

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 904 891**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61K 38/29 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2017 PCT/US2017/026462**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2017 WO17184355**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2017 E 17786338 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.11.2021 EP 3481414**

54 Título: **Formulaciones de abaloparatida, parche transdérmico de la misma y usos de la misma**

30 Prioridad:

18.04.2016 US 201662324336 P
22.06.2016 US 201662353249 P
18.09.2016 US 201662396196 P
08.10.2016 WO PCT/US2016/056196
30.03.2017 US 201762479250 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.04.2022

73 Titular/es:

RADIUS HEALTH, INC. (50.0%)
22 Boston Wharf Road, 7th Floor
Boston MA 02210, US y
KINDEVA DRUG DELIVERY L.P. (50.0%)

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 904 891 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

Formulaciones de abaloparatida, parche transdérmico de la misma y usos de la misma

5 REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 62/324.336, presentada el 18 de abril de 2016, la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 62/353.249, presentada el 22 de junio de 2016 y la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 62/396.196, presentada el 18 de septiembre de 2016, y solicitud internacional n° PCT/US16/56196, presentada el 8 de octubre de 2016.

INTRODUCCIÓN

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

[0003] La proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP; número de acceso de UniProt P12272) comparte cierta homología con la hormona paratiroidea (PTH) en sus extremos N-terminales, y ambas proteínas se unen al mismo receptor acoplado a proteína G, tipo receptor de PTH. 1 (PTH1R). A pesar de tener un receptor común, la PTH actúa principalmente como un regulador endocrino de la homeostasis del calcio, mientras que la PTHrP desempeña una función paracrina fundamental en la mediación del desarrollo óseo endocondral (Kronenberg 2006). Los efectos diferenciales de estas proteínas pueden estar relacionados no solo con la expresión tisular diferencial, sino también con distintas propiedades de unión al receptor (Pioszak 2009; Okazaki 2008; Dean 2008). En los últimos años, la PTHrP y sus formas secretoras (PTHrP(1-36), PTHrP(38-94) y osteostatina), así como sus análogos, se han investigado como posibles tratamientos para la osteoporosis. Se ha informado que la inyección subcutánea de PTHrP y sus derivados y análogos es eficaz para tratar la osteoporosis o mejorar la cicatrización ósea (Horwitz 2010; Horwitz 2006; Bostrom 2000; Augustine 2013). J. Yates ET AL, 2014, divulga un parche con microproyecciones que comprende abaloparatida para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

[0004] La abaloapratida es un análogo de PTHrP que es útil para los trastornos óseos y relacionados y, por lo tanto, es deseable tener una ruta de administración alternativa que sea eficaz para el tratamiento (p. ej., una bioequivalencia sustancial de la administración subcutánea de abaloparatida y/o derivados y análogos de los mismos) y fáciles de administrar para mejorar la satisfacción y el cumplimiento de los pacientes.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0005] En ciertas formas de realización, se proporcionan formulaciones de preparación para usar en la administración transdérmica de abaloparatida y $ZnCl_2$ como se define en las reivindicaciones, mientras que otros excipientes se relacionan con $Zn(OAc)_2$, $Zn_3(PO_4)_2$, Zn Citrato, Zn Oxalato, etc., o combinaciones de los mismos, sales de Mg^{2+} (p. ej., MgO , citrato de Mg , $MgSO_4$, orotato de Mg , lactato de Mg , $MgCO_3$, $MgCl_2$, $Mg(OAc)_2$, etc., o combinaciones de los mismos) sales de Ca^{2+} (p. ej., sorbato de Ca , citrato de Ca , ascorbato de Ca , $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4$, $Ca(OAc)_2$, etc., o combinaciones de los mismos), PEG (polietilenglicol), PVP (polivinilpirrolidona), ciclodextrina (CD, por ejemplo, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD)), sales de ácidos carboxílicos que incluyen ácidos grasos, $NaCl$ e histidina y varias combinaciones de los mismos. En ciertas formas de realización, la formulación de preparación comprende además agua para inyección, solución salina o solución salina tamponada con fosfato (PBS). La secuencia de abaloparatida se conoce en la técnica y se puede describir mediante ([Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH₂).

[0006] En determinadas formas de realización, se proporcionan en este documento métodos para tratamiento de la osteoporosis, tratamiento de la osteopenia, tratamiento de la osteoartritis, mejora de la densidad mineral ósea (DMO), mejora de la puntuación del hueso trabecular (TBS) y tratamiento, prevención y reducción de fracturas óseas, mejora de la curación de fracturas en un sujeto que comprende la administración transdérmica de una cantidad terapéuticamente eficaz de abaloparatida a través de un parche transdérmico que comprende al menos una microproyección preparada usando abaloparatida como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, la osteoporosis que se trata es osteoporosis posmenopáusica. En algunas formas de realización, la osteoporosis que se trata es osteoporosis inducida por glucocorticoides. En algunas de estas formas de realización, la formulación de la preparación se administra a través de un parche transdérmico como se describe en este documento. Las fracturas óseas que se tratan, previenen o reducen y el hueso con DMO o TBS mejorados pueden ser vertebrales o no vertebrales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0007]

- Figuras 1A-1C: Perfil farmacocinético de diversas formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a vía subcutánea. Figura 1A: Una posible "ventana" de bioequivalencia del tratamiento con abaloparatida-SC, la escala de % en el eje vertical indica la concentración plasmática de abaloparatida representada por el % de su propio máximo (C_{max}), es decir, $100 = C_{max}$, en lo sucesivo denominado "concentración plasmática normalizada". Figura 1B: administración transdérmica en monos usando una formulación de preparación de abaloparatida que comprende $ZnCl_2$, el eje vertical indica la concentración plasmática normalizada del péptido. Figura 1C: administración transdérmica utilizando una formulación de preparación de abaloparatida que comprende PEG.
- Figura 2: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus vía subcutánea (SC). La formulación de la preparación de abaloparatida de abaloparatida para administración transdérmica no contenía $ZnCl_2$ ni PEG (solo tampón PBS) tenga en cuenta la muy rápida C_{max} de la administración transdérmica en comparación con SC y la naturaleza pulsátil creciente de la administración. Cuadrado: entrega transdérmica (TD); y diamante: el tratamiento con abaloparatida-SC. Administración en mujeres posmenopáusicas sanas, la escala de % en el eje vertical indica la concentración plasmática normalizada de abaloparatida representada por el % de C_{max} para cada grupo.
- Para las Figuras 3 a la Figura 24, administración sc en el abdomen, td 150 ug con tampón PBS (x1) solo y td con excipiente $ZnCl_2$ preparado a partir de una solución que comprende aproximadamente 0,7 M ("M" se define en todo el texto como la relación molar de excipiente a abaloparatida en la solución de recubrimiento; por ejemplo, $ZnCl_2$ a abaloparatida en la solución de recubrimiento) solución de recubrimiento con la dosis utilizada (alrededor de 100, 150 o 200 ug de abaloparatida) en el parche indicado en las leyendas. Parches de TD administrados en el abdomen.
- Figura 3: Perfil farmacocinético de abaloparatida administrada por vía transdérmica (TD) frente a subcutánea (SC), longitud de la concentración plasmática media de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración en mujeres posmenopáusicas sanas.
- Figura 4: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus subcutánea, mediana de la concentración plasmática de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración en mujeres posmenopáusicas sanas.
- Figura 5: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus subcutánea, longitud de la concentración plasmática media de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración en mujeres posmenopáusicas sanas.
- Figura 6: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus subcutánea, concentración plasmática media de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración en mujeres posmenopáusicas sanas.
- Figura 7: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus subcutánea, longitud de la mediana de la concentración de abaloparatida en plasma normalizada por dosis frente al tiempo posterior a la administración en mujeres posmenopáusicas sanas.
- Figura 8: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus subcutánea, mediana de la concentración de abaloparatida en plasma normalizada por dosis frente al tiempo posterior a la administración en mujeres posmenopáusicas sanas.
- Figura 9: Perfil farmacocinético de las formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a subcutánea, longitud de la concentración plasmática media normalizada de dosis de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración.
- Figura 10: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus subcutánea, media de dosis normalizada de concentración de abaloparatida en plasma frente al tiempo posterior a la administración en mujeres posmenopáusicas sanas.
- Figura 11: Comparación de C_{max} de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas.
- Figura 12: Comparación de C_{max} de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus vía subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas.
- Figura 13: Comparación del AUC_{last} de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas.
- Figura 14: Comparación del AUC_{last} de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas.
- Figura 15: Comparación del AUC_{inf} de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas.
- Figura 16: Comparación del AUC_{inf} de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas.
- Figura 17: Comparación de C_{max}/D (C_{max} por dosis) de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas.
- Figura 18: Comparación de C_{max}/D (C_{max} por dosis) de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas.
- Figura 19: Comparación de CL/F de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus

vía subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas.

Figura 20: Comparación de CL/F de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas.

Figura 21: Comparación de HL_Lambda_z de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica frente a vía subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas.

Figura 22: Comparación de HL_Lambda_z de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus vía subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas.

Figura 23: Comparación de T_{max} de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus vía subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas.

Figura 24: Comparación de T_{max} de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica (abdomen) frente a vía subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas.

Figura 25: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida que incluyen $ZnCl_2$ (de una solución de recubrimiento 0,7 M) administradas por vía transdérmica en un paciente seleccionado frente a una dosis subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas.

Figura 26: Cambios porcentuales de la DMO desde el inicio en la columna lumbar de los sujetos tratados con abaloparatida mediante administración transdérmica o inyección SC en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La administración transdérmica usó formulaciones de abaloparatida con tampón PBS (sin excipiente adicional agregado).

Figura 27: Cambios porcentuales de la DMO desde el valor inicial en la cadera total de los sujetos tratados con abaloparatida mediante administración transdérmica o inyección SC en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La administración transdérmica utilizó formulaciones de abaloparatida con tampón PBS (sin excipiente adicional).

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

Figura 29: Perfil farmacocinético de formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica utilizando formulaciones de abaloparatida con tampón PBS solo en mujeres posmenopáusicas sanas (diamante) versus vía subcutánea (cuadrada). Tenga en cuenta la liberación muy rápida y pulsátil en la administración transdérmica en comparación con la administración SC.

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

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

Figura 32: Comparación de las curvas de pK de pacientes individuales seleccionados tratados con (200 µg de abaloparatida más $ZnCl_2$) y pacientes tratados por vía sc. Los valores son las medias geométricas.

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

Figura 34: Gráfico de concentración-tiempo después de la administración del parche formulado con PEG 3350 NF y 150 µg Mujeres posmenopáusicas (N=13) donde los puntos de tiempo de concentración plasmática son las medias aritméticas.

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

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

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

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

Figura 39: Comparación de C_{max} (concentración plasmática máxima (pg/mL)) de varias formulaciones de abaloparatida en monos.

Figura 40: Comparación del AUC (área bajo la curva) de varias formulaciones de abaloparatida administradas por vía transdérmica versus subcutánea en monos.

Figura 41: Comparación de la concentración plasmática (pg/mL) de la formulación de abaloparatida administrada por vía subcutánea (SC) o administración transdérmica (TD), en donde la administración transdérmica utilizó un parche transdérmico recubierto usando diferentes formulaciones transdérmicas en monos.

Figura 42: Perfil pK de la administración de abaloparatida en una formulación transdérmica que contiene $ZnCl_2$ superpuesta con una dosis de referencia de 80 µg SC de abaloparatida. Las áreas sombreadas alrededor de las líneas medias geométricas representan los intervalos de confianza del 90 %.

Figura 43: Ilustración de parche circular con diámetro mostrado por AB.

[0008] Tabla 1. Modelado de datos de TD-A32 para bioequivalencia para el tratamiento con abaloparatida-SC.

5 **[0009]** Tabla 2. Resultados de pK de abaloparatida TD (ZnCl_2 , (relación molar de 0,7 a abaloparatida) en solución de recubrimiento) a 100 μg 150 μg TD, 200 μg ; Abaloparatida 80 μg SC (Ref1); y abaloparatida 150 μg TD (solo tampón PBS).

10 **[0010]** Tabla 3. Resultados de pK de TD de abaloparatida (ZnCl_2 , (relación molar de 0,7 a abaloparatida) solución de recubrimiento) a 100 μg 150 μg TD, 200 μg ; Abaloparatida 80 μg SC Ref1; abaloparatida 150 μg TD (solo tampón PBS); a SC (Ref2).

15 **[0011]** Tabla 4. Resultados de pK de solución de recubrimiento de abaloparatida (ZnCl_2 (relación molar de 0,7 a abaloparatida)) a 100 μg de TD, abaloparatida 150 μg de TD, abaloparatida 200 μg de TD; Abaloparatida 80 μg de SC (Ref1); a 150 μg de TD (solo PBS) - Sitio de administración es el abdomen

[0012] Tabla 5. Diseño para un estudio de Fase 2 de administración transdérmica de abaloparatida usando un parche transdérmico (solo PBS).

20 **[0013]** Tabla 6. Mejora de C_{max} , AUC y BMD de un estudio de Fase 2 de administración transdérmica de abaloparatida (TD-50 mcg, TD-100 mcg y TD-150 mcg con tampón PBS solamente) usando un parche transdérmico, y administración subcutánea de abaloparatida (SC-80 mcg).

25 **[0014]** Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos de los ejemplos de formulación TD 8-13 en comparación con un grupo de referencia de mujeres tratadas con 80 μg sc. LS geométrica-medias y razones de TD y sc.

[0015] Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos individuales de una cohorte de estudio.

30 **[0016]** Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos individuales de una cohorte de estudio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

35 **[0017]** La abaloparatida es un análogo de PTHrP sintético que tiene la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1. La abaloparatida ha mostrado una actividad anabólica potente con reabsorción ósea disminuida, menor potencial de movilización de calcio y estabilidad a temperatura ambiente mejorada (Obaidi 2010). Los estudios realizados en animales han demostrado una marcada actividad anabólica ósea después de la administración de abaloparatida, con reversión completa de la pérdida ósea en ratas y monos osteopénicos inducidos por ovariectomía (Doyle 2013a; Doyle 2013b; Hattersley 2013). La abaloparatida se ha desarrollado como un agente anabólico prometedor para el tratamiento de la osteopenia (p. ej., osteopenia inducida por glucocorticoides), osteoporosis (p. ej., osteoporosis inducida por glucocorticoides) y/o osteoartritis.

45 **[0018]** Se ha demostrado que la administración subcutánea de 80 μg de abaloparatida (en adelante, el "tratamiento con abaloparatida-SC") reduce significativamente la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales, osteoporóticas importantes y clínicas frente a un placebo. También se ha demostrado que la administración subcutánea de abaloparatida mejora la densidad mineral ósea (DMO) y/o la puntuación del hueso trabecular (TBS) de los sujetos tratados en la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral. En determinadas formas de realización, el tratamiento con abaloparatida-SC comprende la administración subcutánea de una formulación acuosa que comprende abaloparatida (aproximadamente 2 mg/ml) en un tampón de acetato, con un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,6, o aproximadamente 5,1. Opcionalmente, la formulación acuosa comprende además fenol (alrededor de 5 mg/ml). En ciertos ejemplos de estas formas de realización, el tampón de acetato comprende acetato de sodio trihidratado (alrededor de 5 mg/ml) con pH (por ejemplo, de alrededor de 4,5 a alrededor de 5,6, o alrededor de 5,1) ajustado con ácido acético. A menos que se indique específicamente lo contrario, la dosis comparativa de abaloparatida sc utiliza una dosis de 80 mg administrada por vía subcutánea en la región periumbilical del abdomen del paciente.

55 **[0019]** La administración transdérmica de abaloparatida es una alternativa atractiva a la administración subcutánea debido a su naturaleza menos invasiva. En particular, podría ser ventajoso en algunos contextos desarrollar administraciones transdérmicas de abaloparatida que sean sustancialmente bioequivalentes o bioequivalentes a la administración subcutánea de abaloparatida para beneficiarse de su eficacia sc comprobada.

60 **[0020]** Como se describe en el presente documento, se ha encontrado inesperadamente que la administración transdérmica de abaloparatida usando un parche preparado con una formulación de preparación que comprende abaloparatida y uno o más de los excipientes descritos como se define en las reivindicaciones puede modificar el perfil farmacocinético de abaloparatida administrada por vía sc.

65 **[0021]** Sobre la base de estos resultados, en el presente documento se proporcionan parches transdérmicos que comprenden formulaciones de preparación de abaloparatida, como se define en las reivindicaciones, métodos para

5 fabricar estos parches y métodos para usar las formulaciones de preparación y los parches descritos para administrar abaloparatida de manera transdérmica y para tratar osteoporosis, osteopenia y osteoartritis, mejorar la DMO, mejorar el TBS y tratar, prevenir y reducir las fracturas óseas en un sujeto. En ciertas formas de realización de las formulaciones de preparación, parches transdérmicos y métodos proporcionados en el presente documento, la administración transdérmica de abaloparatida produce una bioequivalencia sustancial o una bioequivalencia con una administración subcutánea de abaloparatida a una dosis de alrededor de 20 µg a alrededor de 200 µg, alrededor de 40 µg a alrededor de 120 µg, alrededor de 60 µg a alrededor de 100 µg, alrededor de 70 µg a alrededor de 90 µg, o alrededor de 80 µg. En ciertas formas de realización de las formulaciones de preparación, parches transdérmicos y métodos proporcionados en el presente documento, la administración transdérmica de abaloparatida es una bioequivalencia o bioequivalencia sustancial del tratamiento con abaloparatida-SC.

15 **[0022]** Como se usa en este documento, dos tratamientos de un agente activo son bioequivalentes entre sí si el intervalo de confianza del 90 % de la relación del área bajo la curva (AUC) y/o la concentración sérica máxima del agente activo (C_{max}) cae completamente dentro del rango 80-125 %. Véase, por ejemplo, la Figura 1A que muestra una ventana de bioequivalencia del tratamiento con abaloparatida-SC en monos *Cynomolgus* chinos. Las concentraciones séricas de abaloparatida se presentan como porcentaje de C_{max} .

20 **[0023]** Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente", "sustancial" o "esencialmente" bioequivalente significa casi total o completamente bioequivalente a una formulación de abaloparatida sc, por ejemplo, una formulación de abaloparatida sc de 80 µg. En una realización, una formulación es sustancial o esencialmente bioequivalente si cae dentro de un rango bioequivalente. En una forma de realización, un rango bioequivalente significa que el intervalo de confianza del 90 % de la relación media o media geométrica de un compuesto en una formulación particular para la administración transdérmica a una formulación de referencia cae dentro del 80 %-125 % para el AUC (AUC_{0-t} , y/o AUC_{0-inf}) y/o C_{max} . En algunas formas de realización, la formulación de referencia es la formulación SC de 80 mg de abaloparatida como se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la administración transdérmica de un compuesto o más particularmente de abaloparatida se encuentra dentro de un rango sustancialmente bioequivalente en el que dicho rango es 50 %-200 %, o 60 %-147 %, o 60 %-167 %, o 65 %-141 %, 65 %-154 %, 70 %-136 %, 70 %-143 % o 75 %-133 %, para la media o media geométrica del intervalo de confianza (IC) del 90 % de AUC (AUC_{0-t} y/o AUC_{0-inf}) y/o C_{max} de la formulación de prueba (y método de administración, p. ej., TD) a la formulación de referencia y método de administración (p. ej., SC). En ciertas formas de realización, los intervalos de confianza pueden ser más estrechos o más amplios, por ejemplo, pueden ser aplicables intervalos de confianza entre 70-95 % o 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %. En algunas formas de realización, $t_{1/2}$ y/o t_{max} son componentes de un cálculo de bioequivalencia y, en algunas formas de realización, también se aplican los intervalos de confianza y los rangos descritos en el presente documento.

35 **[0024]** En algunas formas de realización, la biodisponibilidad de un artículo de prueba a una referencia se define por el límite superior e inferior que incluye los intervalos de confianza superior e inferior y se puede representar como se muestra en la fórmula a continuación, donde T es prueba, R es referencia. Multiplicando las proporciones obtenidas por 100 % se obtienen los límites de confianza superior e inferior donde el valor $t_{df}^{1-\alpha}$ se establece de acuerdo con el intervalo de confianza deseado (por ejemplo, 90 %). En algunas formas de realización, la bioequivalencia se establece de acuerdo con un diseño de cruce de dos vías estándar.

$$45 \left[\bar{X}_T - \bar{X}_R - t_{df}^{1-\alpha} \sqrt{\frac{\sigma_T^2}{n_T} + \frac{\sigma_R^2}{n_R}}, \bar{X}_T - \bar{X}_R + t_{df}^{1-\alpha} \sqrt{\frac{\sigma_T^2}{n_T} + \frac{\sigma_R^2}{n_R}} \right]$$

50 **[0025]** A veces, la bioequivalencia general se establece estableciendo diferentes parámetros alrededor del intervalo de confianza del 90 % en el que debe estar. Por ejemplo, la bioequivalencia puede requerir estar dentro de un rango de 80 a 125 % en los parámetros de AUC mientras se permite que la C_{max} caiga dentro de 70 a 143 % y aún sea aceptable. De manera similar, los intervalos de confianza pueden variar según las circunstancias. Normalmente se utilizan ventanas de confianza del 90 %, pero en algunos casos pueden ser necesarios intervalos de confianza más bajos o incluso más altos (por ejemplo, 85 % o 95 %). En términos más generales, la definición de bioequivalencia particular para un producto en particular se puede ajustar de acuerdo con los requisitos particulares de la situación.

55 **[0026]** Un aspecto de esta invención es que el t_{max} se ve afectado por las formas de realización de excipientes de esta invención. Una característica de muchas formas de realización de esta invención es la capacidad de modular el t_{max} de una administración transdérmica. En ciertas formas de realización, el t_{max} aumenta en comparación con la administración de un parche que no contiene excipientes (por ejemplo, solo tampón, como el tampón PBS). En algunas formas de realización, la administración transdérmica de abaloparatida a seres humanos con una forma de realización de formulación de esta invención da como resultado un t_{max} mayor que el t_{max} en las mismas condiciones excepto sin una de las formas de realización de formulación de esta invención. En algunos casos, un t_{max} medio de > 0,135 h, o > 0,15 h, o > 0,2 h, > 0,3 h, > 0,35 h, o entre 0,135 h y 0,45 h, o entre 0,135 h y 0,4 h, o entre 0,15 h - 0,4 horas, entre 0,2 horas y 0,5 horas, o entre 0,2 horas y 0,6 horas después de la administración de una forma de realización de parche transdérmico de esta invención. En ciertas formas de realización, el t_{max} se puede definir como una mediana de t_{max} expresada como una mediana de t_{max} , las formas de realización de esta invención pueden alcanzar > 0,1 h o > 0,16 h, > 0,2 h o > 0,3 h o

alrededor de 0,17 h o alrededor de 0,33 h, o entre 0,1h y 0,4h.

- 5 **[0027]** En algunos aspectos, las formas de realización de esta invención proporcionan una forma de aumentar $t_{1/2}$ aparente de un fármaco administrado, por ejemplo, abaloparatida. La $t_{1/2}$ aparente se puede aumentar para la administración de un parche transdérmico que contiene una formulación o una forma de realización de excipiente de esta invención. La administración de una forma de realización transdérmica de esta invención puede dar como resultado una $t_{1/2}$ media aparente en un sujeto de $>0,70$ h o $>0,8$ h o >1 h o $>1,09$ h o $>1,25$ h o $>1,5$ h o entre 0,8 h y 2,0 h, o entre 1,0h y 2,0h. La mediana de $t_{1/2}$ puede ser $>0,6$ h, o $>0,75$ h, o >1 h, o 1,4h o $>1,5$ h.
- 10 **[0028]** La media geométrica $AUC_{0-\text{last}}$ (o 0-t) de abaloparatida después de la administración transdérmica en las formas de realización de esta invención puede caer dentro de ciertos rangos. Por ejemplo, una media geográfica AUC_{0-t} puede ser terapéuticamente efectiva entre 386-916 h*pg/mL, o >375 h*pg/mL, o >450 h*pg/mL, o >525 h*pg/mL, o >550 h*pg/mL, o >600 h*pg/mL, o >700 h*pg/mL o entre 600-1000 h*pg/mL, o 700-1100 h*pg/mL, o 700- 1000h*pg/mL.
- 15 **[0029]** La media geométrica $AUC_{0-\text{inf}}$ de abaloparatida después de la administración transdérmica en las formas de realización de esta invención puede caer dentro de ciertos rangos. Por ejemplo, un AUC_{0-t} geométrico puede ser terapéuticamente efectivo entre 444-1292 h*pg/mL, o >400 h*pg/mL, o >450 h*pg/mL, o >550 h*pg/mL, o >700 h*pg/mL o entre 600-1000 h*pg/mL, o 700-1100 h*pg/mL, o 700-1000 h*pg/mL.
- 20 **[0030]** La C_{max} de abaloparatida después de la administración transdérmica puede caer dentro de ciertos rangos. Por ejemplo, una media geográfica C_{max} puede ser terapéuticamente efectiva entre 358 pg/ml y 707 pg/ml, o >350 pg/ml, o >500 pg/ml, o >600 pg/ml, o >700 pg/ml, o entre 300-850 pg/mL, o entre 400-900 pg/ml.
- 25 **[0031]** En general y a menos que se indique lo contrario, la bioequivalencia o bioequivalencia sustancial no requiere que haya una paridad de dosis con la dosis sc que se compara, sino que la C_{max} y/o el AUC son sustancialmente bioequivalentes o bioequivalentes de acuerdo con las definiciones de cada uno según lo dispuesto en este documento. Por ejemplo, una dosis transdérmica puede ser más alta que la dosis sc y aun así cumplir con las definiciones de bioequivalente como se explica en este documento.
- 30 **[0032]** Como se usa en el presente documento, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa un rango de $\pm 0-10$ %, o $\pm 0-5$ % o el número que sigue al término.
- 35 **[0033]** Como se usa en el presente documento, "SC Ref 1" se refiere a una administración de 80 ug de abaloparatida por vía subcutánea utilizando un dispositivo de administración de pluma reutilizable. "SC Ref 2" se refiere a un dispositivo de administración de pluma desechable. A menos que se indique lo contrario, ambos usan la misma formulación y el mismo sitio de inyección, y uno o ambos pueden usarse para establecer características comparativas de la invención con la(s) referencia(s). En los casos en que se hace referencia a una dosis de 80 ug sc pero no por referencia se trata de una u otra.
- 40 **[0034]** Como se usa en el presente documento, el término "administración transdérmica" se refiere a la administración de un agente activo a través del estrato córneo para hacer contacto con el espacio intradérmico sin dolor significativo tras la penetración. Debido a que el estrato córneo no tiene nervios, se puede perforar sin estimular los nervios. Los términos "transdérmico" e "intradérmico" se usan indistintamente en este documento. El estrato córneo se compone principalmente de varias capas de células muertas de la piel y no está vascularizado. Por lo tanto, el estrato córneo a menudo representa una barrera formidable para la administración transdérmica de un agente activo, especialmente para macromoléculas cargadas como los péptidos. A diferencia de los agentes activos administrados por inyección subcutánea, que proporciona casi una entrada completa al torrente sanguíneo, muchos factores (y barreras) pueden afectar la farmacocinética de los medicamentos administrados por vía transdérmica. Por ejemplo, el sitio de aplicación, el grosor, la integridad y el estado de hidratación de la piel, el grosor y la densidad del tejido adiposo debajo de la piel del sitio de aplicación, el tamaño de las moléculas del fármaco, el estado del pH y la permeabilidad de la membrana del dispositivo transdérmico, etc., todos pueden afectar la biodisponibilidad de los medicamentos administrados transdérmicamente. En ciertas formas de realización, la administración transdérmica implica penetrar la piel a través del estrato córneo en la dermis hasta una profundidad de hasta aproximadamente 700 μm , o hasta aproximadamente 600 μm , o hasta aproximadamente 500 μm , o hasta aproximadamente 400 μm , o hasta hasta aproximadamente 300 μm , o hasta aproximadamente 250 μm , o hasta aproximadamente 150 μm . En algunas formas de realización, la profundidad media de penetración de la aguja es de aproximadamente 800 μm , o aproximadamente 700 μm , o aproximadamente 600 μm , o aproximadamente 500 μm , o aproximadamente 400 μm , o aproximadamente 300 μm , o aproximadamente 250 μm , o aproximadamente 150 μm .
- 45 **I. Formulación de preparación para administración transdérmica**
- 50 **[0035]** En ciertas formas de realización, se proporcionan formulaciones de preparación para administración transdérmica de abaloparatida como se define en las reivindicaciones. En ciertas formas de realización, la administración transdérmica produce una bioequivalencia sustancial o una bioequivalencia para la administración subcutánea de (p. ej., a 80 mg), por ejemplo, abaloparatida. Estas formulaciones comprenden abaloparatida y ZnCl_2 como se define en las reivindicaciones. Otros excipientes se relacionan con sales de Mg^{2+} , sales de Ca^{2+} , sales de histidina, sales de ácidos carboxílicos (p. ej., ácidos grasos), NaCl, PEG, PVP, ciclodextrina (CD, p. ej., 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD)), y
- 60
- 65

combinaciones de los mismos. Otros excipientes incluyen $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$, citrato de zinc (ZnCitrato), oxalato de zinc (ZnOxalato) y combinaciones de los mismos. La sal de Ca^{2+} se selecciona del grupo que consiste en sorbato de calcio (CaSorbato), citrato de calcio (CaCitrato), ascorbato de calcio (CaAscorbato), $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, CaCl_2 , CaCO_3 , CaSO_4 , $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ y combinaciones de los mismos, la sal de Mg^{2+} se selecciona del grupo que consiste en MgO , citrato de magnesio (MgCitrato), MgSO_4 , orotato de magnesio (MgOrotato), lactato de magnesio (MgLactato), MgCO_3 , MgCl_2 , $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ y combinaciones de los mismos. En ciertas formas de realización, dos o más sales de Mg^{2+} , Zn^{2+} y/o Ca^{2+} como se describe en el presente documento se combinan entre sí para fines de una formulación transdérmica. En ciertas formas de realización, la formulación de la preparación comprende además agua para inyección, salmuera o PBS. En ciertas formas de realización, la administración transdérmica de abaloparatida produce una bioequivalencia sustancial o una bioequivalencia con una administración subcutánea de abaloparatida a una dosis de alrededor de 20 μg a alrededor de 200 μg , alrededor de 40 μg a alrededor de 120 μg , alrededor de 60 μg a alrededor de 100 μg , alrededor de 70 μg a alrededor de 90 μg , o alrededor de 80 μg . En ciertas formas de realización, la administración transdérmica de abaloparatida es sustancialmente bioequivalente o bioequivalente al tratamiento con abaloparatida-SC. En ciertas formas de realización, la abaloparatida se administra mediante un parche transdérmico que comprende al menos una microproyección (p. ej., una microaguja) preparada usando la formulación de la preparación.

[0036] En ciertas formas de realización, la formulación de la preparación comprende PEG con un peso molecular de aproximadamente 3000 a aproximadamente 3700, aproximadamente 2000 a aproximadamente 5000, aproximadamente 300 a aproximadamente 3500 o aproximadamente 1000 a aproximadamente 6000. Una concentración en peso de PEG respecto a la cantidad total de la formulación de preparación es de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 45 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 35 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 45 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 35 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 45 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 13 % a aproximadamente 17 %, aproximadamente 14 % a aproximadamente 16 %, o aproximadamente 14,9 %.

[0037] En ciertas formas de realización, la formulación de preparación comprende agua y una sal de Zn^{2+} (también denominada sal de Zn, sal de Zn o sal de Zn^{2+}), en algunas formas de realización dicha formulación de recubrimiento comprende ZnCl_2 o $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, o $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$, o ZnCitrato o ZnOxalato o combinaciones de los mismos. A menos que se especifique lo contrario, los términos "formulación de preparación", "formulación de recubrimiento" y "solución de recubrimiento" son intercambiables en esta divulgación. La concentración de sal de Zn^{2+} (p. ej., ZnCl_2) en la formulación de la preparación, por ejemplo, en peso con respecto a la cantidad total de la formulación de la preparación es de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 30 %, de 0,1 % a aproximadamente 30 %, de 0,3 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 %, 10 % a aproximadamente 30 %, 15 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 20 %, 0,1 % a aproximadamente 20 %, 0,3 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, 10 % a aproximadamente 20 %, 15 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 %, 0,1 % a aproximadamente 10 %, 0,3 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %, 0,1 % a aproximadamente 5 %, 0,3 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 3 %, 0,1 % a aproximadamente 3 %, 0,3 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 30 %, 0,1 % a aproximadamente 30 %, 0,3 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 %, 0,1 % a aproximadamente 1 %, 0,3 % a aproximadamente 1 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 1 % o aproximadamente 0,8 %.

[0038] El peso de abaloparatida en una formulación de recubrimiento se refiere al peso de abaloparatida en la formulación de recubrimiento total.

[0039] Ciertas formas de realización de esta divulgación describen una formulación de recubrimiento en la que el excipiente a la abaloparatida se describe como una relación molar que se representa en el presente documento como "M" a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, una solución de recubrimiento descrita como ZnCl_2 0,7 M indica una relación molar de ZnCl_2 a abaloparatida de 0,7 en la solución de recubrimiento. A efectos de este cálculo, la relación molar se determina mediante el cálculo de la relación del excipiente especificado con respecto a la abaloparatida en la solución de recubrimiento.

[0040] La relación de fracción molar M en la solución de revestimiento puede variar entre aproximadamente 0,1 M y 3,0 M o entre aproximadamente 0,35 M y 2,5 M o entre aproximadamente 0,35 M y 2,2 M o entre aproximadamente 0,7 M y 2,2 M o es aproximadamente 0,35 M o aproximadamente 0,5 M o es aproximadamente 0,7 M o es aproximadamente 1,4 M o es aproximadamente 2,2 M o es aproximadamente 2,9 M.

[0041] En determinadas formas de realización, la formulación de revestimiento comprende una sal de Ca^{2+} en la que dicha sal de Ca^{2+} puede incluir CaSorbato, CaCitrato, CaAscorbato, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, CaCl_2 , CaCO_3 , CaSO_4 , $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ o combinaciones de los mismos. La sal de Ca^{2+} también se conoce como sal de Ca, sal de Ca o sal de Ca^{2+} . La concentración de sal de Ca^{2+} (p. ej., CaSO_4) en la formulación de la preparación, por ejemplo, en peso con respecto a la cantidad total de la formulación de la preparación es de 0,01 % a 30 %, 0,1 % a 30 %, 0,3 % a 30 %, 0,3 % a 30 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 %, 10 % a aproximadamente 30 %, 15 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 20 %, 0,1 % a aproximadamente 20 %, 0,3 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, 10 % a aproximadamente 20 %, 15 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 %, 0,1 % a aproximadamente 10 %, 0,3 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %, 0,1 % a aproximadamente 5 %, 0,3 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 0,8 % a un Aproximadamente 5 %, del 1 % al 5 %, del 1,5 % al 5 %, del 2 % al 5 %, del 0,01 % al 3 %, del 0,1 % al 3 %, del 0,3 % a 3 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 30 %, 0,1 % a aproximadamente 30 %, 0,3 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 %, 0,1 % a aproximadamente 1 %, 0,3 % a aproximadamente 1 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 1 % o aproximadamente 0,8 %.

[0042] La relación molar M de la sal de Ca en la solución de recubrimiento puede variar entre aproximadamente 0,1 M y 4,4 M o entre aproximadamente 0,35 M y 4,4 M o entre aproximadamente 0,35 M y 3,0 M o entre aproximadamente 0,35 M y 2,5 M o entre aproximadamente 0,35 M y 2,2 M o entre aproximadamente 0,7 M y 2,2 M o es aproximadamente 0,35 M o aproximadamente 0,5 M o es aproximadamente 0,7 M o es aproximadamente 1,4 M o es aproximadamente 2,2 M o es aproximadamente 2,9 M o es aproximadamente 3,6 M.

[0043] En algunas formas de realización, la solución de recubrimiento comprende una sal de Mg^{2+} en la que dicha sal de Mg^{2+} puede incluir MgO, MgCitrato, MgSO_4 , MgOrotato, MgLactato, MgCO_3 , MgCl_2 , $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ o combinaciones de los mismos. La sal de Mg^{2+} también se conoce como sal de Mg, sal de Mg o sal de Mg^{2+} . La concentración de sal Mg^{2+} (p. ej., MgCl_2) en la formulación de la preparación, por ejemplo, en peso con respecto a la cantidad total de la formulación de la preparación es de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 30 %, de 0,1 % a aproximadamente 30 %, de 0,3 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 %, 10 % a aproximadamente 30 %, 15 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 20 %, 0,1 % a aproximadamente 20 %, 0,3 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, 10 % a aproximadamente 20 %, 15 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0,01 % al aproximadamente 10 %, 0,1 % al aproximadamente 10 %, 0,3 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %, 0,1 % a aproximadamente 5 %, 0,3 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 1,5

% a aproximadamente 5 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 3 %, 0,1 % a aproximadamente 3 %, 0,3 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 3 %, del 2 % al 3 %, del 0,01 % al 30 %, del 0,1 % al 30 %, del 0,3 % al 30 %, del 0,5 % al 30 %, del 0,8 % al 2 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 %, 0,1 % a aproximadamente 1 %, 0,3 % a aproximadamente 1 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 1 %, o aproximadamente 0,8 %.

[0044] La relación molar M de Mg en la solución de recubrimiento puede variar entre aproximadamente 0,1 M y 4,4 M o entre aproximadamente 0,35 M y 4,4 M o entre aproximadamente 0,35 M y 3,0 M o entre aproximadamente 0,35 M y 2,5 M o entre aproximadamente 0,35 M y 2,2 M o entre aproximadamente 0,7 M y 2,2 M o es aproximadamente 0,35 M o aproximadamente 0,5 M o es aproximadamente 0,7 M o es aproximadamente 1,4 M o es aproximadamente 2,2 M o es aproximadamente 2,9 M o es aproximadamente 3,6 M.

[0045] En algunas formas de realización de esta invención, se proporciona un parche formulado listo para envasar y usar (la solución de recubrimiento inicial se seca para eliminar el agua) en el que dicho parche formulado comprende una sal de Zn^{2+} , que es $ZnCl_2$. En ciertas formas de realización, el parche formulado se fabrica recubriendo con la solución de recubrimiento en una o múltiples iteraciones de recubrimiento y luego secando dicho parche o permitiendo que dicho parche se seque hasta un peso bastante constante y luego caracterizando dicho parche como peso por porcentaje de la sal, incluyendo el metal sus contraiones. En ciertas formas de realización, el parche recubierto, seco y listo para usar comprende $ZnCl_2$ como sal de Zn. En algunas formas de realización, la sal de Zn comprende entre 0,5 % y 30 % p/p de la formulación, o entre 1,0 y 20 % p/p, entre 1,5 % y 15 % p/p de sal de Zn. En algunas formas de realización, el parche revestido y seco comprende del 1,5 % al 10 % p/p de sal de Zn, o del 1,0 % al 10 % p/p, del 1,8 % al 8,5 % p/p o del 1,9 % al 5,9 % p/p o aproximadamente 1,9 % a 8,5 % p/p, o aproximadamente 2,0 % a aproximadamente 8 % p/p, o 5 % a 8 % p/p, o está entre 7-9 %, o está entre 1,7 % a 2,25 % p/p, o entre 5 % y 7 % p/p, o aproximadamente 7,7 %, o aproximadamente 5,8 % p/p, o aproximadamente 1,9 % p/p.

[0046] En algunas formas de realización de esta invención, se proporciona un parche formulado listo para envasar y usar (la solución de recubrimiento inicial se seca para eliminar el agua) en el que dicho parche formulado comprende una sal de Ca^{2+} . En algunas formas de realización, la sal de Ca^{2+} es CaSorbato, CaCitrato, CaAscorbato, $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4$, $Ca(OAc)_2$ o combinaciones de los mismos. En ciertas formas de realización, el parche formulado se fabrica recubriendo con la solución de recubrimiento en una o múltiples iteraciones de recubrimiento y luego secando dicho parche o permitiendo que dicho parche se seque hasta un peso bastante constante y luego caracterizando dicho parche como peso por porcentaje de la sal, incluyendo el metal sus contraiones. En ciertas formas de realización, el parche recubierto, seco y listo para usar comprende de 1,0 a 20 % de sal de Ca p/p de la formulación. En ciertas formas de realización, dicho parche recubierto comprende de 1,5 % a 15 % de sal de Ca p/p. En algunas formas de realización, el parche revestido y secado comprende del 1,5 % al 10 % p/p de sal de Ca, o del 1,8 % al 8,5 % p/p, o del 1,9 % al 5,9 % p/p, o aproximadamente del 1,9 % al 8,5 % p/p, o aproximadamente del 2,0 % al 8 % p/p, o del 5 % al 8 % p/p.

[0047] En algunas formas de realización de esta invención, se proporciona un parche formulado listo para envasar y usar (la solución de recubrimiento inicial se seca para eliminar el agua) en el que dicho parche formulado comprende una sal de Mg^{2+} . En algunas formas de realización, la sal de Mg^{2+} es MgO, MgCitrato, $MgSO_4$, MgOrotato, MgLactato, $MgCO_3$, $MgCl_2$, $Mg(OAc)_2$ o combinaciones de los mismos. En ciertas formas de realización, el parche formulado se fabrica recubriendo con la solución de recubrimiento en una o múltiples iteraciones de recubrimiento y luego secando dicho parche o permitiendo que dicho parche se seque hasta un peso bastante constante y luego caracterizando dicho parche como peso por porcentaje de la sal, incluyendo el metal sus contraiones. En ciertas formas de realización, el parche recubierto, seco y listo para usar comprende de 0,5 a 15 % de sal de Mg p/p de sal para la formulación, excluyendo el agua residual. En ciertas formas de realización, dicho parche recubierto comprende de 1,0 % a 10 % de sal de Mg p/p de sal para la formulación, excluyendo el agua residual. En algunas formas de realización, el parche recubierto y secado comprende del 1,5 % al 10 % de sal de Mg p/p de sal para la formulación, excluyendo el agua residual, o del 1,8 % al 8,5 % p/p de sal para la formulación, excluyendo el agua residual, o del 1,9 % al 5,9 % p/p de sal a la formulación excluyendo el agua residual, o aproximadamente del 1,9 % al 8,5 % p/p de sal a la formulación excluyendo el agua residual, o aproximadamente del 2,0 % al 8 % p/p de sal a la formulación excluyendo el agua residual, o del 5 % al 8 % p/p de sal a la formulación excluyendo el agua residual.

[0048] En ciertas formas de realización, el parche formulado comprende dos o más de las sales de Zn^{2+} , Ca^{2+} y/o Mg^{2+} descritas inmediatamente antes.

[0049] Ejemplo de solución de recubrimiento y contenido de formulación de parche. Cuando se presenten rangos a continuación en los siguientes ejemplos, debe apreciarse que las formulaciones deben leerse para comprender los materiales elaborados y pueden contener excipientes adicionales (activos o inertes). Cuando se proporcione una cantidad específica tal que los materiales colectivos sumen el 100 %, se debe tener en cuenta que la formulación debe interpretarse por consistir esencialmente en los ingredientes elaborados en las proporciones enumeradas.

Ejemplo de solución de recubrimiento de abaloparatida

Componente	Función	Peso (sobre) %
Abaloparatida	API	35,78
Cloruro de zinc, USP (ZnCl ₂)	Excipiente	2,22 (aprox. 2,2 relación molar Zn a abaloparatida)
Agua estéril para inyección, USP	Solvente	62,00
Total		100

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

Componente	Función	Peso (sobre) %
Abaloparatida	API	94,16
Cloruro de zinc, USP (ZnCl ₂)	Excipiente	5,84
Total		100

Ejemplo de solución de recubrimiento de abaloparatida

Componente	Función	Peso (sobre) %
Abaloparatida	API	45,11
Cloruro de zinc, USP (ZnCl ₂)	Excipiente	0,89 (aprox. 0,7 relación molar a abaloparatida)
Agua estéril para inyección, USP	Solvente	54,00
Total		100

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

Componente	Función	Peso (aproximadamente) %
Abaloparatida	API	98,07
Cloruro de zinc, USP (ZnCl ₂)	Excipiente	1,93
Total		100

Ejemplo de solución de recubrimiento de abaloparatida

Componente	Función	Peso (sobre) %
Abaloparatida	API	30-65
Cloruro de zinc, USP (ZnCl ₂)	Excipiente	0,5-8,5
Agua estéril para inyección, USP	Solvente	30-65

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

Componente	Función	Peso (aproximadamente) %
Abaloparatida	API	85-99
Cloruro de zinc, USP (ZnCl ₂)	Excipiente	0,5-10

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

Componente	Función	Peso (sobre) %
Abaloparatida	API	85-99
Cloruro de zinc, USP (ZnCl ₂)	Excipiente	4,5-8,5

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

Componente	Función	Peso (aproximadamente) %
Abaloparatida	API	85-99
Cloruro de zinc, USP (ZnCl ₂)	Excipiente	5-8

Ejemplo de solución de recubrimiento de abaloparatida (no según la invención)

Componente	Función	Peso (aproximadamente) %
Abaloparatida	API	40,62
Acetato de zinc, USP	Excipiente	1,38 (alrededor de 0,7 relación molar a abaloparatida)
Agua estéril para inyección, USP	Solvente	58,00
Total		100

Ejemplo de formulación de abaloparatida en parche listo para usar (después del secado) (no según la invención)

Componente	Función	Peso (aproximadamente) %
Abaloparatida	API	96,7
Acetato de zinc, USP	Excipiente	3,3
Total		100

Ejemplo de formulación de abaloparatida en parche listo para usar (después del secado) (no según la invención)

Componente	Función	Peso (aproximadamente) %
Abaloparatida	API	85-99
Acetato de zinc USP Zn(OAc) ₂	Excipiente	0,5-10

Ejemplo de formulación de abaloparatida en parche listo para usar (después del secado) (no según la invención)

Componente	Función	Peso (aproximadamente) %
Abaloparatida	API	85-99
Acetato de zinc USP Zn(OAc) ₂	Excipiente	1,5-7,5

Ejemplo de formulación de abaloparatida en parche listo para usar (después del secado) (no según la invención)

Componente	Función	Peso (aproximadamente) %
Abaloparatida	API	85-99
Fosfato de zinc USP Zn ₃ (PO ₄) ₂	Excipiente	0,5-10

Ejemplo de formulación de abaloparatida en parche listo para usar (después del secado) (no según la invención)

Componente	Función	Peso (aproximadamente) %
Abaloparatida	API	85-99
Sal Ca ²⁺	Excipiente	0,5-10

Ejemplo de formulación de abaloparatida en parche listo para usar (después del secado) (no según la invención)

Componente	Función	Peso (aproximadamente) %
Abaloparatida	API	85-99
Sal Ca ²⁺	Excipiente	0,5-10

Ejemplo de solución de recubrimiento de abaloparatida (no según la invención)

Componente	Función	Peso (aproximadamente) %
Abaloparatida	API	40,5
Polietilenglicol 3350 NF	Excipiente	14,5
Agua estéril para inyección, USP	Solvente*	45,00
Total		100

Ejemplo de formulación de abaloparatida en parche listo para usar (después del secado) (no según la invención)

Componente	Función	Peso (aproximadamente) %
Abaloparatida	API	73,64
Polietilenglicol 3350 NF	Excipiente	26,36
Total		100

Ejemplo de solución de recubrimiento de abaloparatida

Componente	Función	Peso (aproximadamente) %
Abaloparatida	API	34,84
Polietilenglicol 3350 NF	Excipiente	12,47
Cloruro de zinc, USP	Excipiente	0,69
Agua estéril para inyección, USP	Solvente	52
Total		100

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

Componente	Función	Peso (aproximadamente) %
Abaloparatida	API	72,58
Polietilenglicol 3350 NF	Excipiente	25,98
Cloruro de zinc, USP	Excipiente	1,44
Total		100

Ejemplo de formulación de recubrimiento de abaloparatida para PEG, PVP, CD e histidina (no según la invención)

Nº	Excipiente	MW	Concentración en la formulación transdérmica para recubrimiento	Relación molar excipiente/ abaloparatida
1.	PEG	3000-3700	Aproximadamente 2,8 - aproximadamente 15 % (en peso)	0,09-0,52
2.	PVP	7,000-11,000	Aproximadamente 600 mg/ml	No determinado
4.	CD	Aprox. 1410	Aproximadamente 1,3 - aproximadamente 13,3 % (en peso)	Aproximadamente 0,08- aproximadamente 1,1
6.	Histidina (p. ej., monoclórhidrato y monohidrato)	209,6	Aproximadamente 2 - alrededor del 5 % (en peso)	Aproximadamente 1,4 - aproximadamente 3,4

Ejemplo de formulación de abaloparatida en parche listo para usar (después del secado) (no según la invención)

Nº	Excipiente	MW	Concentración en la formulación transdérmica para recubrimiento	% de peso en el parche final listo para usar
1.	PEG	3000-3700	Aproximadamente 2,8 - aproximadamente 15 % (en peso)	Aproximadamente 6 - aproximadamente 30
2.	PVP	7,000-11,000	Aproximadamente 600 mg/ml	No determinado
4.	CD	Aprox. 1410	Aproximadamente 1,3 - aproximadamente 13,3 % (en peso)	Aproximadamente de 3- aproximadamente 30
6.	Histidina (p. ej., monoclórhidrato y monohidrato)	209,6	Aproximadamente 2 - aproximadamente 5 % (en peso)	aproximadamente 5 - aproximadamente 13

[0050] Solución de recubrimiento, dosis y sitios de administración para estudios clínicos descritos en este documento. (Solo las composiciones con ZnCl₂ en la relación molar de 0,1-3,0 a abaloparatida están de acuerdo con la invención)

Grupo	Formulación	Dosis	Sitio anatómico
1	ZnCl ₂	100 150 200	Abdomen
2	PEG	100 150 200	Abdomen
3	ZnCl ₂ /PEG	100 150 200	Abdomen
4 Período 1	ZnCl ₂	200	Muslo
4 Período 2	ZnCl ₂ /PEG	200	Muslo
4 Período 3	ZnCl ₂	2X150	Abdomen

(Continuación)

Grupo	Formulación	Dosis	Sitio anatómico
5 Período 1	ZnCl ₂	200	Muslo
5 Período 2	Zn(OAc) ₂	200	Muslo
5 Período 3	ZnCl ₂	260	Muslo
5 Período 4	ZnCl ₂	2x200	Muslo

[0051] En ciertas formas de realización, la formulación de preparación comprende histidina (por ejemplo, monoclóhidrato monohidrato). La concentración de histidina (en peso con respecto a la cantidad total de la formulación de preparación) es de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 3 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 5 % o aproximadamente 10 %.

[0052] En ciertas formas de realización, la formulación de la preparación comprende dos o tres excipientes seleccionados del grupo que consiste en PEG, ZnCl₂ e histidina, en donde la concentración de cada excipiente es la misma que se describe en el presente documento.

[0053] En ciertas formas de realización, la formulación de preparación comprende dos excipientes seleccionados del grupo que consiste en PEG, ZnCl₂ e histidina, por ejemplo, una combinación de PEG y ZnCl₂, una combinación de histidina y PEG y una combinación de histidina y ZnCl₂.

[0054] En ciertas formas de realización, la formulación de la preparación comprende una combinación de PEG, ZnCl₂ e histidina.

[0055] En ciertas formas de realización, la formulación de preparación comprende abaloparatida a una concentración de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 12,5 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 60 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 48 %, aproximadamente 43 % a aproximadamente 48 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 46 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 52 %, aproximadamente 46 % a aproximadamente 48 %, aproximadamente 46 % a aproximadamente 52 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 62 %, aproximadamente 52 % a alrededor del 60 %, o alrededor del 54 % a alrededor del 58 % en peso.

[0056] En determinadas formas de realización, la formulación de preparación para abaloparatida tiene una viscosidad a 25°C superior a aproximadamente 500 centipoises, (1 centipoise relativo a 1 mPas (unidad SI)) superior a aproximadamente 550 centipoises, superior a aproximadamente 600 centipoises, mayor que aproximadamente 700 centipoises, mayor que aproximadamente 800 centipoises, mayor que aproximadamente 900 centipoises, mayor que aproximadamente 1.000 centipoises, mayor que aproximadamente 1.500 centipoises, mayor que aproximadamente 2.000 centipoises, mayor que aproximadamente 10.000 centipoises, aproximadamente 500 a aproximadamente 5.000 centipoises, aproximadamente 500 a aproximadamente 2.000 centipoises, o aproximadamente 500 a aproximadamente 1.000 centipoises, aproximadamente 550 a aproximadamente 5.000 centipoises, aproximadamente 550 a aproximadamente 2.000 centipoises, o aproximadamente 550 a aproximadamente 1000 centipoises.

[0057] En ciertas formas de realización, las formulaciones de preparación descritas en el presente documento comprenden además un péptido o proteína bioactivos. En ciertas formas de realización, las formulaciones de preparación descritas en este documento comprenden un anticuerpo.

II. Parches transdérmicos

[0058] En ciertas formas de realización, se proporcionan en este documento parches transdérmicos para la administración de abaloparatida que comprenden una o más microproyecciones preparadas usando una formulación de preparación como se describe en este documento, donde la administración transdérmica de abaloparatida usando el parche puede proporcionar un perfil farmacocinético, en algunos casos una bioequivalencia sustancial o bioequivalencia a la administración subcutánea de abaloparatida en una dosis dada. En ciertas formas de realización, la administración transdérmica de abaloparatida produce bioequivalencia sustancial o bioequivalencia con una administración subcutánea de abaloparatida a la dosis de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 250 µg, aproximadamente 20 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 40 µg a aproximadamente 120 µg, aproximadamente 60 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 70 µg a aproximadamente 90 µg, aproximadamente 80 µg, aproximadamente 100 µg, aproximadamente 150 µg o aproximadamente 200 µg.

[0059] En ciertas formas de realización, la administración transdérmica de abaloparatida produce una bioequivalencia sustancial o una bioequivalencia con el tratamiento con abaloparatida-SC.

[0060] Para una dosis dada, las formas de realización de formulación de parche que comprenden uno o más excipientes como se describe en este documento puede entregar, después de la administración, una $C_{\max}$ que es mayor que una formulación de parche sin uno o más excipientes (p. ej., una formulación tamponada simple como el tampón PBS), las relaciones $C_{\max}/C_{\max}$ de >1 ; $>1,2$; $>1,5$; o entre 1,2-1,5 a una dosis dada y/o AUC/AUC ($last\ y/o\ inf$) >1 ; $>1,2$; $>1,5$ o entre 1,2 y 1,5 a una dosis dada.

[0061] En algunas formas de realización, los parches transdérmicos están diseñados para la administración activa de la abaloparatida utilizando una fuente de energía externa.

[0062] En ciertas formas de realización, la formulación de preparación de abaloparatida se usa para preparar una o más microproyecciones en un parche transdérmico, lo que da como resultado que los parches transdérmicos comprendan abaloparatida. Por ejemplo, al menos parte de una o más microproyecciones en el parche transdérmico comprende abaloparatida. En ciertas formas de realización, al menos parte de una o más microproyecciones en el parche transdérmico comprende además $ZnCl_2$ como se define en las reivindicaciones.

[0063] En determinadas formas de realización, la cantidad de cada excipiente por parche es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 300 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 300 µg, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 300 µg, de aproximadamente 200 µg a aproximadamente 300 µg, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 200 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 200 µg, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 200 µg, de aproximadamente 150 µg a aproximadamente 200 µg, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 150 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 150 µg, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 150 µg, aproximadamente 1 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 50 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 1 µg a aproximadamente 50 µg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 50 µg, aproximadamente 20 µg a aproximadamente 50 µg, aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 µg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 20 µg, aproximadamente 15 µg a aproximadamente 20 µg, aproximadamente 1 µg, aproximadamente 5 µg, aproximadamente 10 µg, aproximadamente 20 µg, aproximadamente 30 µg, aproximadamente 40 µg, aproximadamente 50 µg, aproximadamente 60 µg, aproximadamente 70 µg, aproximadamente 80 µg, aproximadamente 90 µg, aproximadamente 100 µg, aproximadamente 110 µg, aproximadamente 120 µg, aproximadamente 130 µg, aproximadamente 140 µg, aproximadamente 150 µg, aproximadamente 160 µg, aproximadamente 170 µg, aproximadamente 180 µg, aproximadamente 190 µg, aproximadamente 200 µg, aproximadamente 210 µg, aproximadamente 220 µg, aproximadamente 230 µg, aproximadamente 240 µg, aproximadamente 250 µg, aproximadamente 260 µg, aproximadamente 270 µg, aproximadamente 280 µg, aproximadamente 290 µg o aproximadamente 300 µg.

[0064] En ciertas formas de realización, la cantidad de abaloparatida por parche listo para usar (un parche que ha sido procesado durante la fabricación y es farmacéuticamente adecuado para su uso) es de aproximadamente 100-450 µg; o aproximadamente 150-375 µg; o aproximadamente 200-400 µg, o aproximadamente 200-350 µg, o aproximadamente 250-350 µg, o aproximadamente 160-240 µg, o aproximadamente 200-300 µg, o aproximadamente 220-330 µg, o aproximadamente 240-360 µg, o aproximadamente 260-390 µg, o aproximadamente 280-420 µg, o aproximadamente 300-450 µg, o aproximadamente 320-480 µg, o aproximadamente 180-220 µg, o aproximadamente 225-275 µg, o aproximadamente 247,5-302,5 µg, o aproximadamente 270-330 µg, o aproximadamente 282,5-357,5 µg, o aproximadamente 315-385 µg, o aproximadamente 337,5-412,5 µg, o aproximadamente 360-440 µg, o aproximadamente 382,5-467,5 µg, o aproximadamente 405-495 µg, aproximadamente 200 µg, aproximadamente 210 µg, aproximadamente 220 µg, aproximadamente 230 µg, aproximadamente 240 µg, aproximadamente 250 µg, aproximadamente 260 µg, aproximadamente 270 µg, aproximadamente 280 µg, aproximadamente 290 µg o aproximadamente 300 µg.

[0065] En ciertas formas de realización, los parches transdérmicos proporcionados en el presente documento comprenden una pluralidad de estas microproyecciones. El término "microproyección", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un elemento de perforación de cualquier forma o tamaño en un parche transdérmico que es capaz

de perforar el estrato córneo de la piel. Estos pequeños elementos perforantes pueden tener varios materiales, formas y dimensiones. En ciertas formas de realización, una o más de las microproyecciones en los parches transdérmicos descritos son microagujas. El término "microaguja", como se usa en el presente documento, se refiere a una microproyección que comprende una base y una punta, donde la punta tiene un diámetro, ancho, perímetro o circunferencia más pequeños que la base. Un parche transdérmico que comprende una o más microagujas también puede denominarse "parche transdérmico de microagujas" o "parche transdérmico de microagujas".

[0066] Los parches de microproyecciones de ciertas formas de realización de esta descripción pueden tener diferentes formas, por ejemplo, poligonales, rectangulares, circulares, etc. Los parches pueden variar en área para satisfacer las necesidades particulares de la situación. El tamaño del parche puede denominarse el área del parche. En algunas formas de realización, el área se define como el área que forma un límite continuo y en contacto directo con la base de los microsalientes o moldeada junto con los microsalientes ("el área de soporte" como por AB en la Figura 43). Alternativamente, el área del parche se puede definir por el perímetro exterior dibujado alrededor de las bases de las propias microproyecciones. Este perímetro generalmente será menor que el perímetro del área de soporte como se discutió anteriormente, ya que la mayoría, si no todas, las agujas más externas (perímetro) no se extenderán hasta el perímetro del área de soporte de microagujas, pero aún se encuentran dentro de los rangos de área descritos aquí. O bien, el área del parche es el área que entra en contacto con la piel del paciente pero que no incluye adhesivo.

[0067] En ciertas formas de realización, el área de soporte del parche es circular y el tamaño del parche se puede caracterizar por el diámetro a lo largo de la parte del parche que soporta las microagujas y excluye el diámetro adicional de las partes del parche que no están en soporte directo de la capa de la aguja, por ejemplo, una parte adhesiva del parche. Los diámetros del parche (cuya área de soporte es circular) de ciertas formas de realización de esta descripción estarán dentro de un rango de entre 0,75 y 2,5 cm de diámetro. En algunas formas de realización, el diámetro de un parche es de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 1,6 cm de diámetro, o de aproximadamente 1,4 cm a aproximadamente 1,6 cm, o aproximadamente 1,4 cm, o aproximadamente 1,25 o aproximadamente 1,5 cm o aproximadamente 1,6 cm o aproximadamente 1,8 cm o aproximadamente 1,9 cm. El área de un parche (con cualquier forma del área de soporte) puede ser de aproximadamente 0,2 cm² a aproximadamente 3 cm², o de aproximadamente 0,8 cm² a aproximadamente 2 cm², o de aproximadamente 1,0 cm² a aproximadamente 2 cm², o aproximadamente 0,8 cm², o aproximadamente 0,9 cm², o aproximadamente 1,1 cm², o aproximadamente 1,3 cm², o aproximadamente 1,5 cm², o aproximadamente 1,8 cm², o aproximadamente 2,0 cm², o aproximadamente 2,5 cm², o aproximadamente 2,8 cm², o aproximadamente 3,0 cm², o aproximadamente 0,8 cm² a aproximadamente 3 cm², o alrededor de 1,26 cm², o alrededor de 2,52 cm².

[0068] Las áreas de parches y los rangos de áreas de parches descritos cubren un solo parche, o también pueden definir múltiples parches administrados dentro de un corto período de tiempo entre sí (como para ser considerado una sola administración de fármaco) y, en tales casos, el área del parche administrado será la suma de los dos o más parches administrados en estrecha simultaneidad, por ejemplo dentro de 5-30 segundos de diferencia, o al menos dentro de 1 minuto. Una microproyección (p. ej., una microaguja) en los parches transdérmicos proporcionados en el presente documento puede tener cualquier tamaño, forma o diseño que se utilice habitualmente en la técnica. En ciertas formas de realización, las microsalientes tienen su mayor diámetro, ancho, perímetro o circunferencia en la base. En cierta realización, los microsalientes tienen un diseño cónico, lo que significa que el microsaliente desde la base hasta la punta refleja un estrechamiento relativamente constante a lo largo. En ciertas formas de realización, la relación entre el diámetro, el ancho, el perímetro o la circunferencia en la base de la microproyección y el diámetro, el ancho, el perímetro o la circunferencia en la punta de la microaguja es mayor que 2. En otras formas de realización, la relación es mayor de 4 o mayor de 6. En ciertas formas de realización, las microproyecciones tienen un perímetro generalmente circular alrededor del eje que es más ancho en la base que en la punta. En ciertas formas de realización, las microproyecciones tienen forma piramidal, con una base aproximadamente rectangular que se estrecha hasta un vértice, en el que dicho vértice es aproximadamente rectangular. En ciertas formas de realización, las microproyecciones tienen forma piramidal, con una base cuadrada que se estrecha hasta un vértice en el que dicho vértice es aproximadamente cuadrado. En ciertas formas de realización, las microproyecciones tienen forma piramidal con una base rectangular o cuadrada y una forma que no se caracteriza fácilmente como rectangular o cuadrada en la parte superior. En determinadas formas de realización, la anchura en la base de los microsalientes es mayor que la longitud de la aguja (relación de aspecto del saliente). En ciertas formas de realización, la relación de aspecto es de aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1 o aproximadamente 4:1.

[0069] Las microproyecciones en un parche dado generalmente tendrán la misma longitud, pero diferentes parches de microproyecciones pueden contener microproyecciones de varias longitudes, por ejemplo, aproximadamente 30 µm a aproximadamente 1500 µm, aproximadamente 50 µm a aproximadamente 1500 µm, aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1500 µm, aproximadamente 250 µm a aproximadamente 1500 µm, aproximadamente 500 µm a aproximadamente 1500 µm, aproximadamente 600 µm a aproximadamente 1500 µm, aproximadamente 750 µm a aproximadamente 1500 µm, aproximadamente 800 µm a aproximadamente 1500 µm, aproximadamente 1000 µm a aproximadamente 1500 µm, aproximadamente 30 µm a aproximadamente 1,00 µm, aproximadamente 50 µm a aproximadamente 1500 µm, aproximadamente 30 µm a aproximadamente 1000 µm, aproximadamente 50 µm a aproximadamente 1000 µm, aproximadamente 750 µm a aproximadamente 1200 µm, aproximadamente 800 µm a aproximadamente 1200 µm, aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1000 µm, aproximadamente 250 µm a aproximadamente 1000 µm, aproximadamente 500 µm a aproximadamente 1000 µm, aproximadamente 600 µm a aproximadamente 1000 µm, aproximadamente 750 µm a aproximadamente 1000 µm, aproximadamente 800 µm a

aproximadamente 1000 μm , aproximadamente 30 μm a aproximadamente 750 μm , aproximadamente 50 μm a aproximadamente 750 μm , aproximadamente 100 μm a aproximadamente 750 μm , aproximadamente 250 μm a aproximadamente 750 μm , aproximadamente 500 μm a aproximadamente 750 μm , aproximadamente 600 μm t o aproximadamente 750 μm , aproximadamente 600 μm a aproximadamente 800 μm , aproximadamente 30 μm a aproximadamente 600 μm , aproximadamente 50 μm a aproximadamente 600 μm , aproximadamente 100 μm a aproximadamente 600 μm , aproximadamente 250 μm a aproximadamente 600 μm , aproximadamente 500 μm a aproximadamente 600 μm , aproximadamente 30 μm a aproximadamente 500 μm , aproximadamente 50 μm a aproximadamente 500 μm , aproximadamente 100 μm a aproximadamente 500 μm , aproximadamente 250 μm a aproximadamente 500 μm , aproximadamente 30 μm a aproximadamente 250 μm , aproximadamente 50 μm a aproximadamente 250 μm , aproximadamente 100 μm a aproximadamente 250 μm , aproximadamente 30 μm , aproximadamente 50 μm , aproximadamente 100 μm , aproximadamente 150 μm , aproximadamente 200 μm , aproximadamente 250 μm , aproximadamente 300 μm , aproximadamente 500 μm , aproximadamente 750 μm , o aproximadamente 1.500 μm . En ciertas formas de realización, la longitud está entre 300-1000 μm , 600-1000 μm , 400-600 μm , o aproximadamente 500 μm , o aproximadamente 750 μm .

[0070] Las microproyecciones en los parches transdérmicos que se proporcionan en el presente documento pueden fabricarse a partir de cualquier material adecuado, incluidos, por ejemplo, carbono, polímeros, metales o una combinación de los mismos, para lograr un módulo de flexión deseable. En algunas formas de realización, el microsaliente tiene un módulo de flexión superior a 1000 MPa, superior a 2000 MPa, superior a 3000 MPa o entre 3000 MPa y 15000 MPa. Como se usa aquí, "ISO 178" se refiere a las normas de prueba ISO para la determinación de las propiedades de flexión de los plásticos.

[0071] En ciertas formas de realización, los parches transdérmicos proporcionados en el presente documento comprenden una primera capa de refuerzo sobre la que se disponen las microproyecciones. En estas formas de realización, los microsalientes pueden estar fijados o ser parte integral de la primera capa de soporte. En ciertas formas de realización, los microsalientes están hechos del mismo material que la primera capa de soporte. Por ejemplo, las microproyecciones se pueden formar grabando o troquelando la primera capa de soporte. En determinadas formas de realización, los microsalientes se fabrican mediante un proceso de moldeo por inyección. En otras formas de realización, los microsalientes pueden estar hechos de un material diferente al de la primera capa de soporte. En algunas de estas formas de realización, las microproyecciones se fijan a la primera capa de soporte mediante un adhesivo. En algunas de estas formas de realización, los microsalientes se pueden separar de la primera capa de soporte y/o la segunda capa de soporte.

[0072] En determinadas formas de realización, los parches transdérmicos proporcionados en el presente documento comprenden además una segunda capa de soporte sobre la que se fija la primera capa de soporte. La segunda capa de soporte puede ser flexible o inflexible.

[0073] En ciertas formas de realización, los parches transdérmicos proporcionados en el presente documento comprenden un material adhesivo para facilitar que el parche permanezca en su lugar sobre la piel de un sujeto antes y/o durante la administración transdérmica de abaloparatida. En algunas de estas formas de realización, el material adhesivo está contenido en la(s) primera(s) y/o segunda(s) capa(s) de soporte.

[0074] En ciertas formas de realización de los parches transdérmicos proporcionados en este documento, el eje vertical de una o más microproyecciones se extiende en un ángulo de al menos 45 grados o al menos 60 grados desde la primera(s) y/o segunda(s) capa(s) de soporte. En algunas formas de realización, los microsalientes son perpendiculares a la(s) primera(s) y/o segunda(s) capa(s) de soporte.

[0075] En ciertas formas de realización de los parches transdérmicos proporcionados en el presente documento, los parches tienen una densidad de microsalientes de aproximadamente 20 a aproximadamente 2000 microsalientes por cm^2 , aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 microsalientes por cm^2 , aproximadamente 100 a aproximadamente 2000 microsalientes por cm^2 , aproximadamente 250 a aproximadamente 2000 microproyecciones por cm^2 , aproximadamente 500 a aproximadamente 2000 microproyecciones por cm^2 , aproximadamente 750 a aproximadamente 2000 microproyecciones por cm^2 , aproximadamente 1000 a aproximadamente 2000 microproyecciones por cm^2 , aproximadamente 1500 a aproximadamente 2000 microproyecciones por cm^2 , aproximadamente 300 a aproximadamente 500 microproyecciones por cm^2 . En ciertas formas de realización, los parches comprenden aproximadamente 50 a aproximadamente 4000 microproyecciones, aproximadamente 100 a aproximadamente 4000 microproyecciones, aproximadamente 250 a aproximadamente 4000 microproyecciones, los parches comprenden aproximadamente 1400 a aproximadamente 4000 microproyecciones, aproximadamente 1600 a aproximadamente 4000 microproyecciones, aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 microproyecciones, aproximadamente 3000 a aproximadamente 4000 microproyecciones, aproximadamente 3500 a aproximadamente 4000 microproyecciones, los parches comprenden aproximadamente 50 a aproximadamente 3500 microproyecciones, aproximadamente 100 a aproximadamente 3500 microproyecciones, aproximadamente 250 a aproximadamente 3500 microproyecciones, aproximadamente 1400 a aproximadamente 3500 microproyecciones, aproximadamente 1600 a aproximadamente 3500 microproyecciones, aproximadamente 2000 a aproximadamente 3500 microproyecciones, aproximadamente 3000 a aproximadamente 3500 microproyecciones, aproximadamente 50 a aproximadamente 3000 microproyecciones, aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 microproyecciones, aproximadamente 250 a aproximadamente 3000 microproyecciones,

- aproximadamente 1400 a aproximadamente 3000 microproyecciones, aproximadamente 1600 a aproximadamente 3000 microproyecciones, aproximadamente 2000 a aproximadamente 3000 microproyecciones, aproximadamente 50 a aproximadamente 600 microproyecciones por cm², aproximadamente 100 a aproximadamente 500 microproyecciones por cm², aproximadamente 150-350 microproyecciones por cm², aproximadamente 250 a aproximadamente 400 microproyecciones por cm², aproximadamente 300 a aproximadamente 375 microproyecciones por cm², aproximadamente 300 a alrededor 750 microproyecciones aproximadamente 366 microproyecciones por cm², aproximadamente 316 microproyecciones por cm², o aproximadamente 320 microproyecciones por cm², o aproximadamente 250 microproyecciones por cm².
- 5 [0076] En ciertas formas de realización, el parche transdérmico que contiene abaloparatida comprende una pluralidad de microsaliientes recubiertos al menos parcialmente con abaloparatida como se define en las reivindicaciones (en lo sucesivo, el "microsaliente recubierto").
- 10 [0077] El término "revestido", como se usa en el presente documento con respecto a una microproyección individual, significa que la microproyección comprende abaloparatida en al menos parte de su superficie. En ciertas formas de realización, la microproyección comprende una composición de abaloparatida en alrededor del 1 % al 100 %, del 1 % al 80 %, del 1 % al 50 %, del 2 % al 40 %, del 5 % al 35 %, del 5 % al 50 %, del 30 % al 50 %, del 10 % al 30 %, del 15 % al 20 %, o del 30 % al 50 % del área superficial total de la microaguja, o alrededor del 1-100 %, o alrededor del 1-80 %, o alrededor del 1-50 %, o alrededor del 2-40 %, o alrededor del 35 % de su superficie. En ciertas formas de realización, la
- 15 microproyección comprende abaloparatida en alrededor del 30 % a aproximadamente el 50 % de la parte superior de la microproyección (como se usa aquí, "superior" significa el extremo de la microproyección que entraría en contacto con la piel).
- 20 [0078] El término "revestido" como se usa aquí con respecto a una pluralidad de microsaliientes significa que dos o más de los microsaliientes en la pluralidad están revestidos como se usa el término anteriormente con respecto a un microsaliente individual. En ciertas formas de realización, más del 10 %, más del 20 %, más del 30 %, más del 40 %, más del 50 %, más del 60 %, más del 70 %, más del 80 % o más del 90 % de las microproyecciones en una pluralidad de microinyecciones están recubiertas, del 1 al 100 % aproximadamente, del 1 % al 80 % aproximadamente, del 1 % al 50 % aproximadamente, del 2 % al 40 % aproximadamente, en ciertas formas de realización, del 1 % al 80 %
- 25 aproximadamente 100 %, 1 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 35 %, 10 % a aproximadamente 30 %, 15 % a aproximadamente 20 %, o aproximadamente se recubre del 30 % a aproximadamente el 50 % del área superficial total del microsaliente en la pluralidad de microsaliientes. "Área de superficie de microproyección", como se usa en el presente documento, se refiere al área de superficie combinada de todas las microproyecciones en un
- 30 único parche transdérmico.
- 35 [0079] En ciertas formas de realización, un parche transdérmico que comprende una o más microproyecciones recubiertas puede comprender además abaloparatida en al menos parte de su superficie de la primera capa de soporte. Por ejemplo, el parche transdérmico comprende una composición de abaloparatida en más del 1 % a aproximadamente el 100 %, del 1 % a aproximadamente el 80 %, del 1 % a aproximadamente el 50 %, del 2 % a aproximadamente el 40 %, del 5 % a aproximadamente el 35 %, 10 % a aproximadamente 30 %, 15 % a aproximadamente 20 %, o aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 % de su área superficial total de la primera capa de soporte.
- 40 [0080] En ciertas formas de realización, el parche transdérmico de abaloparatida comprende al menos una microproyección que comprende una pluralidad de capas dispuestas aproximadamente paralelas (p. ej., al menos aproximadamente 80 % en paralelo, al menos aproximadamente 90 % en paralelo, o al menos aproximadamente 95 % en paralelo) a la primera capa de soporte, y al menos una capa de la pluralidad de capas comprende abaloparatida (en lo sucesivo, la "capa de agente activo") (en lo sucesivo, la "microproyección en capas"). En tales casos, se entiende que cuando las microproyecciones en capas penetran en la piel, la capa de agente activo puede disolverse en la matriz tisular liberando así el agente activo. En ciertas formas de realización, la formulación de preparación comprende además otros
- 45 materiales (p. ej., polímeros solubles que típicamente son fisiológicamente inactivos) usados para formar la capa de agente activo y proporcionar su estructura.
- 50 [0081] En ciertas formas de realización, la primera capa de soporte del parche transdérmico que comprende al menos una microproyección en capas comprende además una capa de agente activo. En determinadas formas de realización, la capa de agente activo forma una punta del microsaliente que puede penetrar a través del estrato córneo para la administración transdérmica. La punta de la microproyección puede adoptar cualquier forma como se ha descrito anteriormente con respecto a las formas de las microproyecciones (p. ej., pirámide, cuadrado, rectángulo, etc.).
- 55 [0082] En otras formas de realización, la microproyección proporcionada aquí comprende un reservorio que está en comunicación fluida con la piel cuando se aplica al sujeto. El reservorio se carga con abaloparatida a ser administrada. El depósito puede ser un espacio interior del microsaliente en comunicación fluida con la piel cuando se aplica, por ejemplo, microsaliientes que comprenden una porción hueca. En ciertas formas de realización, la parte hueca puede tener una
- 60 abertura lateral.
- 65 [0083] En ciertas formas de realización, los parches transdérmicos descritos en el presente documento comprenden una

pluralidad de microsaliientes en los que al menos un microsaliiente (p. ej., microagujas) en la matriz está cubierto al menos en parte por un recubrimiento, comprendiendo dicho recubrimiento una sustancia terapéuticamente activa y ZnCl_2 como definida por las reivindicaciones y opcionalmente una o más de sales de Mg^{2+} , sales de Ca^{2+} , polietilenglicoles e hidroxipropil beta-ciclodextrinas. En ciertas formas de realización, la sustancia terapéuticamente activa comprende un péptido o proteína bioactivos. En ciertas formas de realización, la sustancia terapéuticamente activa comprende un anticuerpo. En ciertas formas de realización, el uno o más excipientes que tienen los parches transdérmicos descritos en el presente documento se seleccionan de ZnCl_2 como se define en las reivindicaciones. Otros excipientes se relacionan con $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$, ZnCitratato , ZnOxalato , MgO , MgCitratato , MgSO_4 , MgOrotato , MgLactato , MgCO_3 , CaSorbato , CaCitratato , CaAscorbato , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, CaCl_2 , CaCO_3 , CaSO_4 y $\text{Ca}(\text{OAc})_2$. En ciertas formas de realización, el uno o más excipientes que tienen los parches transdérmicos descritos en el presente documento se seleccionan del grupo que consiste en ZnCl_2 y $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ y combinaciones de los mismos. En ciertas formas de realización, los parches transdérmicos descritos en el presente documento tienen una proporción molar del excipiente o excipientes a la abaloparatida en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 o de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,0.

[0084] Los parches transdérmicos también se pueden preparar como se describe en las Solicitudes de los Estados Unidos N^{os} 14/361.787, 14/361.802, 13/452.412, 13/791.170, 13/791360.

[0085] Los parches recubiertos como se incorporan aquí incluyen una o más de las formas de realización de excipientes como se define en las reivindicaciones, que pueden actuar para afectar la liberación del bioactivo (por ejemplo, abaloparatida) en la circulación para lograr los fines terapéuticos deseados.

III. Método de preparación de parches transdérmicos

[0086] En ciertas formas de realización, se proporcionan métodos para preparar un parche transdérmico para la administración de abaloparatida como se describe en este documento, que comprende preparar al menos una microproyección en un parche transdérmico con una formulación de preparación descrita en este documento. En ciertas formas de realización, las microproyecciones son microagujas. En ciertas formas de realización, la abaloparatida comprende, consiste en o consiste esencialmente en abaloparatida. En ciertas formas de realización, la administración transdérmica de abaloparatida produce una bioequivalencia sustancial o una bioequivalencia con una administración subcutánea de abaloparatida a una dosis de alrededor de 20 μg a aproximadamente 200 μg , aproximadamente 40 μg a aproximadamente 120 μg , aproximadamente 60 μg a aproximadamente 100 μg , aproximadamente 70 μg a aproximadamente 90 μg , o aproximadamente 80 μg . En ciertas formas de realización, la administración transdérmica de abaloparatida produce una bioequivalencia sustancial o una bioequivalencia con el tratamiento con abaloparatida-SC.

[0087] En ciertas formas de realización, los métodos de preparación proporcionados en el presente documento comprenden poner en contacto una o más microproyecciones en un parche transdérmico en blanco (es decir, previamente libre de abaloparatida) con las formulaciones de preparación proporcionadas en el presente documento. En algunas de estas formas de realización, las microproyecciones se recubren poniendo en contacto una formulación de preparación descrita en el presente documento. En algunas formas de realización, el contacto con la formulación de la preparación se logra sumergiendo un parche transdérmico blanco en la formulación de la preparación, luego retirando el parche y dejándolo secar.

[0088] En algunas formas de realización, la formulación de preparación se rocía o aplica con brocha sobre las microproyecciones y se seca.

[0089] En algunas de estas formas de realización, las microproyecciones son microproyecciones en capas y se preparan moldeando o depositando las capas sobre la primera y/o segunda capa de soporte, retirando luego el parche y dejando que se seque.

[0090] En ciertas formas de realización, se aplican condiciones de secado acelerado al parche transdérmico, que incluyen, por ejemplo, flujo de aire circulante, desecantes, vacío y/o calor.

IV. Método de tratamientos

[0091] En ciertas formas de realización, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar la osteoporosis, la osteopenia y la osteoartritis, mejorar la densidad mineral ósea (DMO), mejorar la puntuación del hueso trabecular (TBS) y/o tratar, prevenir y/o reducir las fracturas óseas en un sujeto que comprende la administración transdérmica de una cantidad terapéuticamente eficaz de abaloparatida comprendida en una formulación de preparación proporcionada en el presente documento. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano mediante terapia. Si bien no se limita a los tipos de osteoporosis que se pueden tratar, la osteoporosis puede ser osteoporosis posmenopáusica así como osteoporosis posmenopáusica grave. La osteoporosis también puede ser osteoporosis masculina. La osteoporosis en hombres y mujeres puede deberse a hipogonadismo o cuando los niveles hormonales son gonadales pero, por ejemplo, el paciente está siendo tratado con un agente antihormonal o la respuesta hormonal del paciente a un nivel eugonadal de

hormonas está atenuada por algún motivo. La osteoporosis a tratar puede estar provocada por deficiencias nutricionales o por la toma de otros fármacos que provocan pérdida ósea, por ejemplo, los corticoides. Los pacientes pueden ser tratados cuando presenten baja densidad mineral ósea en uno o más sitios donde dicha densidad mineral ósea cae una desviación estándar por debajo de la norma, o dos desviaciones estándar por debajo de la norma o tres o más desviaciones estándar por debajo de la norma. Además, los pacientes, incluso con una densidad mineral ósea normal, pueden tener un alto riesgo de fractura debido a la calidad del hueso que tienen. Si el hueso es de baja calidad, puede parecer normal desde la perspectiva de la densidad mineral ósea, pero debido a una serie de factores estructurales y/o físicoquímicos, el paciente puede correr un mayor riesgo. En relación con esto, un paciente puede tener un alto riesgo si tiene antecedentes de una o más fracturas. En consecuencia, se puede recomendar el tratamiento del paciente mediante los métodos y productos de ciertas formas de realización de esta divulgación. La prevención o el tratamiento de diferentes tipos de fracturas están respaldados por los métodos y productos descritos en este documento. Por ejemplo, el tratamiento y/o la prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales, clínicas y/o osteoporóticas mayores son características de los métodos y productos descritos. Los tratamientos para la osteoporosis descritos en el presente documento se pueden lograr, por ejemplo, mediante la administración una vez al día de un parche de microproyecciones como se describe en el presente documento y, en algunas formas de realización, conjuntos de microproyecciones que después de la administración dan como resultado un perfil bioequivalente o sustancialmente bioequivalente a una inyección SC, por ejemplo, una inyección sc de 80 ug de abaloparatida.

[0092] Ciertas formas de realización de los métodos descritos en el presente documento también incluyen el tratamiento de la osteoartritis en una persona que lo necesite que comprende la administración de un parche de microproyección que comprende abaloparatida y una o más de las configuraciones, formulaciones, etc. descritas en esta descripción. En algunas formas de realización, la osteoartritis que se está tratando está asociada con la(s) rodilla(s) y/o el (los) codo(s) y/o la(s) muñeca(s) y/o el(los) hombro(s) del paciente. En algunos de los métodos de tratamiento, la osteoartritis es primaria y en algunas formas de realización es secundaria y en ciertas formas de realización es indeterminada.

[0093] Ciertas formas de realización de los métodos descritos en el presente documento también incluyen el uso de matrices de microsalientes como se describe en el presente documento en sus diversas formas de realización para acelerar la curación de fracturas en un paciente que ha sufrido una o más fracturas y para las cuales las fracturas no están completamente curadas. La curación de fracturas óseas (p. ej., fracturas de huesos largos) implica la formación de hueso endocondral e intramembranoso, que juntos forman un callo que logra la unión, la estabilización y la recuperación gradual de la fuerza ósea. De manera preclínica, se ha demostrado que la abaloparatida en dosis de 5 o 25 ug/kg/día (sc al día) acelera la cicatrización de fracturas en un modelo de fractura de fémur de rata. 16 ratas de cada grupo fueron autopsiadas después de 4 y 6 semanas de curación, con 12 fémures fracturados por grupo usados para micro-CT y pruebas biomecánicas y los otros 4 fémures usados para micro-CT e histología. La puntuación histológica semicuantitativa del puente cortical a través del espacio de la fractura mostró un puente significativamente mayor en los grupos de abaloparatida 5 o 25 ug/kg/d en la semana 4 en comparación con los controles de VEH. La histomorfometría en la semana 4 indicó un área de callo significativamente mayor en los grupos de abaloparatida 5 ug/kg/d y abaloparatida 25 ug/kg/d, que persistió en la semana 6 para el grupo de abaloparatida, en comparación con VEH. La micro-TC de los callos de las fracturas mostró que los grupos de abaloparatida 5 y 25 ug/kg/d tenían un volumen óseo del callo, una fracción de volumen óseo y un BMC significativamente mayores en las semanas 4 y 6, en comparación con VEH. Las pruebas de flexión de tres puntos en la semana 4 indicaron que la rigidez del callo fue un 60 % y un 96 % mayor en los grupos de abaloparatida 5 y 25 ug/kg/d, respectivamente (ambos $P < 0,05$ frente a VEH). En la semana 6, la rigidez del callo fue un 112 % mayor en el grupo de abaloparatida 5 ug/kg/d ($P < 0,05$ frente a VEH). La carga máxima de callos fue un 77 % más alta en el grupo de abaloparatida 25 ug/kg/d en la semana 4 ($P < 0,05$ frente a VEH), y permaneció numéricamente más alta en ambos grupos de abaloparatida en la semana 6 en comparación con VEH. Juntos, estos datos sugieren que la abaloparatida administrada sistémicamente puede mejorar la cicatrización local en un modelo de fractura preclínica.

[0094] Ciertas formas de realización de los métodos descritos en este documento también incluyen el uso de conjuntos de microproyecciones como se describe en este documento en sus diversas formas de realización para acelerar la curación de fracturas en un paciente que ha sufrido una o más fracturas y para las cuales las fracturas no están completamente curadas. En algunos casos, el paciente recibe tratamiento poco después de la fractura para acelerar y/o ayudar a garantizar la curación adecuada de la fractura. En ciertas formas de realización, el paciente tiene una fractura identificada que no se ha curado adecuadamente durante un período de tiempo y se trata con ciertas formas de realización de microproyección descritas en este documento. La administración puede ser una vez al día hasta dos veces al día espaciadas por lo menos ocho horas. El número de días puede variar dependiendo de las necesidades del paciente en particular. En algunos modos, el paciente es tratado, una o dos veces al día, todos los días durante un período de 18 meses, o 12 meses, 6 meses, 4 meses, 3 meses, 2 meses, o entre 1 mes y 12 meses, o 2 meses - 6 meses. Alternativamente, el médico o la institución tratante puede monitorear la fractura ósea y continuar el tratamiento hasta que se mantenga un resultado satisfactorio. En algunas formas de realización, se trata al paciente hasta que se cierra la fractura y, en algunas formas de realización, el tratamiento continúa hasta que no se observa más efecto de mejora. Por ejemplo, la fractura puede cerrarse hasta cierto punto pero no completamente o puede cerrarse en algunos espacios entre la fractura pero no completamente. El resultado del tratamiento se puede mostrar de muchas maneras, incluida una tasa de refractura reducida en el mismo sitio (en comparación con la tasa esperada o de control), una mejora detectada radiográficamente en la fractura (p. ej., cierre de la fractura), reducción de dolor, tiempo reducido para la reutilización del área afectada, etc.

[0095] El término "sujeto" como se usa en el presente documento se refiere a un sujeto mamífero. Los ejemplos de sujetos adecuados incluyen, sin limitación, sujetos con una o más condiciones seleccionadas del grupo que consiste en osteopenia, osteopenia inducida por glucocorticoides, osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, osteoartritis, fracturas óseas y alta porosidad cortical (p. ej., sujetos con diabetes, especialmente diabetes tipo II), mamíferos hembras, mamíferos machos, perros, gatos, humanos, hombres, mujeres, mujeres con osteoporosis, mujeres posmenopáusicas, mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, mamíferos con alta porosidad cortical y hombres y mujeres con alta porosidad cortical.

[0096] Como se usa en el presente documento, el término "porosidad cortical" significa la fracción del volumen del hueso cortical que no está ocupada por el hueso. La porosidad cortical puede medirse mediante radiogrametría digital de rayos X (DXR) u otros métodos para proporcionar una estimación de los mínimos de intensidad locales ("agujeros") en las regiones óseas corticales utilizando un algoritmo recursivo (ascendente) que comienza desde la región exterior (Dhainaut 2013). Una medida de porosidad combinada se deriva del porcentaje de área de orificios encontrados en la parte cortical en relación con el área cortical completa, promediando sobre los huesos involucrados y escalando para reflejar una relación volumétrica en lugar del área proyectada. Una "porosidad cortical alta" significa una porosidad de aproximadamente un 10 % más alta, aproximadamente un 15 % más alta, aproximadamente un 20 % más alta, aproximadamente un 50 % más alta, aproximadamente un 100 % más alta o aproximadamente un 150 % más alta que la de sujetos sanos del mismo grupo de edad. como controles. Por ejemplo, el sujeto puede tener una porosidad cortical de aproximadamente 0,01256, mientras que el grupo de control tiene una porosidad cortical de aproximadamente 0,01093 (Dhainaut 2013). Los sujetos con diabetes tipo II pueden tener una porosidad cortical hasta el doble de la de los controles (Oei 2013). El sujeto puede tener una BMD normal o una BMD ligeramente más baja mientras tiene una alta porosidad cortical.

[0097] Ejemplos de huesos que pueden exhibir DMO y/o TBS mejorados después de la administración transdérmica de abaloparatida, sin limitación, la columna lumbar, cadera total, muñeca, fémur, hueso cortical del fémur (diáfisis femoral) y/o cuello femoral en el sujeto.

[0098] La administración transdérmica de abaloparatida se puede administrar en cualquier intervalo de tratamiento necesario para la eficacia terapéutica. En determinadas formas de realización, la administración transdérmica de abaloparatida se administra diariamente. En otras formas de realización, la administración transdérmica de abaloparatida se puede administrar en días alternos, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, una vez a la semana o una o dos veces al mes. Un experto en la materia reconocerá que el intervalo de tratamiento puede variar a lo largo del tratamiento. Por ejemplo, la administración transdérmica de abaloparatida se puede administrar con mayor frecuencia al comienzo del tratamiento y luego con menos frecuencia a medida que se alcanzan uno o más puntos de referencia terapéuticos. Alternativamente, la administración transdérmica de abaloparatida puede administrarse con menos frecuencia al inicio del tratamiento, disminuyendo el intervalo de tratamiento con el tiempo.

[0099] En aquellas formas de realización de los métodos proporcionados en el presente documento, en los que la administración transdérmica de abaloparatida se administra utilizando un parche transdérmico proporcionado en el presente documento. El parche transdérmico se puede colocar en contacto con la piel durante cualquier período de tiempo necesario para lograr una administración análoga satisfactoria. En ciertas formas de realización, el parche transdérmico puede permanecer en contacto con la piel durante aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 25 minutos a aproximadamente 30 minutos, al menos 5 minutos, al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, al menos 20 minutos, al menos 25 minutos, al menos 30 minutos, al menos 35 minutos, al menos 40 minutos, al menos 45 minutos, al menos 50 minutos, al menos 55 minutos, al menos 60 minutos, al menos 75 minutos, al menos 90 minutos o al menos 120 minutos. En ciertas formas de realización, se pueden colocar dos o más parches transdérmicos en contacto con la piel de manera secuencial para lograr la dosis y/o el perfil deseado.

[0100] En ciertas formas de realización de los métodos proporcionados en el presente documento, el tratamiento se lleva a cabo durante un período determinado de antemano. En otras formas de realización, el tratamiento se lleva a cabo hasta alcanzar uno o más puntos de referencia terapéuticos. Los ejemplos de un marco de tiempo adecuado para el tratamiento incluyen, sin limitación, 6 semanas, 12 semanas, 3 meses, 24 semanas, 6 meses, 48 semanas, 12 meses, 18 meses y 24 meses. En determinadas formas de realización, el tratamiento se lleva a cabo mediante la administración una vez al día de un parche transdérmico durante 18 meses.

[0101] En determinadas formas de realización, la formulación de abaloparatida se administra en combinación con una o más terapias adicionales para la osteoporosis, incluida, por ejemplo, la terapia con alendronato. En estas formas de realización, la terapia adicional para la osteoporosis se puede administrar antes, durante o después del tratamiento con abaloparatida.

[0102] En ciertas formas de realización de los métodos descritos en el presente documento, dicha administración

comprende la aplicación de una fuerza al parche transdérmico suficiente para impulsar una o más de las microproyecciones a través del estrato córneo del paciente. En ciertas formas de realización de los métodos descritos en el presente documento, el sitio de administración es el abdomen o el muslo.

[0103] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar mejor la invención reivindicada y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención. En la medida en que se mencionen materiales específicos, es meramente con fines ilustrativos y no pretende limitar la invención. Un experto en la materia puede desarrollar medios o reactivos equivalentes sin el ejercicio de la capacidad inventiva y sin salirse del alcance de la invención. Se entenderá que se pueden realizar muchas variaciones en los procedimientos descritos en este documento mientras se permanece dentro de los límites de la presente invención. Es la intención de los inventores que dichas variaciones estén incluidas dentro del alcance de la invención.

Ejemplos (solo aquellos parches con composiciones que comprenden ZnCl_2 de acuerdo con las reivindicaciones son de acuerdo con la invención)

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

[0104] Parches transdérmicos de microagujas recubiertos con varias formulaciones de abaloparatida listas para usar y almacenadas refrigeradas a 2-8°C. Al menos una hora antes del uso, los parches transdérmicos en bolsas individuales se colocaron a temperatura ambiente. Para los fines de los ejemplos que se presentan a continuación, el área de un único parche con microagujas era normalmente de aproximadamente 1,26 cm². Si se usaron dos parches, tenían un área combinada de aproximadamente 2,52 cm². El parche se aplicó normalmente empujando el dispositivo de aplicación que contiene el parche contra la piel con cierta fuerza, lo que ayuda a tensar la piel de modo que cuando se aplican las agujas, se reduce el movimiento de la piel cuando se aplica el parche. Una fuerza típica podría estar entre 15 y 25 newtons. Una vez que se aplicó la fuerza adecuada, se activó el dispositivo y se introdujo el parche en la piel. La energía en el momento del impacto en el parche en el momento de la aplicación generalmente se envía muy rápidamente al estrato córneo con un tiempo de penetración de menos de, por ejemplo, 50 milisegundos o incluso menos de 10 milisegundos y una energía suficiente para causar una o más de las microproyecciones (idealmente, la mayoría de ellos) para penetrar en el estrato córneo al menos 50 micrómetros, o más de 100 micrómetros pero generalmente menos de 500 micrómetros.

[0105] Se incluyeron en el estudio ocho monos *Cynomolgus* chinos no ingenuos hembra (2-4 kg en el momento de la dosificación). Se usaron los mismos ocho animales para probar cada formulación, con un período de lavado de tres días entre pruebas. Cada animal recibió una dosis fija de abaloparatida sin corregir por peso corporal.

[0106] La piel se preparó 24 horas antes de cada aplicación de parche transdérmico. Se preparó un área pequeña (5 x 5 cm) del flanco dorsal cortando de cerca el pelo con una maquinilla para animales pequeños. Se tuvo cuidado durante el procedimiento de recorte para evitar la abrasión de la piel. Ambos lados del flanco dorsal (muslo) se prepararon para cada administración para asegurar que se usara un lado sin irritación de la piel para la administración de la dosis. La piel se limpió con una toallita con alcohol 15 minutos antes de la aplicación del parche. Se tuvo especial cuidado para asegurar que el collar del camino estuviera firmemente sujeto al aplicador antes de la aplicación y que el parche transdérmico estuviera firmemente asentado en la pierna para la administración.

[0107] Los pesos corporales de los animales se registraron antes del día 1. Se recogieron 1,5 ml de sangre entera de un vaso periférico antes de la dosis el día 1 en un tubo de K3EDTA/aprotinina que contenía 15 µl (de 2,5 mg de solución de proteína/ml/aprotinina) por ml de sangre entera.

[0108] El parche transdérmico se dejó colocado durante 15 minutos después de la colocación. Se trazó una línea alrededor del sitio de administración para permitir las observaciones posteriores a la dosis. Cada sitio de dosis se calificó utilizando el sistema de puntuación de Draize antes de la dosis el día 1 y 1 hora y 24 horas después de la dosis. Después de retirar el parche, se analizó el contenido residual del parche transdérmico.

[0109] Se recogieron 1,5 ml de sangre entera de un vaso periférico a los 5, 10, 20, 30, 60 y 90 minutos después de la aplicación del parche en un tubo de K₃EDTA/aprotinina que contenía 15 µl (de 2,5 mg de solución de proteína/ml/aprotinina) por ml de sangre entera. Las muestras de sangre entera se recolectaron dentro del ± 5 % del tiempo de recolección programado, y se registraron los tiempos de recolección reales. Las muestras se mantuvieron en hielo húmedo hasta su procesamiento. Se observaron los animales en cada momento de recogida de sangre del estudio. Cualquier anomalía se registró por excepción y se informó de inmediato.

[0110] Las muestras de sangre entera se procesaron hasta plasma. La sangre se centrifugó durante 10 ± 2 minutos en una centrífuga refrigerada. Las muestras de plasma se transfirieron a dos alícuotas aproximadamente iguales (alícuota 1 y alícuota 2). Las muestras se congelaron a -70°C ± 10°C.

[0111] Las concentraciones de abaloparatida se analizaron mediante LC-MS/MS. Las concentraciones séricas de abaloparatida se mostraron como porcentaje de la C_{max} en las Figuras 1A-1B y la Figura 2.

[0112] La "ventana" de bioequivalencia para el tratamiento con abaloparatida-SC se estableció identificando la concentración sérica del 80 %-125 % de abaloparatida frente al tiempo después el tratamiento con abaloparatida-SC (FIG. 1A). El tratamiento con abaloparatida-SC se llevó a cabo mediante la administración subcutánea única de una formulación acuosa de abaloparatida (2 mg/mL) en un tampón de acetato (5 mg/mL de acetato de sodio trihidrato, pH 5,1 ajustado con ácido acético) que además contenía fenol (5 mg/mL) con una dosis de 80 µg de abaloparatida.

[0113] La aplicación de un parche transdérmico (en lo sucesivo, el "TD-A32") preparado recubriendo una matriz de microagujas con una formulación de recubrimiento de abaloparatida que comprende aproximadamente 0,89 % p/p de ZnCl₂ y aproximadamente 40 % de abaloparatida en agua para inyección (Formulación de preparación A32, Figura 1B) resultó en un perfil farmacocinético que se superpuso significativamente con la ventana de bioequivalencia de la Figura 1A. El parche ("parche-A32") está cargado con 79 µg de abaloparatida.

[0114] La aplicación de un parche transdérmico preparado recubriendo una matriz de microagujas con una formulación de preparación de abaloparatida que comprende aproximadamente 14,5 % de PEG y aproximadamente 40 % de abaloparatida en agua (Formulación de preparación A31, Figura 1C) dio como resultado un perfil farmacocinético que se superpuso significativamente con la ventana de bioequivalencia de la Figura 1a. El parche está cargado con 125 µg de abaloparatida.

[0115] Además, el modelado usando incrementos fijos se llevó a cabo para el perfil farmacocinético de TD-A32 obtenido como se describe anteriormente. Los datos del tratamiento con abaloparatida-SC y los datos de TD-A32 con una dosis de 79 µg se obtuvieron de los experimentos descritos anteriormente (Tabla 1). Los datos de TD-A32 con dosis de 118,5 µg, 146,95 µg, 158 µg y 177,75 µg (Tabla 1) se obtuvieron modelando los datos experimentales de TD-A32 con dosis de 79 µg, con las siguientes formulaciones:

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

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

[0116] Los datos del modelo TD-A32 con C_{max} 90 % IC y AUC 90 % IC ambos dentro del rango de 80-125 % fueron bioequivalentes al tratamiento con abaloparatida-SC (p. ej., Tabla 1, TD-A32 con una dosis de aproximadamente 177,75 µg). Por lo tanto, la tabla muestra que el ajuste de la dosis de abaloparatida de la administración transdérmica puede ajustar el perfil farmacocinético para lograr la bioequivalencia o una bioequivalencia sustancial del tratamiento con abaloparatida-SC.

Ejemplo 2: Farmacocinética de abaloparatida administrada a través de un parche transdérmico preparado usando formulaciones de preparación con tampón PBS en humanos.

[0117] Se evaluó el perfil farmacocinético de la administración transdérmica de abaloparatida y el tratamiento con abaloparatida-SC en mujeres posmenopáusicas sanas de 50 a 80 años de edad, inclusive. Los sujetos recibieron una sola aplicación de un parche transdérmico (100 µg de abaloparatida) preparado recubriéndolos con una formulación de abaloparatida que comprende 54 % de abaloparatida en tampón PBS 1x (FIG. 2, cuadrado), a menos que se indique lo contrario en esta especificación, el tampón PBS se refiere a un PBS xl concentración de tampón, o inyección SC de 80 µg de abaloparatida en una formulación acuosa que comprende tampón de acetato (5 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, pH 5,1 ajustado con ácido acético), 5 mg/ml de fenol y 2 mg/ml de abaloparatida (FIG. 2, diamante). Se recogieron muestras de sangre al inicio y 5, 10, 15, 20, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la dosis. Las concentraciones de abaloparatida se analizaron mediante el método LC-MS/MS.

[0118] La administración transdérmica de abaloparatida usando un parche transdérmico preparado usando una formulación de abaloparatida sin PEG o ZnCl₂ proporcionó una liberación de abaloparatida mucho más rápida que el tratamiento con abaloparatida-SC. La administración transdérmica usando un parche transdérmico preparado usando una formulación de abaloparatida con ZnCl₂ o PEG como excipiente como se proporciona en este documento dio como resultado un perfil farmacocinético que era mucho más similar al del tratamiento con abaloparatida-SC.

Ejemplo 3 (Cohorte 1 100 µg, 150 µg, 200 µg): Farmacocinética de abaloparatida administrada a través de un parche transdérmico preparado usando formulaciones de preparación que comprenden ZnCl₂

[0119] El perfil farmacocinético de la administración transdérmica de abaloparatida y el tratamiento con abaloparatida-SC se evaluó en mujeres posmenopáusicas sanas.

[0120] Los sujetos recibieron una sola aplicación de un parche transdérmico (parche de 500x550; las agujas tenían una longitud de 500 µm y las puntas de las agujas estaban separadas 550 µm entre sí) cargado con 100 µg, 150 µg o 200 µg de abaloparatida, o una inyección SC de 80 µg de abaloparatida.

[0121] Ciertos parches transdérmicos se prepararon recubriendo con una formulación de abaloparatida (formulación de

recubrimiento A) que comprende aproximadamente 0,89 % de ZnCl_2 p/p%, aproximadamente 45 % de abaloparatida p/p%, agua restante para inyección (Abaloparatida 100 µg TD, Abaloparatida 150 µg TD y abaloparatida 200 µg TD). Alternativamente, la formulación de recubrimiento se expresa como una relación molar de excipiente (p. ej., ZnCl_2) a abaloparatida donde, por ejemplo, una solución de revestimiento que tenía aproximadamente 0,89 % p/p tenía una relación molar de aproximadamente 0,7 ZnCl_2 a API de abaloparatida (la relación molar se expresa aquí por conveniencia es ZnCl_2 0,7 M). El recubrimiento con la formulación A tal como se usa en los siguientes ejemplos dio como resultado parches con aproximadamente un 1,93 % p/p de ZnCl_2 con respecto al peso de la formulación. Ciertos parches transdérmicos se cargaron con 150 µg de abaloparatida utilizando una primera formulación general de abaloparatida que comprende abaloparatida en tampón PBS sin excipientes adicionales.

[0122] Se administraron inyecciones SC de 80 µg de abaloparatida mediante una pluma de inyección (reutilizable es SC ref 1 y desechable es SC ref 2) de una formulación acuosa que comprende tampón de acetato (5 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, pH 5,1 ajustado con ácido acético), 5 mg/mL de fenol y 2 mg/mL de abaloparatida.

[0123] Se recogieron muestras de sangre en la línea de base y en varios puntos de tiempo hasta 4 horas después de la dosis. Las concentraciones de abaloparatida se analizaron mediante el método LC-MS/MS. NCA (análisis no compartimentales) se realizó utilizando un modelo extravascular. Cuando fue posible, se usaron tiempos reales relativos, de lo contrario, se usaron tiempos nominales relativos. Se utilizaron dosis nominales para el análisis. Los BQL se establecieron en cero y no se aplicaron exclusiones de sujetos o muestras. A menos que se especifique lo contrario, en las Figuras 11 a 24, la recuadro representa el percentil 25 al 75 de las observaciones, la línea discontinua representa la mediana de las observaciones, la línea continua representa la media de las observaciones y los bigotes representan las observaciones extremas.

[0124] Los resultados PK se resumen en la Tabla 2, Figura 3 (longitud de la concentración plasmática media de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración), Figura 4 (concentración plasmática mediana de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración), Figura 5 (longitud de la concentración plasmática media de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración), Figura 6 (concentración media de abaloparatida en plasma frente al tiempo posterior a la administración), Figura 7 (longitud de la mediana de la concentración de abaloparatida en plasma normalizada a la dosis frente al tiempo posterior a la administración), Figura 8 (mediana de la concentración de abaloparatida en plasma a la dosis normalizada frente al tiempo posterior a la administración), Figura 9 (longitud de la concentración plasmática media de dosis normalizada de abaloparatida frente al tiempo posterior a la administración), y Figura 10 (media de la concentración de abaloparatida en plasma normalizada por dosis frente al tiempo posterior a la administración), respectivamente.

[0125] Los resultados de PK del tratamiento de abaloparatida 100 µg TD, abaloparatida 150 µg TD, abaloparatida 200 µg TD, abaloparatida 80 µg SC ref 1 y 150 µg TD (solo tampón PBS) se compararon con SC ref 2. (Tabla 3), y se muestra en las Figuras 11, 13, 15, 17, 19, 21 y 23 para $C_{\max}$, AUC_{last} , AUC_{inf} , $C_{\max}/D$ ($C_{\max}$ por dosis), CL/F , HLLambda_z y $T_{\max}$, respectivamente.

[0126] Los resultados de PK del tratamiento de abaloparatida 100 µg TD, abaloparatida 150 µg TD, abaloparatida 200 µg TD, abaloparatida 80 µg SC ref 1 y SC ref 2 se compararon con 150 µg TD (tampón PBS) (Tabla 4). Los resultados farmacocinéticos del tratamiento de abaloparatida 200 µg TD y abaloparatida 80 µg SC, en comparación con 150 µg TD (tampón PBS) se muestran en las Figuras 12, 14, 16, 18, 20, 22 y 24 para $C_{\max}$, AUC_{last} , AUC_{inf} , $C_{\max}/D$ ($C_{\max}$ por dosis), CL/F , $\text{HL}_{\text{Lambda}_z}$ y $T_{\max}$, respectivamente. Los tratamientos con abaloparatida 100 µg TD, abaloparatida 150 µg TD y abaloparatida 200 µg TD preparados a partir de la formulación de recubrimiento A mejoraron significativamente la administración de abaloparatida (alrededor del doble del AUC), con una $C_{\max}$ más baja (alrededor de 60 % a aproximadamente 70 %), $t_{1/2}$ más prolongado (alrededor del doble) y un tiempo más largo hasta $T_{\max}$ en comparación con la formulación de tampón TD PBS solamente. La variabilidad fue similar entre las dos vías de administración (SC y TD), aunque el rango (AUC máximo-mínimo) pareció menor para la administración TD (FIG. 16). La comparación de la $C_{\max}$ de la administración TD y SC de la Formulación A sugirió que puede ser necesario un pequeño incremento de la dosis para que sea más comparable (FIG. 12). La Figura 25 muestra un perfil farmacocinético de un sujeto tratado con un parche transdérmico preparado con la Formulación A que se encontraba dentro de un rango comparable del SC ref 2. En las Figuras 31 y 32 se muestran algunas vistas adicionales de los datos. El brazo SC es SC ref 1, "TD First Generation" es abaloparatida en tampón PBS únicamente y "Formulación TD" se refiere a la formulación A.

Ejemplo 4: Estudio de fase 2 de parche transdérmico preparado utilizando abaloparatida con tampón PBS únicamente

[0127] El estudio de fase 2 aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo, controlado con comparador se llevó a cabo usando el parche transdérmico preparado usando una formulación de abaloparatida de primera generación que comprende abaloparatida y PBS. Durante 6 meses, los sujetos recibieron una aplicación TD diaria de un parche transdérmico (con microproyecciones con una longitud de 500 micrómetros) cargado con 50 µg, 100 µg o 150 µg de abaloparatida (TD ABL 50 mcg, TD ABL 100 mcg y TD ABL 150 mcg, respectivamente), una inyección SC diaria de 80 µg de abaloparatida (SC ABL 80 mcg) o un placebo (TD Placebo) (Tabla 5).

[0128] Se determinaron los cambios porcentuales de DMO desde la línea de base de los sujetos en la columna vertebral (FIG. 26) y la cadera total (FIG. 27), respectivamente, N = 231 en total. Los datos de tolerancia local se resumieron en la

Figura 28 para el % de sujetos que mostraron hinchazón o respuesta dérmica.

[0129] Resumen del cambio de C_{max} , AUC y porcentaje de DMO desde el valor inicial de los sujetos tratados con el parche transdérmico de abaloparatida (TD-50 mcg, TD-100 mcg y TD-150 mcg) e inyección SC de abaloparatida (SC-80 mcg) se resumieron adicionalmente en la Tabla 6.

[0130] El análisis de la relación PK/PD (C_{max} frente a DMO y AUC frente a DMO) reveló una dependencia de la dosis y una relación lineal con el AUC, lo que sugiere que el AUC en lugar de la C_{max} fue un impulsor clave de la eficacia (Figuras 30A-30B). El AUC de los sujetos tratados con el parche transdérmico de abaloparatida (diamantes verdes) y los sujetos tratados con la inyección SC de abaloparatida (diamante naranja) mostró una relación lineal versus el porcentaje de cambios en la DMO desde el inicio de los sujetos (FIG. 30B), mientras que la C_{max} de estos sujetos no lo hizo (FIG. 30A). Dichos datos sugirieron que el AUC era un factor clave de la eficacia de los tratamientos con abaloparatida.

[0131] Como se muestra en la Figura 28, los parches TD fueron bien tolerados. Se mostró POC para la administración TD de abaloparatida, pero con una menor ganancia de DMO lograda en comparación con la administración SC.

[0132] El perfil PK del parche TD preparado usando la formulación de abaloparatida de primera generación mostró una administración más pulsátil que la administración SC con una C_{max} comparable y un AUC más bajo (alrededor del 25-30 % de SC) (FIG. 29).

Ejemplo 5: Formulación D de abaloparatida que comprende polietilenglicol para uso en seres humanos

[0133] La formulación D se usó para preparar parches recubiertos con parches de abaloparatida de 100 ug, 150 ug y 200 ug en los que el polietilenglicol era un excipiente incluido. La formulación de recubrimiento D contenía aproximadamente un 40 % p/p de abaloparatida, aproximadamente un 14 % p/p de PEG 3350NF y el resto agua estéril para inyección. El parche seco listo para usar contenía aproximadamente 22 %-30 % de PEG 3350 NF y el resto abaloparatida. Los parches preparados se administraron en el abdomen y se recogieron muestras para mediciones de pK. Los perfiles de pK de los parches recubiertos con PEG para los tres grupos de dosis se muestran en las Figuras 33-35.

[0134] El sitio de administración fue el abdomen, el tiempo de uso fue de 15 minutos y los parámetros pK se muestran en las Figuras 33-35.

Ejemplo 6 Farmacocinética de formulaciones transdérmicas que contienen PEG/ $ZnCl_2$

[0135] Se trataron voluntarias posmenopáusicas sanas con una inyección sc de 80 μ g como se describió anteriormente o con un parche transdérmico formulado para contener 100, 150 ó 200 μ g de abaloparatida. Las formulaciones transdérmicas se recubrieron con PEG 3350 NF/ $ZnCl_2$ con una solución de recubrimiento (solución de recubrimiento E) que constaba de aproximadamente 35 % p/p de abaloparatida, aproximadamente 13 % p/p de PEG3350NF, aproximadamente 0,89 % p/p de $ZnCl_2$ y aproximadamente 52 % p/p agua. El parche de PEG/ $ZnCl_2$ al secarse consistía esencialmente en un 70-75 % de abaloparatida y un 24 %-28 % de PEG 3350 NF, y aproximadamente un 1,5 % de $ZnCl_2$. El sitio de administración fue el abdomen con un tiempo de uso de 15 minutos y los parámetros pK se muestran en las Figuras 36-38.

Ejemplo 7-12

[0136] De manera similar a la descrita en los ejemplos 5-6, se llevaron a cabo variantes adicionales como se describe brevemente a continuación en los ejemplos 7-12. Los datos farmacocinéticos para los Ejemplos 7-12 se muestran en las Tablas 7-9.

Ejemplo 7 (4P1)-

[0137] Parches de microagujas fabricados a partir de la formulación de recubrimiento A como se describe y evalúa a una dosis de 200 ug de abaloparatida y evalúa su perfil farmacocinético en mujeres menopáusicas sanas. El sitio de administración fue el muslo.

Ejemplo 8 (4P3)

[0138] Se usó la misma formulación de preparación que en el ejemplo 8 (formulación de recubrimiento A) junto con 150 μ g de abaloparatida. Se administraron dos parches recubiertos uno inmediatamente después del otro (un total de 300 μ g de abaloparatida) y ambas administraciones se realizaron en el abdomen de un paciente.

Ejemplo 9 (5P1)

[0139] El parche de microagujas se preparó a partir de una formulación de preparación que contenía aproximadamente concentración de $ZnCl_2$ 2,2 M (relación molar de $ZnCl_2$ a abaloparatida en solución de recubrimiento Formulación de recubrimiento B) (alrededor del 2,2 % p/p) y alrededor del 36 % p/p de abaloparatida (peso restante del agua para

inyección), lo que da como resultado un parche seco que contiene una formulación de abaloparatida de alrededor del 5,83 % p/p de ZnCl_2 , alrededor del 94,16 % p/p de abaloparatida (sin incluir ninguna fracción de agua residual), el peso del péptido de abaloparatida fue de 200 μg . El sitio de administración fue el muslo.

5 Ejemplo 10 (5P2)

[0140] El parche se preparó utilizando una solución de recubrimiento C de $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 0,7 M (1,38 p/p de $\text{Zn}(\text{OAc})_2$) produciendo un parche listo para usar con aproximadamente 97 % p/p de abaloparatida y aproximadamente 3,3 % p/p de $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ con un total de aproximadamente 200 μg de abaloparatida en el parche. El sitio de administración fue el muslo.

10 Ejemplo 11 (5P3)

[0141] El parche de microagujas se preparó a partir de la misma formulación de preparación que el Ejemplo 7 excepto que contenía 260 μg de abaloparatida y se aplicó al muslo con un tiempo de uso de 15 minutos.

15 Ejemplo 12 (5P4)

[0142] Los parches eran circulares y se prepararon según la descripción del Ejemplo 9 con la misma dosis. Este fue un estudio de parches de $2 \times 200 \mu\text{g}$ en el que ambos parches se administraron en el muslo, uno inmediatamente después del otro. Dado que se emplearon dos parches, el área equivalente empleada como un solo parche es de aproximadamente $2,52 \text{ cm}^2$ y el diámetro equivalente de un solo parche es de aproximadamente 2,52 cm (1,26 cm cada uno). La curva farmacocinética del parche de abaloparatida administrado del ejemplo 13 se superpone con un conjunto de datos de referencia con abaloparatida 80 μg SC.

25 Ejemplo 13: Recogida de muestras de sangre de primates no humanos hembra tras la administración de abaloparatida a través de un parche transdérmico:

[0143] Se proporcionaron parches transdérmicos de microagujas recubiertos con diversas formulaciones de abaloparatida listos para usar y se almacenaron refrigerados a 2-8°C. Al menos una hora antes del uso, los parches transdérmicos en bolsas individuales se colocaron a temperatura ambiente. Se incluyeron en el estudio ocho monos *Cynomolgus* chinos no naive (2-4 kg en el momento de la dosificación). Se usaron los mismos ocho animales para probar cada formulación, con un período de lavado de tres días entre pruebas.

[0144] Los puntos temporales se calcularon a partir del momento de la aplicación del parche a los 5 minutos, 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 1 hora y 1,5 horas después de la dosis. Se tomó un punto de tiempo de predosis en el día 1. Se recogieron 1,5 ml de sangre entera en cada punto de tiempo. Se usó K_3EDTA /aprotinina como anticoagulante.

[0145] Cada animal recibió una dosis fija de abaloparatida sin corregir por peso corporal. La administración de la dosis se realizó como sigue:

[0146] Día 1: El material de prueba se administró mediante la aplicación de un parche transdérmico. La piel se preparó 24 horas antes de cada aplicación de parche transdérmico de la siguiente manera: se preparó un área pequeña (5 x 5 cm) del flanco dorsal cortando bien el pelo con una maquinilla para animales pequeños. Se tuvo cuidado durante el procedimiento de recorte para evitar la abrasión de la piel. Ambos lados del flanco dorsal (muslo) se prepararon para cada administración para asegurar que se usara un lado sin irritación de la piel para la administración de la dosis. Quince (15) minutos antes de la aplicación del parche, se limpió la piel con una toallita con alcohol. Se tuvo especial cuidado para asegurar que el collar del camino estuviera firmemente sujeto al aplicador antes de la aplicación y que el parche transdérmico estuviera firmemente asentado en la pierna para la administración.

[0147] Días 4, 7 y 10: El material de prueba se administró mediante la aplicación de un parche transdérmico. La piel se preparó 24 horas antes de cada aplicación de parche transdérmico como se describe anteriormente. Se tuvo especial cuidado para asegurar que el collar del camino esté firmemente sujeto al aplicador antes de la aplicación y que el parche transdérmico esté firmemente asentado en la pierna para la administración.

[0148] Días 1, 4, 7 y 10: El parche transdérmico se dejó colocado durante 15 minutos después de la colocación. Se trazó una línea alrededor del sitio de administración para permitir las observaciones posteriores a la dosis. Después de retirar el parche, se analizó el contenido residual del parche transdérmico.

[0149] Se observaron los animales en cada momento de recogida de sangre del estudio. Cualquier anomalía se registró por excepción y se informó de inmediato. Cada sitio de dosis antes de la dosis, 1 hora y 24 horas después de la dosis se puntuó utilizando el sistema de puntuación de Draize. Se registraron los pesos corporales de los animales antes del Día 1.

[0150] Se recogieron todas las muestras de sangre de un vaso periférico. En el día 1, se recogieron 1,5 ml de sangre entera antes de la dosis en un tubo de K_3EDTA /aprotinina que contenía 15 μl (de 2,5 mg de solución de proteína/ml/aprotinina) por ml de sangre entera. En los días 1, 4, 7 y 10, se recogieron 1,5 ml de sangre entera en cada

punto de tiempo (5 minutos, 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 60 minutos y 90 minutos después de la aplicación del parche) en un tubo de K₃EDTA/aprotinina que contiene 15 µl (de 2,5 mg de solución de proteína/ml/aprotinina) por ml de sangre entera. Las muestras de sangre entera se recolectaron dentro del ± 5 % del tiempo de recolección programado, y se registraron los tiempos de recolección reales. Las muestras se mantuvieron en hielo húmedo hasta su procesamiento.

[0151] Las muestras de sangre entera se procesaron hasta plasma. La sangre se centrifugó durante 10 ± 2 minutos en una centrífuga refrigerada. Las muestras de plasma se transfirieron a dos alícuotas aproximadamente iguales (alícuota 1 y alícuota 2). Las muestras se congelaron a $-70^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$.

B): Farmacocinética de varias formulaciones de abaloparatida administradas mediante parche transdérmico

[0152] Las Figuras 39 y 40 muestran la C_{max} y el AUC de la administración de abaloparatida tras la administración mediante parches transdérmicos recubiertos con diversas formulaciones de recubrimiento descritas en el presente documento en comparación con las de abaloparatida administrada por vía subcutánea.

[0153] La Figura 41 muestra el perfil PK de la administración subcutánea (SC) de abaloparatida (ABL) y la administración transdérmica (TD) de abaloparatida (ABL) usando parches preparados por varias formulaciones transdérmicas para recubrimiento. Diamante lleno: ABL administrado SC; triángulo vacío: una formulación ABL sin excipiente administrado TD; círculo relleno: una formulación de ABL que comprende una TD administrada por PVP; cuadrado relleno: una formulación de ABL que comprende una TD administrada por PLGA; triángulo relleno: una formulación de ABL que comprende una TD administrada por PLGA; X: una formulación de ABL que comprende una TD administrada por HPβCD; estrella: una formulación de ABL que comprende una TD administrada por PLGA; círculo vacío: una formulación de ABL que comprende una TD administrada con PEG; +: una formulación de ABL que comprende una TD administrada por HPβCD; cuadrado vacío: una formulación ABL que comprende ZnCl₂ administrado TD. La concentración plasmática de ABL en varios momentos después de cada administración se resume en la siguiente tabla.

Vía de administración	SC	DT	DT	DT	DT	DT	DT	DT	DT	DT
Formulación		ABL solo	ABL + PVP C17	ABL + PLGA	ABL + PLGA	ABL + HPβCD*	ABL + PLGA	ABL + PEG 3350	ABL + HPβCD*	ABL + ZnCl ₂
% formulación o concentración								15 %	4,90%	2,60%
Dosis/parche, mcg	145	120	96	88	113	253	188	84	119,00	
Tiempo (min)	Concentración plasmática promedio de ABL (pg/mL)									
0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0
5	1900	3903	1432	2605	2309	17283	7731	16690	5591	4448
10	880	2422	1608	1959	2385	18503	7651	16799	6496	10651
20	542	1789	1953	2250	2648	19764	7290	13830	6260	18404
30	222	698	893	1287	2675	20134	6390	12469	5391	20460
60	120	186	538	465	2539	15212	4634	8846	5082	17271
90	224	68	108	335	1927	13082	5042	7564	4913	14879
C _{max}	3341	3800	2758	3237	3439	22261	8757	17640	7096	22090
T _{max}	7	9	20	9	14	17	13	8	25	26
T _{1/2}	14	15	19	22	57	142	54	63	94	148
ABC	131610	74391	74371	94925	204233	1433788	474246	975961	444580	1436678
*: HPβCD es un HPβCD.										

[0154] específicas discutidas anteriormente no deben interpretarse como limitaciones en el alcance de la invención.

Referencias

[0155]

1. Augustine et al., "Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs as therapies for

osteoporosis," *Curr Osteoporos Rep* 11:400-406 (2013).

2. Bostrom et al., "Parathyroid hormone-related protein analog RS-66271 is an effective therapy for impaired bone healing in rabbits on corticosteroid therapy," *Bone* 26:437-442 (2000).

3. Dean et al., "Altered selectivity of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) for distinct conformations of the PTH/PTHrP receptor," *Mol Endocrinol* 22:156-166 (2008).

4. Dempster et al., "Skeletal histomorphometry in subjects on teriparatide or zoledronic acid therapy (SHOTZ) study: a randomized controlled trial," *J Clin Endocrinol Metab* 97:2799-2808 (2012).

5. Dhainaut et al., "Cortical hand bone porosity and its association with distal radius fracture in middle aged and elderly women," *PLoS One* 8:e68405 (2013).

6. Doyle et al., "BA058, a novel human PTHrP analog: reverses ovariectomy-induced bone loss and strength at the lumbar spine in aged cynomolgus monkeys," *J Bone Miner Res* 28 (Supl 1) (2013a).

7. Doyle et al., "Long term effect of BA058, a novel human PTHrP analog, restores bone mass in the aged osteopenic ovariectomized cynomolgus monkey," *J Bone Miner Res* 28 (Supl 1) (2013a).

8. Hattersley G, Lesage E, Varela A, Mith SY. BA058, a Novel Human PTHrP Analog, Restores Bone Density and Increases Bone Strength At the Spine and Femur in Osteopenic Rats. *Endocr Rev.* 2013;34 (resumen).

9. Horwitz et al., "Safety and tolerability of subcutaneous PTHrP(1-36) in healthy human volunteers: a dose escalation study," *Osteoporos Int* 17:225-230 (2006).

10. Horwitz et al., "Parathyroid hormone-related protein for the treatment of postmenopausal osteoporosis: defining the maximal tolerable dose," *J Clin Endocrinol Metab* 95:1279-1287 (2010).

11. Kronenberg, "PTHrP and skeletal development," *Ann N Y Acad Sci* 1068:1-13 (2006).

12. Leder et al., "Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial," *J Clin Endocrinol Metab* 99:1694-1700 (2014).

13. Ma et al., "Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate in the periosteum of iliac crest biopsies in postmenopausal women with osteoporosis," *Bone* 48:972-978 (2011).

14. MacLean et al., "Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis," *Ann Intern Med* 148:197-213 (2008).

15. Neer et al., "Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis," *N Engl J Med* 344:1434-1441 (2001)

16. Obaidi et al., "Pharmacokinetics and Pharmacokinetics and pharmacodynamic of subcutaneously (SC) administered doses of BA058, a bone mass density restoring agent in healthy postmenopausal women," *AAPS Abstract W5385* (2010)

17. Oei et al., "High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study," *Diabetes Care* 36:1619-1628 (2013).

18. Okazaki et al., "Prolonged signaling at the parathyroid hormone receptor by peptide ligands targeted to a specific receptor conformation," *Proc Natl Acad Sci EE. UU.* 105:16525-16530 (2008)

19. Pioszak et al., "Structural basis for parathyroid hormone-related protein binding to the parathyroid hormone receptor and design of conformation-selective peptides," *J Biol Chem* 284:28382-28391 (2009).

20. Recker et al., "Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis," *J Bone Miner Res* 24:1358-1368 (2009)

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

	SC	TD-A32		SC	TD-A32		SC	TD-A32		SC	TD-A32		SC	TD-A32
Dosis (µg)		79			118.5			146.95			158			177.75
n	34	16		34	34		34	34		34	34		34	34
C_{max} (pg/mL)	6342	3381		6342	5072		6342	6289		6342	6763		6342	7608
C_{max} SD	3171	1690.5		3171	2536.0		3171	3144.5		3171	3381.5		3171	3804.0
C_{max} SC/TD-A32		1.876			1.250			1.008			0.938			0.834
C_{max} 90% CI	145%	259 %		107%	147 %		86%	118 %		80%	110 %		71%	98%
AUC	375862	172271		375862	258407		375862	320425		375862	344542		375862	387611
AUC SD	187931	86135.5		187931	129203.5		187931	160212.5		187931	172271		187931	193805.5
AUC SC/TD-A32		2.182			1.455			1.173			1.091			0.970
AUC 90% CI	164%	318 %		123%	173 %		100%	138 %		93%	128 %		83%	113 %

Tabla 2. Abaloparatida (desde formulación de revestimiento A) 100 µg TD, Abaloparatida 150 µg TD, Abaloparatida 200 µg TD; Abaloparatida 80 µg SC (Ref1), 150 µg TD (tampón PBS solo) – sitio de administración es abdomen

TRT		T1/2 (h)	Tref (h)	Tmax (h)	Cmax (pg/mL)	CmaxD (pg/mL/ug)	AUClast (h*pg/mL)	AUCINF (h*pg/mL)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
ABALO- PARA- TIDA 80 ug SC	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	Media	0,92	0,00926	0,526	556	7,07	793	919	131	102
	Min	0,657	0	0,167	300	3,75	421	464	77,3	51,7
	Mediana	0,875	0	0,5	608	7,6	654	791	132	101
	Max	1,25	0,0833	1	768	9,6	1304	1549	207	172
	CV%	19,7	300	56	25,6	28,6	39,4	42,1	37	40,5
	Media Geo	0,905		0,457	542	6,78	741	849	123	94,2
	CV% Media Geo	19,9		62	33	33	40,7	44,1	39,8	44,1
ABALO- PARA- TIDA 100 ug TD	N	4	8	8	8	8	8	4	4	4
	Media	1,34	0,0104	0,252	354	3,54	414	545	380	195
	Min	0,913	0	0,167	148	1,48	150	399	221	135
	Mediana	1,45	0	0,167	364	3,64	406	519	371	197
	Max	1,54	0,0833	0,5	554	5,54	736	743	556	250
	CV%	25,8	283	50,7	35,9	35,9	49,4	28,8	39,7	27,3
	Media Geo	1,31		0,229	330	3,3	363	529	357	189
	CV% Media Geo	24,9		47,7	44,4	44,4	64,1	29	48,8	29
ABALO- PARA- TIDA 180 ug TD	N	7	8	8	8	8	8	7	7	7
	Media	1,29	0	0,292	387	2,58	487	445	694	370
	Min	1,09	0	0,167	202	1,35	235	280	345	219
	Mediana	1,3	0	0,333	427	2,85	389	412	626	364
	Max	1,57	0	0,5	530	3,53	1250	583	1030	535
	CV%	14,9		40,4	30,1	30,1	68,2	33,3	36,3	31,6
	Media Geo	1,28		0,27	368	2,45	420	424	653	353
	CV% Media Geo	15		44,3	36,5	36,5	58,4	33,8	39,7	33,8
ABALO- PARA- TIDA 200 ug TD	N	8	9	9	9	9	9	8	8	8
	Media	1,26	0	0,281	435	2,17	494	635	676	373
	Min	0,904	0	0,167	234	1,17	150	271	272	191
	Mediana	1,17	0	0,2	394	1,97	459	611	702	327
	Max	1,94	0	0,5	752	3,75	914	1045	1280	737
	CV%	25,9		50,3	41	41	50,5	40,8	49	47,9
	Media Geo	1,22		0,253	405	2,02	434	586	602	341
	CV% Media Geo	24,2		50,7	41,5	41,5	61,1	46,8	57,1	46,8
150 µg TD PBS	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Media	0,676	0	0,135	536	3,57	225	262	549	698
	Min	0,185	0	0,0833	238	1,59	62,8	75,3	251	389
	Mediana	0,61	0	0,125	504	3,36	236	293	534	512
	Max	1,81	0	0,208	860	5,73	368	386	1090	1990
	CV%	63,2		35	31,8	31,8	35,8	35,4	39,9	63
	Media Geo	0,572		0,128	509	3,39	208	242	513	621
	CV% Media Geo	67		37,1	35,4	35,4	48,2	48,4	40,1	48,4

Tabla 3. Comparación de Abaloparatida (formulación de revestimiento A) 100 µg TD, Abaloparatida 150 µg TD, Abaloparatida 200 µg TD; Abaloparatida 80 µg SC (Ref1) y 150 µg TD (tampón PBS solo); todos a SC Ref2. – Sitio de administración es abdomen

Prueba	Dependiente	Ref MediaGeo	Prueba MediaGeo	%Relación	90% CI	
ABALO- PARA- TIDA 80 ug SC	AUCinf	913	849	92,9	71	122
	AUClast	861	741	86,1	63,3	117
	CL/F	87,6	94,2	108	82,1	141
	Cmax	602	542	90	72,1	112
	Cmax/D	7,53	6,78	90	72,1	112
	T1/2	1,01	0,905	89,9	71,1	114
ABALO- PARA- TIDA 100 ug TD	AUCinf	913	529	57,9	39,7	84,4
	AUClast	861	363	42,1	30,5	58,1
	CL/F	87,6	189	216	148	315
	Cmax	602	330	54,8	43,5	69,1
	Cmax/D	7,53	3,3	43,8	34,8	55,3
	T1/2	1,01	1,31	130	93,7	181
ABALO- PARA- TIDA 150 ug TD	AUCinf	913	424	46,5	34,5	62,6
	AUClast	861	420	48,7	35,3	67,2
	CL/F	87,6	353	404	300	544
	Cmax	602	368	61,1	48,5	77,1
	Cmax/D	7,53	2,45	32,6	25,8	41,1
	T1/2	1,01	1,28	127	98,3	165
ABALO- PARA- TIDA 200 ug SC	AUCinf	913	586	64,2	48,4	85,1
	AUClast	861	434	50,4	37,1	68,6
	CL/F	87,6	341	390	294	517
	Cmax	602	405	67,2	53,8	83,9
	Cmax/D	7,53	2,02	26,9	21,5	33,6
	T1/2	1,01	1,22	122	95,1	156
150 µg tampón TD PBS	AUCinf	913	242	26,5	20,8	33,7
	AUClast	861	208	24,1	18,3	31,8
	CL/F	87,6	621	709	556	904
	Cmax	602	509	84,6	69,3	103
	Cmax/D	7,53	3,39	45,1	36,9	55,1
	T1/2	1,01	0,572	56,9	46,1	70,4

Tabla 4. Comparaciones de Abaloparatida (formulación de revestimiento A) 100 µg TD, Abaloparatida 150 µg TD, Abaloparatida 200 µg TD; Abaloparatida 80 µg SC y 150 µg TD (PBS solo), Sitio de administración es abdomen

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

Tabla 5. Diseño para un estudio de Fase 2 de administración transdérmica de abaloparatida usando una formulación de abaloparatida en parche transdérmico (solo tampón PBS)

Tratamiento	Dosis diaria	Número de pacientes
ABL-TD	50 µg	50
ABL-TD	100 µg	50
ABL-TD	150 µg	50
ABL-SC	80 µg	50
Placebo	-	50
Total		250

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

Forma de administración de Dosis	C _{max} (pg/mL)	AUC (pg/ml.h)	Columna lumbar DMO a los 6 meses (% de cambio desde el inicio (n=231))
TD-50 mcg	275	75	1,87
TD-100 mcg	468	130	2,33
TD-150 mcg	656	215	2,95
SC-80 mcg	592	820	5,8

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos de los Ejemplos 8-13 comparados con un grupo de referencia de mujeres tratadas con 80 mg de abaloparatida sc. LS-medias geométricas y razones de TD y sc.

Cohorte/ Período	Parámetros	Unidades	SC LSM	Forma/dosis prueba TD	TD LSM	% Relación	IC al 90 %		IC al 95 %	
Ejemplo 8	Cmax AUClast AUCinf	pg/mL h*pg/mL h*pg/mL	574 774 850	A 200 µg	503 516 632	87,7 66,7 74,4	76,7 55,8 61,5	100,3 79,7 90,1	74,7 53,9 59,2	103,0 82,5 93,5
Ejemplo 9	Cmax AUClast AUCinf	pg/mL h*pg/mL h*pg/mL	574 774 850	A 300 µg (2x150)	707 686 798	123,2 88,6 93,8	103,1 69,8 73,1	147,4 112,7 120,5	99,5 66,5 69,6	152,6 118,1 126,6
Ejemplo 10	Cmax AUClast AUCinf	pg/mL h*pg/mL h*pg/mL	574 774 850	B 200 µg	358 490 645	62,5 63,3 75,9	53,8 51,8 61,3	72,6 77,3 94,1	52,2 49,8 58,7	74,8 80,4 98,2
Ejemplo 11	Cmax AUClast AUCinf	pg/mL h*pg/mL h*pg/mL	574 774 850	C 200 µg	504 386 444	87,9 49,8 52,2	74,9 40,3 41,9	103,1 61,6 65,2	72,6 38,7 40,1	106,4 64,2 68,1
Ejemplo 12	Cmax AUClast	pg/mL h*pg/mL	574 774	A 260 µg	545 426	95,0 55,0	81,6 44,7	110,7 67,6	79,2 43,0	114,0 70,4

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos de individuos de los Ejemplos 12.

Sujeto	T1/2 (h)	Tmax (h)	Cmax (pg/mL)	AUCúltimo (h*pg/mL)	AUCINF (h*pg/mL)	Vz/F (L)	CL/F (mL/h)
5001	0,80	0,17	430	267	297	862	748849
5002	NC	0,17	548	334	NC	NC	NC
5003	1,59	0,17	604	493	589	369	161152
5004	1,39	0,17	646	553	637	364	182030
5005	0,54	0,17	562	423	454	235	304561
5006	1,34	0,08	872	1156	1469	254	131356
5007	1,24	0,33	450	397	458	718	402388
5008	2,07	0,35	536	460	579	1166	390748
5009	1,55	0,33	418	279	382	1123	502928
5010	0,76	0,17	766	691	730	156	142960
5011	0,74	0,17	582	333	361	451	420388
5012	0,26	0,08	420	154	166	311	825569
5013	1,15	0,17	536	495	555	542	325925
5015	1,21	0,33	200	258	314	1003	572745
5016	0,96	0,17	1040	892	992	303	218817
5017	0,78	0,18	638	477	522	435	386718
NC = No calculado							

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos de individuos de los Ejemplos 13.

Sujeto	T1/2 (h)	Tmax (h)	Cmax (pg/mL)	AUCúltimo (h*pg/mL)	AUCINF (h*pg/mL)	Vz/F (L)	CL/F (mL/h)
5001	NC	0,33	578	532	NC	NC	NC
5002	1,61	0,33	554	719	919	854	367733
5003	1,54	0,50	612	1189	1687	245	110167
5005	1,37	0,33	712	837	1039	500	252504
5006	1,75	0,33	1518	2333	3378	197	78062
5007	1,56	0,33	576	967	1337	298	131921
5008	2,06	0,33	676	905	1340	375	126060
5009	1,15	0,33	456	582	699	421	253166
5010	1,82	0,33	1022	1393	2040	241	91472
5011	0,94	0,33	700	745	862	298	219611
5012	1,00	0,20	328	372	424	878	608262
5013	2,11	0,50	992	1650	2641	239	78603
5015	NC	0,33	474	795	NC	NC	NC
5016	1,90	0,50	842	1458	2216	288	104681
5017	1,41	0,33	536	760	939	554	272097
NC = No calculado							

REIVINDICACIONES

1. Un parche transdérmico que comprende una pluralidad de microproyecciones en la que al menos una microproyección en la matriz está cubierta al menos en parte por una formulación, comprendiendo dicha formulación abaloparatida y un excipiente que comprende ZnCl_2 en el que la relación molar de dicho ZnCl_2 a abaloparatida es de 0,1 a 3,0.
2. El parche transdérmico según la reivindicación 1, en el que la relación molar de dicho ZnCl_2 a dicha abaloparatida es de 1,5 a 2,5.
3. Un parche transdérmico según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el parche comprende abaloparatida en una cantidad entre aproximadamente 200-450 μg .
4. Un parche transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el área del parche es de aproximadamente 0,8 cm^2 a aproximadamente 3 cm^2 .
5. Un parche transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el parche comprende una densidad de microproyecciones de entre 150 y 350 microproyecciones por cm^2 .
6. Un parche transdérmico según la reivindicación 1, en el que la relación molar de dicho ZnCl_2 a abaloparatida es de aproximadamente 2,2.
7. Abaloparatida para uso en un método para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en osteoporosis, osteopenia, osteoartritis y fractura ósea en un sujeto, en el que el método comprende administrar un parche transdérmico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
8. Abaloparatida para uso según la reivindicación 7, en el que el sitio de administración es el abdomen.
9. Abaloparatida para uso según cualquiera de las reivindicaciones 7-8, en el que dicha administración da como resultado un perfil sustancialmente bioequivalente al de una dosis de 80 μg de abaloparatida administrada por vía subcutánea.
10. Abaloparatida para uso según cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que dicho parche permanece en el sitio de administración durante aproximadamente 5, 10 o 15 minutos después de la administración.

Figura 1A

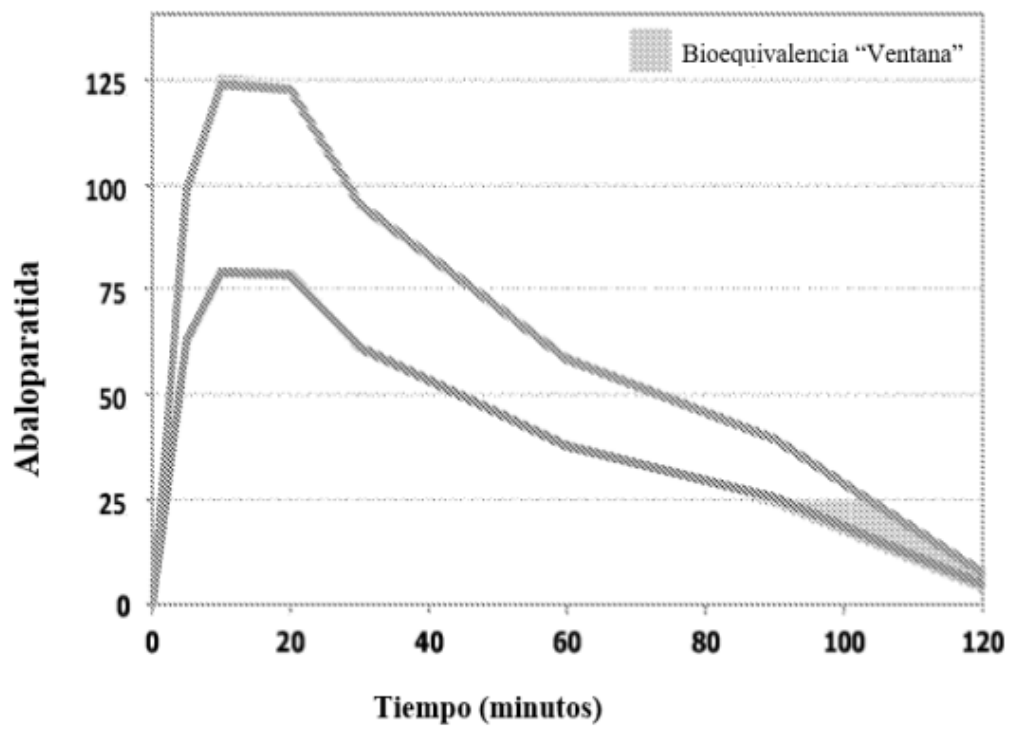


Figura 1B

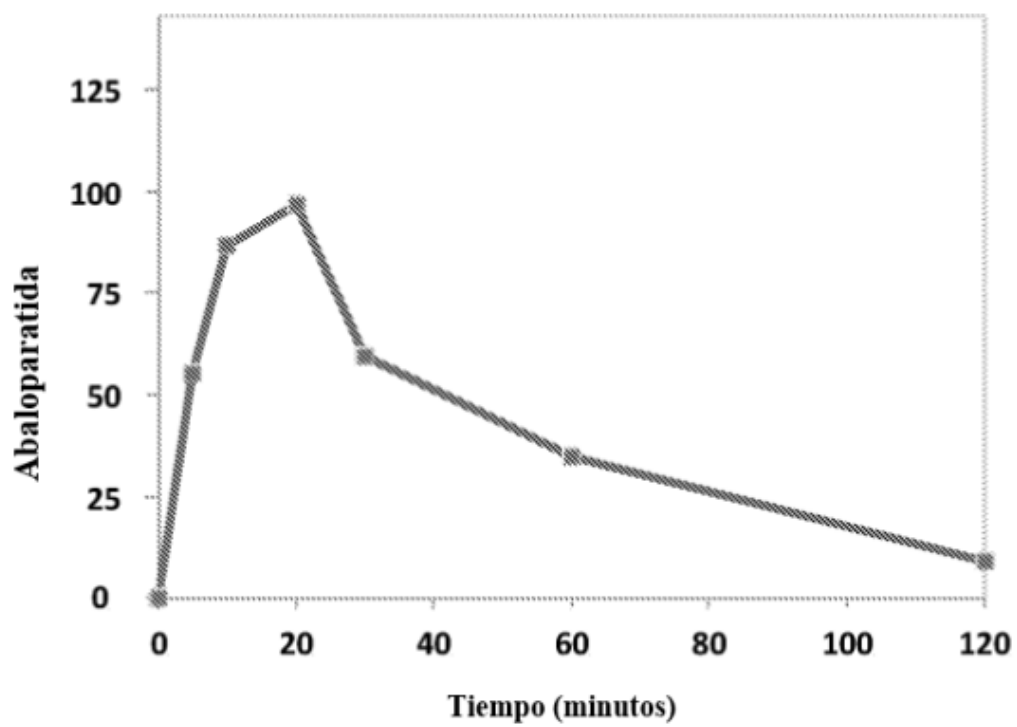


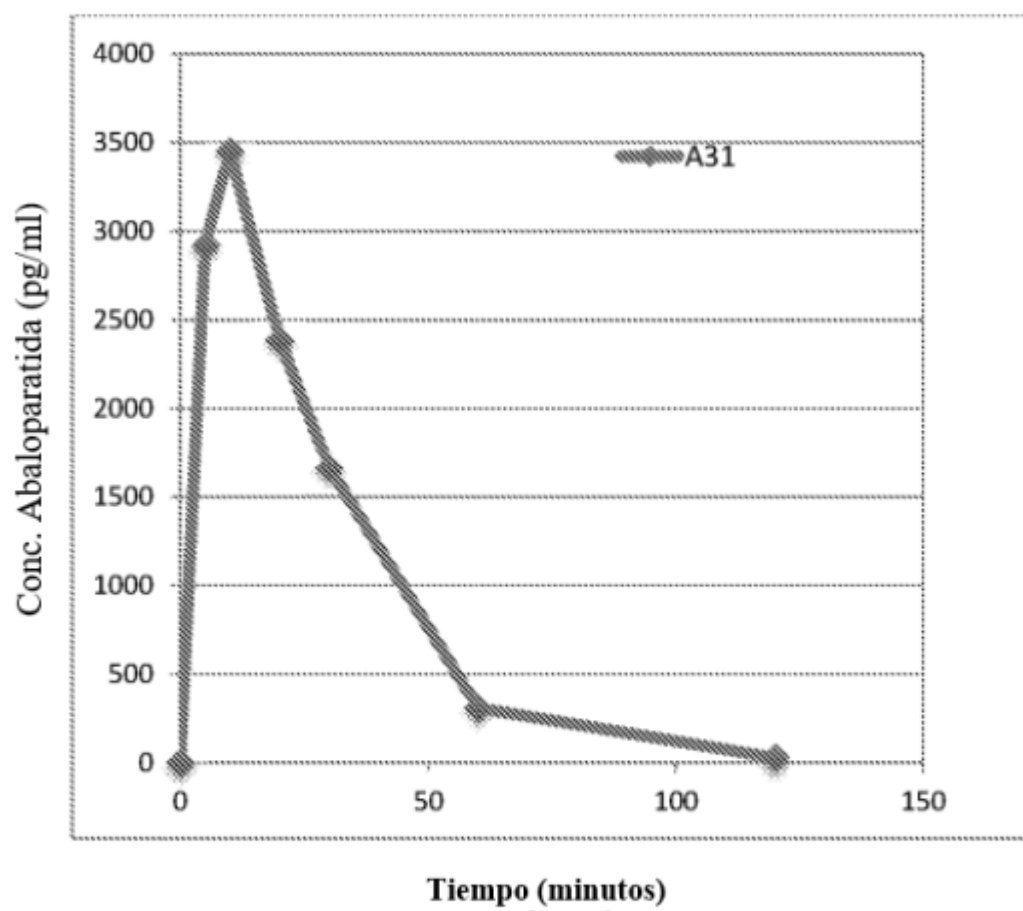
Figura 1C

Figura 2

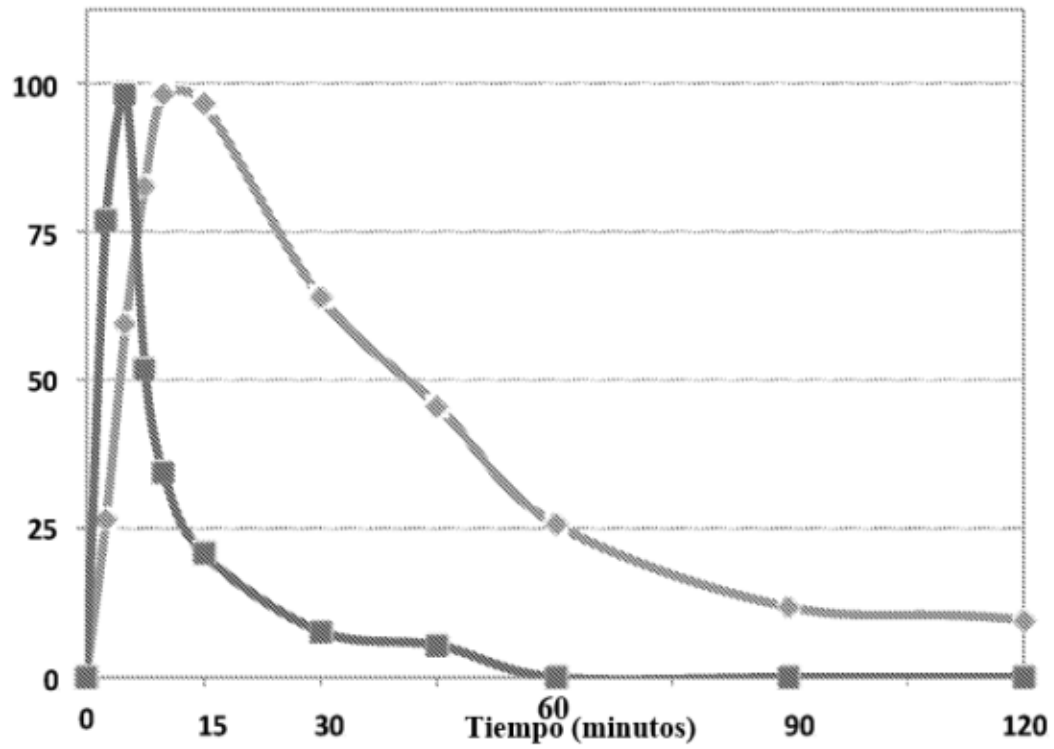


Figura 3

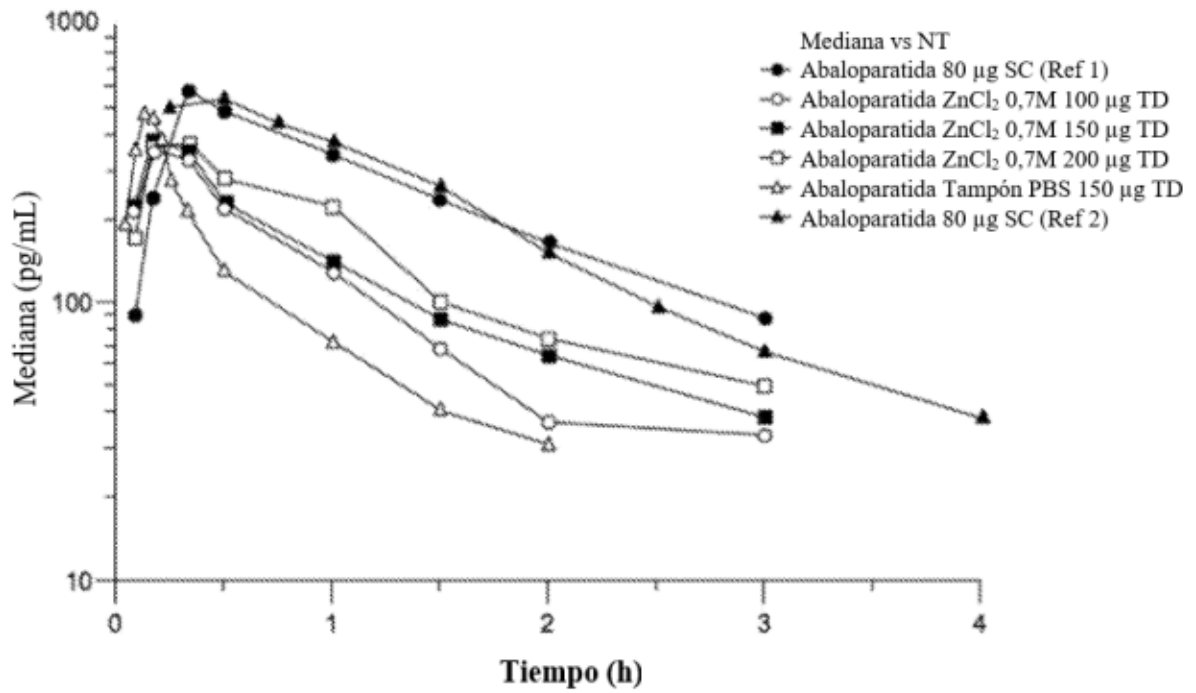


Figura 4

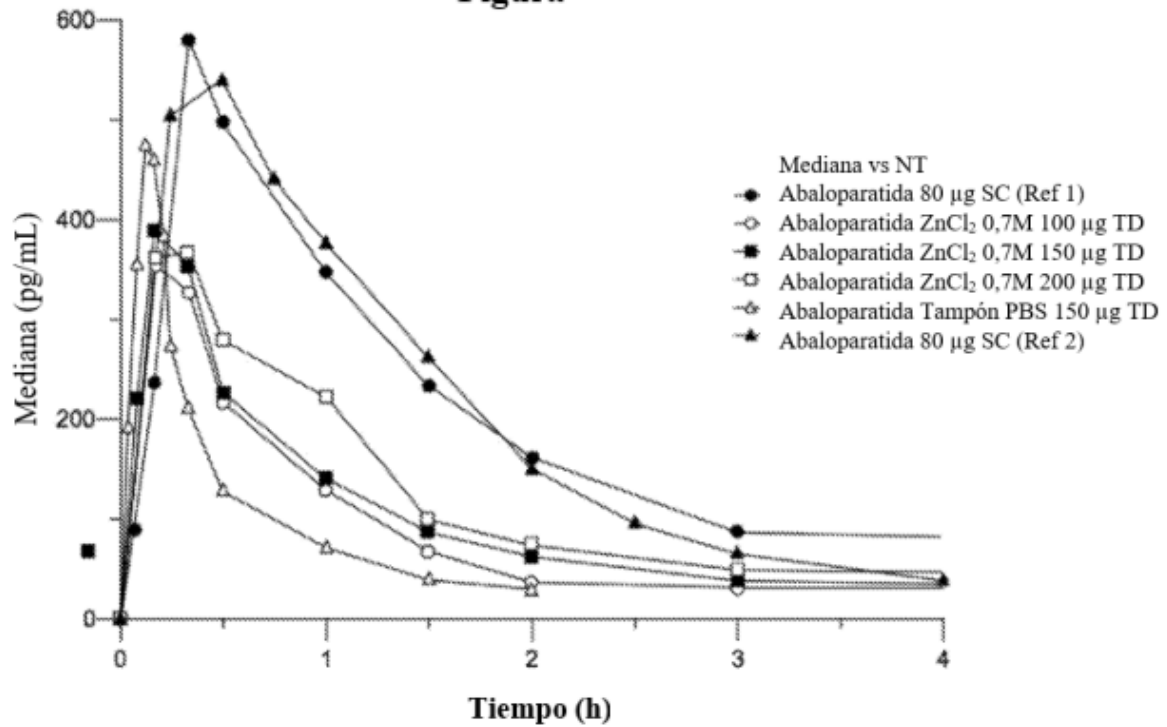


Figura 5

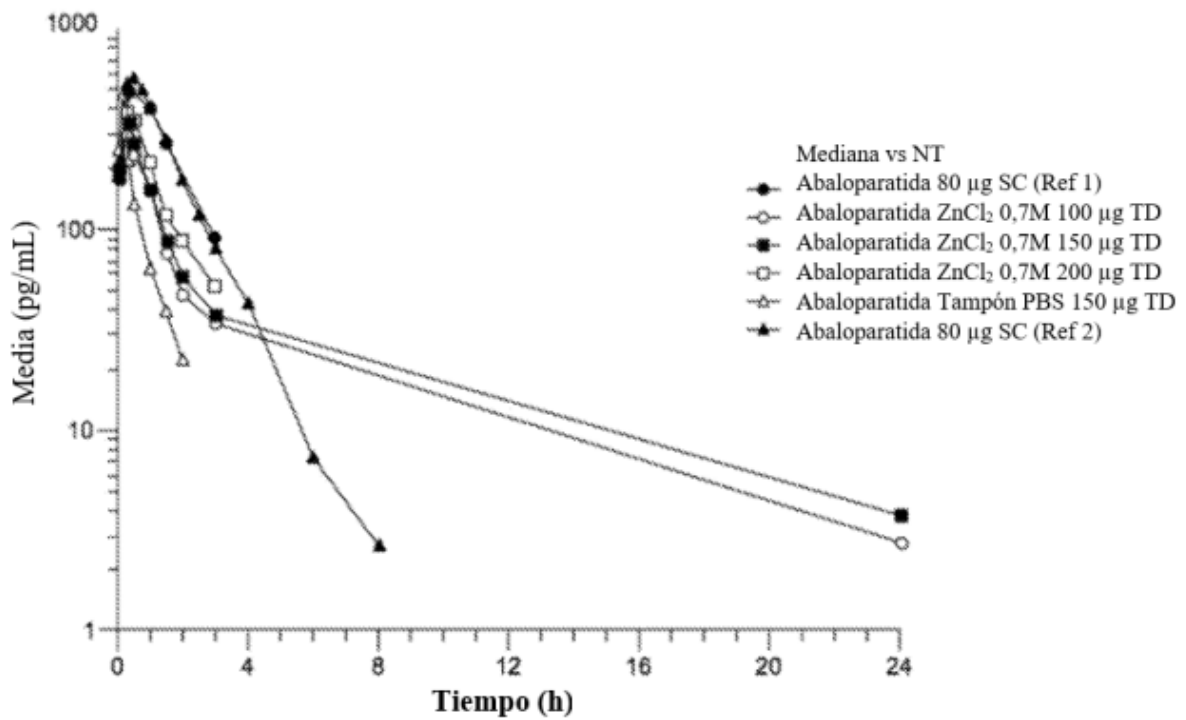


Figura 6

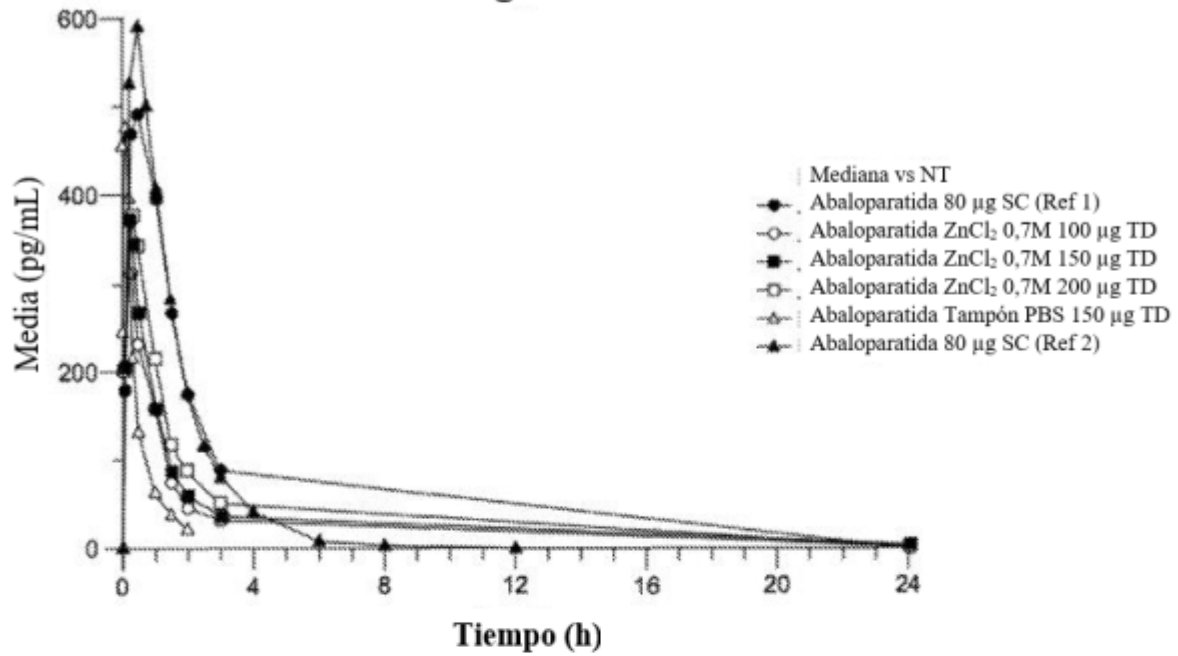
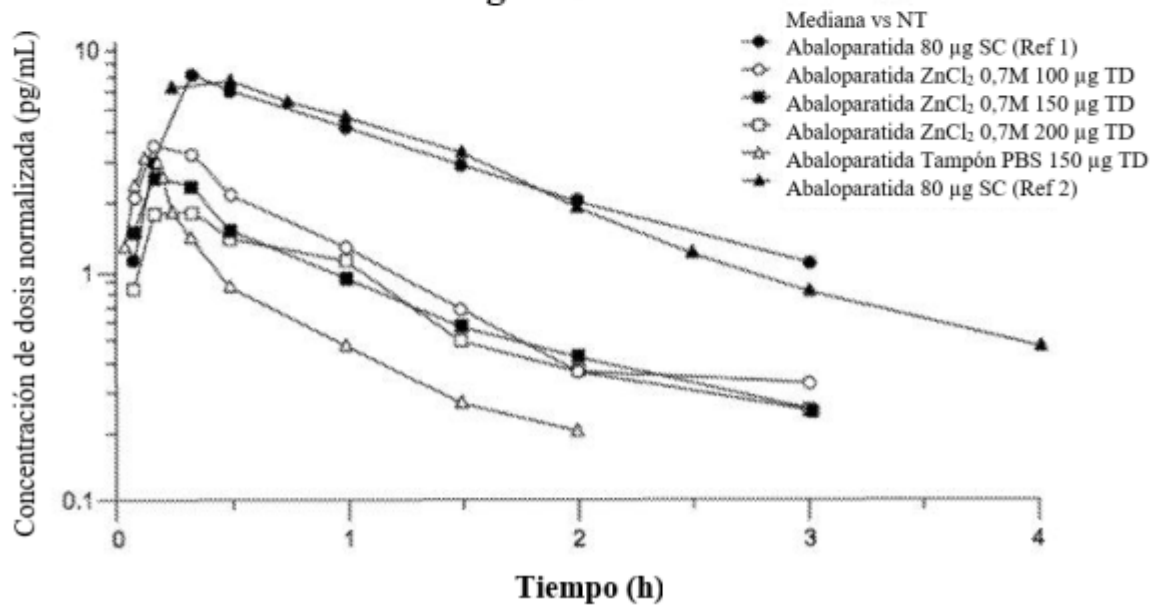


Figura 7



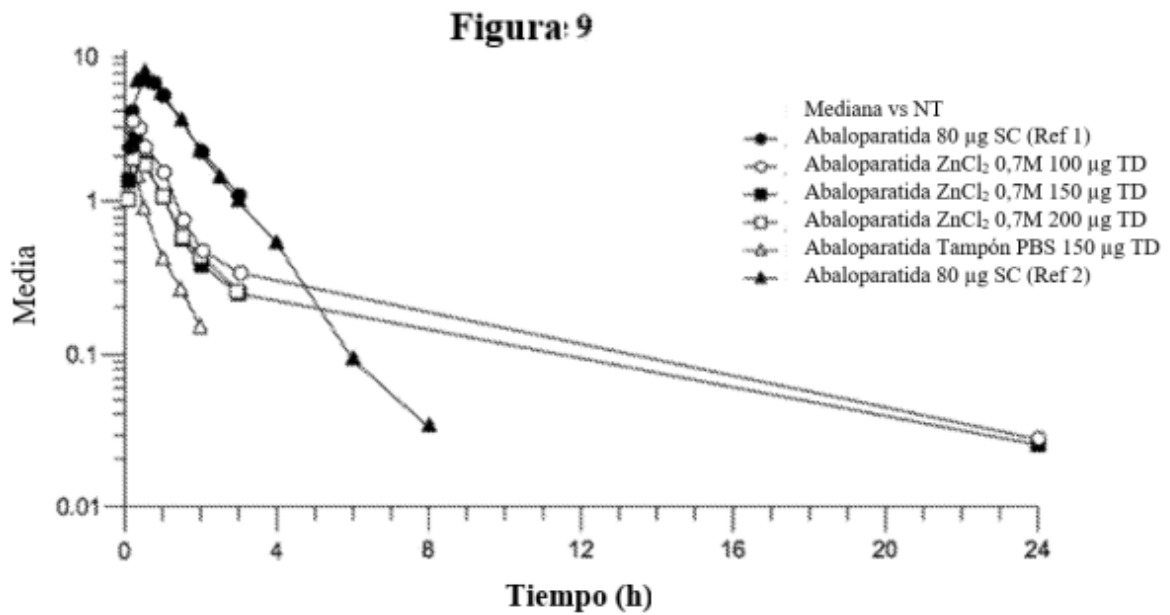
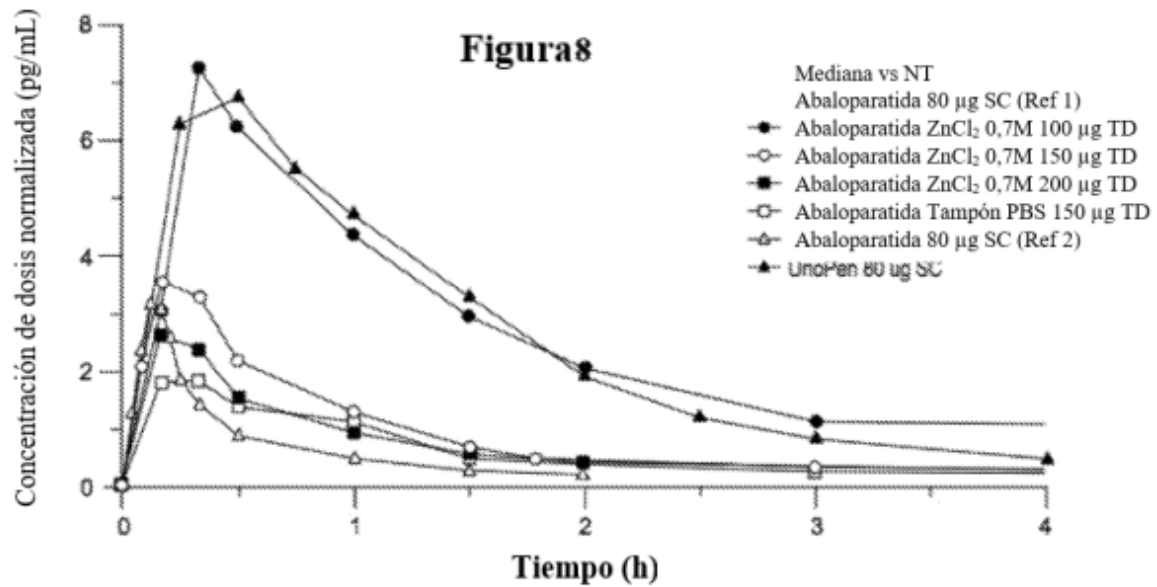


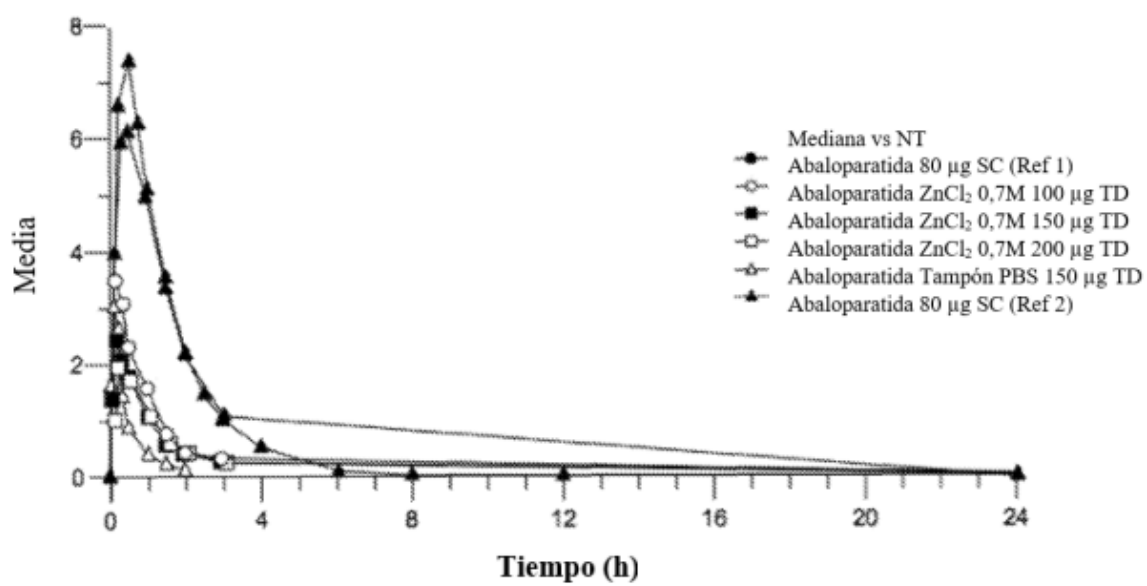
Figura 10

Figura 11

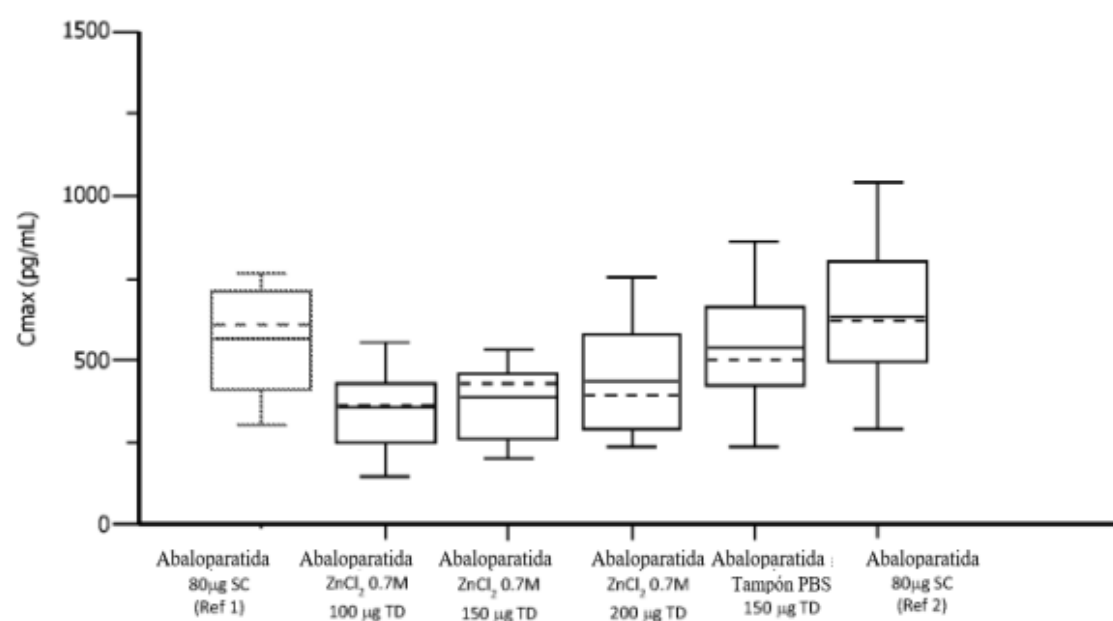


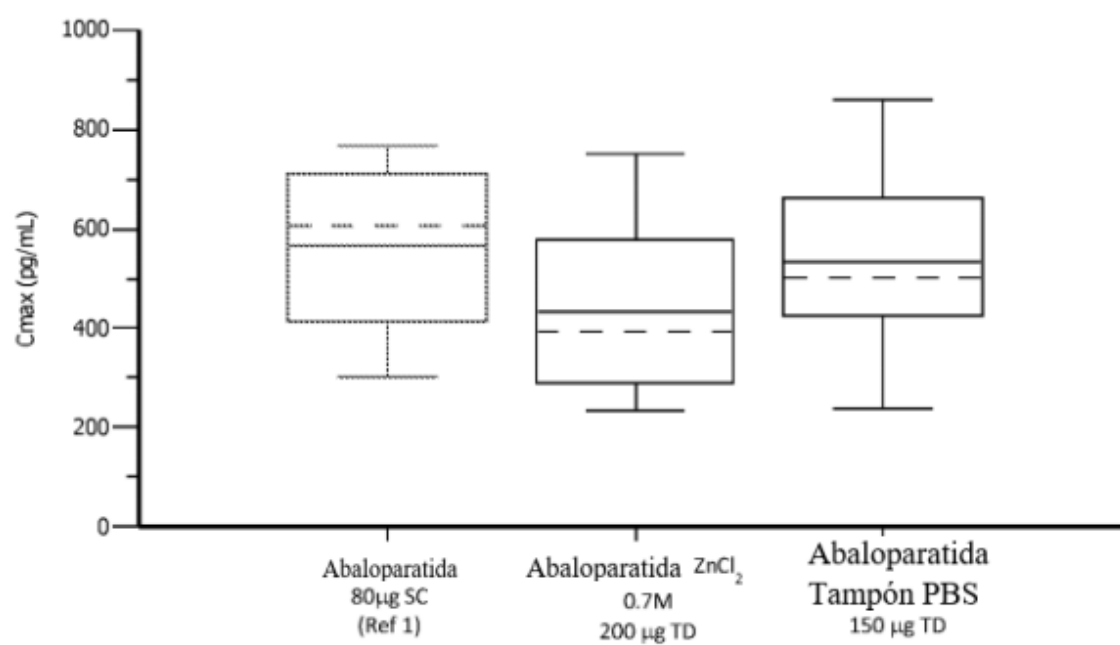
Figura 12

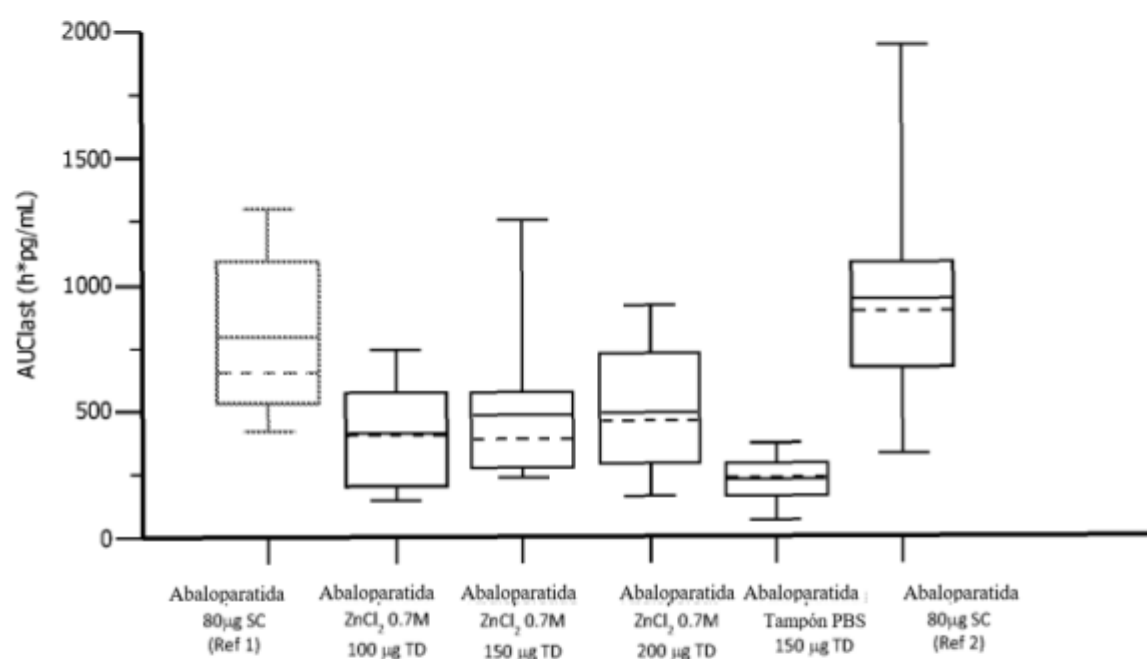
Figura 13

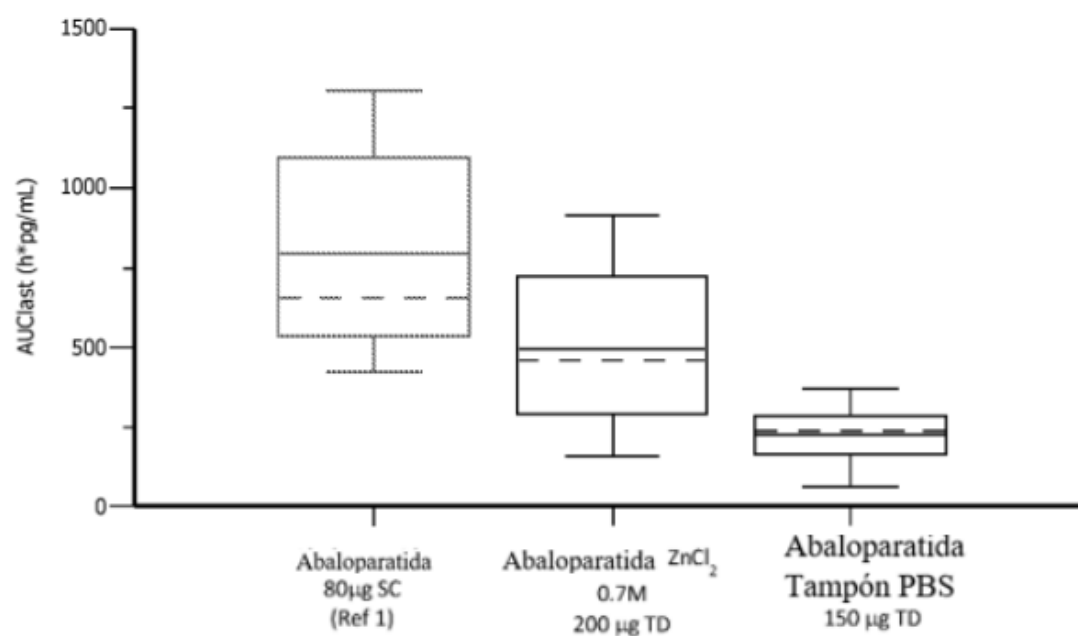
Figura 14

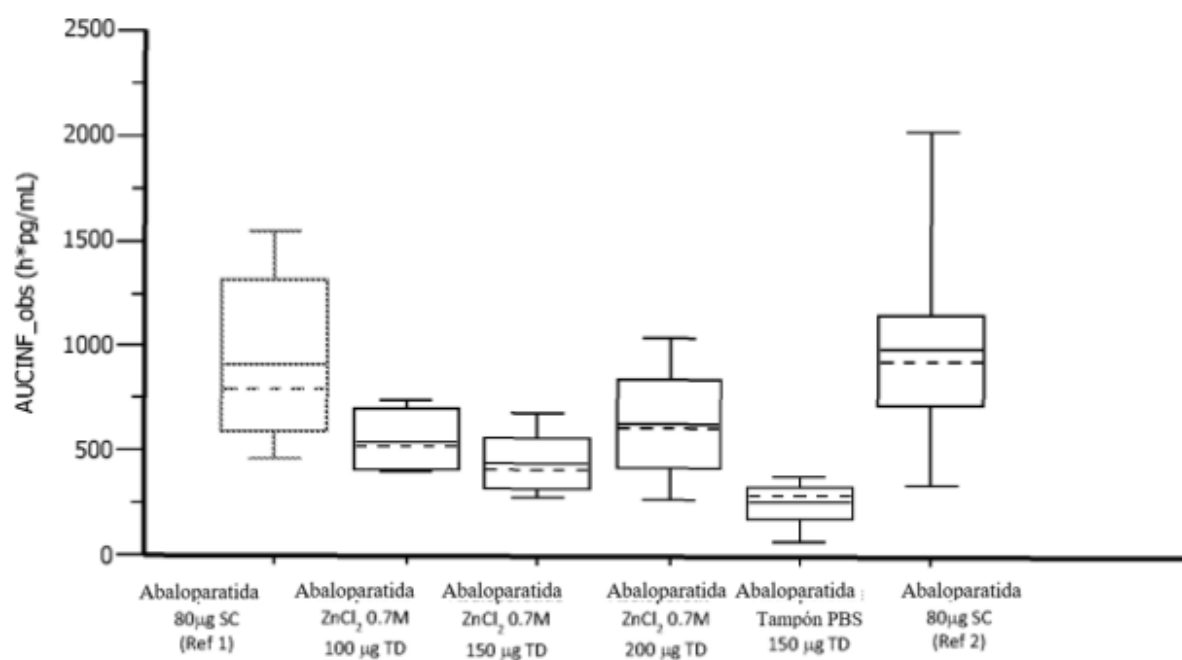
Figura 15

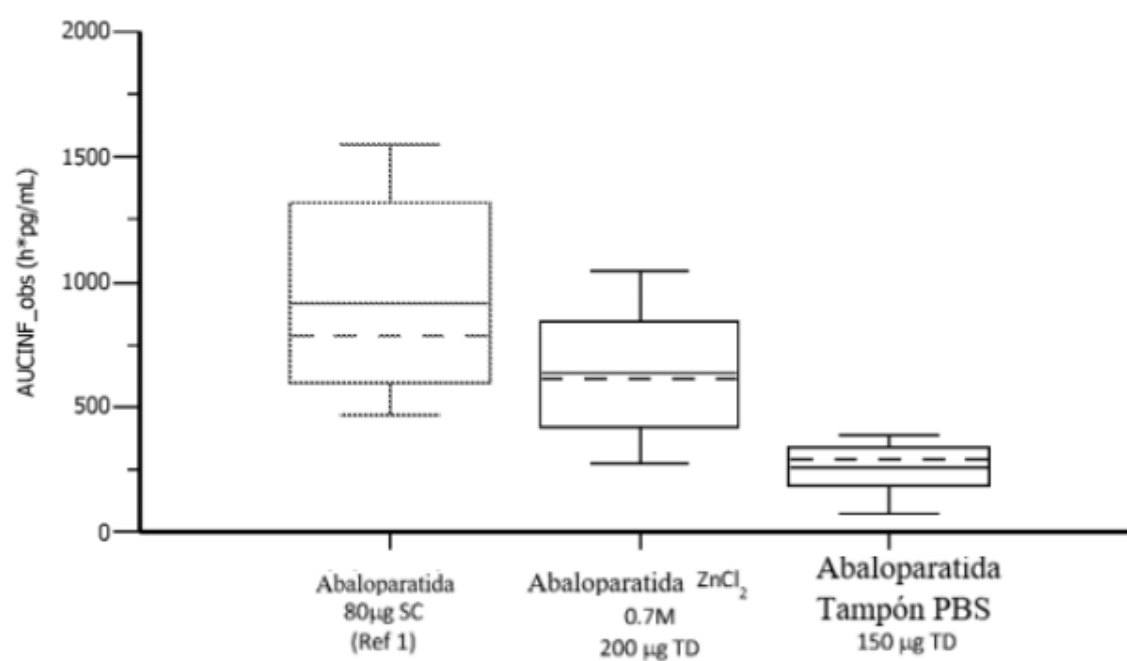
Figura 16

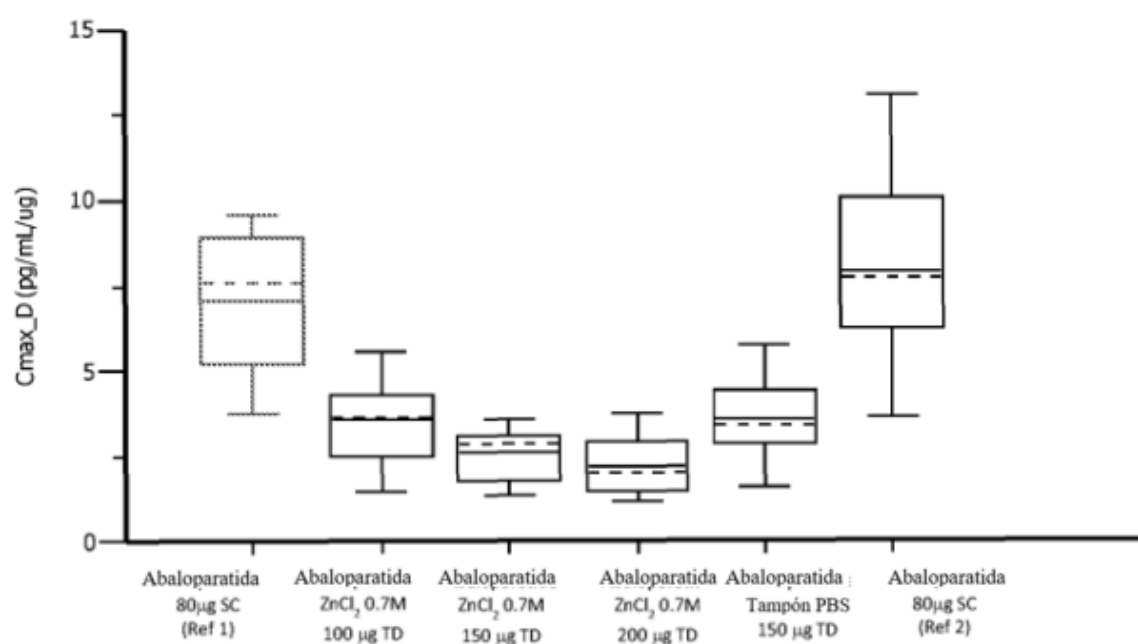
Figura 17

Figura 18

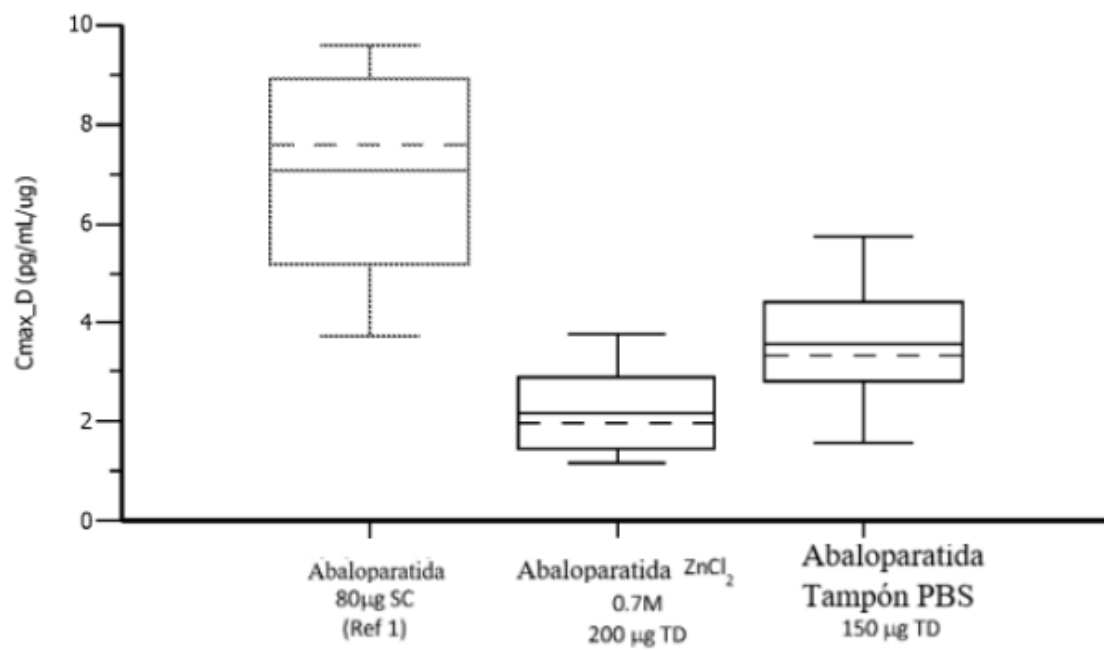


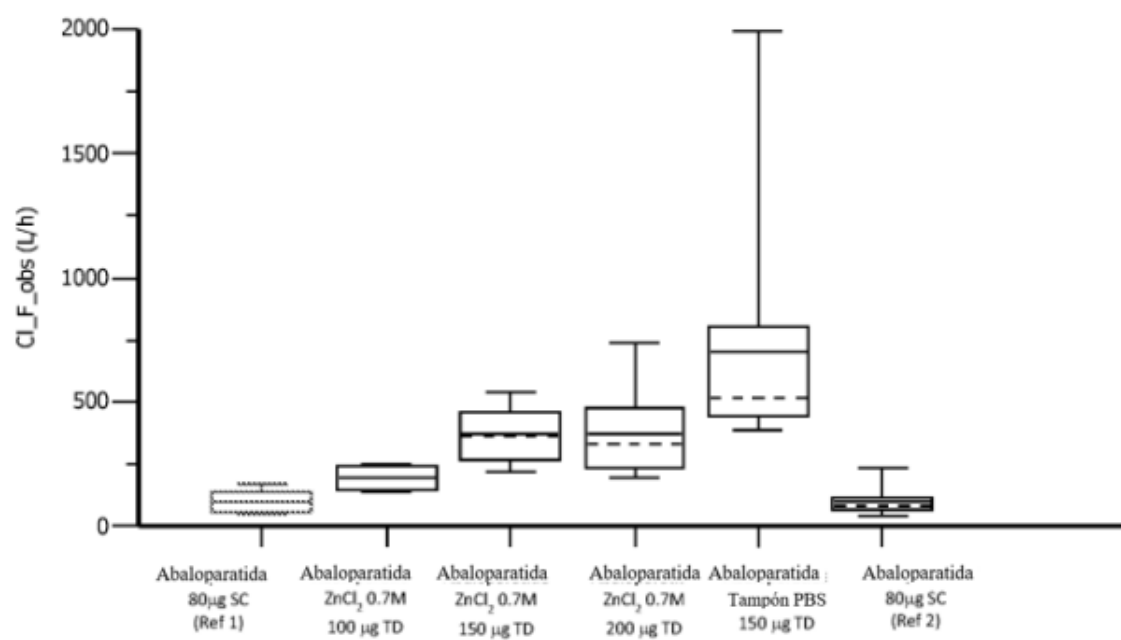
Figura 19

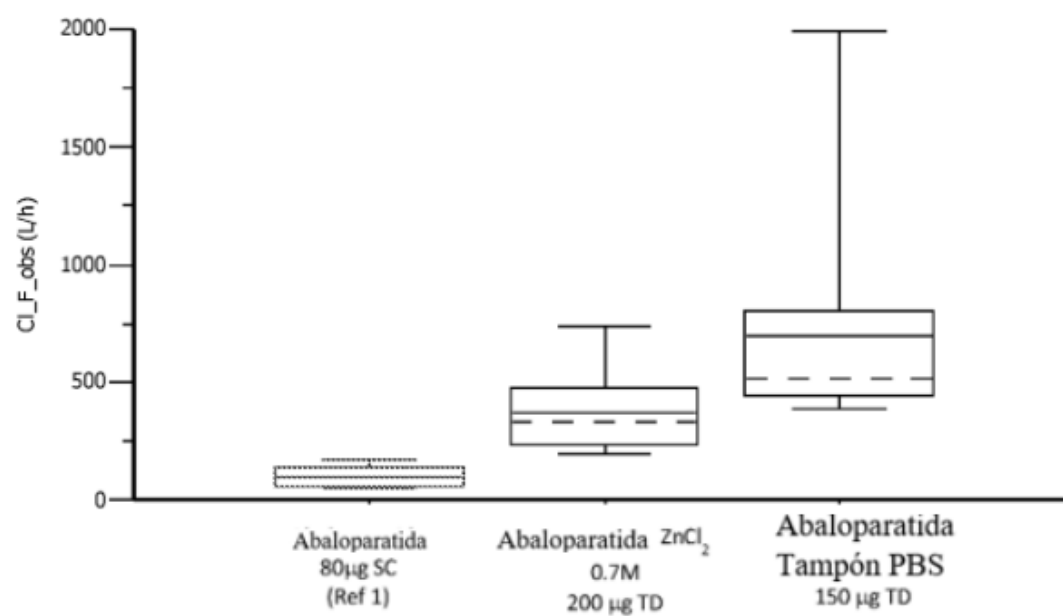
Figura 20

Figura 21

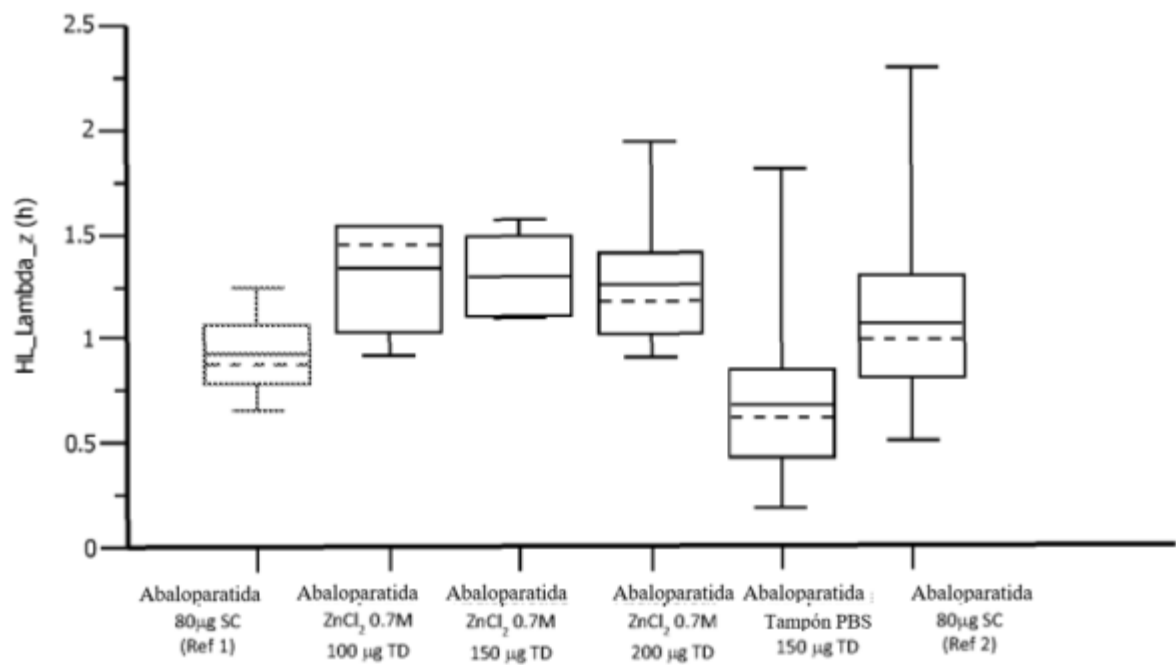


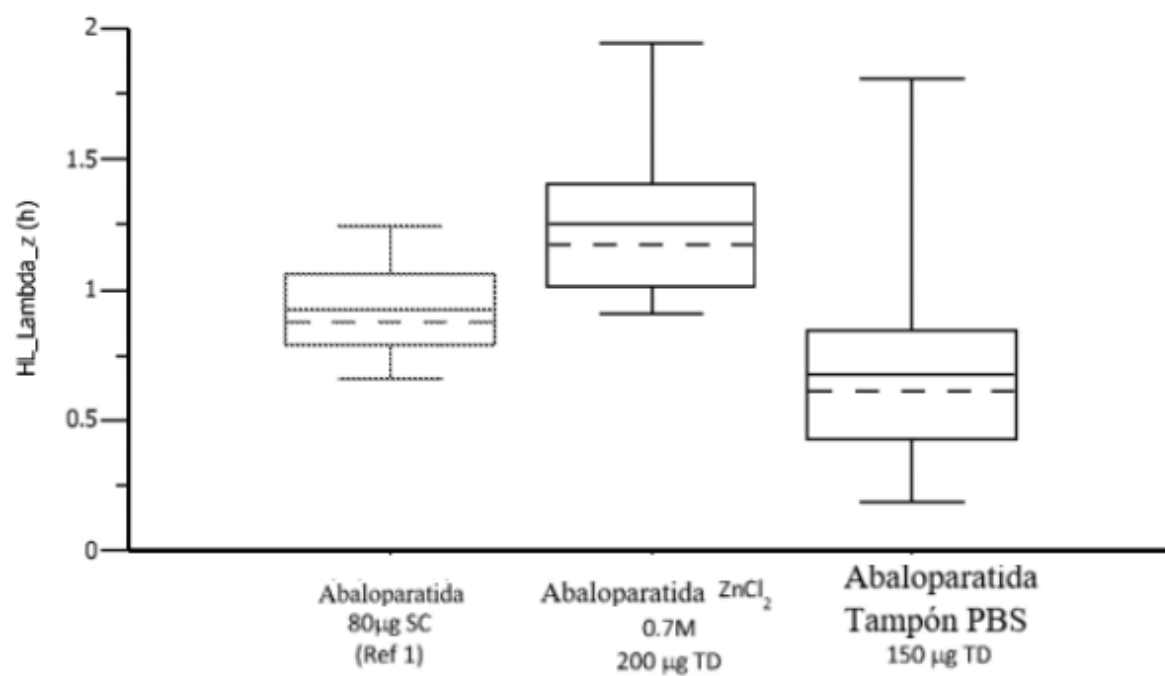
Figura 22

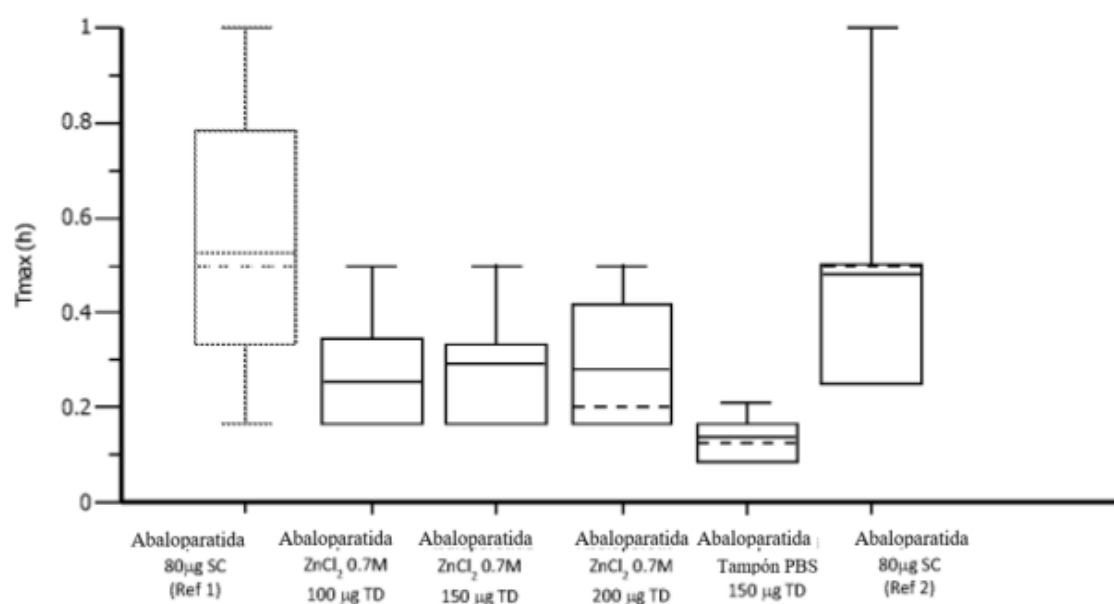
Figura 23

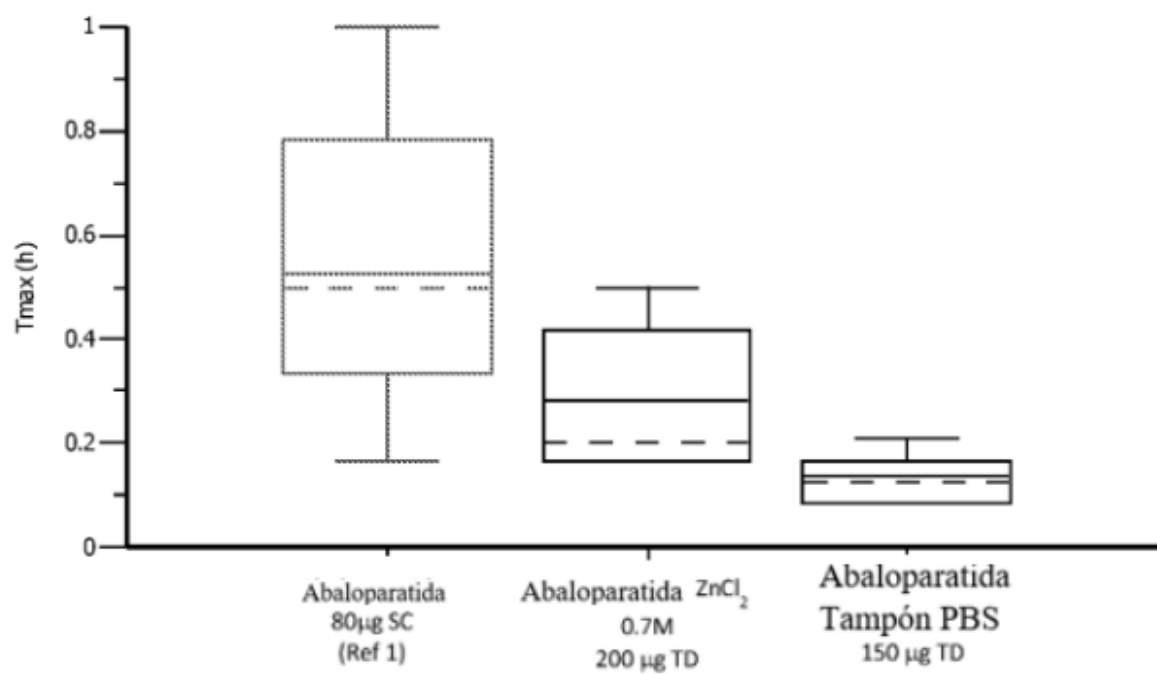
Figura 24

Figura 25

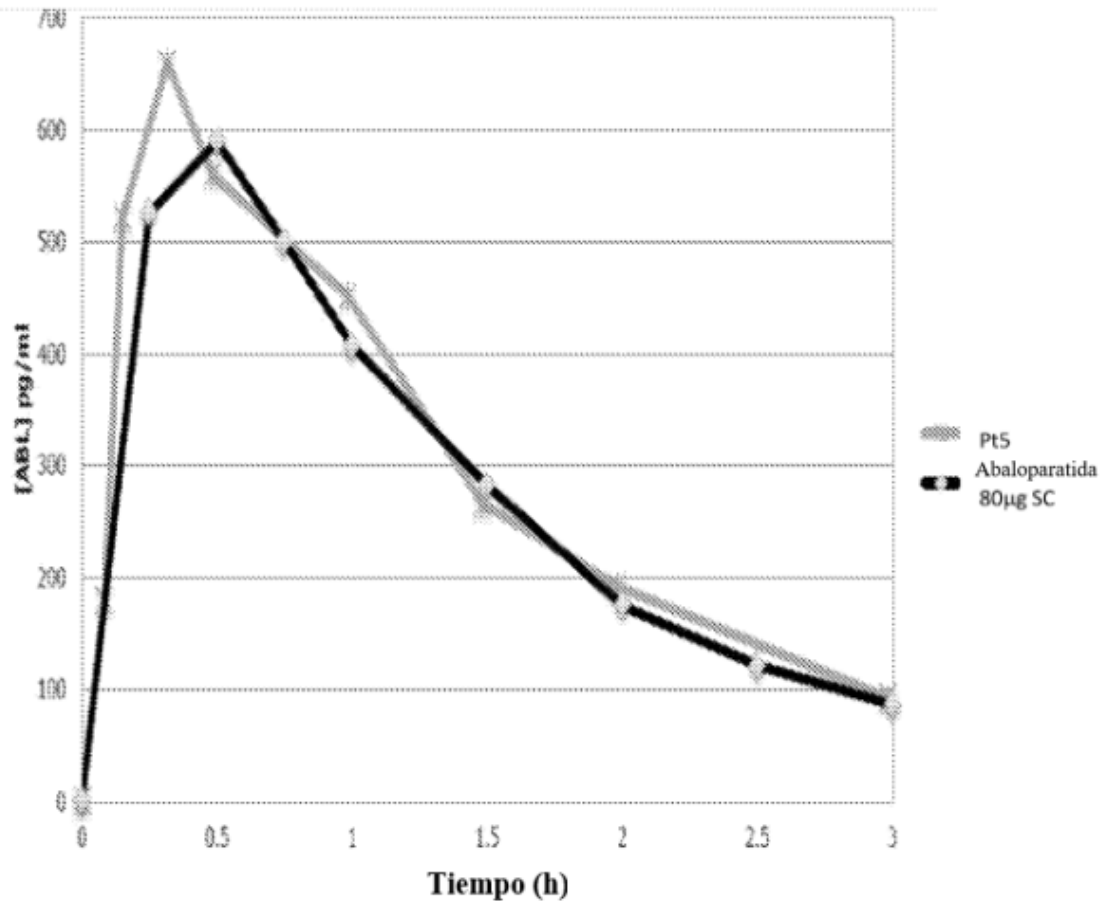


Figura 26

Columna lumbar DMO (población mITT, N = 231)

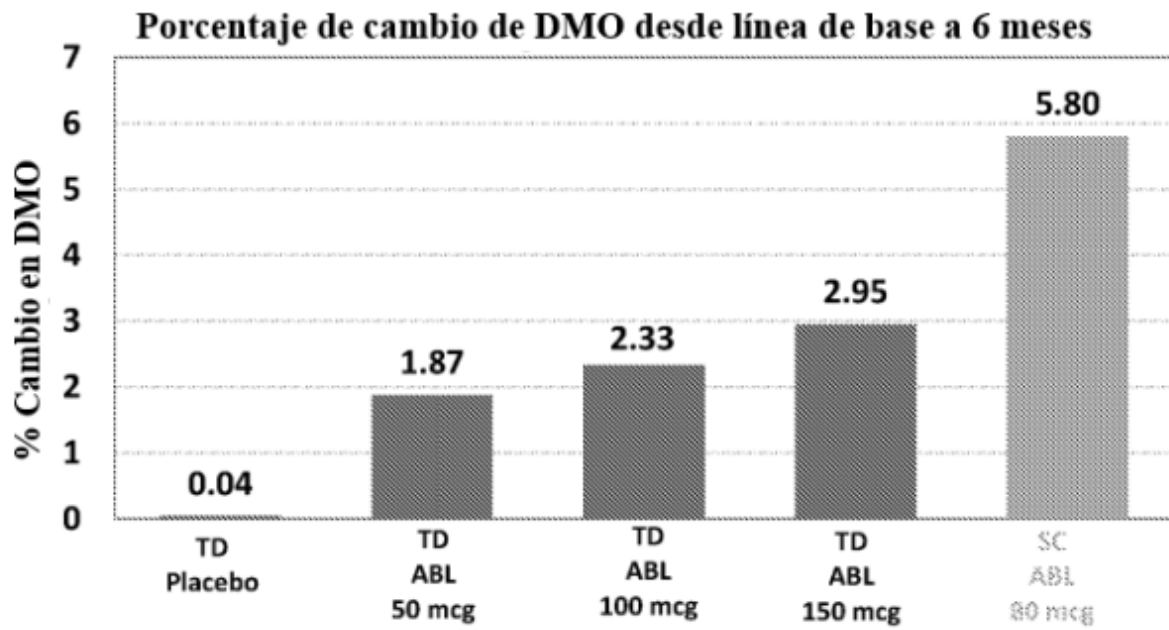


Figura27

DMO total de cadera (población mITT, N = 231)

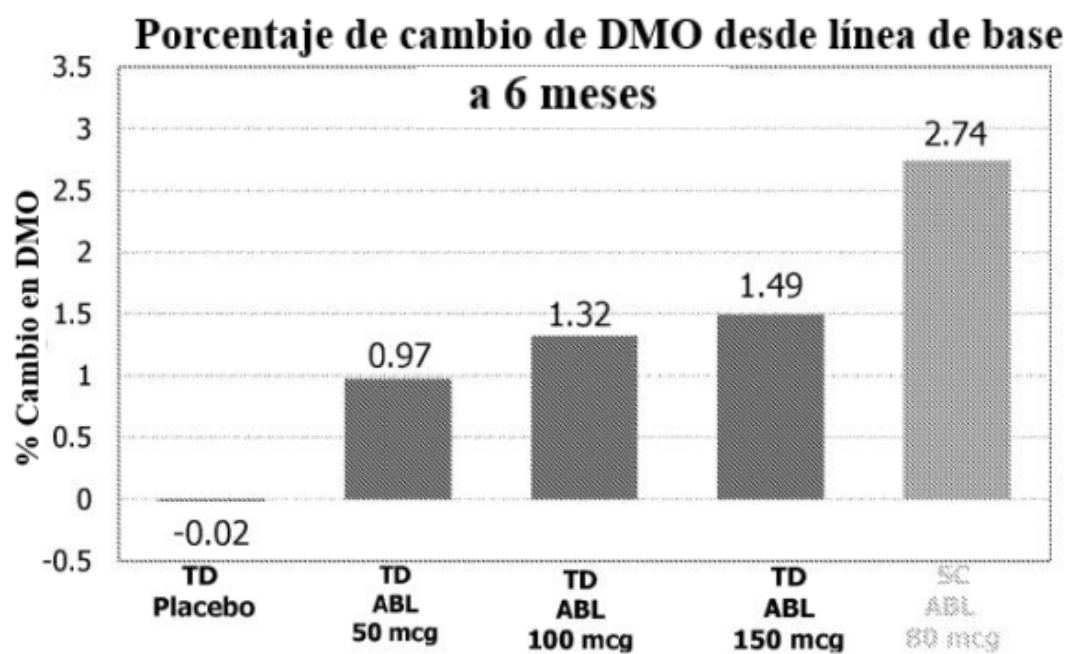


Figura 28

Tolerancia local (población de seguridad, N = 249)

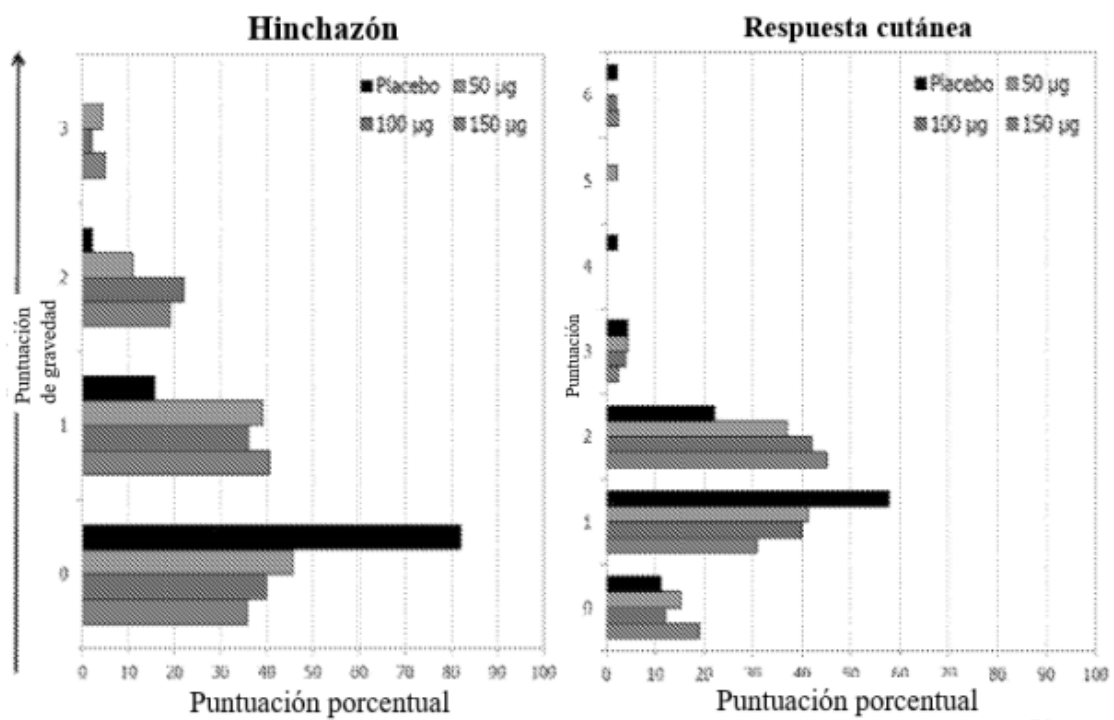


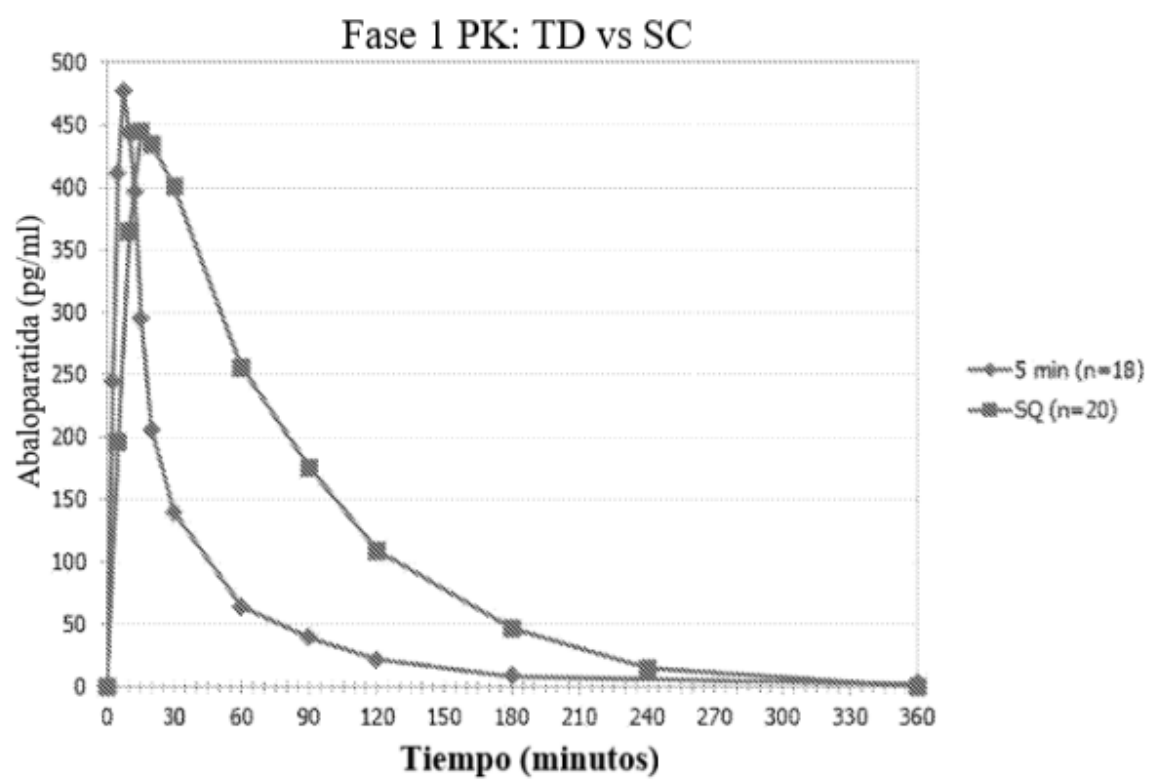
Figura 29

Figura 30A

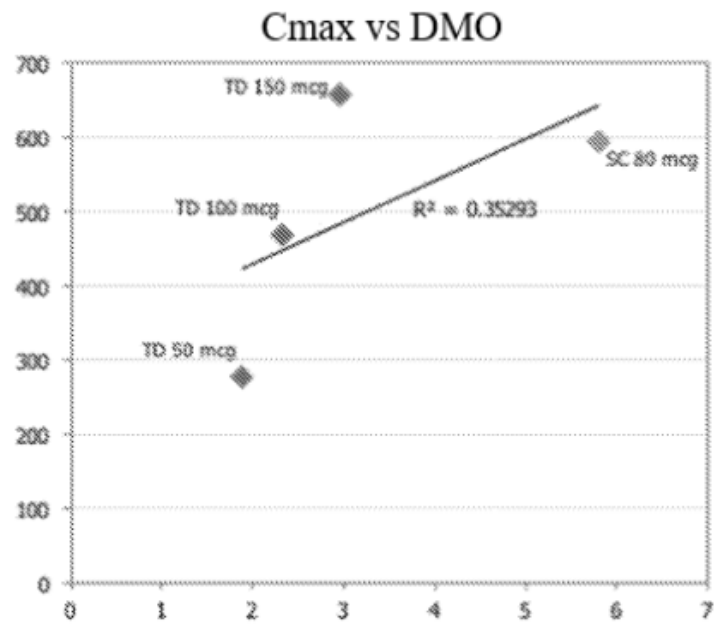


Figura 30B

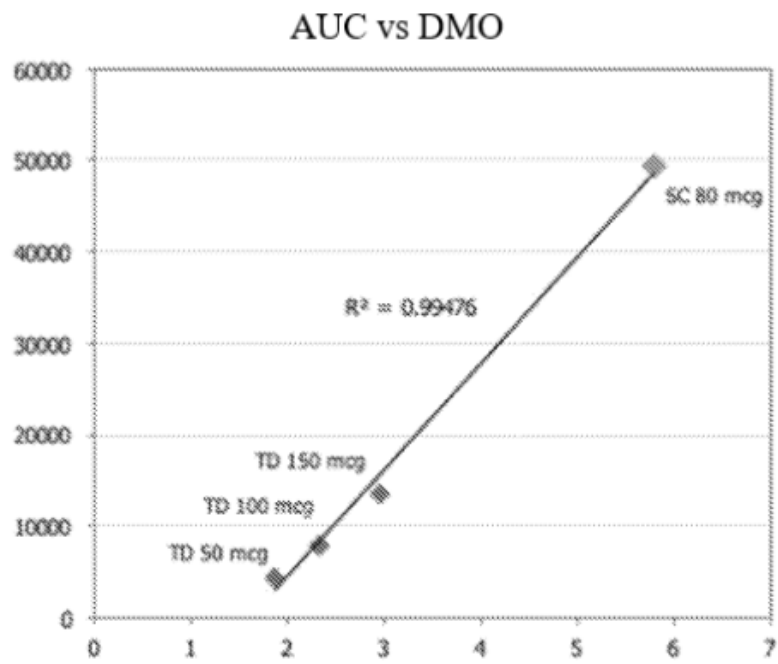


Figura 31

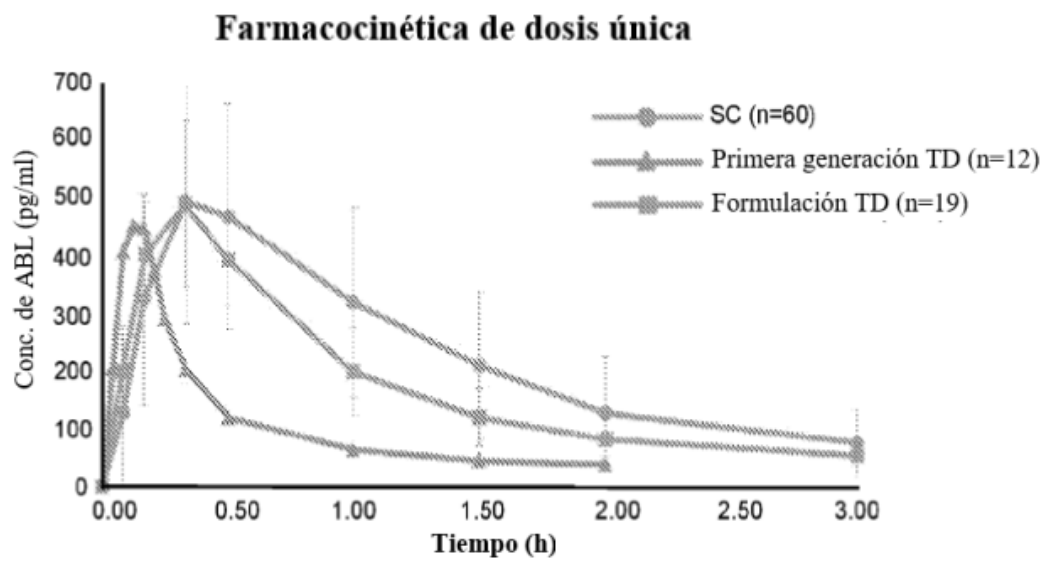


Figura 32

Farmacocinética de dosis única

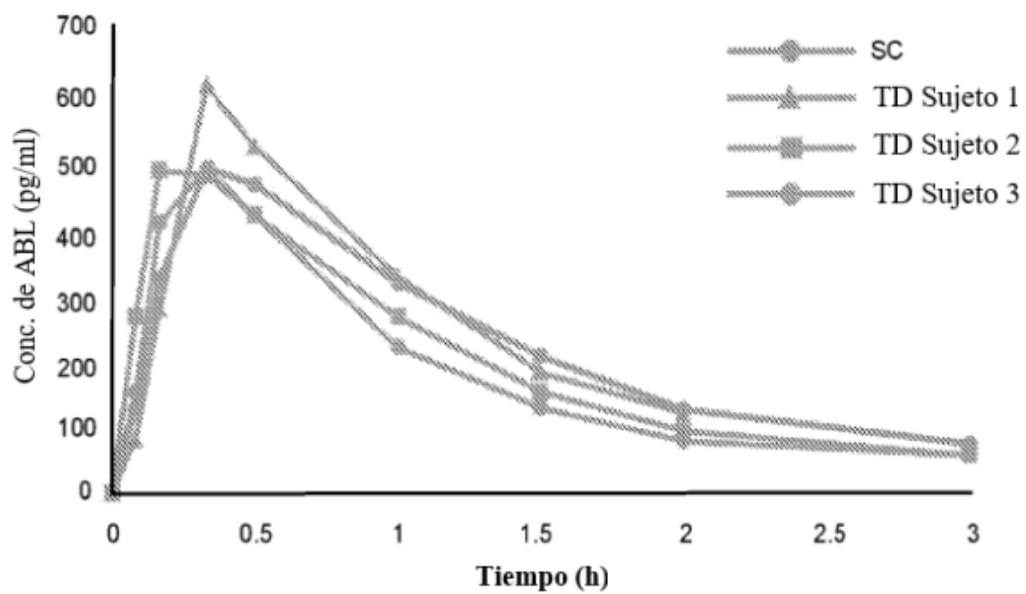


Figura 33

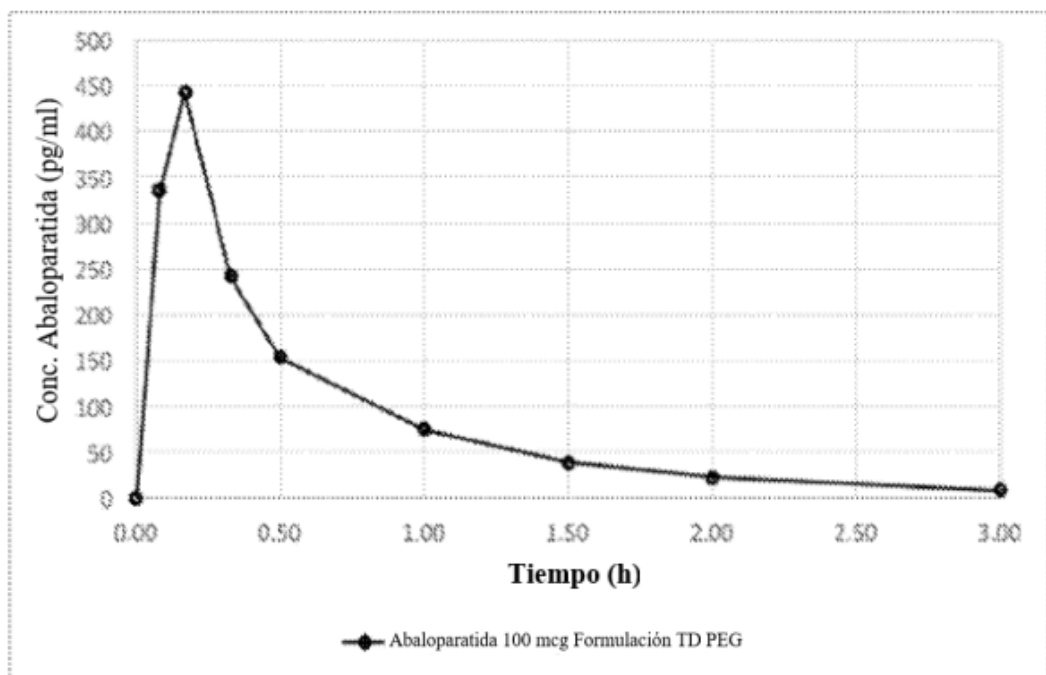


Figura 34

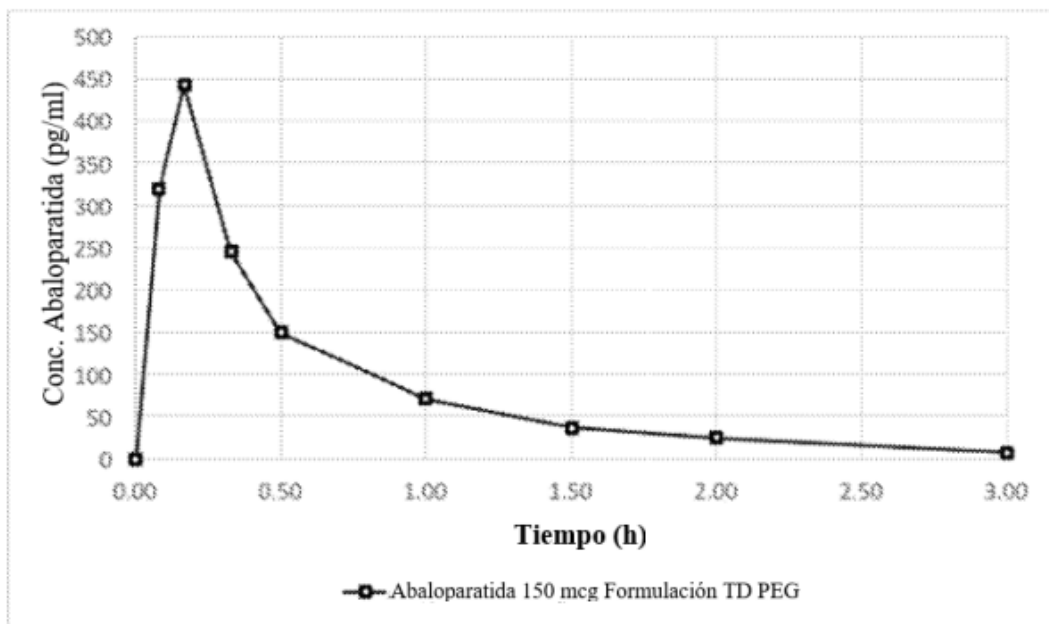


Figura 35

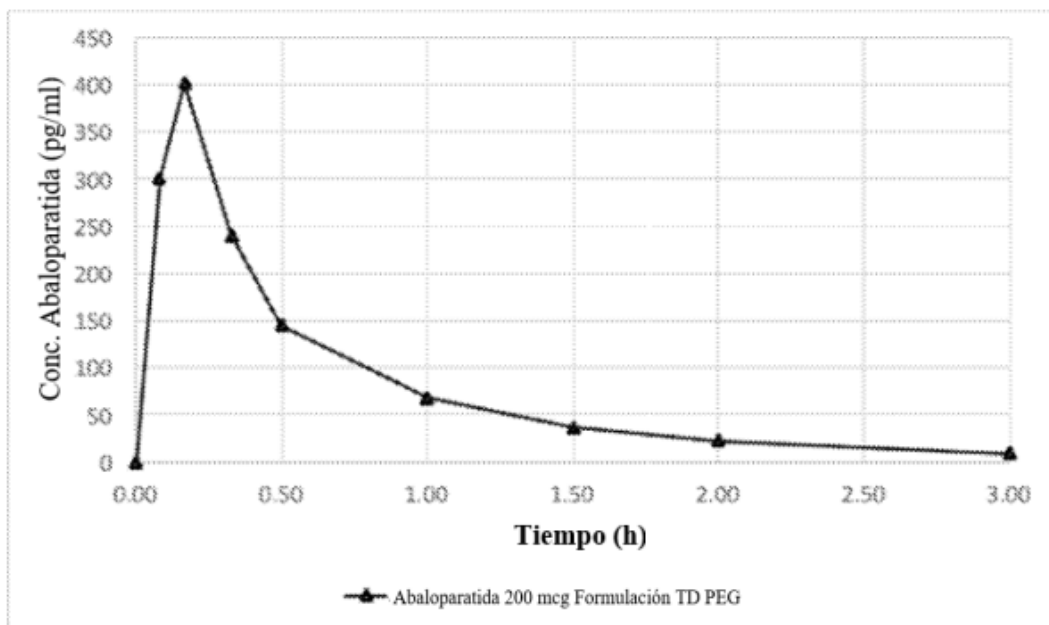


Figura 36

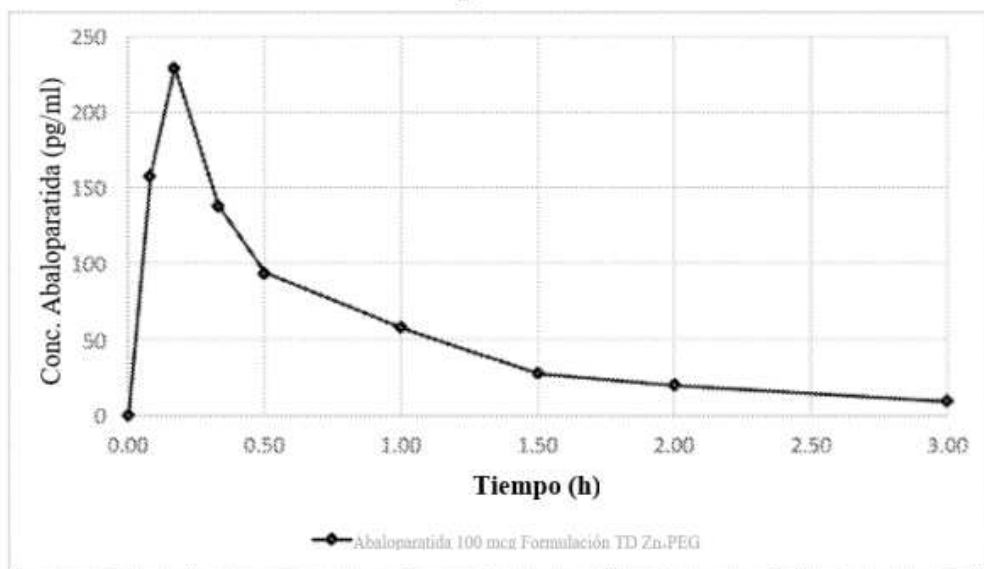


Figura 37

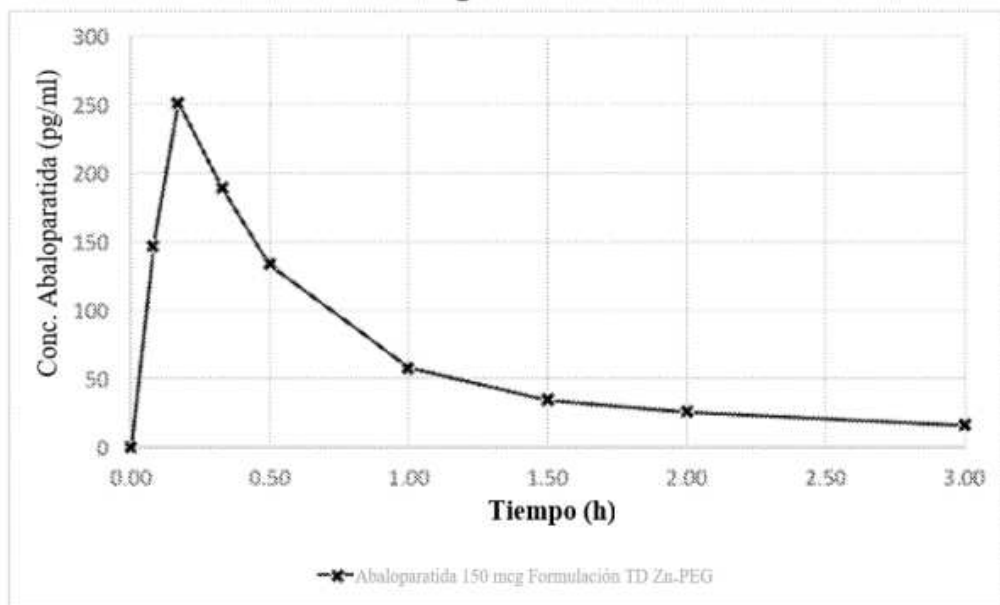


Figura 38

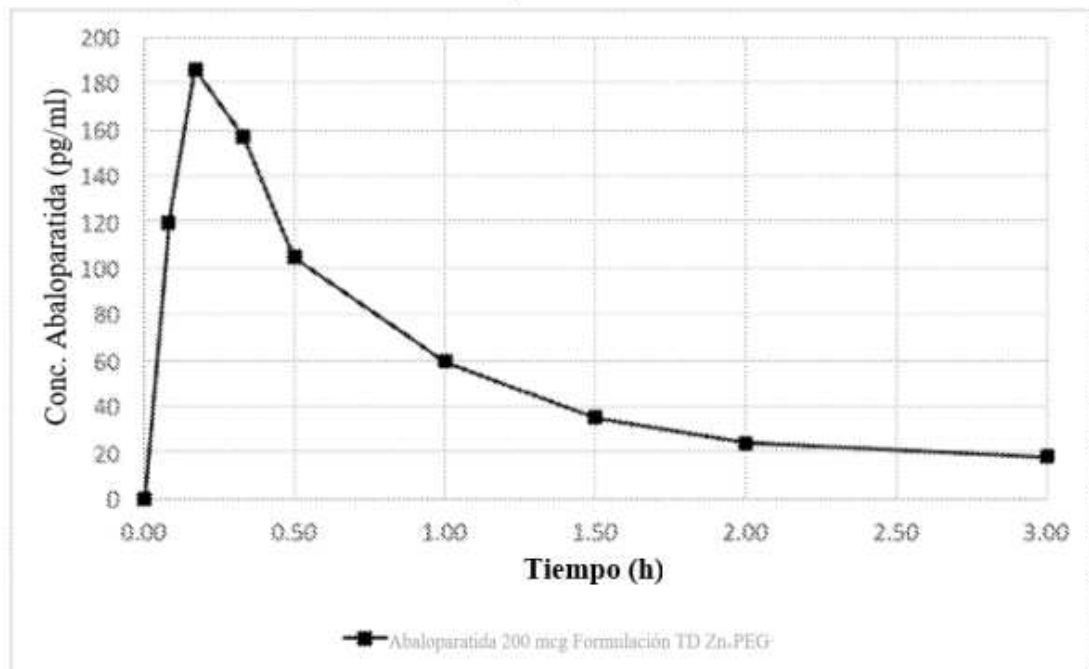


Figura39

Cmax

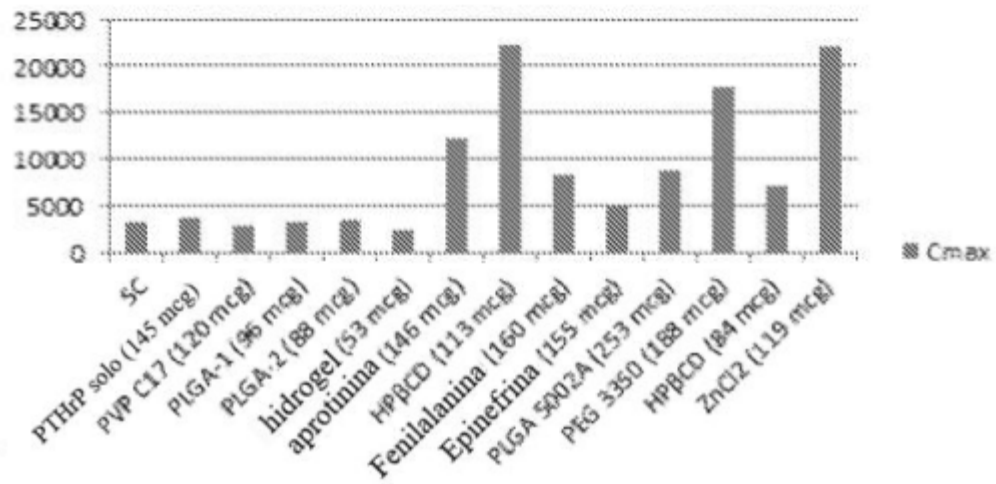


Figura40

AUC

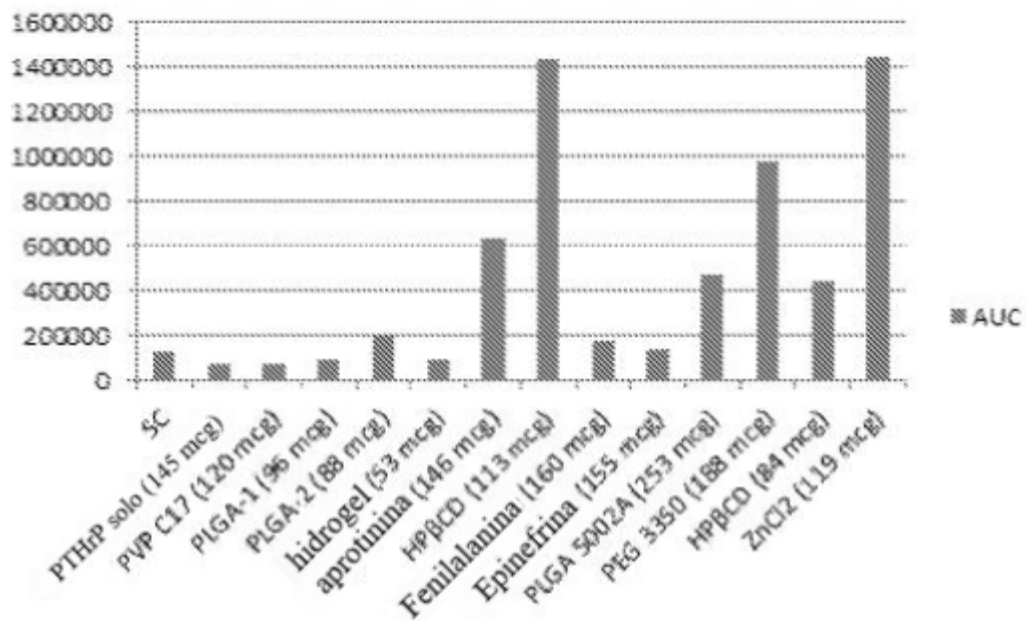


Figura 41

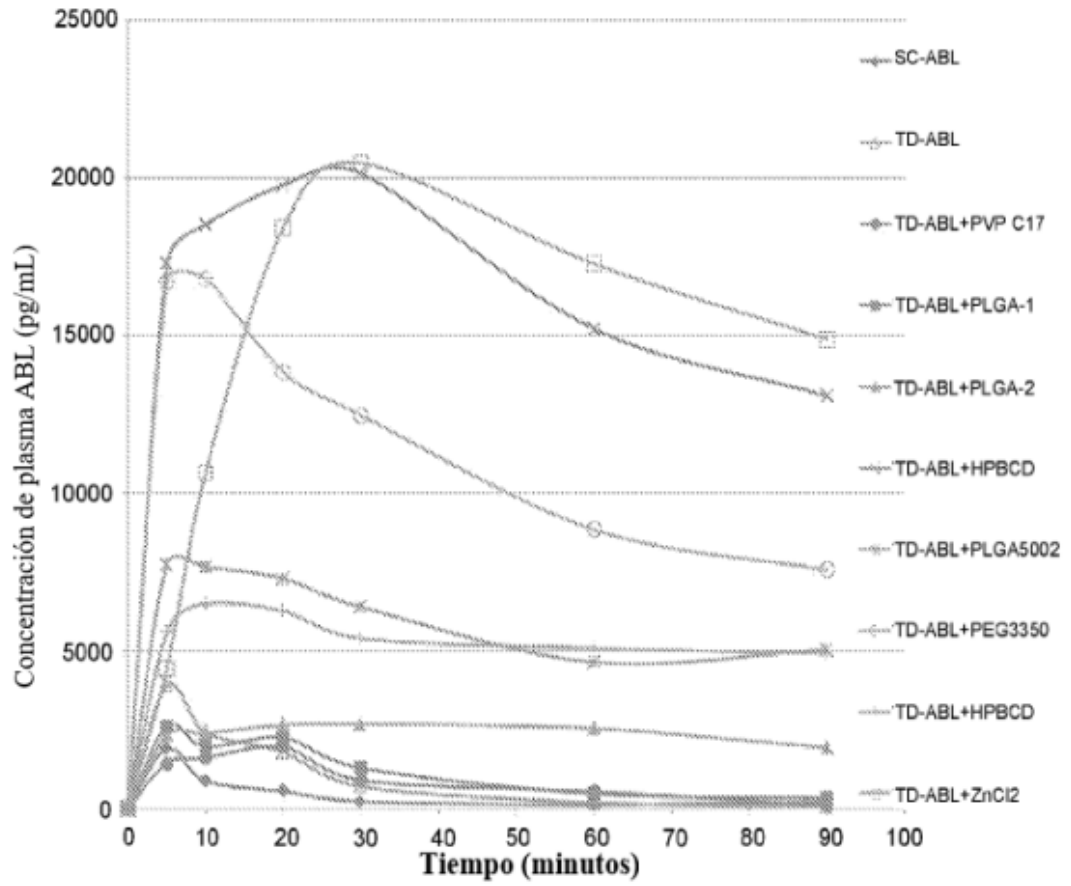


Figure 42

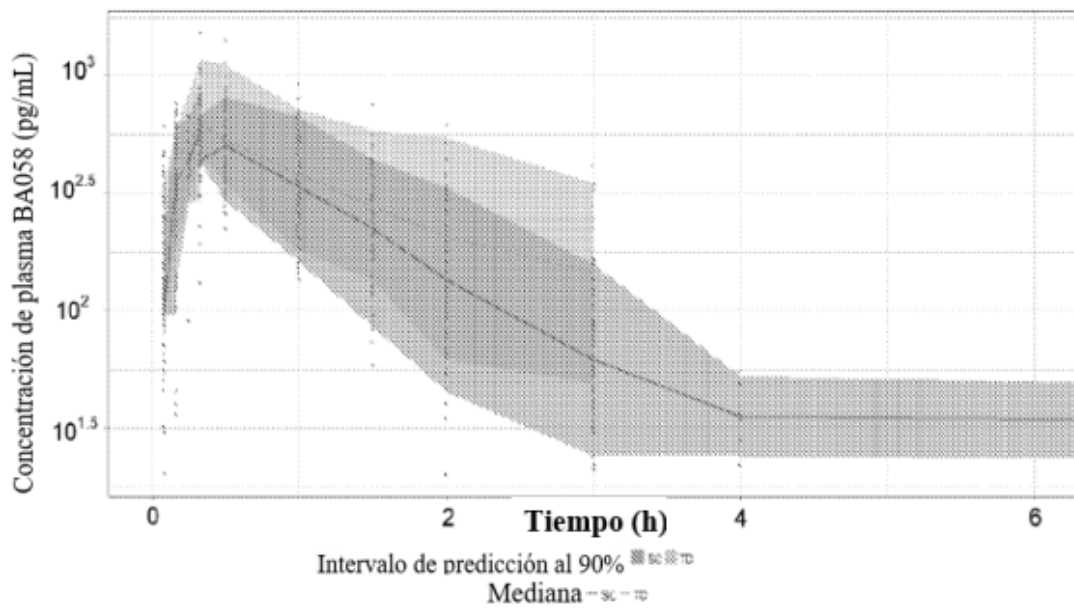


Figura 43

