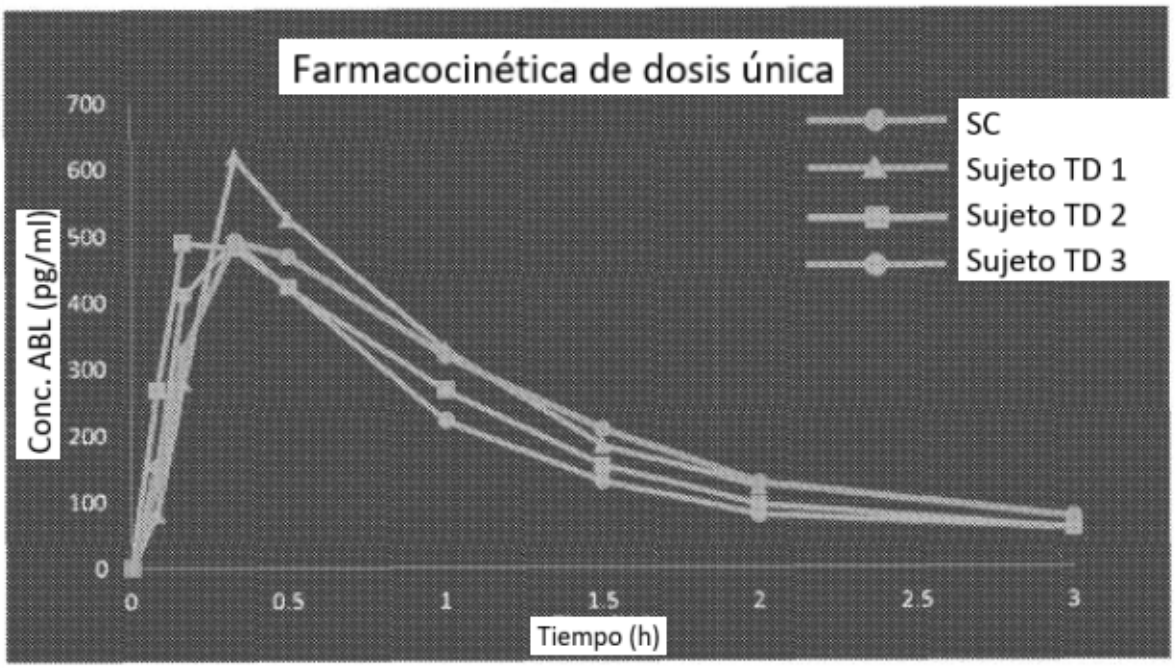


Figura 33

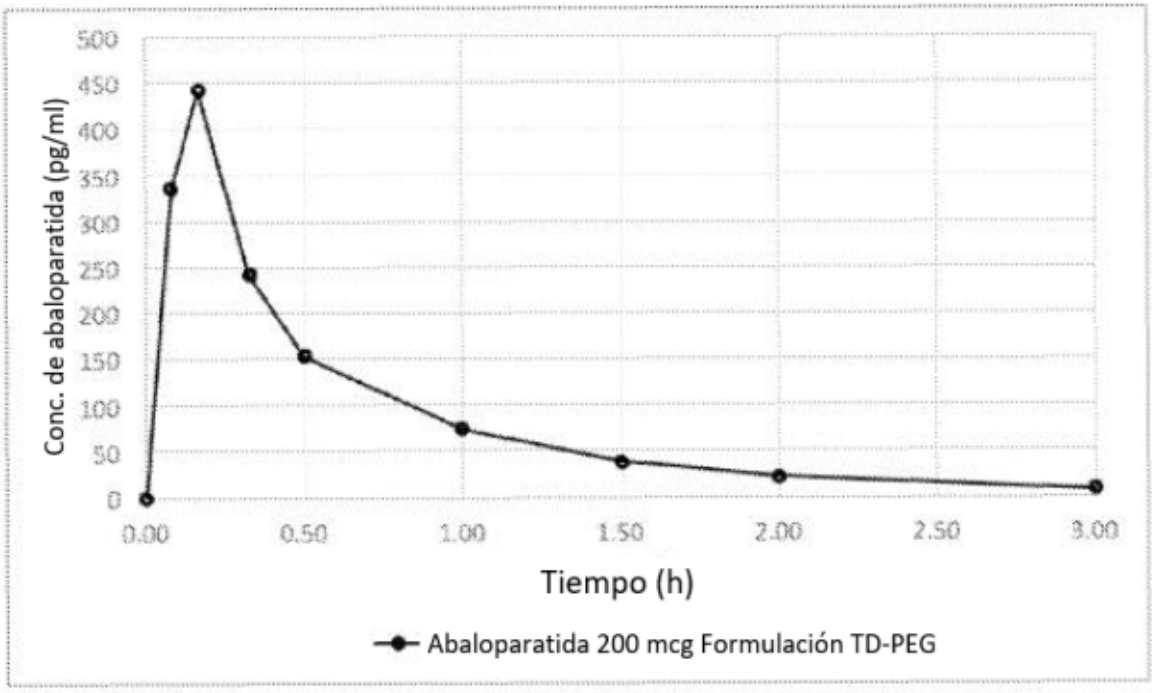


Figura 34

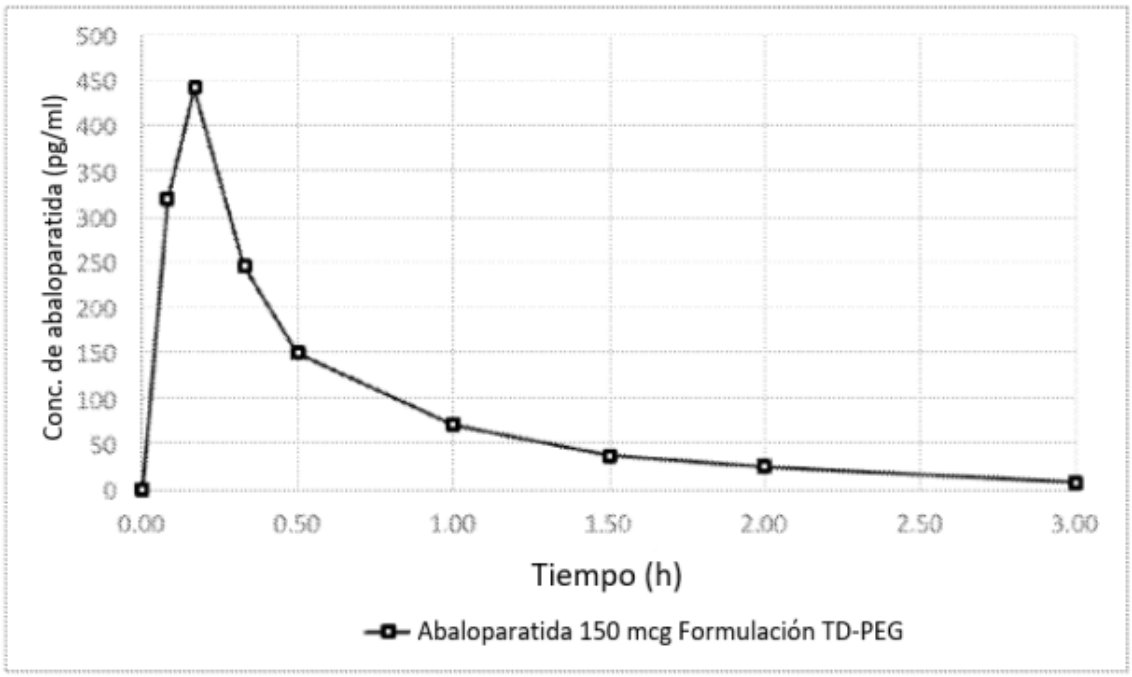


Figura 35

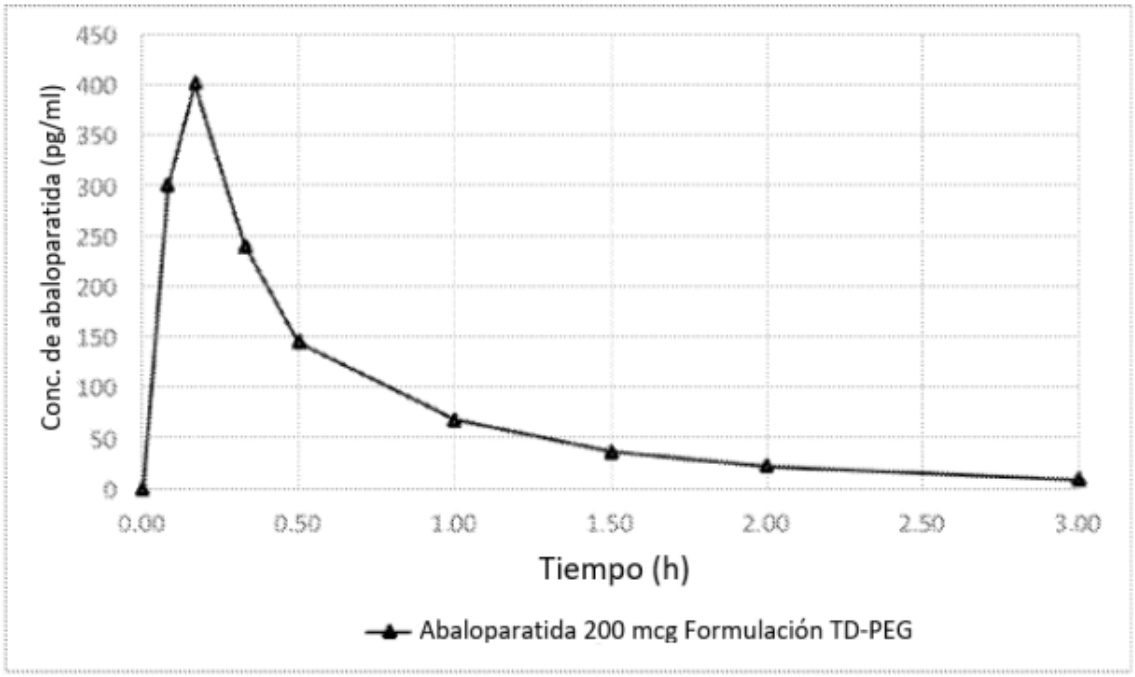


Figura 36

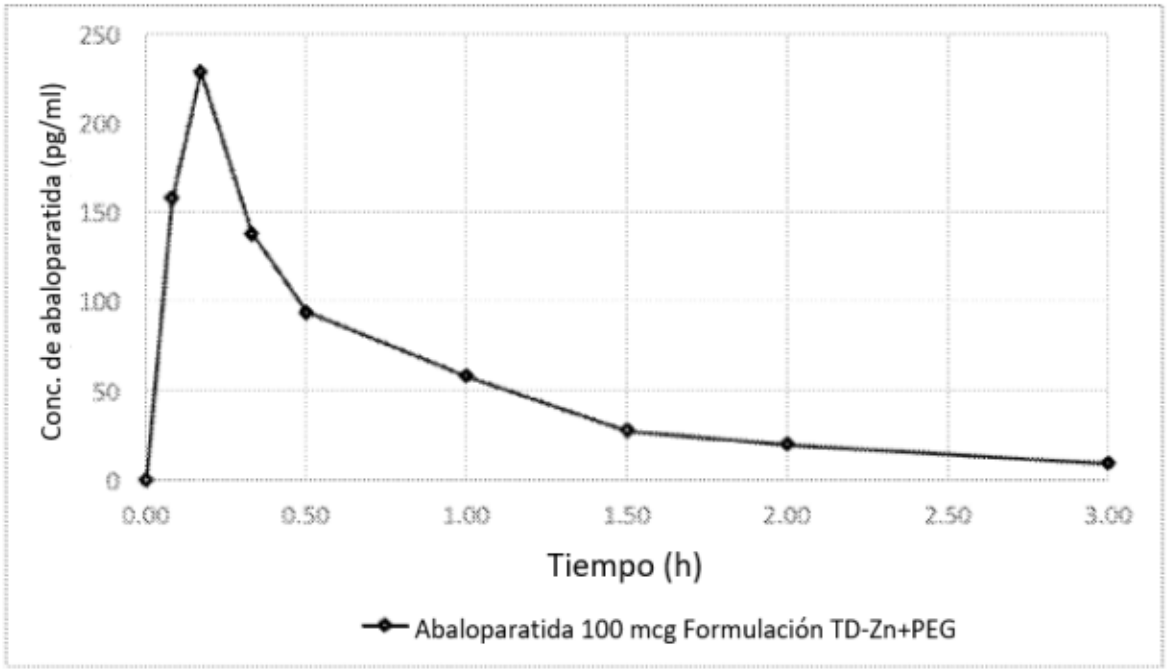


Figura 37

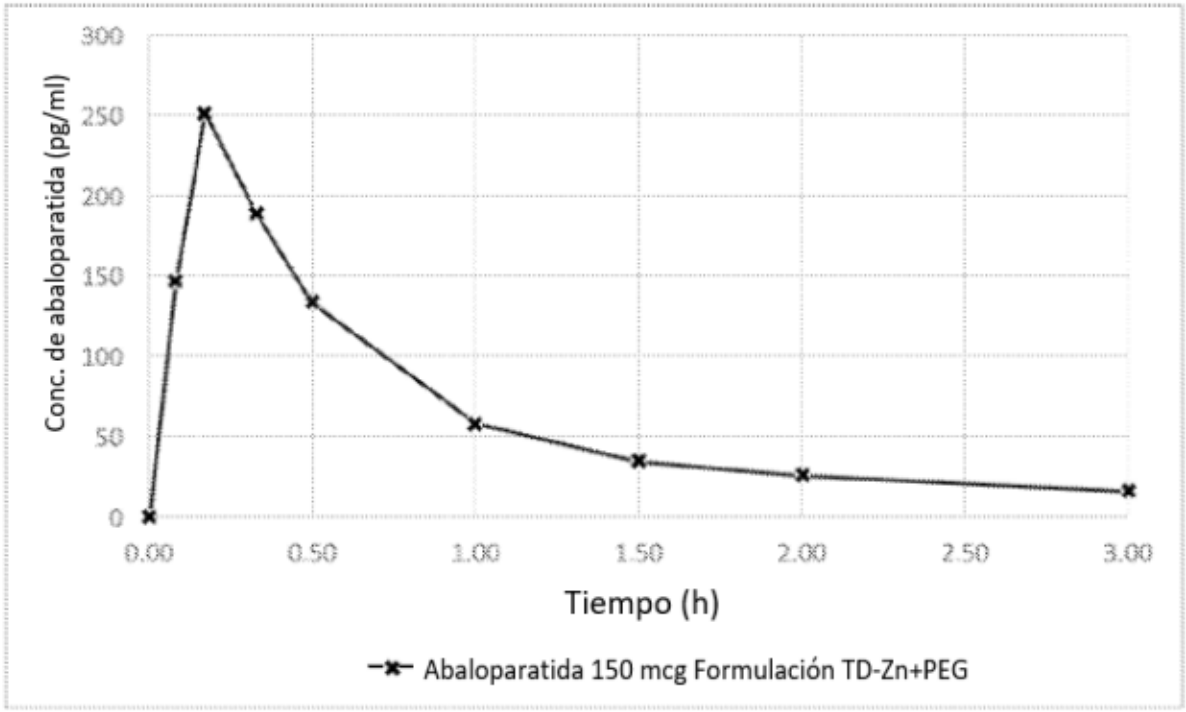


Figura 38

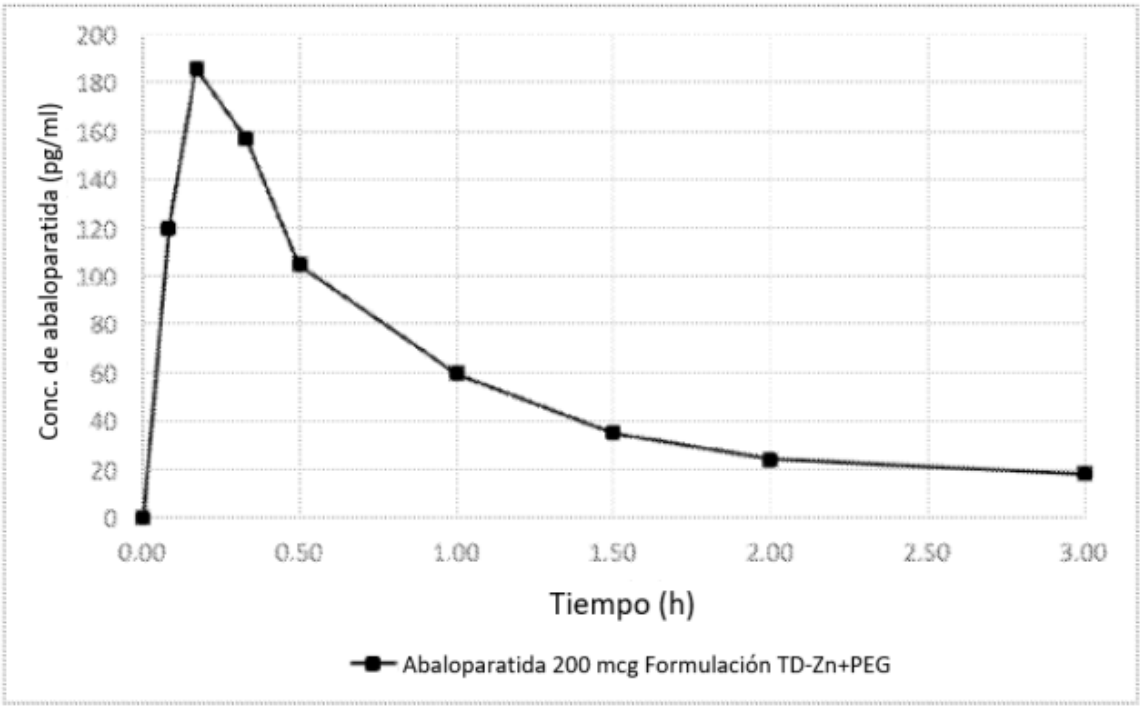


Figura 39

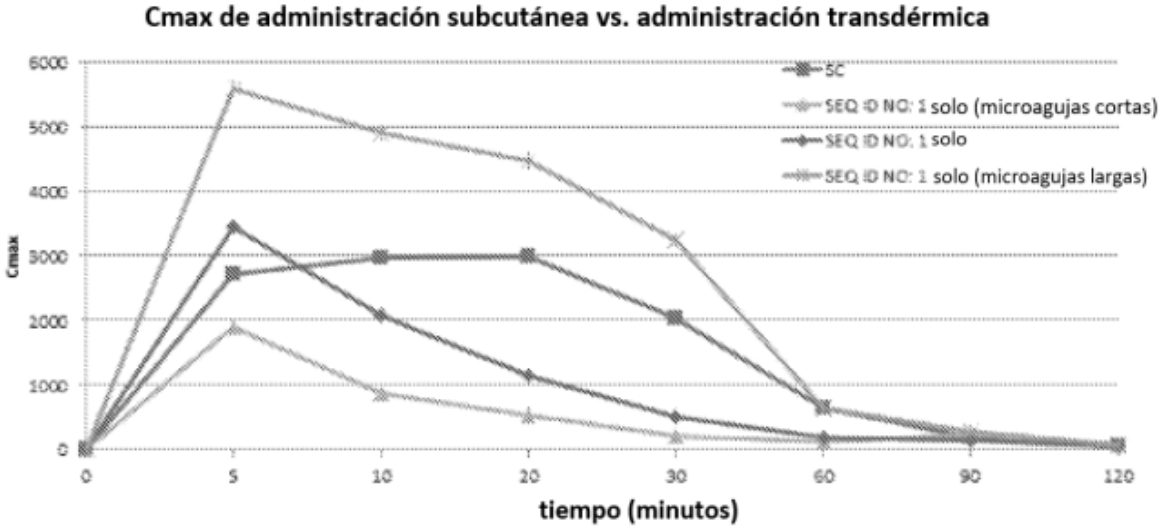


Figura 40

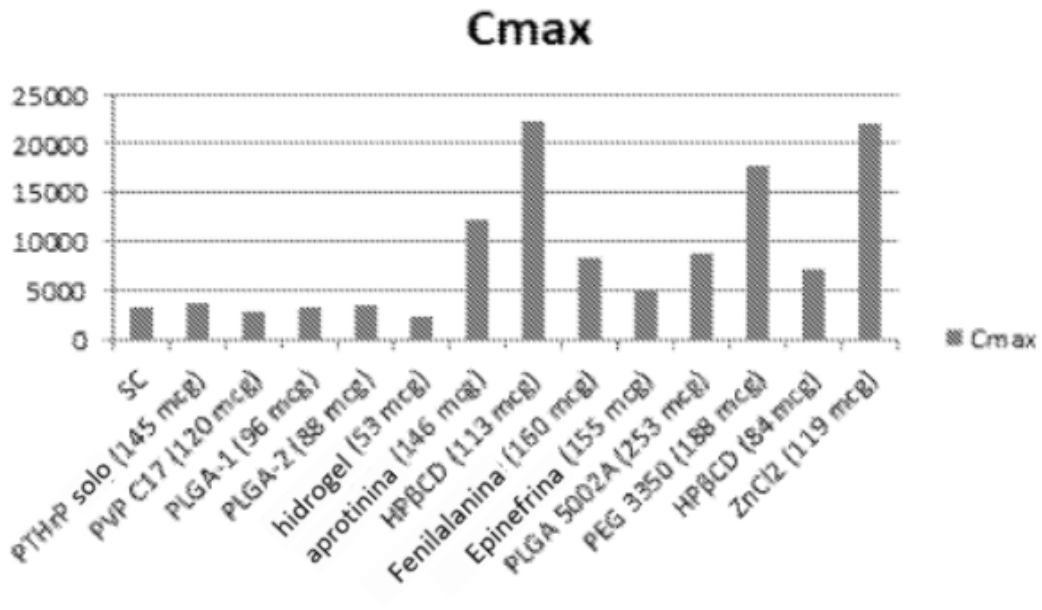


Figura 41

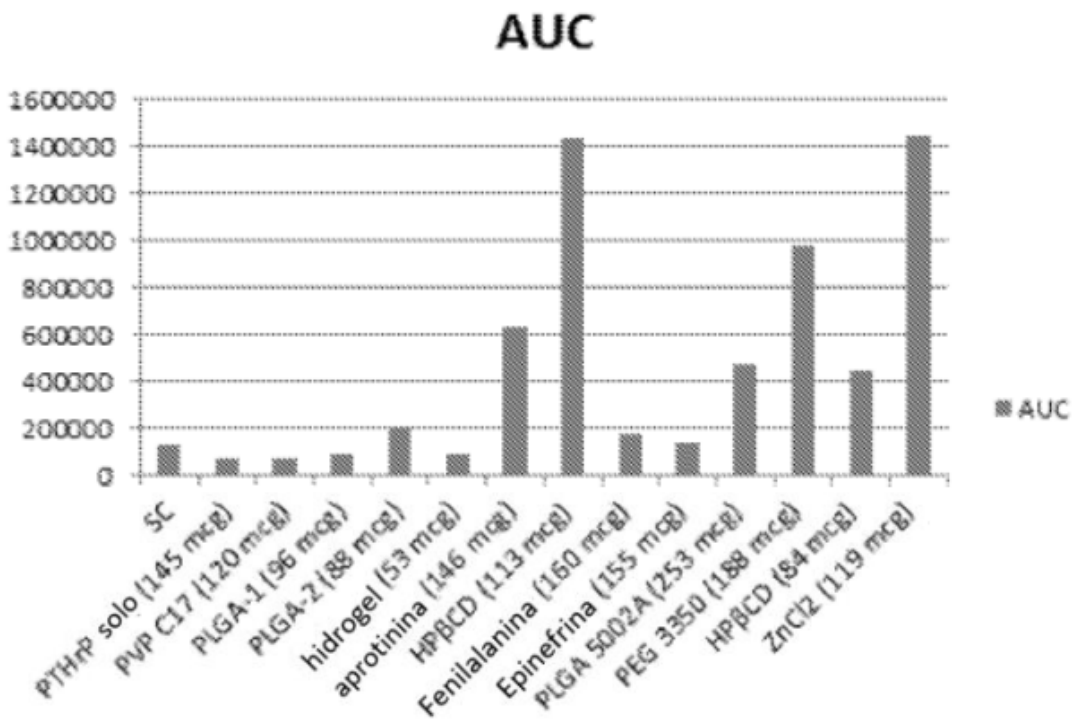
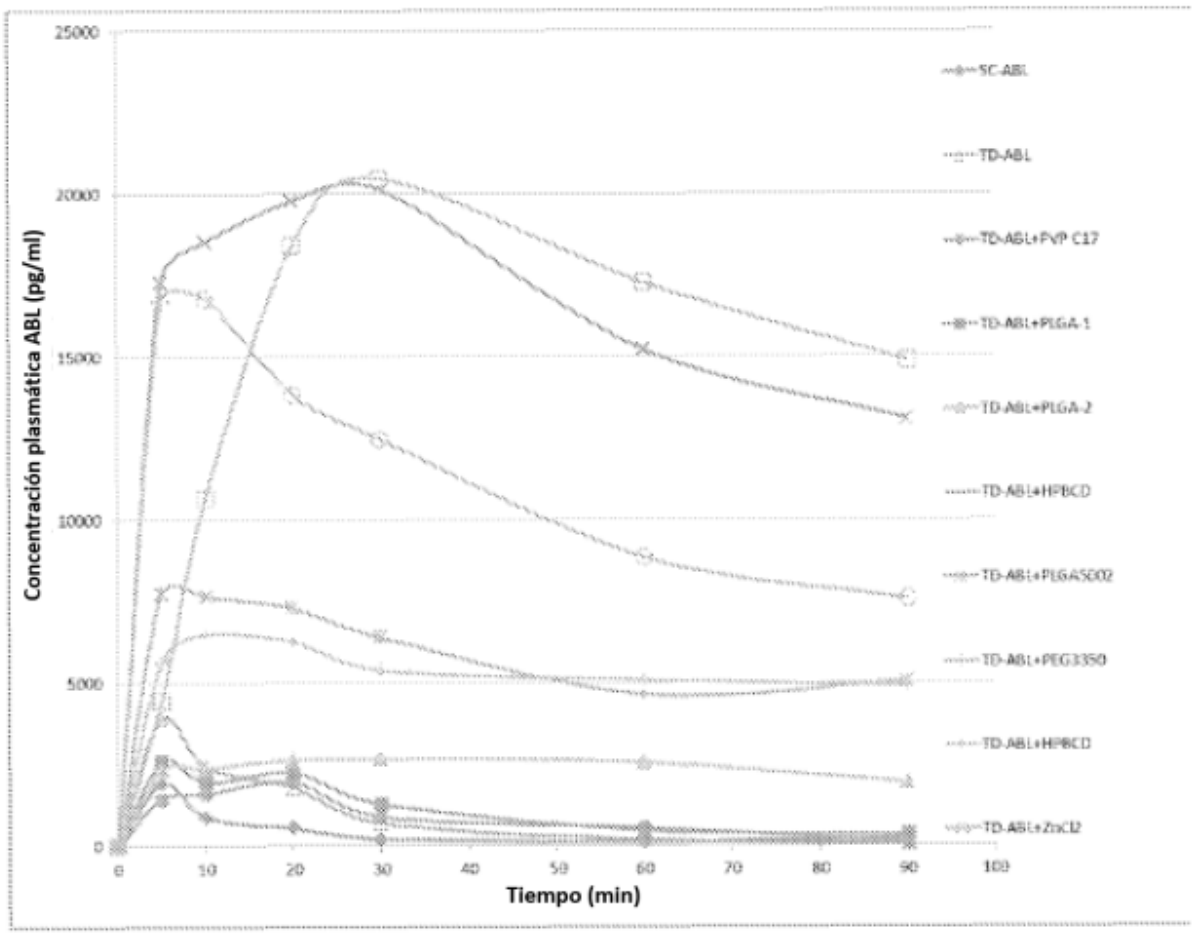


Figura 42


25000
20000
15000
10000
5000
0
Concentración plasmática ABL (pg/ml)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Tiempo (min)
SC-ABL
TD-ABL
TD-ABL+PVP C17
TD-ABL+PLGA-1
TD-ABL+PLGA-2
TD-ABL+HPBCD
TD-ABL+PLGA5002
TD-ABL+PEG3350
TD-ABL+HPBCD
TD-ABL+ZnCl2