

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 012 647**

51 Int. Cl.:

A61K 47/50	(2007.01) A61P 19/10	(2006.01)
A61K 47/60	(2007.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61K 38/29	(2006.01)	
A61P 5/00	(2006.01)	
A61P 5/18	(2006.01)	
A61P 7/00	(2006.01)	
A61P 7/08	(2006.01)	
A61P 19/00	(2006.01)	
A61P 19/02	(2006.01)	
A61P 19/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2017 PCT/EP2017/074593**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2018 WO18060311**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2017 E 17781426 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2024 EP 3518982**

54 Título: **Compuestos de PTH de liberación controlada**

30 Prioridad:

29.09.2016 EP 16191453

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

09.04.2025

73 Titular/es:

**ASCENDIS PHARMA BONE DISEASES A/S
(100.00%)
Tuborg Boulevard 12
2900 Hellerup, DK**

72 Inventor/es:

**KARPF, DAVID BRIAN;
SPROGØE, KENNETT y
HOLTEN-ANDERSEN, LARS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 3 012 647 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de PTH de liberación controlada

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de PTH de liberación controlada o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en un método para tratar el hipoparatiroidismo, en donde la composición farmacéutica que comprende el compuesto de PTH de liberación controlada se administra de acuerdo con una pauta posológica de dosificación en el que el ajuste de la dosis en respuesta a la hipocalcemia o hipercalcemia se realiza en aumentos no mayores que el 25 %.

10 El hipoparatiroidismo es un trastorno endocrino raro del metabolismo del calcio y el fosfato que surge con mayor frecuencia como resultado del daño o la extirpación de la glándula paratiroides durante la cirugía de la glándula tiroides. El hipoparatiroidismo es inusual entre los trastornos endocrinos, ya que no se ha tratado, hasta hace poco, mediante el reemplazo con la hormona faltante, la hormona paratiroidea o la PTH. La terapia convencional para el hipoparatiroidismo implica grandes dosis de vitamina D y suplementos orales de calcio, que, aunque a menudo son efectivos, se asocian con cambios marcados en el Ca^{2+} en sangre que resultan en hipercalcemia e hipocalcemia, exceso de excreción urinaria de calcio, nefrocalcinosis y calcificaciones ectópicas, incluidos los ganglios vasculares, basales y el cristalino.

20 El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo humano, y su estricta regulación es necesaria para muchas funciones biológicas críticas, tal como la mineralización ósea, la contracción muscular, la conducción nerviosa, la liberación de hormonas y la coagulación sanguínea. Es particularmente importante mantener la concentración de calcio lo más estable posible, debido a la alta sensibilidad de una variedad de sistemas u órganos celulares, incluido el sistema nervioso central, el músculo y las glándulas exo/endocrinas, a pequeñas variaciones en Ca^{2+} . La PTH es un importante regulador de la homeostasis del calcio.

25 Los niveles de PTH inapropiadamente bajos o francamente bajos en relación con la concentración sérica de Ca^{2+} , característica del hipoparatiroidismo, conducen a una disminución de la reabsorción tubular renal de Ca^{2+} y, simultáneamente, a un aumento de la reabsorción tubular renal de fosfato. Así, las principales anomalías bioquímicas del hipoparatiroidismo son la hipocalcemia y la hiperfosfatemia. Las características clínicas de la enfermedad incluyen síntomas de hipocalcemia, tal como entumecimiento perioral, parestesias y espasmos musculares carpiianos/pedales. El espasmo laríngeo, la tetania y las convulsiones son complicaciones graves y potencialmente mortales. La hiperfosfatemia y un producto de calcio x fosfato elevado contribuyen a la deposición ectópica de complejos de fosfato de calcio insolubles en los tejidos blandos, incluyendo la vasculatura, el cerebro, los riñones y otros órganos.

30 La terapia estándar del hipoparatiroidismo es la suplementación oral con calcio y vitamina D. Los objetivos de la terapia son a) mejorar los síntomas de hipocalcemia; b) mantener el calcio sérico en ayunas dentro o ligeramente por debajo del intervalo bajo normal; c) mantener el fósforo sérico en ayunas dentro del intervalo alto normal o solo ligeramente elevado; d) evitar o minimizar la hipercalciuria; e) mantener un producto de fosfato de calcio a niveles muy por debajo del límite superior de lo normal y f) evitar la calcificación ectópica del riñón (cálculos y nefrocalcinosis) y otros tejidos blandos.

45 Surgen varias preocupaciones con el uso prolongado de calcio y vitamina D activa en grandes dosis, particularmente con respecto a la hipercalciuria, los cálculos renales, la nefrocalcinosis y la calcificación ectópica de los tejidos blandos. Además, la terapia convencional con calcio y vitamina D activa no alivia las quejas de calidad de vida ni revierte las anomalías en la remodelación ósea características de la enfermedad. En resumen, existe una gran necesidad de terapias mejoradas para el hipoparatiroidismo.

50 En 2015, Natpara, PTH(1-84), fue aprobado para una inyección subcutánea una vez al día como complemento de la vitamina D y el calcio en pacientes con hipoparatiroidismo. Natpara, PTH(1-84), fue aprobado para controlar la hipocalcemia en base a un ensayo fundamental que demostró que el 42 por ciento de los participantes tratados con PTH(1-84) alcanzaron niveles normales de calcio en sangre con dosis reducidas de suplementos de calcio y formas activas de vitamina D, en comparación con el 3 por ciento de los participantes tratados con placebo. Después de un periodo de tiempo en el que se dio seguimiento al calcio sérico posterior a la inyección, el 71 por ciento de los pacientes tratados con PTH(1-84) desarrollaron hipercalcemia en una o más mediciones durante un período de 24 horas. La PTH(1-84) redujo la excreción urinaria de calcio 2-8 horas después de la inyección, pero durante el período de 24 horas, la excreción urinaria de calcio no cambió. Del mismo modo, la excreción urinaria de fosfato aumentó solo durante las primeras 8 horas después de la inyección de PTH(1-84).

60 Si bien esto representa un avance importante en el tratamiento de la enfermedad, Natpara no ha demostrado la capacidad de reducir la incidencia de hipercalcemia (niveles elevados de calcio sérico), hipocalcemia (bajo nivel de calcio sérico) o hipercalciuria (calcio urinario elevado) en relación con la terapia convencional en pacientes tratados.

65 Como tal, existe una gran necesidad de terapias mejoradas basadas en PTH para el hipoparatiroidismo.

La PTH(1-34), o teriparatida, fue aprobada por la FDA en 2002 para el tratamiento de la osteoporosis. A pesar de no estar aprobada para esta indicación, la PTH(1-34) se ha utilizado históricamente para el tratamiento del hipoparatiroidismo con pacientes que reciben inyecciones dos o tres veces al día. Para facilitar niveles más fisiológicos de PTH, se han realizado estudios clínicos con PTH(1-34) administrada por medio de una bomba en comparación con las inyecciones dos veces al día. Durante 6 meses, la administración de la bomba produjo niveles normales de calcio en estado estacionario con una fluctuación mínima y evitó el aumento de los niveles de calcio en suero y orina que son evidentes poco después de la inyección de PTH. La marcada reducción en la excreción urinaria de calcio cuando la PTH(1-34) se administra por bomba puede indicar que la PTH debe exponerse continuamente al túbulo renal para que se realicen los efectos conservadores de calcio renal. La administración de la bomba de PTH(1-34) logró la normalización simultánea de los marcadores de recambio óseo, calcio sérico y excreción de calcio en orina. Estos resultados se lograron con una dosis diaria de PTH(1-34) un 65 por ciento más baja y una menor necesidad de suplementos de magnesio en comparación con la pauta posológica de inyección de PTH(1-34) dos veces al día.

Sin embargo, la terapia con bomba continua es inconveniente y difícil para los pacientes, y es un objeto de la presente invención proporcionar una opción terapéutica más conveniente para proveer una exposición continua a la PTH.

La administración diaria a largo plazo de PTH se asocia con una pérdida ósea cortical progresiva debido al aumento del metabolismo óseo. En un seguimiento de 6 años de pacientes tratados con PTH(1-84) (Rubin, JCEM 2016), los marcadores de recambio óseo se mantuvieron mayores que los valores previos al tratamiento, alcanzando su punto máximo en los primeros años después del inicio de la PTH(1-84) y disminuyendo a partir de entonces, pero permaneciendo significativamente más altos que los valores iniciales en el año 6. La BMD por DXA fue consistente con los efectos específicos del sitio conocidos de la PTH, a saber, aumentos en la columna lumbar y disminuciones en el radio distal de 1/3. La disminución observada en el radio distal de un tercio es consistente con los efectos conocidos de la PTH intermitente para aumentar la porosidad cortical y la reabsorción endosteal.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de administración intermitente de PTH, con un mejor control del calcio sérico y urinario, el fósforo sérico y una menor elevación de los marcadores de recambio óseo que las terapias de PTH aplicadas actualmente. Preferiblemente intermitente significa con intervalos diarios, o más preferido con intervalos semanales.

En el programa de desarrollo preclínico de Forteo, PTH(1-34) y Natpara, PTH(1-84), se observó un aumento dependiente de la dosis en la tasa de osteosarcoma en ratas tratadas con inyecciones diarias del compuesto PTH. En el estudio Natpara, se discontinuó la dosificación a altas dosis en ratas debido a muertes excesivas en este grupo, principalmente por osteosarcoma metastásico. Se considera que esto se debe a la sensibilidad de las ratas a los efectos anabólicos de la PTH intermitente. Por el contrario, se sabe que la exposición continua a la PTH carece de una actividad anabólica ósea significativa. Como tal, es un objeto de la presente invención proporcionar una terapia de reemplazo de PTH intermitente que proporcione un perfil similar a una infusión de PTH, lo que resulta en un mejor control de los síntomas con una dosis administrada más baja. Preferiblemente intermitente significa con intervalos diarios, o más preferido con intervalos semanales.

El documento WO 2004/024758 divulga compuestos que contienen PTH para su uso en el tratamiento del hipoparatiroidismo, que pueden formularse para una liberación sostenida.

En resumen, existe la necesidad de un tratamiento más conveniente y seguro del hipoparatiroidismo con efectos secundarios reducidos.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es superar al menos parcialmente las deficiencias descritas anteriormente.

Este objeto se logra con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de PTH de liberación controlada o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar el hipoparatiroidismo como se describe en las reivindicaciones.

Se determinó de manera sorprendente que tal compuesto de PTH de liberación controlada tiene una potencia más alta que PTH 1-84, por lo que el ajuste de la dosis para una composición farmacéutica que comprende tales compuestos de PTH de liberación controlada se puede realizar en incrementos más pequeños que para las composiciones farmacéuticas que comprenden PTH 1-84, en las que las dosis en respuesta a la hipocalcemia o hipercalcemia se duplican o reducen a la mitad, respectivamente, para lograr la dosis correcta. La dosis inicial típica es de 50 µg/día, que se dosifica hasta 25 µg/día (50 %) en caso de hipercalcemia, o se dosifica hasta 75 µg/día al principio (50 %) y luego 100 µg/día (33,3 %) en caso de hipocalcemia, y la mayoría de los sujetos requieren 75 o 100 µg/día.

Dentro de la presente invención, los términos se utilizan con el siguiente significado.

Tal como se usa en la presente, el término "incremento" se refiere al aumento o disminución en la cantidad de compuesto de PTH de liberación controlada con base en una dosis administrada previamente del mismo compuesto de PTH de liberación controlada, cuyo aumento o disminución se proporciona como un determinado porcentaje con base en la cantidad en peso del compuesto de PTH de liberación controlada.

5 Tal como se usa en la presente, el término "compuesto de PTH de liberación controlada" se refiere a cualquier compuesto, conjugado, cristal o mezcla que comprende al menos una molécula o fragmento de PTH y a partir del cual se libera la al menos una molécula o fragmento de PTH con una vida media de liberación de al menos 12 horas.

10 Tal como se usa en la presente, los términos "vida media de liberación" y "vida media" se refieren al tiempo requerido en condiciones fisiológicas (es decir, amortiguador acuoso, pH 7,4, 37 °C) hasta que la mitad de todos los fragmentos de PTH o PTH, respectivamente, comprendidos en un compuesto de PTH de liberación controlada se liberen de dicho compuesto de PTH de liberación controlada.

15 Tal como se usa en la presente, el término "PTH" se refiere a todos los polipéptidos de PTH, preferentemente de especies de mamíferos, más preferentemente de especies humanas y de mamíferos, más preferentemente de especies humanas y murinas, así como sus variantes, análogos, ortólogos, homólogos y derivados y fragmentos de los mismos, que se caracterizan por aumentar la excreción de calcio en suero y fósforo renal, y disminuir la excreción de fósforo en suero y calcio renal. El término "PTH" también se refiere a todos los polipéptidos de PTHrP, tales como el polipéptido de la SEQ ID NO:121, que se unen y activan el receptor común de PTH/PTHrP1. Preferentemente, el término "PTH" se refiere al polipéptido de PTH de la SEQ ID NO:51, así como a sus variantes, homólogos y derivados que exhiben esencialmente la misma actividad biológica, es decir, aumentan la excreción de calcio en suero y fósforo renal, y disminuyen la excreción de fósforo en suero y calcio renal.

25 Preferentemente, el término "PTH" se refiere a las siguientes secuencias de polipéptidos:

SEQ ID NO:1 (PTH 1-84)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 30 NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTAKSQ

SEQ ID NO:2 (PTH 1-83)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 35 NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTAKS

SEQ ID NO:3 (PTH 1-82)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 40 NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTAK

SEQ ID NO:4 (PTH 1-81)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 45 NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTAK

SEQ ID NO:5 (PTH 1-80)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 50 NVLVESHEKSLGEADKADVNVLT

SEQ ID NO:6 (PTH 1-79)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 55 NVLVESHEKSLGEADKADVNVLT

SEQ ID NO:7 (PTH 1-78)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADVNVL

SEQ ID NO:8 (PTH 1-77)

5 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADVNV

SEQ ID NO:9 (PTH 1-76)

10 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADV

SEQ ID NO:10 (PTH 1-75)

15 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADV

SEQ ID NO:11 (PTH 1-74)

20 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKAD

SEQ ID NO:12 (PTH 1-73)

25 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKA

SEQ ID NO:13 (PTH 1-72)

30 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADK

SEQ ID NO:14 (PTH 1-71)

35 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEAD

SEQ ID NO:15 (PTH 1-70)

40 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEA

SEQ ID NO:16 (PTH 1-69)

45 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGE

SEQ ID NO:17 (PTH 1-68)

50 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLG

SEQ ID NO:18 (PTH 1-67)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSL

SEQ ID NO:19 (PTH 1-66)

5 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKS

SEQ ID NO:20 (PTH 1-65)

10 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEK

SEQ ID NO:21 (PTH 1-64)

15 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHE

SEQ ID NO:22 (PTH 1-63)

20 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESH

SEQ ID NO:23 (PTH 1-62)

25 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVES

SEQ ID NO:24 (PTH 1-61)

30 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVE

SEQ ID NO:25 (PTH 1-60)

35 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLV

SEQ ID NO:26 (PTH 1-59)

40 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVL

SEQ ID NO:27 (PTH 1-58)

45 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NV

SEQ ID NO:28 (PTH 1-57)

50 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
N

SEQ ID NO:29 (PTH 1-56)

55 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED

SEQ ID NO:30 (PTH 1-55)

ES 3 012 647 T3

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKE
SEQ ID NO:31 (PTH 1-54)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKK
SEQ ID NO:32 (PTH 1-53)
5 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK
SEQ ID NO:33 (PTH 1-52)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK
SEQ ID NO:34 (PTH 1-51)
10 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRP
SEQ ID NO:35 (PTH 1-50)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQR
SEQ ID NO:36 (PTH 1-49)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQ
SEQ ID NO:37 (PTH 1-48)
15 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGS
SEQ ID NO:38 (PTH 1-47)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAG
SEQ ID NO:39 (PTH 1-46)
20 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDA
SEQ ID NO:40 (PTH 1-45)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRD
SEQ ID NO:41 (PTH 1-44)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPR
SEQ ID NO:42 (PTH 1-43)
25 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAP
SEQ ID NO:43 (PTH 1-42)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLA
SEQ ID NO:44 (PTH 1-41)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPL
SEQ ID NO:45 (PTH 1-40)
30 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAP
SEQ ID NO:46 (PTH 1-39)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGA
SEQ ID NO:47 (PTH 1-38)
35 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALG
SEQ ID NO:48 (PTH 1-37)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVAL
SEQ ID NO:49 (PTH 1-36)
40 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVA
SEQ ID NO:50 (PTH 1-35)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFV
SEQ ID NO:51 (PTH 1-34)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNF
SEQ ID NO:52 (PTH 1-33)
45 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHN
SEQ ID NO:53 (PTH 1-32)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVH
SEQ ID NO:54 (PTH 1-31)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDV
SEQ ID NO:55 (PTH 1-30)
50 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQD
SEQ ID NO:56 (PTH 1-29)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQ
SEQ ID NO:57 (PTH 1-28)
55 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKL
SEQ ID NO:58 (PTH 1-27)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKK
SEQ ID NO:59 (PTH 1-26)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRK
60 SEQ ID NO:60 (PTH 1-25)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLR
SEQ ID NO:61 (PTH amidada 1-84)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
NVLVESHEKSLGEADKADVNLTKAKSQ; en donde el extremo C está amidado
65 SEQ ID NO:62 (PTH amidada 1-83)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED

ES 3 012 647 T3

NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTKAKS; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:63 (PTH amidada 1-82)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTKA; en donde el extremo C está amidado
 5 SEQ ID NO:64 (PTH amidada 1-81)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTKA; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:65 (PTH amidada 1-80)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 10 NVLVESHEKSLGEADKADVNVLTK; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:66 (PTH amidada 1-79)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 NVLVESHEKSLGEADKADVNVL; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:67 (PTH amidada 1-78)
 15 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 NVLVESHEKSLGEADKADVNVL; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:68 (PTH amidada 1-77)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 NVLVESHEKSLGEADKADVNV; en donde el extremo C está amidado
 20 SEQ ID NO:69 (PTH amidada 1-76)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 NVLVESHEKSLGEADKADVN; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:70 (PTH amidada 1-75)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 25 NVLVESHEKSLGEADKADV; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:71 (PTH amidada 1-74)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 NVLVESHEKSLGEADKAD; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:72 (PTH amidada 1-73)
 30 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 NVLVESHEKSLGEADKA;
 en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:73 (PTH amidada 1-72)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 35 NVLVESHEKSLGEADK; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:74 (PTH amidada 1-71)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 NVLVESHEKSLGEAD; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:75 (PTH amidada 1-70)
 40 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSLGEA;
 en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:76 (PTH amidada 1-69)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSLGE;
 en donde el extremo C está amidado
 45 SEQ ID NO:77 (PTH amidada 1-68)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSLG; en
 donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:78 (PTH amidada 1-67)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKSL; en
 50 donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:79 (PTH amidada 1-66)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEKS; en
 donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:80 (PTH amidada 1-65)
 55 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHEK; en
 donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:81 (PTH amidada 1-64)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESHE; en
 donde el extremo C está amidado
 60 SEQ ID NO:82 (PTH amidada 1-63)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVESH; en donde
 el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:83 (PTH amidada 1-62)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVES; en donde el
 65 extremo C está amidado
 SEQ ID NO:84 (PTH amidada 1-61)

ES 3 012 647 T3

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLVE; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:85 (PTH amidada 1-60)
5 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVLV; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:86 (PTH amidada 1-59)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NVL; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:87 (PTH amidada 1-58)
10 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED NV; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:88 (PTH amidada 1-57)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED N; en donde el extremo C está amidado
15 SEQ ID NO:89 (PTH amidada 1-56)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:90 (PTH amidada 1-55)
20 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKE; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:91 (PTH amidada 1-54)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKK; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:92 (PTH amidada 1-53)
25 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:93 (PTH amidada 1-52)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPR; en donde el extremo C está amidado
30 SEQ ID NO:94 (PTH amidada 1-51)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRP; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:95 (PTH amidada 1-50)
35 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQR;
en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:96 (PTH amidada 1-49)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQ;
en donde el extremo C está amidado
40 SEQ ID NO:97 (PTH amidada 1-48)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGS; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:98 (PTH amidada 1-47)
45 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAG; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:99 (PTH amidada 1-46)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDA; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:100 (PTH amidada 1-45)
50 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRD; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:101 (PTH amidada 1-44)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPR; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:102 (PTH amidada 1-43)
55 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAP; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:103 (PTH amidada 1-42)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLA; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:104 (PTH amidada 1-41)
60 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPL; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:105 (PTH amidada 1-40)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAP; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:106 (PTH amidada 1-39)
65 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGA; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:107 (PTH amidada 1-38)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALG; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:108 (PTH amidada 1-37)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVAL; en donde el extremo C está amidado
SEQ ID NO:109 (PTH amidada 1-36)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVA; en donde el extremo C está amidado

SEQ ID NO:110 (PTH amidada 1-35)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFV; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:111 (PTH amidada 1-34)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNF; en donde el extremo C está amidado
 5 SEQ ID NO:112 (PTH amidada 1-33)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHN; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:113 (PTH amidada 1-32)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVH; en donde el extremo C está amidado
 10 SEQ ID NO:114 (PTH amidada 1-31)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDV; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:115 (PTH amidada 1-30)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQD; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:116 (PTH amidada 1-29)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQ; en donde el extremo C está amidado
 15 SEQ ID NO:117 (PTH amidada 1-28)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKL; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:118 (PTH amidada 1-27)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKK; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:119 (PTH amidada 1-26)
 20 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRK; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:120 (PTH amidada 1-25)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLR; en donde el extremo C está amidado
 SEQ ID NO:121 (PTHrP)

AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRFFLHHLIAEIHAEIRATSEVSPNSKPSNPNTKNHPVRF

GSDDEGRYLTQETNKVETYKEQPLKTPGKKKKGKPGKRKEQEKKKRRTRSAWLDS

25 GVTGSGLEGDHLSDTSTTSLELDSRRH

Más preferentemente, el término "PTH" se refiere a la secuencia de las SEQ ID NO: 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114 y 115. Incluso más preferentemente, el término "PTH" se refiere a la secuencia de SEQ ID NO: 50, 51, 52, 110, 111 y 112. En una realización particularmente preferida, el término "PTH" se refiere a la secuencia de la SEQ ID NO:51.

Tal como se usa en la presente, el término "variante de polipéptido de PTH" se refiere a un polipéptido de la misma especie que difiere de un polipéptido de PTH o PTHrP de referencia. Preferentemente, tal referencia es una secuencia de polipéptido de PTH y tiene la secuencia de SEQ ID NO:51. Generalmente, las diferencias son limitadas de modo que la secuencia de aminoácidos de la referencia y la variante son muy similares en general y, en muchas regiones, idénticas. Preferentemente, las variantes del polipéptido de PTH son al menos 70 %, 80 %, 90 % o 95 % idénticas a un polipéptido de PTH o PTHrP de referencia, preferentemente al polipéptido de PTH de la SEQ ID NO:51. Por un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos al menos, por ejemplo, 95 % "idéntica" a una secuencia de aminoácidos de consulta, se pretende que la secuencia de aminoácidos del polipéptido de la invención sea idéntica a la secuencia de consulta, excepto que la secuencia del polipéptido de la invención puede incluir hasta cinco alteraciones de aminoácidos por cada 100 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de consulta. Estas alteraciones de la secuencia de referencia pueden ocurrir en las posiciones amino (del extremo N) o carboxi (del extremo C) de la secuencia de aminoácidos de referencia o en cualquier lugar entre esas posiciones terminales, intercaladas individualmente entre los residuos en la secuencia de referencia o en uno o más grupos contiguos dentro de la secuencia de referencia. La secuencia de consulta puede ser una secuencia de aminoácidos completa de la secuencia de referencia o cualquier fragmento especificado como se describe en la presente. Preferentemente, la secuencia de consulta es la secuencia de la SEQ ID NO:51.

Tales variantes de polipéptido de PTH pueden ser variantes de origen natural, tales como variantes alélicas de origen natural codificadas por una de varias formas alternativas de una PTH o PTHrP que ocupan un *locus* dado en un cromosoma o un organismo, o isoformas codificadas por variantes de corte y empalme de origen natural que se originan a partir de un único transcrito primario. Alternativamente, una variante de polipéptido de PTH puede ser una variante que no se sabe que ocurra naturalmente y que se puede producir mediante técnicas de mutagénesis conocidas en la técnica.

Se sabe en la técnica que uno o más aminoácidos pueden eliminarse del extremo N o el extremo C de un polipéptido bioactivo sin pérdida sustancial de la función biológica. Tales deleciones del extremo N y/o C también están abarcadas por el término variante polipeptídica de PTH.

Un experto en la técnica también reconoce que algunas secuencias de aminoácidos de polipéptidos de PTH o PTHrP se pueden variar sin un efecto significativo de la estructura o función del polipéptido. Tales mutantes incluyen deleciones, inserciones, inversiones, repeticiones y sustituciones seleccionadas de acuerdo con reglas generales

conocidas en la técnica para tener poco efecto sobre la actividad. Por ejemplo, se proporciona orientación sobre cómo realizar sustituciones de aminoácidos fenotípicamente silenciosas en Bowie *et al.* (1990), Science 247:1306-1310, en donde los autores indican que hay dos enfoques principales para estudiar la tolerancia de la secuencia de aminoácidos al cambio.

5

El término "polipéptido de PTH" también abarca todos los polipéptidos de PTH y PTHrP codificados por análogos, ortólogos y/u homólogos de especies de PTH y PTHrP. Un experto en la técnica también reconoce que PTHrP y los análogos de PTHrP se unen para activar el receptor común de PTH/PTHrP1, por lo que el término polipéptido de PTH también abarca todos los análogos de PTHrP. Tal como se usa en la presente, el término "análogo de PTH" se refiere a PTH y PTHrP de organismos diferentes y no relacionados que realizan las mismas funciones en cada organismo pero que no se originaron a partir de una estructura ancestral que los antepasados de los organismos tenían en común. En cambio, la PTH y la PTHrP análogas surgieron por separado y luego evolucionaron para realizar las mismas funciones o funciones similares. En otras palabras, los polipéptidos PTH y PTHrP análogos son polipéptidos con secuencias de aminoácidos bastante diferentes pero que realizan la misma actividad biológica, es decir, aumentan la excreción sérica de calcio y fósforo renal, y disminuyen la excreción sérica de fósforo y calcio renal.

10

15

Tal como se usa en la presente, el término "ortólogo de PTH" se refiere a PTH y PTHrP dentro de dos especies diferentes cuyas secuencias están relacionadas entre sí a través de una PTH o PTHrP homóloga común en una especie ancestral, pero que han evolucionado para volverse diferentes entre sí.

20

Tal como se usa en la presente, el término "homólogo de PTH" se refiere a PTH y PTHrP de diferentes organismos que realizan las mismas funciones en cada organismo y que se originan a partir de una estructura ancestral que los antepasados de los organismos tenían en común. En otras palabras, los polipéptidos de PTH homólogos son polipéptidos con secuencias de aminoácidos bastante similares que realizan la misma actividad biológica, es decir, aumentan la excreción sérica de calcio y fósforo renal, y disminuyen la excreción sérica de fósforo y calcio renal. Preferentemente, los homólogos de polipéptidos de PTH pueden definirse como polipéptidos que exhiben al menos 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % de identidad con un polipéptido de PTH o PTHrP de referencia, preferentemente el polipéptido de PTH de la SEQ ID NO:51.

25

30

Por lo tanto, un polipéptido de PTH de acuerdo con la invención puede ser, por ejemplo: (i) uno en el que al menos uno de los residuos de aminoácidos está sustituido con un residuo de aminoácido conservado o no conservado, preferentemente un residuo de aminoácido conservado, y tal residuo de aminoácido sustituido puede o no ser uno codificado por el código genético; y/o (ii) uno en el que al menos uno de los residuos de aminoácidos incluye un grupo sustituyente; y/o (iii) uno en el que el polipéptido de PTH está fusionado con otro compuesto, tal como un compuesto para aumentar la vida media del polipéptido (por ejemplo, polietilenglicol); y/o (iv) uno en el que los aminoácidos adicionales están fusionados al polipéptido de PTH, tal como un polipéptido o secuencia líder o secretora de la región de fusión Fc de IgG o una secuencia que se emplea para la purificación de la forma anterior del polipéptido o una secuencia previa a la proteína.

35

40

Tal como se usa en la presente, el término "fragmento de polipéptido de PTH" se refiere a cualquier polipéptido que comprende un tramo contiguo de una parte de la secuencia de aminoácidos de un polipéptido de PTH o PTHrP, preferentemente el polipéptido de la SEQ ID NO:51.

45

Más específicamente, un fragmento de polipéptido de PTH comprende al menos 6, tal como al menos 8, al menos 10 o al menos 17 aminoácidos consecutivos de un polipéptido de PTH o PTHrP, más preferentemente del polipéptido de la SEQ ID NO:51. Un fragmento de polipéptido de PTH puede describirse adicionalmente como subgéneros de polipéptidos de PTH o PTHrP que comprenden al menos 6 aminoácidos, donde "al menos 6" se define como cualquier número entero entre 6 y el número entero que representa el aminoácido del extremo C de un polipéptido de PTH o PTHrP, preferentemente del polipéptido de la SEQ ID NO:51. Se incluyen además especies de fragmentos polipeptídicos de PTH o PTHrP de al menos 6 aminoácidos de longitud, como se describió anteriormente, que se especifican adicionalmente en términos de sus posiciones del extremo N y del extremo C. También están abarcados por el término "fragmento de polipéptido de PTH" como especies individuales todos los fragmentos de polipéptido de PTH o PTHrP, de al menos 6 aminoácidos de longitud, como se describió anteriormente, que pueden especificarse particularmente por una posición del extremo N y C. Es decir, cada combinación de una posición del extremo N y C que un fragmento de al menos 6 residuos de aminoácidos contiguos de longitud podría ocupar, en cualquier secuencia de aminoácidos dada de un polipéptido de PTH o PTHrP, preferentemente el polipéptido de PTH de SEQ ID:NO51, se incluye en la presente invención.

50

55

60

El término "PTH" también incluye conjugados de poli(aminoácidos) que tienen una secuencia como se describió anteriormente, pero que tienen una estructura que comprende enlaces amida y no amida, tales como enlaces éster, como por ejemplo depsipéptidos. Los depsipéptidos son cadenas de residuos de aminoácidos en las que la estructura principal comprende enlaces amida (péptido) y éster. Por consiguiente, el término "cadena lateral", tal como se usa en la presente, se refiere al fragmento unido al carbono alfa de un fragmento de aminoácido, si el fragmento de aminoácido está conectado a través de enlaces amina, tal como en polipéptidos, o a cualquier fragmento que comprenda un átomo de carbono unido a la estructura principal de un conjugado de

65

poli(aminoácido), tal como, por ejemplo, en el caso de depsi péptidos. Preferentemente, el término "PTH" se refiere a polipéptidos que tienen una estructura formada a través de enlaces amida (péptido).

5 Como el término "PTH" incluye las variantes, análogos, ortólogos, homólogos, derivados y fragmentos de PTH y PTHrP descritos anteriormente, todas las referencias a posiciones específicas dentro de una secuencia de referencia también incluyen las posiciones equivalentes en variantes, análogos, ortólogos, homólogos, derivados y fragmentos de un fragmento de PTH o PTHrP, incluso si no se mencionan específicamente.

10 Tal como se usa en la presente, el término "micela" significa un agregado de moléculas anfifílicas dispersas en un coloide líquido. En solución acuosa, una micela típica forma un agregado con el fragmento hidrófilo de las moléculas de tensioactivo orientado hacia el disolvente circundante y el fragmento hidrófobo de la molécula de tensioactivo orientado hacia el interior, también llamado "micela de fase normal". Las "micelas inversas" tienen el fragmento hidrófilo orientado hacia adentro y el fragmento hidrófobo orientado hacia el disolvente circundante.

15 Tal como se usa en la presente, el término "liposoma" se refiere a una vesícula, preferentemente una vesícula esférica, que tiene al menos una bicapa lipídica. Preferentemente, los liposomas comprenden fosfolípidos, incluso más preferentemente fosfatidilcolina. El término "liposoma" se refiere a diversas estructuras y tamaños, tales como, por ejemplo, vesículas liposómicas multilamelares (MLV) que tienen más de una bicapa lipídica concéntrica con un diámetro promedio de 100 a 1000 nm, vesículas liposómicas unilamelares pequeñas (SUV) que tienen una bicapa lipídica y un diámetro promedio de 25 a 100 nm, vesículas liposómicas unilamelares grandes (LUV) que tienen una bicapa lipídica y un diámetro promedio de aproximadamente 1000 μm y vesículas unilamelares gigantes (GUV) que tienen una bicapa lipídica y un diámetro promedio de 1 a 100 μm . El término "liposoma" también incluye vesículas elásticas tales como transferosomas y etosomas, por ejemplo.

25 Tal como se usa en la presente, el término "acuasoma" ["aquasome"] se refiere a nanopartículas esféricas que tienen un diámetro de 60 a 300 nm que comprenden al menos tres capas de estructura autoensamblada, es decir, un núcleo nanocristalino en fase sólida recubierto con una película oligomérica a la que se adsorben moléculas de fármaco con o sin modificación del fármaco.

30 Tal como se usa en la presente, el término "etosoma" se refiere a vesículas lipídicas que comprenden fosfolípidos y etanol y/o isopropanol en una concentración relativamente alta y agua, que tienen un tamaño que varía de decenas de nanómetros a micrómetros.

35 Tal como se usa en la presente, el término "LeciPlex" se refiere a un sistema vesicular basado en fosfolípidos cargado positivamente que comprende PC de soja, un agente catiónico y un disolvente biocompatible como PEG 300, PEG 400, dietilenglicol monoetil éter, alcohol tetrahidrofurfurílico polietilenglicol éter o 2-pirrolidona o N-metil-2-pirrolidona.

40 Tal como se usa en la presente, el término "niosoma" se refiere a vesículas unilamelares o multilamelares que comprenden tensioactivos no iónicos.

Tal como se usa en la presente, el término "farmacosoma" se refiere a agregados vesiculares, micelares o hexagonales ultrafinos de lípidos unidos covalentemente a fragmentos biológicamente activos.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "proniosoma" se refiere a formulaciones secas de vehículo recubierto con tensioactivo que al rehidratarse y agitarse suavemente proporciona niosomas.

50 Tal como se usa en la presente, el término "polimerosoma" se refiere a una vesícula esférica artificial que comprende una membrana formada a partir de copolímeros de bloques sintéticos anfifílicos y puede comprender opcionalmente una solución acuosa en su núcleo. Un polimerosoma tiene un diámetro que varía de 50 nm a 5 μm y mayor. El término también incluye sintosomas, que son polimerosomas diseñados para comprender canales que permiten que ciertos productos químicos pasen a través de la membrana dentro o fuera de la vesícula.

55 Tal como se usa en la presente, el término "esfingosoma" se refiere a una vesícula bicapa concéntrica en la que un volumen acuoso está completamente encerrado por una bicapa lipídica membranosa compuesta principalmente de esfingolípido natural o sintético.

60 Tal como se usa en la presente, el término "transferosoma" se refiere a vesículas lipídicas ultraflexibles que comprenden un núcleo acuoso que se forman a partir de una mezcla de lípidos polares comunes y adecuados activados por el borde que facilitan la formación de bicapas altamente curvadas que hacen que el transferosoma sea altamente deformable.

65 Tal como se usa en la presente, el término "ufasoma" se refiere a una vesícula que comprende ácidos grasos insaturados.

Tal como se usa en la presente, el término "polipéptido" se refiere a un péptido que comprende hasta, y que incluye,

50 monómeros de aminoácidos.

Tal como se usa en la presente, el término "proteína" se refiere a un péptido de más de 50 residuos de aminoácidos. Preferentemente, una proteína comprende como máximo 20000 residuos de aminoácidos, tal como como máximo 15000 residuos de aminoácidos, tal como como máximo 10000 residuos de aminoácidos, tal como como máximo 5000 residuos de aminoácidos, tal como como máximo 4000 residuos de aminoácidos, tal como como máximo 3000 residuos de aminoácidos, tal como como máximo 2000 residuos de aminoácidos, tal como como máximo 1000 residuos de aminoácidos.

Tal como se usa en la presente, el término "condiciones fisiológicas" se refiere a un tampón acuoso a pH 7,4, 37 °C.

Tal como se usa en la presente, el término "composición farmacéutica" se refiere a una composición que contiene uno o más ingredientes activos, tal como, por ejemplo, al menos un compuesto de PTH de liberación controlada, y uno o más excipientes, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más de los ingredientes de la composición, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición elaborada mezclando uno o más compuestos de PTH de liberación controlada y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usa en la presente, el término "composición líquida" se refiere a una mezcla que comprende un compuesto de PTH de liberación controlada soluble en agua y uno o más disolventes, tales como agua.

El término "composición en suspensión" se refiere a una mezcla que comprende un compuesto de PTH de liberación controlada insoluble en agua y uno o más disolventes, tales como agua.

Tal como se usa en la presente, el término "composición seca" significa que una composición farmacéutica se proporciona en una forma seca. Los métodos adecuados para el secado son el secado por pulverización y la liofilización, es decir, la liofilización. Tal composición seca de profármaco tiene un contenido de agua residual de un máximo de 10 %, preferentemente menos de 5 % y más preferentemente menos de 2 %, determinado de acuerdo con Karl Fischer. Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención se seca mediante liofilización.

El término "fármaco", tal como se usa en la presente, se refiere a una sustancia utilizada en el tratamiento, cura, prevención o diagnóstico de una enfermedad o utilizada para mejorar de otro modo el bienestar físico o mental. Si un fármaco se conjuga con otro fragmento, el fragmento del producto resultante que se originó a partir del fármaco se denomina "fragmento biológicamente activo".

Tal como se usa en la presente, el término "profármaco" se refiere a un conjugado en el que un fragmento biológicamente activo está conectado de forma reversible y covalente a un grupo protector especializado a través de un fragmento enlazador reversible, también denominado "fragmento enlazador de profármaco reversible", que comprende un enlace reversible con el fragmento biológicamente activo y en el que el grupo protector especializado altera o elimina propiedades indeseables en la molécula original. Esto también incluye la mejora de las propiedades deseables en el fármaco y la supresión de las propiedades indeseables. El grupo protector no tóxico especializado se conoce como "portador". Un profármaco libera el fragmento biológicamente activo unido de forma reversible y covalente en forma de su fármaco correspondiente. En otras palabras, un profármaco es un conjugado que comprende un fragmento biológicamente activo que se conjuga de forma covalente y reversible a un fragmento portador a través de un fragmento enlazador de profármaco reversible, cuya conjugación covalente y reversible del portador al fragmento enlazador de profármaco reversible es directamente o a través de un espaciador. Tal conjugado libera el fragmento biológicamente activo previamente conjugado en forma de un fármaco libre no modificado.

Un "enlace biodegradable" o un "enlace reversible" es un enlace que es hidrolíticamente degradable, es decir, escindible, en ausencia de enzimas en condiciones fisiológicas (tampón acuoso a pH 7,4, 37 °C) con una vida media que varía de una hora a tres meses, preferentemente de una hora a dos meses, incluso más preferentemente de una hora a un mes, incluso más preferentemente de una hora a tres semanas, más preferentemente de una hora a dos semanas. Por consiguiente, un enlace estable es un enlace que tiene una vida media en condiciones fisiológicas (tampón acuoso a pH 7,4, 37 °C) de más de tres meses.

Tal como se usa en la presente, el término "enlazador de profármaco sin trazas" significa un enlazador de profármaco reversible, es decir, un fragmento enlazador que conecta reversible y covalentemente el fragmento biológicamente activo con el portador, que tras la escisión libera el fármaco en su forma libre. Tal como se usa en la presente, el término "forma libre" de un fármaco significa el fármaco en su forma farmacológicamente activa no modificada.

Tal como se usa en la presente, el término "excipiente" se refiere a un diluyente, adyuvante o vehículo con el que

5 se administra el agente terapéutico, tal como un fármaco o profármaco. Tal excipiente farmacéutico puede ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, que incluye aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral y aceite de sésamo. El agua es un excipiente preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía oral. La solución salina y la dextrosa acuosa son excipientes preferidos cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol se emplean preferentemente como excipientes líquidos para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, trehalosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua y etanol. La composición farmacéutica, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampones de pH, como, por ejemplo, acetato, succinato, tris, carbonato, fosfato, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico), MES (ácido 2-(A-morfolino)etanosulfónico), o puede contener detergentes, como Tween, poloxámeros, poloxaminas, CHAPS, Igepal o aminoácidos como, por ejemplo, glicina, lisina o histidina. Estas composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y formulaciones de liberación sostenida. La composición farmacéutica puede formularse como un supositorio, con aglomerantes y excipientes tradicionales tales como los triglicéridos. La formulación oral puede incluir excipientes estándar tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Tales composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco o fragmento biológicamente activo, junto con una cantidad adecuada de excipiente para proporcionar la forma para la administración adecuada al paciente. La formulación debe adaptarse al modo de administración.

25 Tal como se usa en la presente, el término "reactivo" significa un compuesto químico que comprende al menos un grupo funcional para la reacción con el grupo funcional de otro compuesto químico o fármaco. Se entiende que un fármaco que comprende un grupo funcional (tal como una amina primaria o secundaria o un grupo funcional hidroxilo) también es un reactivo.

30 Tal como se usa en la presente, el término "fragmento" significa una parte de una molécula, que carece de uno o más átomos en comparación con el reactivo correspondiente. Si, por ejemplo, un reactivo de la fórmula "H-X-H" reacciona con otro reactivo y se convierte en parte del producto de reacción, el fragmento correspondiente del producto de reacción tiene la estructura "H-X-" o "-X-", mientras que cada "-" indica unión a otro fragmento. Por consiguiente, un fragmento biológicamente activo se libera de un profármaco como un fármaco.

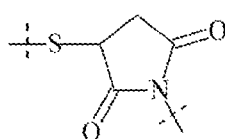
35 Se entiende que si se proporciona la secuencia o estructura química de un grupo de átomos, cuyo grupo de átomos está unido a dos fragmentos o está interrumpiendo un fragmento, dicha secuencia o estructura química puede unirse a los dos fragmentos en cualquier orientación, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Por ejemplo, un fragmento "-C(O)N(R¹)-" se puede unir a dos fragmentos o interrumpir un fragmento como "-C(O)N(R¹)-" o como "-N(R¹)C(O)-". De manera similar, un fragmento



puede unirse a dos fragmentos o puede interrumpir un fragmento ya sea como



o como



50 Tal como se usa en la presente, el término "grupo funcional" significa un grupo de átomos que puede reaccionar con otros grupos de átomos. Los grupos funcionales incluyen, pero no se limita a los siguientes grupos: ácido

5 carboxílico $-(C=O)OH$), amina primaria o secundaria $(-NH_2, -NH-)$, maleimida, tiol $(-SH)$, ácido sulfónico $-(O=S=O)OH$), carbonato, carbamato $(-O(C=O)N<)$, hidroxilo $(-OH)$, aldehído $(-C=O)H$), cetona $(-C=O)-$), hidrazina $(>N-N<)$, isocianato, isotiocianato, ácido fosfórico $(-O(P=O)OH)$, ácido fosfónico $(-O(P=O)OHH)$, haloacetilo, haluro de alquilo, acrililo, fluoruro de arilo, hidroxilamina, disulfuro, sulfonamidas, ácido sulfúrico, vinilsulfona, vinilcetona, diazoalcano, oxirano y aziridina.

10 En caso de que el compuesto de PTH de liberación controlada de la presente invención comprenda uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales farmacéuticamente o toxicológicamente aceptables correspondientes, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. Por lo tanto, el compuesto de PTH de liberación controlada de la presente invención que comprende grupos ácidos se puede usar de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Los ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. El compuesto de PTH de liberación controlada de la presente invención que comprende uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden estar protonados, puede estar presente y puede usarse de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido píválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por los expertos en la técnica. Para el experto en la técnica se conocen métodos adicionales para convertir el grupo básico en un catión como la alquilación de un grupo amina que da como resultado un grupo amonio de carga positiva y un contraión apropiado de la sal. Si el compuesto de PTH de liberación controlada de la presente invención comprende simultáneamente grupos ácidos y básicos, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales respectivas se pueden obtener mediante métodos habituales que son conocidos por el experto en la técnica como, por ejemplo, poniendo en contacto estos compuestos con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a la baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos, pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

35 El término "farmacéuticamente aceptable" significa una sustancia que causa daño cuando se administra a un paciente y preferentemente significa aprobada por una agencia reguladora, tal como la EMA (Europa) y/o la FDA (EE. UU.) y/o cualquier otra agencia reguladora nacional para su uso en animales, preferentemente para su uso en humanos.

40 Tal como se usa en la presente, el término "aproximadamente" en combinación con un valor numérico se usa para indicar un intervalo que varía e incluye desde el valor numérico más y menos no mayor que el 10 % de dicho valor numérico, más preferentemente no mayor que el 8 % de dicho valor numérico, incluso más preferentemente no mayor que el 5 % de dicho valor numérico y más preferiblemente no mayor que el 2 % de dicho valor numérico. Por ejemplo, la frase "aproximadamente 200" se usa para significar un intervalo que varía e incluye desde 200 +/- 10 %, es decir, que varía e incluye desde 180 a 220; preferentemente 200 +/- 8 %, es decir, que varía e incluye desde 184 a 216; incluso más preferentemente que varía e incluye desde 200 +/- 5 %, es decir, que varía e incluye desde 190 a 210; y más preferiblemente 200 +/- 2 %, es decir, que varía e incluye desde 196 a 204. Se entiende que un porcentaje dado como "aproximadamente 20 %" no significa "20 % +/- 10 %", es decir, que varía e incluye desde 10 a 30 %, pero "aproximadamente 20 %" significa que varía e incluye desde 18 a 22 %, es decir, más y menos 10 % del valor numérico que es 20.

55 Tal como se usa en la presente, el término "polímero" significa una molécula que comprende unidades estructurales repetitivas, es decir, los monómeros, conectados por enlaces químicos de una manera lineal, circular, ramificada, reticulada o dendrímica o una combinación de estas, que puede ser de origen sintético o biológico o una combinación de ambos. Se entiende que un polímero también puede comprender uno o más grupos y/o fragmentos químicos diferentes, tales como, por ejemplo, uno o más grupos funcionales. Preferentemente, un polímero soluble tiene un peso molecular de al menos 0,5 kDa, por ejemplo, un peso molecular de al menos 1 kDa, un peso molecular de al menos 2 kDa, un peso molecular de al menos 3 kDa o un peso molecular de al menos 5 kDa. Si el polímero es soluble, preferentemente tiene un peso molecular de como máximo 1000 kDa, tal como como máximo 750 kDa, tal como como máximo 500 kDa, tal como como máximo 300 kDa, tal como como máximo 200 kDa, tal como como máximo 100 kDa. Se entiende que para polímeros insolubles, tales como hidrogeles, no se pueden proporcionar intervalos de peso molecular significativos. Se entiende que también una proteína es un polímero en el que los aminoácidos son las unidades estructurales repetitivas, aunque las cadenas laterales de cada aminoácido pueden ser diferentes.

65 Tal como se usa en la presente, el término "polimérico" significa un reactivo o un fragmento que comprende uno o

fragmento se reemplazan por un átomo diferente o un grupo de átomos, que se denominan "sustituyente".

Preferentemente, el uno o más sustituyentes opcionales adicionales se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, -CN, -COOR^{x1}, -OR^{x1}, -C(O)R^{x1}, -C(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂R^{x1}, -S(O)R^{x1}, -N(R^{x1})S(O)₂N(R^{x1a}R^{x1b}), -SR^{x1}, -N(R^{x1}R^{x1a}), -NO₂, -OC(O)R^{x1}, -N(R^{x1})C(O)R^{x1a}, -N(R^{x1})S(O)₂R^{x1a}, -N(R^{x1})S(O)R^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b}), -OC(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -T⁰, alquilo C₁₋₅₀, alquenilo C₂₋₅₀ y alquinilo C₂₋₅₀; en donde -T⁰, alquilo C₁₋₅₀, alquenilo C₂₋₅₀ y alquinilo C₂₋₅₀ están opcionalmente sustituidos con uno o más -R^{x2}, que son iguales o diferentes y en donde alquilo C₁₋₅₀, alquenilo C₂₋₅₀ y alquinilo C₂₋₅₀ están opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -T⁰, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂N(R^{x3})-, -S(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{x3})S(O)₂N(R^{x3a})-, -S-, -N(R^{x3})-, -OC(OR^{x3})(R^{x3a})-, -N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})- y -OC(O)N(R^{x3})-;

-R^{x1}, -R^{x1a}, -R^{x1b} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en -H, -T⁰, alquilo C₁₋₅₀, alquenilo C₂₋₅₀ y alquinilo C₂₋₅₀; en donde -T⁰, alquilo C₁₋₅₀, alquenilo C₂₋₅₀ y alquinilo C₂₋₅₀ están opcionalmente sustituidos con uno o más -R^{x2}, que son iguales o diferentes y en donde alquilo C₁₋₅₀, alquenilo C₂₋₅₀ y alquinilo C₂₋₅₀ están opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -T⁰, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂N(R^{x3})-, -S(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{x3})S(O)₂N(R^{x3a})-, -S-, -N(R^{x3})-, -OC(OR^{x3})(R^{x3a})-, -N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})- y -OC(O)N(R^{x3})-;

cada T⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, tetralinilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros y heterobiciclilo de 8 a 11 miembros; en donde cada T⁰ se sustituye independientemente opcionalmente con uno o más -R^{x2}, que son iguales o diferentes;

cada -R^{x2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, oxo (=O), -COOR^{x4}, -OR^{x4}, -C(O)R^{x4}, -C(O)N(R^{x4}R^{x4a}), -S(O)₂N(R^{x4}R^{x4a}), -S(O)N(R^{x4}R^{x4a}), -S(O)₂R^{x4}, -S(O)R^{x4}, -N(R^{x4})S(O)₂N(R^{x4a}R^{x4b}), -SR^{x4}, -N(R^{x4}R^{x4a}), -NO₂, -OC(O)R^{x4}, -N(R^{x4})C(O)R^{x4a}, -N(R^{x4})S(O)₂R^{x4a}, -N(R^{x4})S(O)R^{x4a}, -N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}, -N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b}), -OC(O)N(R^{x4}R^{x4a}) y alquilo C₁₋₆; en donde C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

cada -R^{x3}, -R^{x3a}, -R^{x4}, -R^{x4a}, -R^{x4b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H y alquilo C₁₋₆; en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes.

Más preferentemente, el uno o más sustituyentes opcionales adicionales se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, -CN, -COOR^{x1}, -OR^{x1}, -C(O)R^{x1}, -C(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂R^{x1}, -S(O)R^{x1}, -N(R^{x1})S(O)₂N(R^{x1a}R^{x1b}), -SR^{x1}, -N(R^{x1}R^{x1a}), -NO₂, -OC(O)R^{x1}, -N(R^{x1})C(O)R^{x1a}, -N(R^{x1})S(O)₂R^{x1a}, -N(R^{x1})S(O)R^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b}), -OC(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -T⁰, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ y alquinilo C₂₋₁₀; en donde -T⁰, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ y alquinilo C₂₋₁₀ están opcionalmente sustituidos con uno o más -R^{x2}, que son iguales o diferentes y donde alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ y alquinilo C₂₋₁₀ están opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -T⁰, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂N(R^{x3})-, -S(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{x3})S(O)₂N(R^{x3a})-, -S-, -N(R^{x3})-, -OC(OR^{x3})(R^{x3a})-, -N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})- y -OC(O)N(R^{x3})-;

cada -R^{x1}, -R^{x1a}, -R^{x1b}, -R^{x3}, -R^{x3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

cada T⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, tetralinilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros y heterobiciclilo de 8 a 11 miembros; en donde cada T⁰ se sustituye independientemente opcionalmente con uno o más -R^{x2}, que son iguales o diferentes;

cada -R^{x2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, oxo (=O), -COOR^{x4}, -OR^{x4}, -C(O)R^{x4}, -C(O)N(R^{x4}R^{x4a}), -S(O)₂N(R^{x4}R^{x4a}), -S(O)N(R^{x4}R^{x4a}), -S(O)₂R^{x4}, -S(O)R^{x4}, -N(R^{x4})S(O)₂N(R^{x4a}R^{x4b}), -SR^{x4}, -N(R^{x4}R^{x4a}), -NO₂, -OC(O)R^{x4}, -N(R^{x4})C(O)R^{x4a}, -N(R^{x4})S(O)₂R^{x4a}, -N(R^{x4})S(O)R^{x4a}, -N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}, -N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b}), -OC(O)N(R^{x4}R^{x4a}) y alquilo C₁₋₆; en donde C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

cada -R^{x4}, -R^{x4a}, -R^{x4b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

Incluso más preferentemente, el uno o más sustituyentes opcionales adicionales se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, -CN, -COOR^{x1}, -OR^{x1}, -C(O)R^{x1}, -C(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂R^{x1}, -S(O)R^{x1}, -N(R^{x1})S(O)₂N(R^{x1a}R^{x1b}), -SR^{x1}, -N(R^{x1}R^{x1a}), -NO₂, -OC(O)R^{x1}, -N(R^{x1})C(O)R^{x1a}, -N(R^{x1})S(O)₂R^{x1a}, -N(R^{x1})S(O)R^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b}), -OC(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -T⁰, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆; en donde -T⁰, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más -R^{x2}, que son iguales o diferentes y en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente interrumpidos por uno o

más grupos seleccionados del grupo que consiste en $-T^0$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{x3})$ -, $-S(O)_2N(R^{x3})$ -, $-S(O)N(R^{x3})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{x3})S(O)_2N(R^{x3a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{x3})$ -, $-OC(OR^{x3})(R^{x3a})$ -, $-N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})$ - y $-OC(O)N(R^{x3})$ -;

5 cada $-R^{x1}$ -, $-R^{x1a}$ -, $-R^{x1b}$ -, $-R^{x2}$ -, $-R^{x3}$ -, $-R^{x3a}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$ -, halógeno, alquilo C_{1-6} -, alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ;

10 cada T^0 se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, tetralinilo, cicloalquilo C_{3-10} -, heterociclo de 3 a 10 miembros y heterobisociclo de 8 a 11 miembros; en donde cada T^0 está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más $-R^{x2}$ -, que son iguales o diferentes.

15 Preferentemente, un máximo de 6 átomos $-H$ de una molécula opcionalmente sustituida por un sustituyente, por ejemplo, se reemplazan independientemente 5 átomos $-H$ por un sustituyente, se reemplazan independientemente 4 átomos $-H$ por un sustituyente, se reemplazan independientemente 3 átomos $-H$ por un sustituyente, se reemplazan independientemente 2 átomos $-H$ por un sustituyente o se reemplaza 1 átomo $-H$ por un sustituyente.

20 El término "interrumpido" significa que un fragmento se inserta entre dos átomos de carbono o, si la inserción está en uno de los extremos del fragmento, entre un carbono o heteroátomo y un átomo de hidrógeno, preferentemente entre un carbono y un átomo de hidrógeno.

25 Tal como se usa en la presente, el término "alquilo C_{1-4} " solo o en combinación significa un fragmento alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Si están presentes en el extremo de una molécula, los ejemplos de alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Cuando dos fragmentos de una molécula están unidos por el alquilo C_{1-4} -, entonces los ejemplos de dichos grupos alquilo C_{1-4} son $-CH_2$ -, $-CH_2-CH_2$ -, $-CH(CH_3)$ -, $-CH_2-CH_2-CH_2$ -, $-CH(C_2H_5)$ -, $-C(CH_3)_2$ -. Cada hidrógeno de un carbono de alquilo C_{1-4} puede reemplazarse opcionalmente por un sustituyente como se definió anteriormente. Opcionalmente, un alquilo C_{1-4} puede estar interrumpido por uno o más fragmentos como se define a continuación.

30 Tal como se usa en la presente, el término "alquilo C_{1-6} " solo o en combinación significa un fragmento alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Si están presentes en el extremo de una molécula, los ejemplos de grupos alquilo C_{1-6} de cadena lineal y ramificada son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo y 3,3-dimetilpropilo. Cuando dos fragmentos de una molécula están unidos por el grupo alquilo C_{1-6} -, entonces los ejemplos de dichos grupos alquilo C_{1-6} son $-CH_2$ -, $-CH_2-CH_2$ -, $-CH(CH_3)$ -, $-CH_2-CH_2-CH_2$ -, $-CH(C_2H_5)$ - y $-C(CH_3)_2$ -. Cada átomo de hidrógeno de un carbono C_{1-6} puede reemplazarse opcionalmente por un sustituyente como se definió anteriormente. Opcionalmente, un alquilo C_{1-6} puede estar interrumpido por uno o más fragmentos como se define a continuación.

35 Por consiguiente, "alquilo C_{1-10} ", "alquilo C_{1-20} " o "alquilo C_{1-50} " significa una cadena de alquilo que tiene de 1 a 10, de 1 a 20 o de 1 a 50 átomos de carbono, respectivamente, en donde cada átomo de hidrógeno del carbono C_{1-10} -, C_{1-20} o C_{1-50} puede reemplazarse opcionalmente por un sustituyente como se definió anteriormente. Opcionalmente, un alquilo C_{1-10} o C_{1-50} puede estar interrumpido por uno o más fragmentos como se define a continuación.

40 Tal como se usa en la presente, el término "alqueno C_{2-6} " solo o en combinación significa un fragmento hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Si está presente al final de una molécula, los ejemplos son $-CH=CH_2$ -, $-CH=CH-CH_3$ -, $-CH_2-CH=CH_2$ -, $-CH=CHCH_2-CH_3$ y $-CH=CH-CH=CH_2$ -. Cuando dos fragmentos de una molécula están unidos por el grupo alqueno C_{2-6} -, entonces un ejemplo para dicho alqueno C_{2-6} es $-CH=CH-$ -. Cada átomo de hidrógeno de un fragmento alqueno C_{2-6} se puede reemplazar opcionalmente por un sustituyente como se definió anteriormente. Opcionalmente, un alqueno C_{2-6} puede estar interrumpido por uno o más fragmentos como se define a continuación.

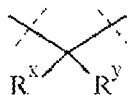
45 Por consiguiente, el término "alqueno C_{2-10} ", "alqueno C_{2-20} " o "alqueno C_{2-50} " solo o en combinación significa un fragmento hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono que tiene de 2 a 10, de 2 a 20 o de 2 a 50 átomos de carbono. Cada átomo de hidrógeno de un grupo alqueno C_{2-10} -, alqueno C_{2-20} o alqueno C_{2-50} puede reemplazarse opcionalmente por un sustituyente como se definió anteriormente. Opcionalmente, un alqueno C_{2-10} -, alqueno C_{2-20} o alqueno C_{2-50} puede estar interrumpido por uno o más fragmentos como se define a continuación.

50 Tal como se usa en la presente, el término "alquino C_{2-6} " solo o en combinación significa un fragmento hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Si está presente al final de una molécula, los ejemplos son $-C\equiv CH$ -, $-CH_2-C\equiv CH$ -, $CH_2-CH_2-C\equiv CH$ y $CH_2-C\equiv C-CH_3$ -. Cuando dos fragmentos de una molécula están unidos por el grupo alquino, entonces un ejemplo es $-C\equiv C-$ -. Cada átomo de hidrógeno de un grupo alquino C_{2-6} puede reemplazarse opcionalmente por un sustituyente como se definió anteriormente. Opcionalmente, pueden ocurrir uno o más dobles enlaces.

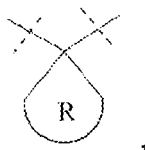
átomos del anillo se reemplazan por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en azufre (que incluye -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (que incluye =N(O)-) y en donde el anillo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de un heterobiciclo de 8 a 11 miembros son indol, indolina, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, bencimidazol, bencimidazolina, quinolina, quinazolina, dihidroquinazolina, quinolina, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, decahidroquinolina, isoquinolina, decahidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, dihidroisoquinolina, benzazepina, purina y pteridina. El término heterobiciclo de 8 a 11 miembros también incluye estructuras espiro de dos anillos como 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano o heterociclos puenteados como 8-aza-biciclo[3.2.1]octano. Cada átomo de hidrógeno de un carbono heterobiciclilo de 8 a 11 miembros o heterobiciclo de 8 a 11 miembros puede reemplazarse por un sustituyente como se define a continuación.

De manera similar, el término "heteropoliciclilo de 8 a 30 miembros" o "heteropoliciclo de 8 a 30 miembros" significa un fragmento heterocíclico de más de dos anillos con 8 a 30 átomos en el anillo, preferentemente de tres, cuatro o cinco anillos, donde dos anillos vecinos comparten al menos un átomo en el anillo y que pueden contener hasta el número máximo de enlaces dobles (anillo aromático o no aromático que es total, parcial o insaturado), en donde al menos un átomo del anillo hasta 10 átomos del anillo se reemplazan por un heteroátomo seleccionado del grupo de azufre (incluyendo -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-) y en donde el anillo está unido al resto de una molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno.

Se entiende que la frase "el par R^x/R^y está unido junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃₋₁₀ o un heterociclilo de 3 a 10 miembros" en relación con un fragmento de la estructura

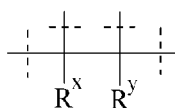


significa que R^x y R^y forman la siguiente estructura:

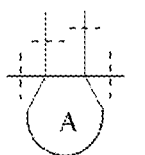


en donde R es cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

También se entiende que la frase "el par R^x/R^y está unido junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo A" en relación con un fragmento de la estructura



significa que R^x y R^y forman la siguiente estructura:



Tal como se usa en la presente, "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. En general, se prefiere que el halógeno sea flúor o cloro.

En general, el término "comprender" o "que comprende" también abarca "consistir en" o "que consiste en".

Preferentemente, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de PTH de liberación controlada se administra de acuerdo con una pauta posológica de dosificación en el que el ajuste de la dosis en respuesta a la hipocalcemia o hipercalcemia se realiza en aumentos no mayores que el 20 %, más preferentemente en aumentos no mayores que el 15 % y lo más preferiblemente en aumentos no mayores que el 10 %.

En una realización, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de PTH de liberación controlada se administra de acuerdo con una pauta posológica de dosificación en el que el ajuste de la dosis en respuesta a la hipocalcemia o hipercalcemia se realiza en aumentos del 25 %.

Más preferentemente, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de PTH de liberación controlada se administra de acuerdo con una pauta posológica de dosificación en el que el ajuste de la dosis en respuesta a la hipocalcemia o hipercalcemia se realiza en aumentos del 20 %.

5 Incluso más preferentemente, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de PTH de liberación controlada se administra de acuerdo con una pauta posológica de dosificación en el que el ajuste de la dosis en respuesta a la hipocalcemia o hipercalcemia se realiza en incrementos del 15 %.

10 Más preferiblemente, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de PTH de liberación controlada se administra de acuerdo con una pauta posológica de dosificación en el que el ajuste de la dosis en respuesta a la hipocalcemia o hipercalcemia se realiza en incrementos del 10 %.

15 Preferentemente, el producto farmacéutico que comprende el compuesto de PTH de liberación controlada se administra al paciente no más de una vez cada 24 horas, tal como cada 24 horas, cada 36 horas, cada 48 horas, cada 60 horas, cada 72 horas, cada 84 horas, cada 96 horas, cada 108 horas, cada 120 horas, cada 132 horas, cada 144 horas, cada 156 horas, una vez a la semana, una vez cada dos semanas.

20 En una realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de PTH de liberación controlada se administra cada 24 horas.

En otra realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de PTH de liberación controlada se administra cada 48 horas.

25 En otra realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de PTH de liberación controlada se administra cada 72 horas.

En otra realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de PTH de liberación controlada se administra cada 96 horas.

30 En otra realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de PTH de liberación controlada se administra cada 120 horas.

En otra realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de PTH de liberación controlada se administra cada 144 horas.

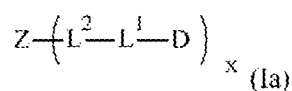
35 En otra realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de PTH de liberación controlada se administra una vez por semana.

40 Preferentemente, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de PTH se administra a un paciente mediante administración subcutánea, preferentemente mediante inyección subcutánea.

45 En una realización, la composición farmacéutica para uso de la presente invención se realiza con una jeringa. En otra realización, la composición farmacéutica para uso de la presente invención se administra con un inyector de pluma. En otra realización, la composición farmacéutica para uso de la presente invención se administra con un autoinyector.

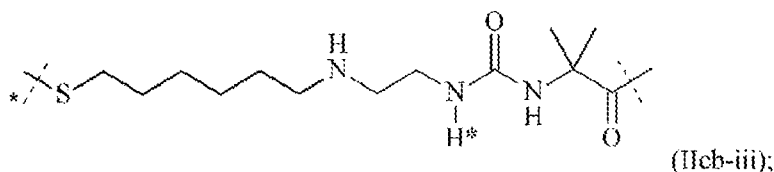
El compuesto de PTH de liberación controlada es soluble en agua.

50 Tal compuesto de PTH de liberación controlada soluble en agua es un compuesto de fórmula (Ia)

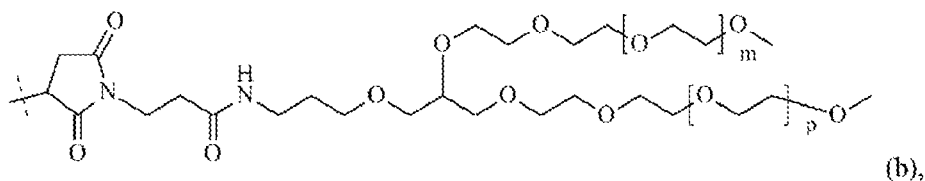


en donde

55 -D tiene la secuencia de la SEQ ID NO:51;
-L¹-L²- tiene la fórmula:



en donde la línea discontinua sin marcar indica que está unida por un enlace amida a un nitrógeno de -D, y la línea discontinua marcada con un asterisco indica la unión a -Z; -Z comprende un fragmento de fórmula (b)



5 en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o al resto de -Z; y
m y p son independientemente entre sí un número entero que varía e incluye de 400 a 500; y

10 x es 1.

Se entiende que los compuestos de fórmula (1a) son profármacos de PTH, más específicamente profármacos de PTH solubles en agua.

15 -D tiene la secuencia de la SEQ ID NO:51.

El fragmento -L¹- se conjuga con un grupo funcional de la cadena lateral de un residuo de aminoácido de -D o con el grupo funcional amina del extremo N de -D.

20 Preferentemente, el residuo de aminoácido de -D al que se conjuga -L¹- comprende un grupo funcional de amina primaria o secundaria. Más preferiblemente, el residuo de aminoácido de -D al que se conjuga -L¹- comprende un grupo funcional de amina primaria.

25 En determinadas realizaciones, -L¹- se conjuga con un grupo funcional de la cadena lateral de un residuo de aminoácido de -D. Preferentemente, dicho aminoácido se selecciona del grupo que consiste en histidina, lisina, triptófano y arginina. Incluso más preferentemente, dicho aminoácido se selecciona del grupo que consiste en lisina y arginina.

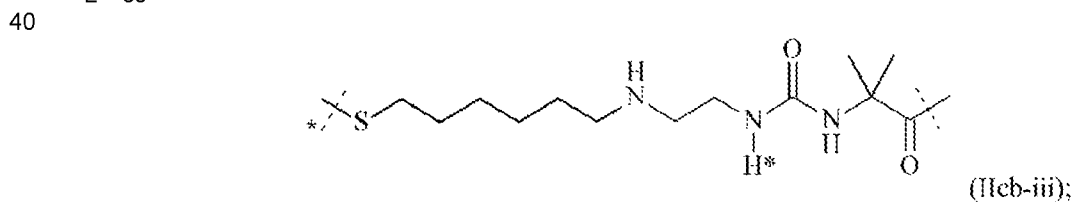
30 En una realización -L¹- se conjuga con un grupo funcional de la cadena lateral de una histidina de -D.

En otra realización -L¹- se conjuga con un grupo funcional de la cadena lateral de una lisina de -D.

En otra realización -L¹- se conjuga con un grupo funcional de la cadena lateral de un triptófano de -D.

35 En otra realización -L¹- se conjuga con un grupo funcional de la cadena lateral de una arginina de -D.

En una realización preferida, -L¹- se conjuga con el grupo funcional amina del extremo N de -D. El fragmento -L¹-
L²- es

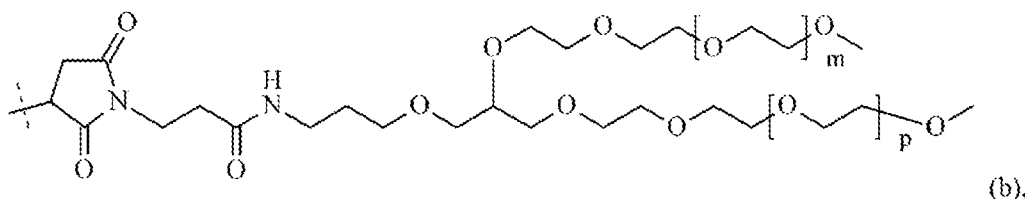


en donde

45 la línea discontinua sin marcar indica la unión a un nitrógeno de -D mediante la formación de un enlace amida;
y
la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a -Z.

El compuesto de PTH de liberación controlada de la presente invención es de fórmula (1a) con x = 1.

50 -Z comprende un fragmento de fórmula (b)



en donde

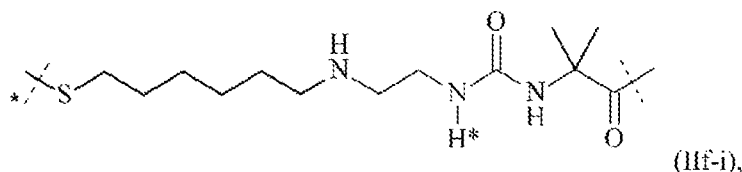
5 la línea discontinua indica la unión a -L²- o al resto de -Z; y
m y p son independientemente entre sí un número entero que varía e incluye de 400 a 500.

Preferentemente, m y p de la fórmula (b) son el mismo número entero.

10 Más preferiblemente, m y p de la fórmula (b) son aproximadamente 450.

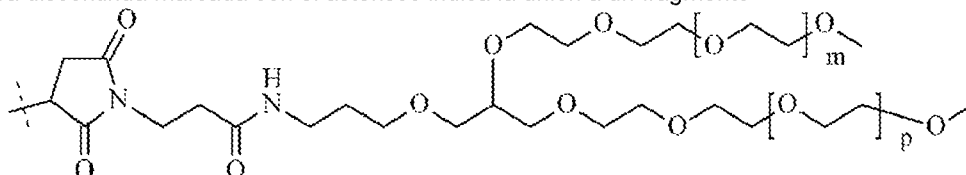
Preferentemente, -Z es un fragmento de fórmula (b).

15 En una realización preferida, el compuesto de PTH en la composición farmacéutica de la presente invención es de fórmula (II-f-i):



en donde

20 la línea discontinua sin marcar indica la unión a un nitrógeno de -D que es un fragmento de PTH mediante la formación de un enlace amida; y
la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a un fragmento



25 en donde
m y p son independientemente un número entero que varía e incluye de 400 a 500.

30 Preferentemente, -D está unido al fragmento de fórmula (II-f-i) a través del grupo funcional amina del extremo N del fragmento de PTH.

35 En una realización preferida, la actividad residual del compuesto de PTH de liberación controlada en forma de un profármaco de PTH es menor que el 10 %, más preferentemente menor que el 1 %, incluso más preferentemente menor que el 0,1 %, incluso más preferentemente menor que el 0,01 %, incluso más preferentemente menor que el 0,001 % y lo más preferible menor que el 0,0001 %.

40 Tal como se usa en la presente, el término "actividad residual" se refiere a la actividad exhibida por el profármaco de PTH con el fragmento de PTH unido a un portador en relación con la actividad exhibida por la PTH libre correspondiente. En este contexto, el término "actividad" se refiere a la unión a una activación del receptor PTH/PTHrP 1 que da como resultado la activación de adenilato ciclasa para generar AMPc, fosfolipasa C para generar calcio intracelular o expresión osteoblástica de RANKL (que se une a RANK (receptor activador del factor nuclear kB) en osteoclastos. Se entiende que medir la actividad residual del profármaco de PTH de la presente invención lleva tiempo durante el cual se liberará una cierta cantidad de PTH del profármaco de PTH de la presente invención y que dicha PTH liberada distorsionará los resultados medidos para el profármaco de PTH. Por lo tanto,
45 es una práctica aceptada probar la actividad residual de un profármaco con un conjugado en el que el fragmento de fármaco, en este caso PTH, está unido de forma no reversible, es decir, estable, a un portador, que se asemeja lo más posible a la estructura del profármaco de PTH para el que se va a medir la actividad residual.

Preferentemente, la composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de PTH de liberación

controlada de la presente invención tiene un pH que varía e incluye desde pH 3 a pH 8. Más preferentemente, la composición farmacéutica tiene un pH que varía e incluye desde pH 4 a pH 6. Más preferiblemente, la composición farmacéutica tiene un pH que varía e incluye desde pH 4 a pH 5.

5 En una realización, la composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de PTH de liberación controlada de la presente invención es una formulación líquida o en suspensión. Se entiende que la composición farmacéutica es una formulación en suspensión si el compuesto de PTH de liberación controlada de la presente invención es insoluble en agua.

10 En otra realización, la composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de PTH de liberación controlada de la presente invención es una formulación seca que se reconstituye antes de la administración a un paciente.

15 Tal composición farmacéutica líquida, en suspensión, seca o reconstituida comprende al menos un excipiente. Los excipientes utilizados en formulaciones parenterales pueden clasificarse como, por ejemplo, agentes tampones, modificadores de la isotonicidad, conservantes, estabilizadores, agentes antiadsorción, agentes de protección contra la oxidación, viscosificantes/agentes potenciadores de la viscosidad u otros agentes auxiliares. Sin embargo, en algunos casos, un excipiente puede tener funciones dobles o triples. Preferentemente, el al menos un excipiente comprendido en la composición farmacéutica de la presente invención se selecciona del grupo que
20 consiste en

(i) Agentes tampones: tampones fisiológicamente tolerados para mantener el pH en un intervalo deseado, tales como fosfato de sodio, bicarbonato, succinato, histidina, citrato y acetato, sulfato, nitrato, cloruro, piruvato; también se pueden usar antiácidos tales como $Mg(OH)_2$ o $ZnCO_3$;

25 (ii) Modificadores de la isotonicidad: para minimizar el dolor que puede resultar del daño celular debido a las diferencias de presión osmótica en el depósito de inyección; son ejemplos la glicerina y el cloruro de sodio; las concentraciones efectivas pueden determinarse mediante osmometría utilizando una osmolalidad supuesta de 285-315 mOsmol/kg para el suero;

30 (iii) Conservantes y/o antimicrobianos: las formulaciones parenterales multidosis requieren la adición de conservantes a una concentración suficiente para minimizar el riesgo de que los pacientes se infecten tras la inyección y se han establecido los requisitos reglamentarios correspondientes; los conservantes típicos incluyen m-cresol, fenol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, clorobutanol, alcohol bencílico, nitrato fenilmercurio, timerosol, ácido sórbico, sorbato de potasio, ácido benzoico, clorocresol y cloruro de benzalconio;

35 (iv) Estabilizadores: La estabilización se logra mediante el fortalecimiento de las fuerzas estabilizadoras de las proteínas, mediante la desestabilización del estado desnaturalizado o mediante la unión directa de excipientes a la proteína; los estabilizadores pueden ser aminoácidos tales como alanina, arginina, ácido aspártico, glicina, histidina, lisina, prolina, azúcares tales como glucosa, sacarosa, trehalosa, polioles tales como glicerol, manitol, sorbitol, sales tales como fosfato de potasio, sulfato de sodio, agentes quelantes tales como EDTA, hexafluorato, ligandos tales como iones metálicos divalentes (zinc, calcio, etc.), otras sales o moléculas orgánicas tales como derivados fenólicos; además, se pueden usar oligómeros o polímeros tales como ciclodextrinas, dextrano, dendrímeros, PEG o PVP o protamina o HSA;

40 (v) Agentes antiadsorción: Principalmente se utilizan tensioactivos iónicos o no iónicos u otras proteínas o polímeros solubles para recubrir o adsorber competitivamente a la superficie interna del recipiente de la formulación; por ejemplo, poloxámero (Pluronic F-68), PEG dodecil éter (Brij 35), polisorbato 20 y 80, dextrano, polietilenglicol, PEG-poli-histidina, BSA y HSA y gelatinas; la concentración y el tipo de excipiente elegidos dependen del efecto que se evitará, pero típicamente se forma una monocapa de tensioactivo en la interfaz justo por encima del valor de CMC;

45 (vi) Agentes de protección contra la oxidación: antioxidantes tales como ácido ascórbico, ectoína, metionina, glutatión, monotioglicerol, morina, polietilenimina (PEI), galato de propilo y vitamina E; también se pueden usar agentes quelantes tales como ácido cítrico, EDTA, hexafluorato y ácido tioglicólico;

50 (vii) Viscosificantes o potenciadores de la viscosidad: en caso de una suspensión, retardar la sedimentación de las partículas en el vial y la jeringa y se utilizan para facilitar la mezcla y volver a suspender las partículas y hacer que la suspensión sea más fácil de inyectar (es decir, baja fuerza en el émbolo de la jeringa); los viscosificantes o potenciadores de la viscosidad adecuados son, por ejemplo, viscosificantes de carbómeros como Carbopol 940, Carbopol Ultrez 10, derivados de celulosa como hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, HPMC) o dietilaminoetilcelulosa (DEAE o DEAE-C), silicato de magnesio coloidal (Veegum) o silicato de sodio, gel de hidroxiapatita, gel de fosfato tricálcico, xantanos, carragenanos como goma Satia UTC 30, poli(hidroxiácidos) alifáticos, tales como poli(ácido D,L o L-láctico) (PLA) y poli (ácido glicólico) (PGA) y sus copolímeros (PLGA), terpolímeros de D, L-lactida, glicolida y caprolactona, poloxámeros, bloques de
55
60
65

5 poli(oxietileno) hidrófilos y bloques de poli(oxipropileno) hidrófobos para formar un tribloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) (por ejemplo, Pluronic®), copolímero de poliéster, tal como un copolímero de tereftalato de polietilenglicol/tereftalato de polibutileno, isobutirato de acetato de
 10 sacarosa (SAIB), dextrano o derivados de este, combinaciones de dextranos y PEG, polidimetilsiloxano, colágeno, quitosano, alcohol polivinílico (PVA) y derivados, polialquilimidias, poli(acrilamida-co-dialildimetilamonio (DADMA)), polivinilpirrolidona (PVP), glicosaminoglicanos (GAG) tales como sulfato de dermatano, sulfato de condroitina, sulfato de queratano, heparina, sulfato de heparano, hialuronano, copolímeros de tribloque ABA o de bloque AB compuestos por bloques A hidrófobos, tales como polilactida (PLA) o poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), y bloques B hidrófilos, tales como polietilenglicol (PEG) o polivinilpirrolidona; tales copolímeros de bloque, así como los poloxámeros mencionados anteriormente, pueden exhibir un comportamiento de gelificación térmica inversa (estado fluido a temperatura ambiente para facilitar la administración y estado de gel por arriba de la temperatura de transición sol-gel a temperatura corporal después de la inyección);

15 (viii) Agente de propagación o difusión: modifica la permeabilidad del tejido conectivo a través de la hidrólisis de componentes de la matriz extracelular en el espacio intrasticial, tal como el ácido hialurónico, un polisacárido que se encuentra en el espacio intercelular del tejido conectivo; un agente de propagación como la hialuronidasa disminuye temporalmente la viscosidad de la matriz extracelular y promueve la difusión de los fármacos inyectados; y

20 (ix) Otros agentes auxiliares: tales como agentes humectantes, modificadores de la viscosidad, antibióticos, hialuronidasa; ácidos y bases tales como ácido clorhídrico e hidróxido de sodio son agentes auxiliares necesarios para el ajuste del pH durante la fabricación.

25 Preferentemente, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de PTH se administra a un paciente mediante administración subcutánea, preferentemente mediante inyección subcutánea.

30 Preferentemente, el paciente tratado por hipoparatiroidismo de la presente invención es un paciente mamífero, preferentemente un paciente humano.

Ejemplos

Materiales y métodos

35 La PTH(1-34) protegida en la cadena lateral (SEQ ID NO:51) en la resina TCP que tiene el extremo N protegido con Boc y la cadena lateral protegida con ivDde de Lys26 (sintetizada por la estrategia Fmoc) se obtuvo de un proveedor de síntesis de péptidos personalizado.

40 La PTH protegida en la cadena lateral (1-34) en la resina TCP que tiene el extremo N protegido con Fmoc (sintetizado por la estrategia Fmoc) se obtuvo de un proveedor de síntesis de péptidos personalizado.

45 La maleimida de PEG 2x20 kDa, Sunbright GL2-400MA se adquirió de NOF Europe N.V., Grobbendonk, Bélgica. El ácido S-tritil-6-mercaptohexanoico se adquirió de Polypeptide, Estrasburgo, Francia. HATU se obtuvo de Merck Biosciences GmbH, Schwalbach/Ts, Alemania. Fmoc-N-Me-Asp(OBN)-OH se obtuvo de Peptide International Inc., Louisville, KY, EE. UU. Fmoc-Aib-OH se compró a Iris Biotech GmbH, Marktredwitz, Alemania. Todos los demás productos químicos y reactivos se compraron a Sigma Aldrich GmbH, Taufkirchen, Alemania, a menos que se mencione un proveedor diferente.

50 El compuesto 11a (ejemplos 11-15) se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la patente WO29095479A2, ejemplo 1.

Se utilizaron jeringas equipadas con fritas de polietileno (MultiSynTech GmbH, Witten, Alemania) como recipientes de reacción o para las etapas de lavado de resinas peptídicas.

55 Procedimiento general para la eliminación del grupo protector ivDde de la PTH protegida con cadena lateral en la resina: La resina se aumentó previamente en DMF durante 30 min y se descartó el disolvente. El grupo ivDde se eliminó incubando la resina con DMF/hidrato de hidrazina 4/1 (v/v, 2,5 mL/g de resina) durante 8 x 15 min. Para cada paso se utilizó una solución fresca de DMF/hidrato de hidrazina. Finalmente, la resina se lavó con DMF (10 x), DCM (10 x) y se secó al vacío.

60 Procedimiento general para la eliminación del grupo protector Fmoc de la PTH protegida en resina: La resina se aumentó previamente en DMF durante 30 min y se descartó el disolvente. El grupo Fmoc se eliminó incubando la resina con DMF/piperidina/DBU 96/2/2 (v/v/v, 2,5 mL/g de resina) durante 3 x 10 min. Para cada paso se utilizó una solución fresca de DMF/piperidina/DBU. Finalmente, la resina se lavó con DMF (10 x), DCM (10 x) y se secó al vacío.

Purificación por RP-HPLC:

5 Para la RP-HPLC preparativa se utilizó un controlador Waters 600 y un detector de doble absorbancia 2487, equipado con las siguientes columnas: Waters XBridge™ BEH300 Prep C18 5 µm, 150 x 10 mm, caudal 6 mL/min, o Waters XBridge™ BEH300 Prep C18 10 µm, 150 x 30 mm, caudal 40 mL/min. Se utilizaron gradientes lineales del sistema disolvente A (agua que contenía TFA al 0,1 % v/v) y el sistema disolvente B (acetonitrilo que contenía TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones de HPLC que contenían el producto se agruparon y liofilizaron si no se indica lo contrario.

10 Cromatografía ultrarrápida:

Las purificaciones por cromatografía ultrarrápida se realizaron en un sistema Isolera One de Biotage AB, Suecia, utilizando cartuchos de sílice Biotage KP-Sil y n-heptano y acetato de etilo como eluyentes. Los productos se detectaron a 254 nm.

15 Cromatografía de intercambio de iones:

20 La cromatografía de intercambio de iones (IEX) se realizó utilizando un sistema Amersham Bioscience AEKTAbasic equipado con una columna de intercambio catiónico MacroCap SP (Amersham Bioscience/GE Healthcare). Se utilizaron como fases móviles ácido acético 17 mM pH 4,5 (disolvente A) y ácido acético 17 mM, NaCl 1 M, pH 4,5 (disolvente B).

Cromatografía de exclusión por tamaño:

25 La cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) se realizó utilizando un sistema Amersham Bioscience AEKTAbasic equipado con columnas de desalación HiPrep 26/10 (Amersham Bioscience/GE Healthcare). Se utilizó ácido acético al 0,1 % (v/v) como fase móvil.

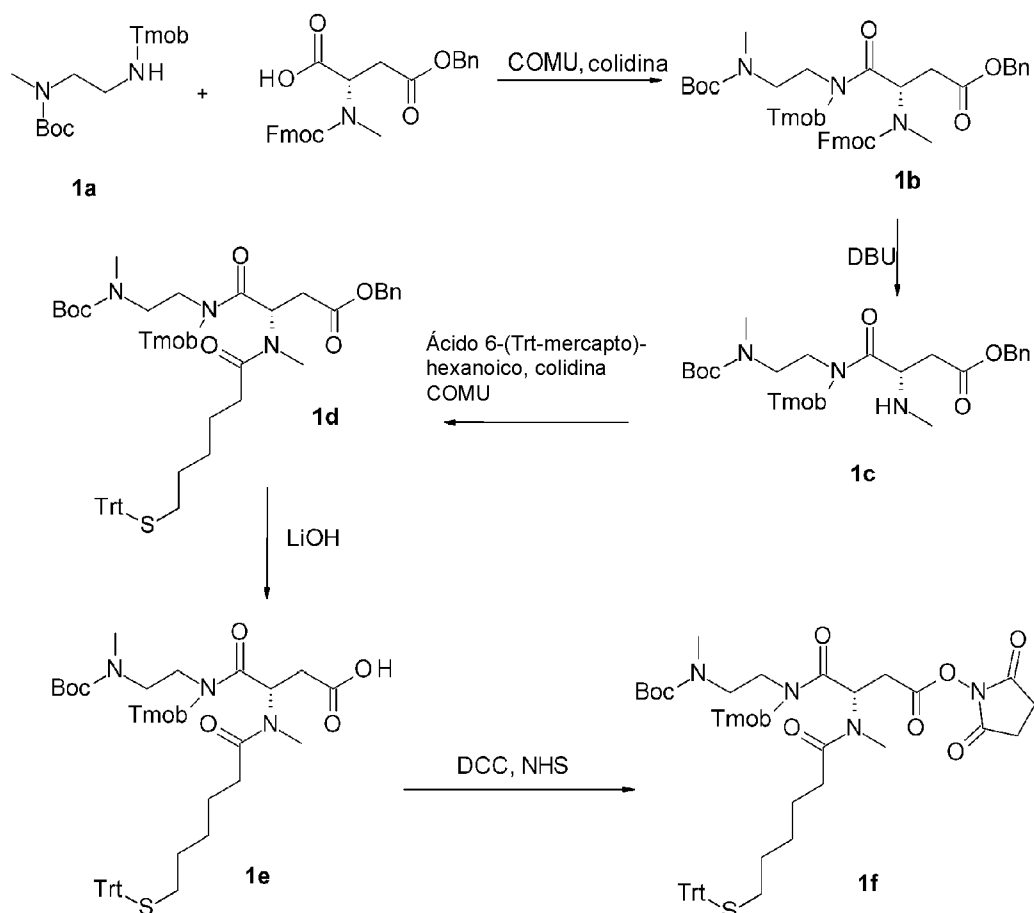
30 Métodos analíticos

35 La LC analítica de ultra-rendimiento (UPLC)-MS se realizó en un sistema Waters Acquity equipado con una columna Waters BEH300 C18 (2,1 x 50 mm, tamaño de partícula de 1,7 µm, flujo: 0,25 mL/min; disolvente A: agua que contenía 0,04% de TFA (v/v), disolvente B: acetonitrilo que contenía 0,05% de TFA (v/v)) acoplado a un espectrómetro de masas LTQ Orbitrap Discovery de Thermo Scientific o acoplado a un Waters Micromass ZQ.

Ejemplo 1 - no de acuerdo con la invención

Síntesis del reactivo enlazador If

40 El reactivo enlazador If se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema:



A una solución de N-metil-N-Boc-etilendiamina (2 g, 11,48 mmol) y NaCNBH₃ (819 mg, 12,63 mmol) en MeOH (20 mL) se agregó 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (2,08 g, 10,61 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a rt durante 90 min, se acidificó con HCl 3 M (4 mL) y se agitó durante 15 min adicionales. La mezcla de reacción se agregó a una solución saturada de NaHCO₃ (200 mL) y se extrajo 5 x con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se evaporaron al vacío. La N-metil-N-Boc-N'-Tmob-etilendiamina **1a** resultante se secó a alto vacío y se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 3,76 g (11,48 mmol, 89 % de pureza, **1a**: producto protegido con doble Tmob = 8 :1)
 MS: m/z 355,22 = [M+H]⁺, (masa monoisotópica calculada = 354,21).

A una solución de **1a** (2 g, 5,65 mmol) en DCM (24 mL) se agregaron COMU (4,84 g, 11,3 mmol), N-Fmoc-N-Me-Asp(OBn)-OH (2,08 g, 4,52 mmol) y 2,4,6-colidina (2,65 mL, 20,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a rt, se diluyó con DCM (250 mL) y se lavó 3 veces con H₂SO₄ 0,1 M (100 mL) y 3 veces con salmuera (100 mL). Las fases acuosas se volvieron a extraer con DCM (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el residuo se concentró hasta un volumen de 24 mL. **1b** se purificó usando cromatografía ultrarrápida.

Rendimiento: 5,31 g (148 %, 6,66 mmol)
 MS: m/z 796,38 = [M+H]⁺, (masa monoisotópica calculada = 795,37).

A una solución de **1b** (5,31 g, máx. 4,52 mmol ref. a N-Fmoc-N-Me-Asp(OBn)-OH) en THF (60 mL) se agregó DBU (1,8 mL, 3 % v/v). La solución se agitó durante 12 min a rt, se diluyó con DCM (400 mL) y se lavó 3 veces con H₂SO₄ 0,1 M (150 mL) y 3 veces con salmuera (150 mL). Las fases acuosas se volvieron a extraer con DCM (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. **1c** se aisló tras la evaporación del disolvente y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

MS: m/z 574,31 = [M+H]⁺, (masa monoisotópica calculada = 573,30).

1c (5,31 g, 4,52 mmol, bruto) se disolvió en acetonitrilo (26 mL) y se agregaron COMU (3,87 g, 9,04 mmol), ácido

6-tritilmercaptohexanoico (2,12 g, 5,42 mmol) y 2,4,6-colidina (2,35 mL, 18,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a rt, se diluyó con DCM (400 mL) y se lavó 3 veces con H₂SO₄ 0,1 M (100 mL) y 3 veces con salmuera (100 mL). Las fases acuosas se volvieron a extraer con DCM (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y **1d** se aisló tras la evaporación del disolvente. El producto **1d** se purificó usando cromatografía ultrarrápida.

Rendimiento: 2,63 g (62 %, 94 % de pureza)

MS: m/z 856,41 = [M+H]⁺, (masa monoisotópica calculada = 855,41).

A una solución de **1d** (2,63 g, 2,78 mmol) en i-PrOH (33 mL) y H₂O (11 mL) se le agregó LiOH (267 mg, 11,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 70 min a rt. La mezcla se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó 3 veces con H₂SO₄ 0,1 M (50 mL) y 3 veces con salmuera (50 mL). Las fases acuosas se volvieron a extraer con DCM (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y **1e** se aisló tras la evaporación del disolvente. **1e** se purificó usando cromatografía ultrarrápida.

Rendimiento: 2,1 g (88 %)

MS: m/z 878,4 = [M+Na]⁺, (masa monoisotópica calculada = 837,40).

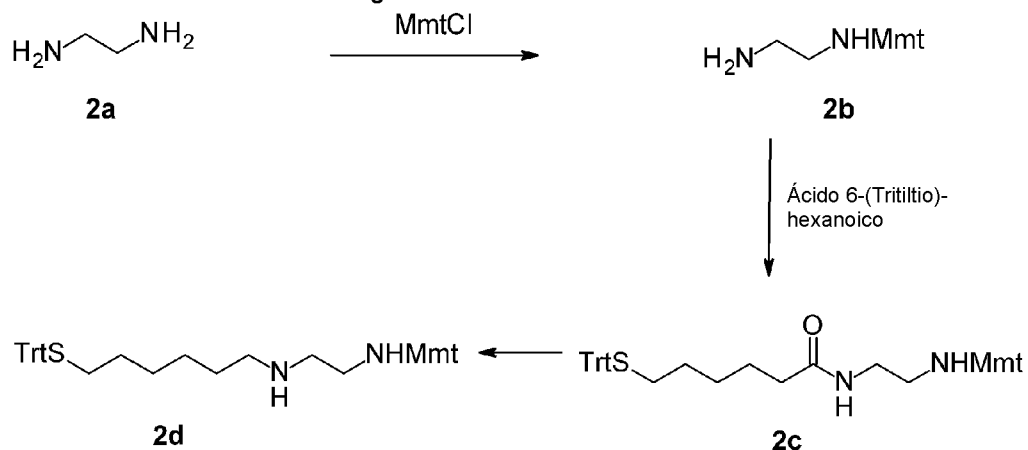
A una solución de **1e** (170 mg, 0,198 mmol) en DCM anhidro (4 mL) se agregaron DCC (123 mg, 0,59 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. Después de 5 min, se agregó N-hidroxi-succinimida (114 mg, 0,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en acetonitrilo al 90 % más TFA al 0,1 % (3,4 mL). La mezcla bruta se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones del producto se neutralizaron con tampón de fosfato 0,5 M pH 7,4 y se concentraron. La fase acuosa restante se extrajo con DCM y se aisló **1f** tras la evaporación del disolvente.

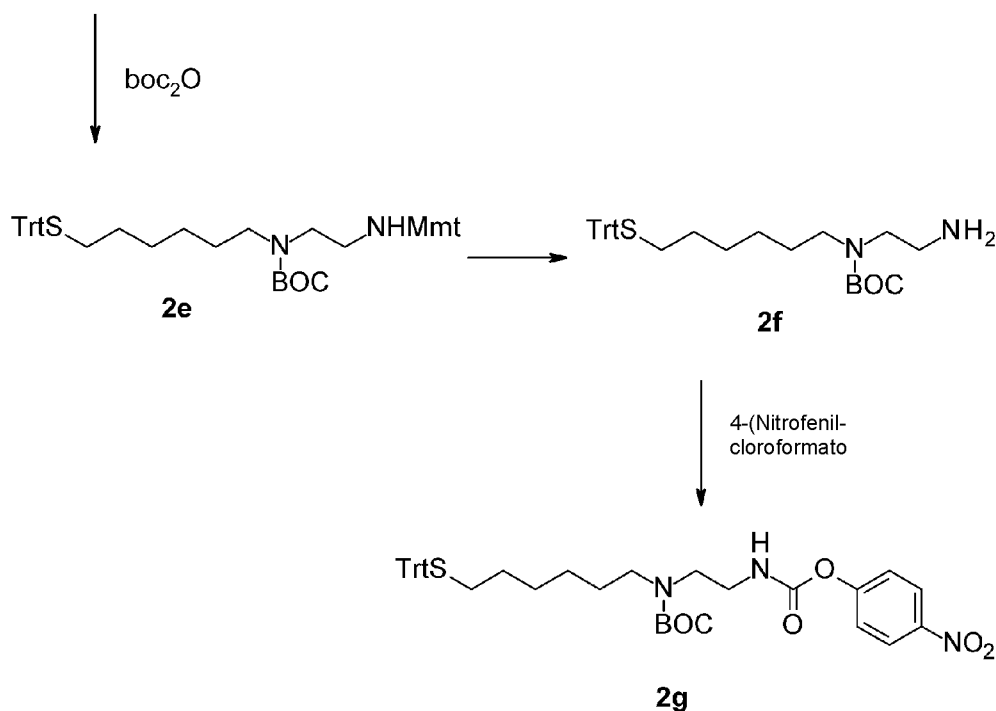
Rendimiento: 154 mg (81 %)

MS: m/z 953,4 = [M+H]⁺, (masa monoisotópica calculada = 952,43)

Ejemplo 2

Síntesis del reactivo enlazador **2g**





Se disolvió cloruro de 4-metoxitriifenilmetilo (3,00 g, 9,71 mmol) en DCM (20 mL) y se agregó gota a gota con agitación a una solución de etilendiamina **2a** (6,5 mL, 97,3 mmol) en DCM (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a rt, después de lo cual se diluyó con éter dietílico (300 mL), se lavó 3 x con salmuera/NaOH 0,1 M 30/1 (v/v) y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y **2b** se aisló tras la evaporación del disolvente.

Rendimiento: 3,18 g (98 %)

El intermedio protegido Mmt **2b** (3,18 g, 9,56 mmol) se disolvió en DCM (30 mL). Se agregaron ácido 6-(trilitio)-hexanoico (4,48 g, 11,5 mmol), PyBOP (5,67 g, 10,9 mmol) y DIPEA (5,0 mL, 28,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a rt. La solución se diluyó con éter dietílico (250 mL), se lavó 3 veces con salmuera/NaOH 0,1 M 30/1 (v/v) y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó al vacío. **2c** se purificó usando cromatografía ultrarrápida.

Rendimiento: 5,69 g (85 %)

MS: m/z 705,4 = $[\text{M}+\text{H}]^+$, (masa monoisotópica calculada = 704,34).

El compuesto **2c** (3,19 g, 4,53 mmol) se disolvió en THF anhídrido (50 mL), se agregó una solución de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1 M en THF (8,5 mL, 8,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a rt. Se agregó más solución de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1 M en THF (14 mL, 14,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h adicionales a rt. Se agregaron metanol (8,5 mL) y N,N'-dimetil-etilendiamina (3,00 mL, 27,9 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar y se añadió acetato de etilo (300 mL). La solución se lavó 2 x con Na_2CO_3 acuoso y 2 x con NaHCO_3 acuoso. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró al vacío para obtener **2d**.

Rendimiento: 3,22 g (103 %)

MS: m/z 691,4 = $[\text{M}+\text{H}]^+$, (masa monoisotópica calculada = 690,36).

Se disolvieron dicarbonato de di-terc-butilo (2,32 g, 10,6 mmol) y DIPEA (3,09 mL, 17,7 mmol) en DCM (5 mL) y se agregaron a una solución de **2d** (2,45 g, 3,55 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó durante 30 min a rt. La solución se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto **2e**.

Rendimiento: 2,09 g (74 %)

MS: m/z 791,4 = $[\text{M}+\text{H}]^+$, (masa monoisotópica calculada = 790,42).

El compuesto **2e** (5,01 g, 6,34 mmol) se disolvió en acetonitrilo (80 mL). Se agregó HCl acuoso 0,4 M (80 mL)

seguido de acetonitrilo (20 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h a rt. El pH se ajustó a pH 5,5 mediante la adición de NaOH acuoso 5 M. El disolvente orgánico se retiró al vacío y la solución acuosa restante se extrajo 4 x con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío para obtener el producto **2f**.

5

Rendimiento: 4,77 g (95 %)

MS: m/z 519,3 = [M+H]⁺, (masa monoisotópica calculada = 518,30).

10 El compuesto **2f** (5,27 g, 6,65 mmol) se disolvió en DCM (30 mL) y se agregó a una solución de cloroformiato de p-nitrofenilo (2,01 g, 9,98 mmol) en DCM (25 mL). Se agregó 2,4,6-trimetilpiridina (4,38 mL, 33,3 mmol) y la solución se agitó durante 45 min a rt. La solución se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto **2g**.

15

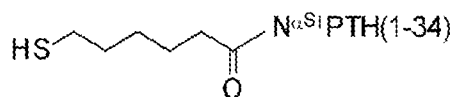
Rendimiento: 4,04 g (89 %)

MS: m/z 706,32 = [M+Na]⁺, (masa monoisotópica calculada = 683,30).

Ejemplo 3 - no de acuerdo con la invención

20

Síntesis del conjugado permanente S1 PTH(1-34) 3



3

25 La PTH protegida en la cadena lateral (1-34) en la resina TCP que tiene el extremo N protegido con Fmoc se desprotegió con Fmoc de acuerdo con el procedimiento que aparece en Materiales y métodos. Se agregó una solución de ácido 6-tritilmercaptohexanoico (62,5 mg, 160 μmol), PyBOP (80,1 mg, 154 μmol) y DIPEA (53 μL, 306 μmol) en DMF (2 mL) a 0,21 g (51 μmol) de la resina. La suspensión se agitó durante 80 min a rt. La resina se lavó 10 x con DMF, 10 x con DCM y se secó al vacío. La escisión del péptido de la resina y la eliminación de los grupos protectores se logró agregando 10 mL de cóctel de escisión 100/3/3/2/1 (v/p/v/v/v) TFA/DTT/TES/agua/tioanisol y agitando la suspensión durante 1 h a rt. El crudo **3** se precipitó en éter dietílico preenfriado (-18 °C). El precipitado se disolvió en ACN/agua y se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones del producto se liofilizaron.

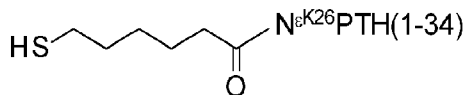
30

35 Rendimiento: 36 mg (14 %), **3***8 TFA

MS: m/z 1062,31 = [M+4H]⁴⁺, (masa monoisotópica calculada para [M+4H]⁴⁺ = 1062,30).

Ejemplo 4

40 Síntesis del conjugado K26 PTH(1-34) permanente 4 - no de acuerdo con la invención



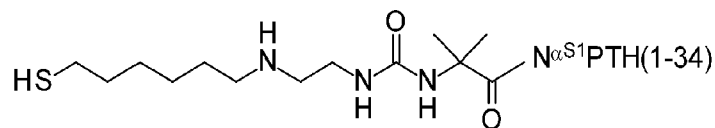
4

45 La PTH(1-34) protegida con cadena lateral en la resina TCP que tiene el extremo N protegido con Boc y la cadena lateral protegida con ivDde de Lys26 se desprotegió con ivDde de acuerdo con el procedimiento que aparece en Materiales y métodos. Se agregó una solución de ácido 6-tritilmercaptohexanoico (107 mg, 273 μmol), PyBOP (141 mg, 273 μmol) y DIPEA (95 μL, 545 μmol) en DMF (3 mL) a 0,80 g (90,9 μmol) de la resina. La suspensión se agitó durante 1 h a rt. La resina se lavó 10 x con DMF, 10 x con DCM y se secó al vacío. La escisión del péptido de la resina y la eliminación de los grupos protectores se logró agregando 6 mL de cóctel de escisión 100/3/3/2/1 (v/p/v/v/v) TFA/DTT/TES/agua/tioanisol y agitando la suspensión durante 1 h a rt. El crudo **4** se precipitó en éter dietílico preenfriado (-18 °C). El precipitado se disolvió en ACN/agua y se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones del producto se liofilizaron.

50

55 Rendimiento: 40 mg (8 %), **4***8 TFA

MS: m/z 1062,30 = [M+4H]⁴⁺, (masa monoisotópica calculada para [M+4H]⁴⁺ = 1062,30).

Ejemplo 5**Síntesis del conjugado transitorio S1 PTH(1-34)**

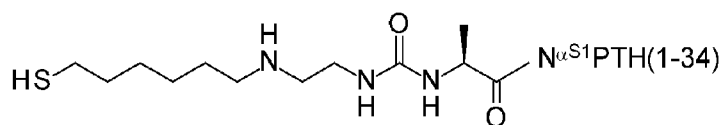
5

5

La PTH protegida en la cadena lateral (1-34) en la resina TCP que tiene el extremo N protegido con Fmoc se desprotegió con Fmoc de acuerdo con el procedimiento que aparece en Materiales y métodos. Se agregó una solución de Fmoc-Aib-OH (79 mg, 244 μ mol), PyBOP (127 mg, 244 μ mol) y DIPEA (64 μ L, 365 μ mol) en DMF (1,5 mL) a 0,60 g (61 μ mol) de la resina. La suspensión se agitó durante 16 h a rt. La resina se lavó 10 x con DMF y se desprotegió con Fmoc como se describió anteriormente. Se agregó a la resina una solución de **2 g** (167 mg, 244 μ mol) y DIPEA (64 μ L, 365 μ mol) en DMF (1,5 mL). La suspensión se agitó durante 24 h a rt. La resina se lavó 10 x con DMF, 10 x con DCM y se secó al vacío. La escisión del péptido de la resina y la eliminación de los grupos protectores se logró agregando 7 mL de cóctel de escisión 100/3/3/2/1 (v/p/v/v/v) TFA/DTT/TES/agua/tioanisol y agitando la suspensión durante 1 h a rt. El crudo **5** se precipitó en éter dietílico preenfriado (-18 °C). El precipitado se disolvió en ACN/agua y se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones del producto se liofilizaron.

Rendimiento: 78 mg (24 %), **5***9 TFA

MS: m/z 1101,59 = [M+4H]⁴⁺, (masa monoisotópica calculada para [M+4H]⁴⁺ = 1101,57).

Ejemplo 6**Síntesis del conjugado transitorio S1 PTH(1-34) 6 - no de acuerdo con la invención**

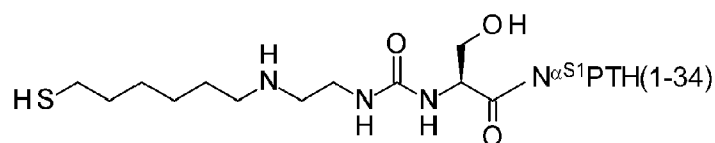
25

6

La PTH protegida en la cadena lateral (1-34) en la resina TCP que tiene el extremo N protegido con Fmoc se desprotegió con Fmoc de acuerdo con el procedimiento que aparece en Materiales y métodos. A 0,25 g (25 μ mol) de la resina se agregó una solución de Fmoc-Ala-OH (32 mg, 102 μ mol), PyBOP (53 mg, 102 μ mol) y DIPEA (27 μ L, 152 μ mol) en DMF (3 mL). La suspensión se revolvió durante 1 h a rt. La resina se lavó 10 x con DMF, 10 x con DCM y se secó al vacío. La desprotección de Fmoc se realizó como se describió anteriormente. Se agregó una solución de **2 g** (69 mg, 102 μ mol) y DIPEA (27 μ L, 152 μ mol) en DMF (3 mL) a la resina. La suspensión se agitó durante 1,5 h a rt. La resina se lavó 10 x con DMF, 10 x con DCM y se secó al vacío. La escisión del péptido de la resina y la eliminación de los grupos protectores se logró agregando 3 mL de cóctel de escisión 100/3/3/2/1 (v/p/v/v/v) TFA/DTT/TES/agua/tioanisol y agitando la suspensión durante 1 h a rt. El crudo **6** se precipitó en éter dietílico preenfriado (-18 °C). El precipitado se disolvió en ACN/agua y se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones del producto se liofilizaron.

Rendimiento: 25 mg (18 %), **6***9 TFA

MS: m/z 1098,75 = [M+4H]⁴⁺, (masa monoisotópica calculada para [M+4H]⁴⁺ = 1098,07).

Ejemplo 7**Síntesis del conjugado transitorio S1 PTH(1-34) 7 - no de acuerdo con la invención**

45

7

La PTH protegida en la cadena lateral (1-34) en la resina TCP que tiene el extremo N protegido con Fmoc se

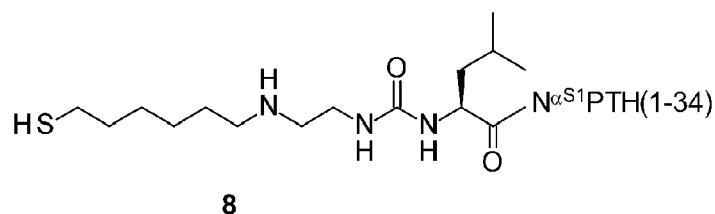
desprotegió con Fmoc de acuerdo con el procedimiento que aparece en Materiales y métodos. Se agregó una solución de Fmoc-Ser(Trt)-OH (117 mg, 205 μ mol), PyBOP (108 mg, 207 μ mol) y DIPEA (53 μ L, 305 μ mol) en DMF (2 mL) a 0,50 g (51 μ mol) de la resina. La suspensión se agitó durante 1 h a rt. La resina se lavó 10 x con DMF, 10 x con DCM y se secó al vacío. La desprotección de Fmoc se realizó como se describió anteriormente. Se agregó una solución de **2 g** (144 mg, 211 μ mol) y DIPEA (53 μ L, 305 μ mol) en DMF (1,8 mL) a la resina. La suspensión se revolvió durante 7 h a rt. La resina se lavó 10 x con DMF, 10 x con DCM y se secó al vacío. La escisión del péptido de la resina y la eliminación de los grupos protectores se logró agregando 6 mL de cóctel de escisión 100/3/3/2/1 (v/p/v/v/v) TFA/DTT/TES/agua/tioanisol y agitando la suspensión durante 1 h a rt. El crudo **7** se precipitó en éter dietílico preenfriado (-18 °C). El precipitado se disolvió en ACN/agua y se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones del producto se liofilizaron.

Rendimiento: 54 mg (20 %), **7***9 TFA

MS: m/z 1102,08 = [M+4H]⁴⁺, (masa monoisotópica calculada para [M+4H]⁴⁺ = 1102,07).

Ejemplo 8

Síntesis del conjugado transitorio S1 PTH(1-34) **8** - no de acuerdo con la invención



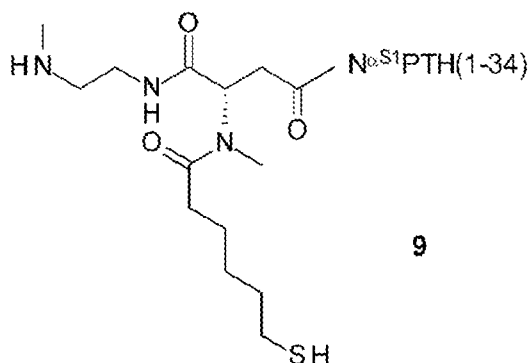
La PTH protegida en la cadena lateral (1-34) en la resina TCP que tiene el extremo N protegido con Fmoc se desprotegió con Fmoc de acuerdo con el procedimiento que aparece en Materiales y métodos. Se agregó una solución de Fmoc-Leu-OH (36 mg, 102 μ mol), PyBOP (53 mg, 102 μ mol) y DIPEA (27 μ L, 152 μ mol) en DMF (3 mL) a 0,25 g (25 μ mol) de la resina. La suspensión se agitó durante 1 h a rt. La resina se lavó 10 x con DMF, 10 x con DCM y se secó al vacío. La desprotección de Fmoc se realizó como se describió anteriormente. Se agregó a la resina una solución de **2 g** (69 mg, 102 μ mol) y DIPEA (27 μ L, 152 μ mol) en DMF (3 mL). La suspensión se agitó durante 1.5 h a rt. La resina se lavó 10 x con DMF, 10 x con DCM y se secó al vacío. La escisión del péptido de la resina y la eliminación de los grupos protectores se logró agregando 3 mL de cóctel de escisión 100/3/3/2/1 (v/p/v/v/v) TFA/DTT/TES/agua/tioanisol y agitando la suspensión durante 1 h a rt. El crudo **8** se precipitó en éter dietílico preenfriado (-18 °C). El precipitado se disolvió en ACN/agua y se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones del producto se liofilizaron.

Rendimiento: 31 mg (22 %), **8***9 TFA

MS: m/z 1109,32 = [M+4H]⁴⁺, (masa monoisotópica calculada para [M+4H]⁴⁺ = 1108,58).

Ejemplo 9

Síntesis del conjugado transitorio S1 PTH(1-34) **9** - no de acuerdo con la invención



La PTH protegida en la cadena lateral (1-34) en la resina TCP que tiene el extremo N protegido con Fmoc se desprotegió con Fmoc de acuerdo con el procedimiento que aparece en Materiales y métodos. Se agregó una solución de **1e** (182 mg, 213 μ mol), PyBOP (111 mg, 213 μ mol) y DIPEA (93 μ L, 532 μ mol) en DMF (5 mL) a 2,00 g (107 μ mol) de la resina. La suspensión se agitó durante 16 h a rt. La resina se lavó 10 x con DMF, 10 x con DCM

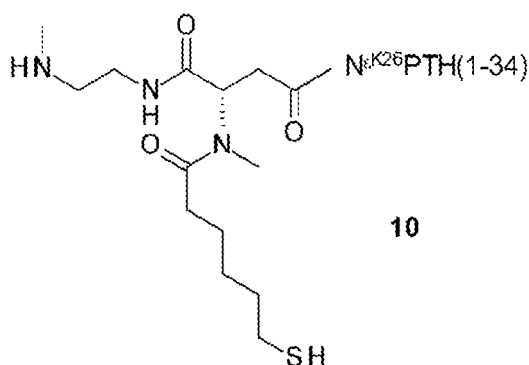
y se secó al vacío. La escisión del péptido de la resina y la eliminación de los grupos protectores se logró agregando 20 mL de cóctel de escisión 100/3/3/2/1 (v/p/v/v/v) TFA/DTT/TES/agua/tioanisol y agitando la suspensión durante 1 h a rt. El crudo **9** se precipitó en éter dietílico preenfriado (-18 °C). El precipitado se disolvió en ACN/agua y se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones del producto se liofilizaron.

Rendimiento: 47 mg (8 %), **9***9 TFA

MS: m/z 1108,58 = [M+4H]⁴⁺, (masa monoisotópica calculada para [M+4H]⁴⁺ = 1108,57).

Ejemplo 10

Síntesis del conjugado transitorio K26 PTH(1-34) **10** - no de acuerdo con la invención



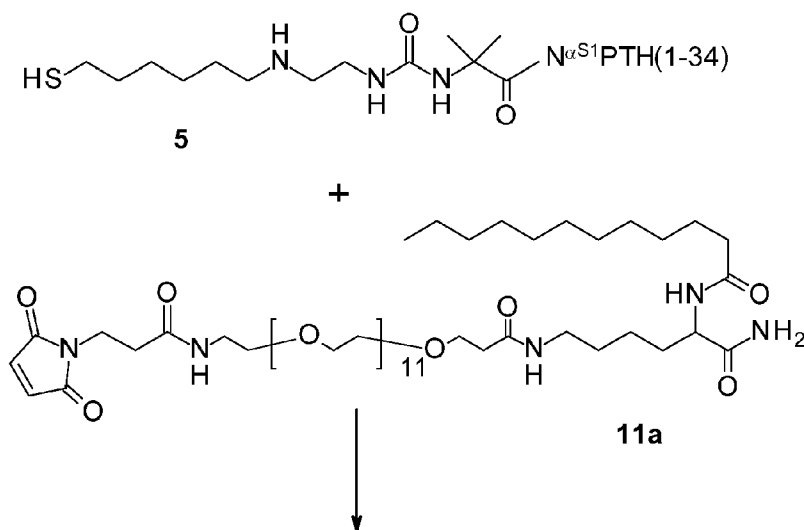
La PTH(1-34) protegida con cadena lateral en la resina TCP que tiene el extremo N protegido con Boc y la cadena lateral protegida con ivDde de Lys26 se desprotegió con ivDde de acuerdo con el procedimiento que aparece en Materiales y métodos. Se agregó una solución de **1f** (867 mg, 910 μmol) y DIPEA (0,24 mL, 1,36 mmol) en DMF (5 mL) a 1,91 g (227 μmol) de la resina. La suspensión se agitó durante 1 h a rt. La resina se lavó 10 x con DMF, 10 x con DCM y se secó al vacío. La escisión del péptido de la resina y la eliminación de los grupos protectores se logró mediante la adición de 20 mL de cóctel de escisión 100/3/3/2/1 (v/p/v/v/v) TFA/DTT/TES/agua/tioanisol y agitando la suspensión durante 1 h a rt. El crudo **10** se precipitó en éter dietílico preenfriado (-18 °C). El precipitado se disolvió en ACN/agua y se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones del producto se liofilizaron.

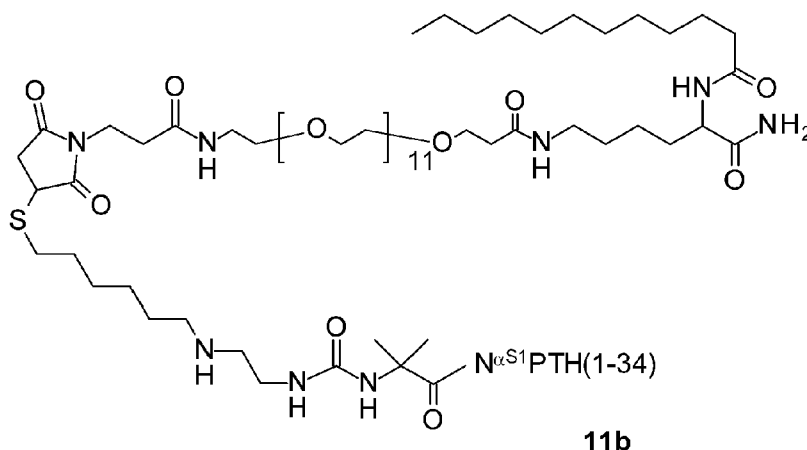
Rendimiento: 92 mg (7 %), **10***9 TFA

MS: m/z 1108,58 = [M+4H]⁴⁺, (masa monoisotópica calculada para [M+4H]⁴⁺ = 1108,57).

Ejemplo 11

Síntesis del conjugado de S1 PEG transitorio de bajo peso molecular **11b** - no de acuerdo con la invención





5 Se agregaron 0,15 mL de un tampón de NaH_2PO_4 0,5 M (pH 7,4) a 0,5 mL de una solución de 20 mg/mL de tiol **5** (10 mg, 1,84 μmol) en acetonitrilo/agua 1/1 (v/v) que contenía 0,1 % de TFA (v/v). La solución se incubó a temperatura ambiente durante 10 min después de lo cual se agregaron 238 μL de una solución de 10 mg/mL de maleimida **11a** (2,4 mg, 2,21 μmol) en acetonitrilo/agua 1/1 (v/v) que contenía TFA al 0,1 % (v/v). La solución se incubó durante 20 min a rt. Se agregaron 10 μL de TFA y la mezcla se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones del producto se liofilizaron para obtener **11b**.

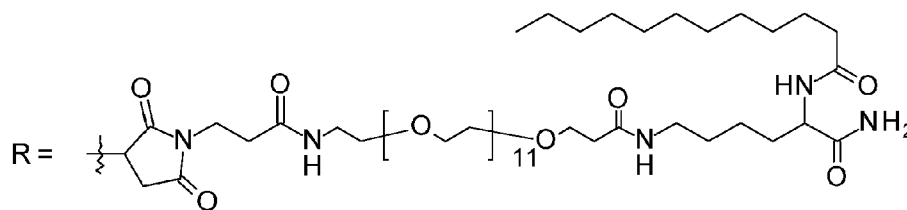
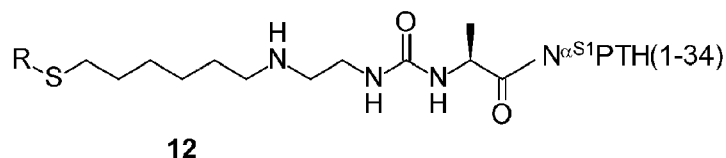
Rendimiento: 3,1 mg (26 %), **11b***9 TFA

MS: m/z 1097,00 = $[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$, (masa monoisotópica calculada para $[\text{M}+5\text{H}]^{5+}$ = 1096,99).

10

Ejemplo 12

Síntesis del conjugado de S1 PEG transitorio de bajo peso molecular **12** - no de acuerdo con la invención



15

El conjugado **12** se sintetizó como se describe para **11b** mediante el uso de tiol **6** (10 mg, 1,85 μmol) y maleimida **11a** (2,4 mg, 2,21 μmol).

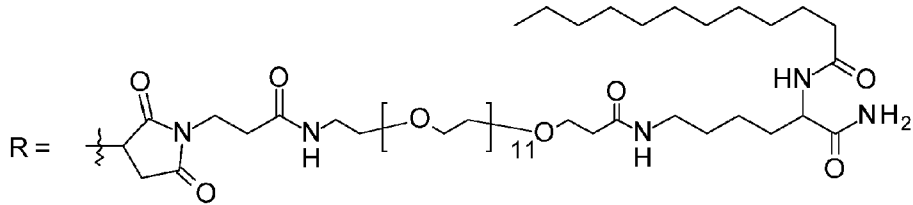
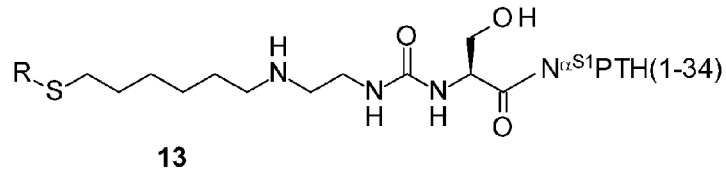
Rendimiento: 10 mg (83 %), **12***9 TFA

MS: m/z 1094,20 = $[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$, (masa monoisotópica calculada para $[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$ = 1094,19).

20

Ejemplo 13

Síntesis del conjugado de S1 PEG transitorio de bajo peso molecular **13** - no de acuerdo con la invención



El conjugado **13** se sintetizó como se describe para **11b** mediante el uso de tiol **7** (10 mg, 1,84 μmol) y maleimida **11a** (2,4 mg, 2,21 μmol).

5

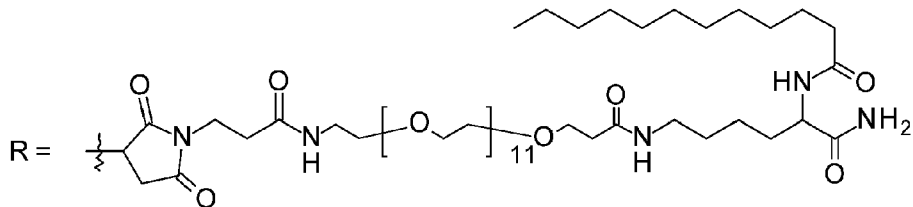
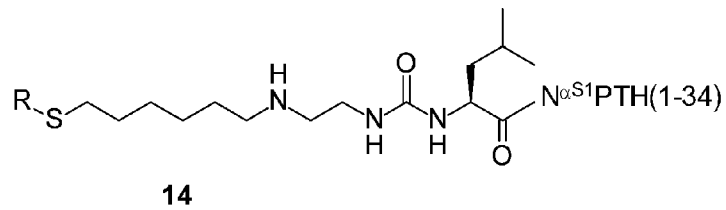
Rendimiento: 8 mg (67 %), **13***9 TFA

MS: m/z 1097,40 = $[M+5H]^{5+}$, (masa monoisotópica calculada para $[M+5H]^{5+}$ = 1097,39).

Ejemplo 14

Síntesis del conjugado de S1 PEG transitorio de bajo peso molecular **14** - no de acuerdo con la invención

10



El conjugado **14** se sintetizó como se describe para **11b** mediante el uso de tiol **8** (10 mg, 1,83 μmol) y maleimida **11a** (2,4 mg, 2,21 μmol).

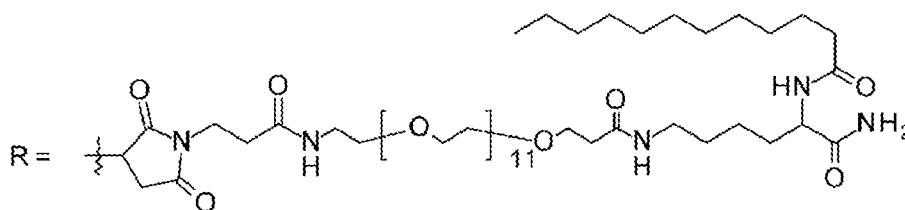
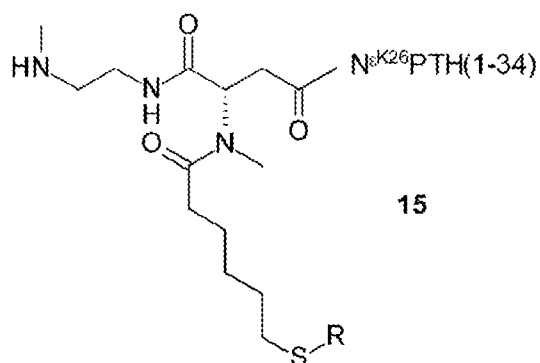
15

Rendimiento: 4 mg (33 %), **14***9 TFA

MS: m/z 1378,01 = $[M+4H]^{4+}$, (masa monoisotópica calculada para $[M+4H]^{4+}$ = 1378,00).

Ejemplo 15

Síntesis del conjugado de K26 PEG transitorio de bajo peso molecular **15** - no de acuerdo con la invención



El conjugado **15** se sintetizó como se describe para **11b** mediante el uso de tiol **10** (5,2 mg, 0,95 μmol) y maleimida **11a** (1,23 mg, 1,14 μmol).

5

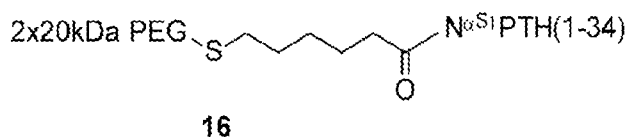
Rendimiento: 2,1 mg (33 %), 15*9 TFA

MS: m/z 1102,60 = $[M+5H]^{5+}$, (masa monoisotópica calculada para $[M+5H]^{5+}$ = 1102,59).

Ejemplo 16

Síntesis del conjugado permanente de 2x20 kDa S1 PEG 16 - no de acuerdo con la invención

10



Se agregaron 772 μL de una solución que contenía tiol **3** (19,4 mg/mL, 15 mg, 3,54 μmol) y 2,5 mg/mL de Boc-L-Met en acetonitrilo/agua 1/1 (v/v) que contenía TFA al 0,1 % (v/v) a 1,87 mL de una solución que contenía PEG 2x20 kDa maleimida (Sunbright GL2-400MA, 187 mg, 4,32 μmol) y 2,5 mg/mL de Boc-L-Met en agua que contenía TFA al 0,1 % (v/v). Se agregó tampón de NaH_2PO_4 0,5 M (0,66 mL, pH 7,0) y la mezcla se agitó durante 30 min a rt. Se agregaron 10 μL de una solución de 270 mg/mL de 2-mercaptoetanol en agua. La mezcla se agitó durante 5 min a rt y se agregaron 0,33 mL de HCl 1 M. El conjugado **16** se purificó por IEX seguido de RP-HPLC usando un gradiente lineal del sistema disolvente A (agua que contenía AcOH al 0,1 % v/v) y el sistema disolvente B (acetonitrilo que contenía AcOH al 0,1 % v/v). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron.

15

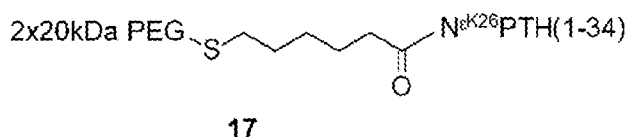
20

Rendimiento: 97 mg (2,01 μmol , 57 %) de conjugado **16***8 AcOH

Ejemplo 17

Síntesis del conjugado permanente de 2x20 kDa K26 PEG 17 - no de acuerdo con la invención

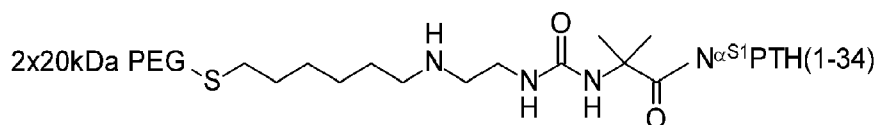
25



El conjugado **17** se preparó como se describe para **16** mediante reacción de tiol **4** (15 mg, 3,53 μmol) y PEG 2x20 kDa maleimida (Sunbright GL2-400MA, 187 mg, 4,32 μmol).

30

Rendimiento: 80 mg (1,79 μmol , 51 %) de conjugado **17***8 AcOH

Ejemplo 18**Síntesis del conjugado 2x20 kDa S1 PEG transitorio 18**

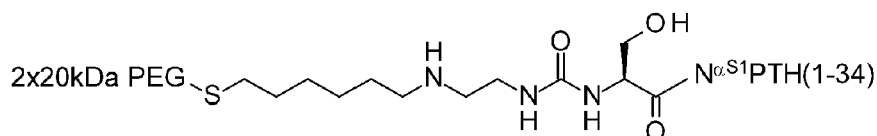
5

18

El conjugado **18** se preparó como se describe para **16** mediante reacción de tior **5** (37 mg, 8,40 μmol) y PEG 2x20 kDa maleimida (Sunbright GL2-400MA, 445 mg, 9,24 μmol). La reacción se inactivó mediante la adición de 50 μL de TFA sin adición previa de 2-mercaptoetanol. El conjugado **18** se purificó por IEX seguido de SEC para desalar. Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron.

10

Rendimiento: 161 mg (3,33 μmol, 40 %) de conjugado **18***9 AcOH

Ejemplo 19**15 Síntesis del conjugado de 2x20 kDa S1 PEG transitorio 19 - no de acuerdo con la invención****19**

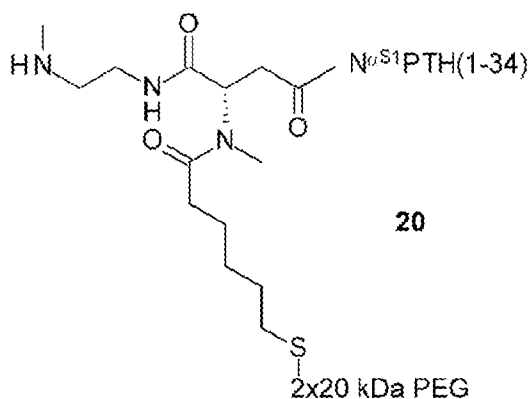
El conjugado **19** se preparó como se describe para **16** mediante reacción de tior **7** (27 mg, 6,14 μmol) y PEG 2x20 kDa maleimida (Sunbright GL2-400MA, 325 mg, 7,50 μmol).

20

Rendimiento: 249 mg (5,16 μmol, 84 %) de conjugado **19***9 AcOH

Ejemplo 20

25

Síntesis del conjugado de 2x20 kDa S1 PEG transitorio 20 - no de acuerdo con la invención**20**

El conjugado **20** se preparó como se describe para **16** mediante reacción de tior **9** (38 mg, 8,59 μmol) y PEG 2x20 kDa maleimida (Sunbright GL2-400MA, 455 mg, 9,45 μmol). La reacción se inactivó mediante la adición de 50 μL de TFA sin adición previa de 2-mercaptoetanol. El conjugado **20** se purificó por IEX seguido de SEC para desalar. Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron.

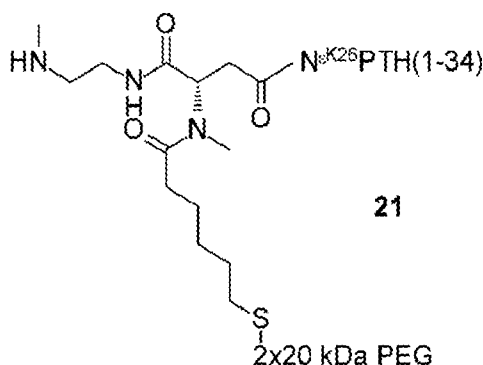
30

Rendimiento: 194 mg (4,01 μmol, 47 %) de conjugado **20***9 AcOH

35

Ejemplo 21

Síntesis del conjugado de 2x20 kDa K26 PEG transitorio 21 - no de acuerdo con la invención



5 El conjugado **21** se preparó como se describe para **16** mediante reacción de tiol **10** (34 mg, 7,58 μmol) y PEG 2x20 kDa maleimida (Sunbright GL2-400MA, 401 mg, 9,26 μmol).

Rendimiento: 256 mg (5,30 μmol , 70 %) de conjugado **21***9 AcOH

Ejemplo 22

10

Estudio de búsqueda de intervalo de dosis - Estudio de ajuste de dosis en monos Cynomolgus con inyecciones subcutáneas diarias con TransCon PTH

15

Método: Este estudio se realizó con el fin de probar la hipótesis de realizar ajustes de dosis con TransCon PTH en incrementos del 25 % en respuesta a hipocalcemia o hipercalcemia. El estudio se realizó en monos Cynomolgus machos y hembras. Se dosificaron cuatro grupos con un animal macho y un animal hembra en cada uno durante cuatro semanas comenzando con dosis de 0,2, 0,5, 1,0 y 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, respectivamente. Los niveles de calcio sérico (sCa) en los animales se midieron antes de la dosis y después de la dosis en los días -6, 1, 3, 7, 8, 12, 14, 16, 19, 23, 26, 28 y 29.

20

25

Resultados: La administración subcutánea diaria de TransCon PTH a dosis de 0,2, 0,5 y 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ durante 28 días fue bien tolerada y se asoció con ligeros aumentos esporádicos esperados en los niveles de sCa (de 1,05x hasta 1,12x en comparación con los niveles previos al estudio). El Día 3 para la dosificación del macho y la hembra a 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, la sCa aumentó a niveles hipercalcémicos severos (hasta 1,42x y 1,34x, respectivamente, en comparación con los niveles previos al estudio). La dosificación se suspendió en estos dos animales seguido de un descanso de dosificación. El Día 23 se reanudó la dosificación a 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (reducción de la dosis del 25 %) durante una semana. El Día 23 (primer día de dosificación después del día festivo de dosificación), se observaron aumentos en el calcio en todos los puntos de tiempo para el hombre (de 1,05 x a 1,12 x a los niveles previos al estudio) con una concentración máxima alcanzada 4 horas después de la dosis. En el Día 26, los aumentos se observaron para machos y hembras (hasta 1,17 x a los niveles previos al estudio). El Día 29, los aumentos de calcio todavía estaban presentes en ambos sexos.

30

35

Conclusiones: Una dosis de un compuesto de PTH de liberación controlada administrada por vía subcutánea a monos cynomolgus machos y hembras se ajustó (redujo) con éxito a un aumento del 25 % como respuesta a la hipercalcemia. El nivel de sCa fue menor en los animales después de la dosificación con la dosis reducida del 25 % en comparación con la dosificación con la dosis original más alta.

Abreviaturas:

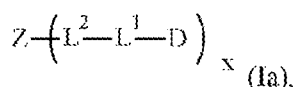
40	ACN	acetonitrilo
	AcOH	ácido acético
	Aib	ácido 2-aminoisobutírico
	BMD	densidad mineral ósea
	Bn	bencilo
45	Boc	terc-butiloxicarbonilo
	COMU	hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi) dimetilamino-morfolino-carbenio
	cAMP	adenosin monofosfato cíclico
	d	día
	DBU	1,3-diazabicyclo[5.4.0]undeceno
50	DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina

ES 3 012 647 T3

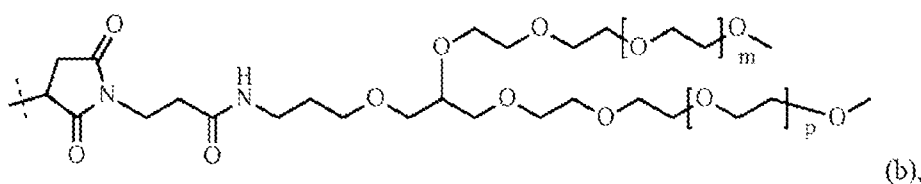
	DMAP	dimetilamino-piridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DTT	ditiotreitól
5	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
	eq	equivalente estequiométrico
	ESI-MS	espectrometría de masas de ionización por electropulverización
	Et	etilo
	Fmoc	9-fluorenilmetiloxycarbonilo
10	Glu-C	endoproteinasa Glu-C
	h	hora
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HP	hipoparatiroidismo
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
15	iVDde	4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-ilideno)-3-metilbutilo
	LC	cromatografía líquida
	LTQ	trampa lineal cuadrupolo
	Lys-C	endoproteinasa Lys-C
	LLOQ	límite inferior de cuantificación
20	Mal	3-maleimido propilo
	Me	metilo
	MeOH	metanol
	min	minutos
	Mmt	monometoxitritilo
25	MS	espectro de masas/ espectrometría de masas
	m/z	relación masa-carga
	OtBu	terc-butiloxi
	PEG	poli(etilenglicol)
	pH	<i>potentia Hydrogenii</i>
30	PK	farmacocinética
	Pr	propilo
	PTH	hormona paratiroidea
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
	Q-TOF	tiempo de vuelo del cuadrupolo
35	RP-HPLC	cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa
	Rt	temperatura ambiente
	sCa	calcio sérico
	SIM	monitoreo de iones individuales
	SEC	cromatografía de exclusión por tamaño
40	sc	subcutáneo
	sP	fosfato sérico
	t _{1/2}	vida media
	TCP	tritolcloruro poliestirol
	TES	trietilsilano
45	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	Tmob	2,4,6-trimetoxibencilo
	TPTx	tiroparatiroidectomía
	Trt	trifenilmetilo, tritilo
50	ULOQ	límite superior de cuantificación
	UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
	UV	ultravioleta
	ZQ	cuadrupolo único

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de PTH de liberación controlada o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar el hipoparatiroidismo, en donde el método sigue una pauta posológica de dosificación en el que el ajuste de la dosis en respuesta a la hipocalcemia o hipercalcemia se realiza en aumentos no mayores que el 25 %, y en donde el compuesto de PTH de liberación controlada libera al menos una molécula de PTH con una vida media de liberación de al menos 12 horas en tampón acuoso, pH 7,4 y 37 °C, en donde el compuesto de PTH de liberación controlada es un compuesto de fórmula (Ia)



en donde -Z comprende un fragmento de fórmula (b)

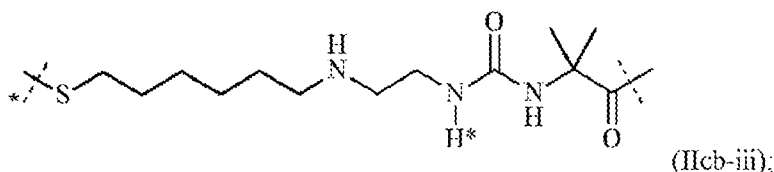


en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o al resto de -Z; y

m y p son independientemente entre sí un número entero que varía e incluye de 400 a 500, y

-L¹-L²- tiene la fórmula:



en donde la línea discontinua sin marcar indica la unión mediante un enlace amida a un nitrógeno de -D, y la línea discontinua marcada con un asterisco indica la unión a -Z, en donde -D tiene la secuencia de SEQ ID NO:51 y x es 1.

2. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 1, en donde el método sigue una pauta posológica de dosificación en el que el ajuste de la dosis en respuesta a la hipocalcemia o hipercalcemia se realiza en aumentos no mayores que el 20 %.

3. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el método sigue una pauta posológica de dosificación en el que el ajuste de la dosis en respuesta a la hipocalcemia o hipercalcemia se realiza en aumentos no mayores que el 15 %.

4. La composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el método sigue una pauta posológica de dosificación en el que el ajuste de la dosis en respuesta a la hipocalcemia o hipercalcemia se realiza en aumentos no mayores que el 10 %.

5. La composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el método sigue una pauta posológica de dosificación en el que el ajuste de la dosis en respuesta a la hipocalcemia o hipercalcemia se realiza en aumentos del 10 %.

6. La composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición farmacéutica se administra al paciente con una frecuencia no mayor a una vez cada 24 horas.

7. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición farmacéutica se administra al paciente una vez cada 24 horas.

8. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición farmacéutica se administra al paciente una vez cada 48 horas.

ES 3 012 647 T3

9. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición farmacéutica se administra al paciente una vez por semana.
- 5 10. La composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición farmacéutica se administra al paciente por vía subcutánea.
11. La composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde -Z es un fragmento de fórmula (b).
- 10 12. La composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde -L¹-L²- está unido mediante un enlace amida al grupo funcional amina del extremo N de -D.