

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 004**

51 Int. Cl.:

A61K 38/29 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2010** **PCT/JP2010/069742**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2011** **WO2011062073**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2010** **E 10831468 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016** **EP 2502632**

54 Título: **Agente profiláctico y/o agente terapéutico y/o agente supresor de exacerbación para osteorritis de rodilla humana**

30 Prioridad:

18.11.2009 US 262214 P

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

09.06.2017

73 Titular/es:

ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION (100.0%)
1-105 Kanda Jinbocho Chiyoda-ku
Tokyo 101-8101, JP

72 Inventor/es:

ISHIZUYA TOSHINORI y
KURODA TATSUHIKO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 616 004 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

Agente profiláctico y/o agente terapéutico y/o agente supresor de exacerbación para osteoartritis de rodilla humana

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una hormona paratiroidea (PTH) o un derivado de PTH seleccionado del grupo que consiste en PTH (1-34) humana y una sal de acetato de PTH (1-34) humana para uso en la prevención y/o tratamiento y/o la limitación de la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla en seres humanos.

Antecedentes de la invención

10 La osteoartritis de la rodilla es un trastorno crónico, degenerativo y proliferativo del cartílago articular, menisco, ligamentos y otros tejidos que constituyen la articulación. El dolor en las articulaciones debido a la osteoartritis de la rodilla y el deterioro de la marcha debido a la progresiva deformación de la articulación reducen marcadamente las actividades de la vida diaria (ADL) y la calidad de vida (QOL) (documento no de patente 1). Estimaciones del número de pacientes con osteoartritis de la rodilla en Japón en 2009 están en el intervalo de siete a 10 millones. Cuando se incluyen los casos que son asintomáticos pero en los que se detectan cambios característicos de la osteoartritis de la rodilla radiográficamente, el número llega a 30 millones. El establecimiento de métodos para prevenir la aparición de los síntomas y para tratar la osteoartritis de la rodilla es un tema sociológico importante.

15 El tratamiento de la osteoartritis de la rodilla comprende tratamientos conservadores y remedios quirúrgicos, pero no existen actualmente tratamientos para limitar la progresión de la enfermedad. Las terapias conservadoras se centran en tratamientos sintomáticos para el dolor, inflamación y similares. Osteotomía tibial alta, reemplazo artificial de la articulación y otros remedios quirúrgicos se aplican en casos resistentes a tratamientos conservadores, pero se ha informado de la pérdida de sangre, infección, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, abrasión y distensión de la articulación artificial, y muchas otras complicaciones y problemas. El estado actual del tratamiento de la osteoartritis de la rodilla no se considera como que sea satisfactorio (documento no de patente 1).

20 Se ha realizado en todo el mundo la investigación de descubrimiento de fármacos para un agente terapéutico que se pueda esperar limite la progresión de la enfermedad. Varias sustancias candidato que se encontró tenían efectos medicinales en modelos animales de osteoartritis de la rodilla actualmente se han evaluado clínicamente, pero la mayoría de estos ensayos terminó en fracaso. Por ejemplo, se encontró que el risedronato tiene el efecto de limitar la degeneración del cartílago en un modelo de inicio espontáneo en el conejillo de Indias (documento no de patente 2, documento no de patente 3). Sin embargo, sus efectos medicinales no se encontraron en los ensayos clínicos en pacientes de osteoartritis de la rodilla (documento no de patente 4).

30 Se ha encontrado histopatológicamente que una combinación de los fármacos condroitina y glucosamina limita la degeneración del cartílago en un modelo de rata de transección del ligamento cruzado anterior (documento no de patente 5). Sin embargo, pruebas clínicas en pacientes de osteoartritis de la rodilla no pudieron demostrar actividad para el alivio del dolor (documento no de patente 6), actividad para la limitación de la pérdida de anchura del espacio articular (JSW) ni actividad para limitar la progresión de la enfermedad (documento no de patente 7), ni actividad para mejorar la distancia andada y la función de WOMAC (una escala de evaluación de QOL específica para la osteoartritis) (documento no de patente 8).

40 Se encontró que la doxiciclina tenía un efecto de prevención de la progresión de la enfermedad en un modelo de la transección del ligamento cruzado anterior en el perro (documento no de patente 9). Se esperaba un efecto de mejora de la osteoartritis de inicio temprano, pero las pruebas clínicas en pacientes de osteoartritis de la rodilla con problemas leves de la rodilla correspondientes al inicio temprano no pudieron demostrar efectos de reducción de la pérdida de JSW o de reducción del dolor (documento no de patente 10).

45 Se ha divulgado que el hialuronato tiene actividad para limitar la progresión de la enfermedad en un modelo de transección del ligamento cruzado anterior en el conejo (documento no de patente 11) y para acelerar la curación del daño del menisco en un modelo en el conejo (documento no de patente 12). En investigaciones donde se han usado células de cartílago obtenidas de pacientes de osteoartritis de la rodilla, el hialuronato demostró actividad para limitar la producción de los enzimas que degradan la matriz del cartílago (documento no de patente 13) y actividad para limitar la apoptosis de las células del cartílago (documento no de patente 14). Sin embargo, según el meta análisis de los ensayos clínicos en pacientes de osteoartritis de la rodilla, la eficacia del hialuronato como un medicamento para limitar la progresión de la enfermedad está en duda (documento no de patente 15, documento no de patente 16).

50 Se ha divulgado que el estrógeno tiene actividad para mejorar la degeneración del cartílago en ratones sometidos a orquiectomía (documento no de patente 17), en ratas sometidas a ovariectomía (documento no de patente 18) y en monos sometidos a ovariectomía (documento no de patente 19), pero según una revisión sistemática de los resultados clínicos, no se ha encontrado que la terapia con estrógenos tenga efectos claros sino que más bien se ha divulgado que actualmente aumenta el riesgo de osteoartritis de la cadera (documento no de patente 20).

55 Se ha sugerido el uso de análogos péptidos de la hormona paratiroidea para el tratamiento de un trastorno de déficit óseo incluyendo la osteoporosis (documento de patente 6). El documento de patente 7 divulga un método para

aumentar la densidad mineral ósea, que comprende administrar a un mamífero una cantidad eficaz de un inhibidor de decatepsina K y un tipo de hormona paratiroidea. Además, se ha divulgado que la hormona paratiroidea 1-34 inhibe la diferenciación terminal de los condrocitos articulares humanos y la progresión de la osteoartritis en las ratas (documento no de patente 46).

- 5 Los efectos medicinales demostrados por los compuestos probados para la osteoartritis de la rodilla así a menudo difieren entre los modelos animales y estudios clínicos. De hecho, han surgido dudas sobre la validez de los modelos animales como un medio de investigación sobre la osteoartritis (documento no de patente 21) y también se ha señalado la necesidad de establecer un modelo animal de estándar de oro que sea predictivo de los efectos clínicos (documento no de patente 22). Por lo tanto, no se puede predecir eficacia en los seres humanos a partir de los resultados de las pruebas en modelos animales existentes, y por lo tanto las pruebas en seres humanos son actualmente el único medio de evaluación en el descubrimiento y la identificación de agentes para prevenir, y/o tratar y/o limitar la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla en los seres humanos.

[Documentos de la técnica anterior]

[Documentos de patente]

- 15 [Documento de patente 1] Documento de patente japonesa N° 3901761
[Documento de patente 2] Publicación de solicitud de patente japonesa N° 7-238033
[Documento de patente 3] Publicación de solicitud de patente japonesa N° 2006-137768
[Documento de patente 4] Publicación de solicitud de patente japonesa N° 64-16799
[Documento de patente 5] Documento de patente internacional WO 02/002136
20 [Documento de patente 6] Documento de patente de Estados Unidos US2009/0010940 A1
[Documento de patente 7] Documento de patente de Estados Unidos US2007/0238769 A1
[Documentos no de patente]

[Documento no de patente 1] Hayami, Tadashi. "Osteoarthritis of the knee joint as a cause of musculoskeletal ambulation disability symptom complex (MADS)" Clinical Calcium 18: 32-38, 2008.

- 25 [Documento no de patente 2] Mayer, J et al. "Risedronate but not alendronate slows disease progression in the guinea pig model of primary osteoarthritis (abstract)" J Bone Miner Res 16, Suppl 1: SA472, 2001.

[Documento no de patente 3] Spector, TD et al. "Potential therapeutic agents for disease modification in osteoarthritis" Aging Clin Exp Res 15: 413-418, 2003.

- 30 [Documento no de patente 4] Bingham, CO et al. "Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degeneration but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee" Arthritis Rheum 54: 3494-3507, 2006.

[Documento no de patente 5] Silva, FS et al. "Combined glucosamine and chondroitin sulfate provides functional and structural benefit in the anterior cruciate ligament transaction model" Clin Rheumatol 28:109-117, 2009.

- 35 [Documento no de patente 6] Clegg, DO et al. "Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis" N Engl J Med 354:795-808, 2006.

[Documento no de patente 7] Sawitzke, AD et al. "The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis." Arthritis Rheum 58: 3183-3191, 2008.

[Documento no de patente 8] Messier, SP et al. "Glucosamine/chondroitin sulfate combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study" Osteoarthritis and Cartilage 15: 1256-1266, 2007.

- 40 [Documento no de patente 9] Lucino, PY et al. "Reduction of the severity of canine osteoarthritis by prophylactic treatment with oral doxycycline" Arthritis Rheum 35: 1150-1159, 1992.

[Documento no de patente 10] Brandt, KD et al. "Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: Result of randomized, placebo-controlled, double-blind trial" Arthritis Rheum 52: 2015-2025, 2005.

- 45 [Documento no de patente 11] Amiel, D et al. "Long-term effect of sodium hyaluronate (Hyalgan) on osteoarthritis progression in rabbit model" Osteoarthritis and Cartilage 11: 636-643, 2003.

[Documento no de patente 12] Ishima, M et al. "Effects of hyaluronan on the healing of rabbit meniscus injured in the peripheral region" J Orthop Sci 5: 579-584, 2000.

- [Documento no de patente 13] Tanaka, M et al. "Suppressive effects of hyaruronan on MMP-1 and RANTES production from chondrocytes" *Rheumatol Int* 26: 185-190, 2006.
- [Documento no de patente 14] Lisignoli, G et al. "Anti-Fas-induced apoptosis in chondrocytes reduced by hyaluronan" *Arthritis Rheum* 44: 1800-1807, 2001.
- 5 [Documento no de patente 15] Lo, GH et al. "Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: meta-analysis" *JAMA* 290: 3115-3121, 2003.
- [Documento no de patente 16] Arrich, J et al. "Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis" *Can Med Assoc J* 172: 1039-1043, 2005.
- 10 [Documento no de patente 17] Silberberg, M et al. "Effect of castration and intermittent administration of estrogen on knee joint and femoral shafts of mice" *Pathol Microbiol (Basel)* 33: 274-286, 1969.
- [Documento no de patente 18] Oestergaard, S et al. "Effects of ovariectomy and estrogen therapy on type II collagen degradation and structural integrity of articular cartilage in rats" *Arthritis Rheum* 54: 2441-2451, 2006.
- [Documento no de patente 19] Ham, KD et al. "Effects of long-term estrogen replacement therapy on osteoarthritis severity in cynomolgus monkeys" *Arthritis Rheum* 46: 1956-1964, 2002.
- 15 [Documento no de patente 20] de Klerk, BM et al. "Limited evidence for a protective effect of unopposed oestrogen therapy for osteoarthritis of the hip: a systematic review" *Rheumatology* 48: 104-112, 2009.
- [Documento no de patente 21] Sasho, Takahisa et al. "Aging and exercise equipment: Basic strategies and goals for osteoarthritis" *Journal of the Japan Medical Association* 132: 974-976, 2004.
- 20 [Documento no de patente 22] Ameye, LG et al. "Animal models of osteoarthritis: lessons learned while seeking the Holy Grail" *Curr Opin Rheumatol* 18: 537-547, 2006.
- [Documento no de patente 23] Neer, RM et al. "Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in post-menopausal women with osteoporosis" *New Engl J Med* 344: 1434-1441, 2001.
- [Documento no de patente 24] Sondergaard, BC et al. "PTH has direct anabolic effects on osteoarthritic articular cartilage in vitro and in vivo: is PTH a new treatment for osteoarthritis?" *J Bone Miner Res* 23: S412, 2008.
- 25 [Documento no de patente 25] Livne, E et al. "Articular chondrocytes lose their proliferative activity with aging yet can be restimulated by PTH-(1-84), PGE1, and dexamethasone" *J Bone Miner Res* 4: 539-548, 1989.
- [Documento no de patente 26] Koike, T et al. "Potent mitogenic effects of parathyroid hormone (PTH) on embryonic chick and rabbit chondrocytes" *J Clin Invest* 85: 626-632, 1990.
- 30 [Documento no de patente 27] Livne, E et al. "In vitro effect of hormone and growth factors on the incorporation of [3H] leucine, [35S] sulfate, and [3H] proline by chondrocytes of aging mice" *Mech Aging Dev* 72: 213-229, 1993.
- [Documento no de patente 28] Kitamura H et al. "Establishment of a bipotent cell line CL-1 which differentiates into chondrocytes and adipocytes from adult mouse" *Osteoarthritis and Cartilage* 12: 25-37, 2004.
- [Documento no de patente 29] Ishizuya, Toshinori et al. "Activity of parathyroid hormone on bone tissue in in vitro tests" *Journal of Japanese Society of Bone Morphometry (Nichi Hokkei Zasshi)* 5: 1-5, 1995.
- 35 [Documento no de patente 30] Yamamoto, Michiko. "Physiological activity of parathyroid hormone-related peptide" *Japanese Journal of Clinical Medicine* 63 (Clinical Molecular Endocrinology 3): 377-381, 2005.
- [Documento no de patente 31] Kohno, H et al. "Synovial fluids from patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis contain high levels of parathyroid hormone-related peptide" *J Bone Miner Res* 12: 847-854, 1997.
- 40 [Documento no de patente 32] Terkeltaub, R et al. "Parathyroid hormone-related protein is abundant in osteoarthritic cartilage, and the parathyroid hormone-related protein 1-173 isoform is selectively induced by transforming growth factor beta in articular chondrocytes and suppresses generation of extracellular inorganic pyrophosphate" *Arthritis Rheum* 41: 2152-2164, 1998.
- [Documento no de patente 33] Nakase, T et al. "Localization of bone morphogenetic protein-2 in human osteoarthritic cartilage and osteophytes" *Osteoarthritis and Cartilage* 11: 278-284, 2003.
- 45 [Documento no de patente 34] Scharstuhl, A et al. "Reduction of osteophyte formation and synovial thickening by adenoviral overexpression of transforming growth factor β /bone morphogenetic protein inhibitors during experimental osteoarthritis" *Arthritis Rheum* 48: 3442-3451, 2003.

[Documento no de patente 35] Davidson, ENB et al. "Resemblance of osteophytes in experimental osteoarthritis to transforming growth factor β -induced osteophytes" *Arthritis Rheum* 56: 4065-4073, 2007.

[Documento no de patente 36] Massicotte, F et al. "Modulation of insulin-like growth factor levels in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts" *Bone* 38: 333-341, 2006.

- 5 [Documento no de patente 37] Uchio, Yuji. "Definition of knee OA" in *Guidebook of Conservative Medical Management of Knee Osteoarthritis* (Iwaya Tsutomu, ed.). Medical Review, Co. Tokyo, 2005. p. 16-26.

[Documento no de patente 38] Brandt, KD et al. "Workshop on etiopathogenesis of osteoarthritis" *J Rheumatol* 13: 1126-1160, 1986.

- 10 [Documento no de patente 39] Keuttner, K et al. "Osteoarthritic disorders" *American Academy of Orthopaedic Surgeons*, Rosement, PA USA, 1995. p. 21-25.

[Documento no de patente 40] Altman, R et al. "Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis" *Arthritis Rheum* 29: 1039-1049, 1986.

- 15 [Documento no de patente 41] "Definition and concept of osteoporosis" in *Guidelines for the Treatment and Prevention of Osteoporosis*, edición de 2006 (editada por el Committee for Creating Guidelines for the Treatment and Prevention of Osteoporosis). Life Sciences Publishing, 2006. p. 2-3.

[Documento no de patente 42] Orimo, Hajime et al. "Diagnostic criteria for primary osteoporosis (1996 revised edition)" *Japan Journal of Bone Metabolism* 14: 219-233, 1997.

[Documento no de patente 43] Takai, M et al. *Peptide Chemistry* 1979: 187-192, 1980.

- 20 [Documento no de patente 44] Marcus, R et al. "Bioassay of parathyroid hormone in vitro with a stable preparation of adenylyl cyclase from rat kidney" *Endocrinology* 85: 801-810, 1969.

[Documento no de patente 45] Kojima, Toshihisa et al. "III. Evaluating joint cartilage degeneration in OA. 3. Clinical pathology of knee osteoarthritis" *The Bone* 23: 51-54, 2009.

[Documento no de patente 46] Je-Ken Chang et al. "Parathyroid hormone 1-34 inhibits terminal differentiation of human articular chondrocytes and osteoarthritis progression in rats" *Arthritis Rheum* 60: 3049-3060, 2009.

25 **Compendio de la invención**

Problema a resolver por la invención

Es un objeto de la invención presente identificar y proporcionar un agente terapéutico que es muy útil para prevenir y/o tratar y/o limitar la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana.

Medios para resolver el problema

- 30 Como resultado de los esfuerzos profundos de investigación de los inventores de la presente invención, se descubrió que los síntomas de la osteoartritis de la rodilla son notablemente limitados cuando se administra la hormona paratiroidea (PTH) o un derivado de PTH a los seres humanos una vez por semana.

- 35 Como compuestos terapéuticos para la osteoporosis, PTH y los derivados de PTH han demostrado que tienen actividad para aumentar la densidad ósea de la columna lumbar y cuello femoral y para limitar las fracturas vertebrales y no vertebrales (documento no de patente 23). Sin embargo, no ha habido informes mostrando que PTH o derivados de PTH tengan el efecto de prevenir, tratar o limitar la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla en los seres humanos. Más específicamente, convencionalmente, se divulgó un ligero efecto terapéutico para PTH usando un modelo de rata de osteoartritis (documento no de patente 24), pero, como se explica en la sección de antecedentes de la técnica, el hecho de que la eficacia en seres humanos no se puede predecir por los resultados de las pruebas en modelos animales también se demostró al mismo tiempo (documentos no de patente 21, 22, et al.). En última instancia, absolutamente no se han divulgado datos que muestren efectos de prevención o limitación de la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana y ciertamente ningún efecto del tratamiento de la enfermedad para PTH o derivados de PTH en ningún documento de la técnica anterior. Sugerencias de la invención presente, por tanto, también están ausentes en la técnica anterior.

- 45 Se ha divulgado la actividad de PTH y derivados de PTH en células y tejidos cultivados de cartílago (documentos no de patente 25 a 28), pero ninguno de los casos fue más allá de observaciones sobre los efectos en células cultivadas. Además del hecho de que estos resultados no se consideraran como calificativos de una descripción de los efectos en el cuerpo humano, es bien sabido que la acción de PTH y derivados de PTH en células y tejidos cultivados de cartílago se ve afectada considerablemente por la especie animal que es la fuente de las células o tejidos, la célula tipo, la densidad celular, la etapa de diferenciación de las células y el tiempo de estímulo (documento no de patente 29), tal que incluso las conclusiones y predicciones obtenidas de los resultados reales en
- 50

estos documentos son diferentes. Por consiguiente, en el mejor de los casos, las observaciones de los experimentos de cultivo obviamente no pueden proporcionar un atajo para las predicciones de eficacia en el cuerpo humano.

El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) ha sido descrito como un agente terapéutico para la osteoartritis y trastornos inflamatorios artríticos en el documento de patente 1, pero, para empezar, PTHrP no es solamente una sustancia que tiene una estructura química completamente diferente de PTH y derivados de PTH, sino que su actividad farmacológica es también diferente de la de PTH y derivados de PTH, que sobre todo actúan para regular el metabolismo del calcio y está sobre todo relacionada con las interacciones entre las células epidérmicas y las células mesenquimales, por ejemplo, la erupción de los dientes y la histogénesis de las papilas y glándulas mamarias (documento no de patente 30). Debido al hecho de que se han encontrado altas concentraciones de PTHrP en el líquido articular de pacientes de osteoartritis de la rodilla, se ha planteado también la posibilidad de que PTHrP sea en realidad un factor exacerbante en la osteoartritis de la rodilla (documentos no de patente 31 y 32). La descripción en el documento de patente 1 descrita anteriormente por lo tanto tampoco permite predecir que PTH o derivados de PTH tengan efectos de prevención y/o tratamiento y/o limiten la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla en los seres humanos.

El documento de patente 2 y documento de patente 3 describen técnicas para el uso de PTH y derivados de PTH como agentes de aceleración en la condroplastia quirúrgica. Sin embargo, mientras que en estas técnicas se utilizan PTH y derivados de PTH de una forma auxiliar durante períodos limitados a las operaciones para la realización del curetaje quirúrgico del cartilago articular con el fin de llegar hasta el hueso subcondral, la presente invención tiene como diana la osteoartritis de la rodilla caracterizada por la degeneración del cartílago y se relaciona con un agente para prevenir, y/o tratar y/o limitar la exacerbación de esa enfermedad. El mecanismo de acción por lo tanto es completamente diferente entre los dos enfoques. Como se ha comentado anteriormente en la técnica anterior, la eficacia en seres humanos tampoco se puede predecir por los resultados de las pruebas en los modelos animales descritos como ejemplos de prueba en el documento de patente 2 y documento de patente 3, y el conocimiento existente en los documentos de la técnica anterior descritos anteriormente por lo tanto no permite predecir que PTH y derivados de PTH tengan efectos de prevención y/o tratamiento y/o limitación de la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla en los seres humanos.

Por último, un punto particularmente importante es que la formación de osteofitos en, por ejemplo, las partes vecinas del hueso subcondral acompaña la progresión de la enfermedad en la osteoartritis de la rodilla. Los osteofitos per se o sus cuerpos libres restringen la gama de actividad y son un factor importante en la reducción de ADL y QOL del paciente. Sin embargo, se ha divulgado que el factor morfogenético óseo-2 (BMP-2) y el factor de crecimiento de transformación- β (TGF- β) participan en la formación de osteofitos (documentos no de patente 33 a 35). BMP-2 y TGF- β son factores de la estimulación de la osteogénesis conocidos. Por lo tanto se piensa que una persona con habilidad ordinaria en la técnica podría fácilmente y sin ambigüedades presumir el peligro de que la administración de PTH y derivados de PTH, que tienen una actividad similar de estimulación de la osteogénesis, actualmente estimularía la aparición de la osteoartritis de la rodilla y/o exacerbaría la osteoartritis de la rodilla. De hecho, la cantidad del factor I de crecimiento tipo insulina (IGF-I) producido en los osteoblastos del hueso subcondral de los pacientes de osteoartritis de la rodilla se ha correlacionado positivamente con la progresión de la enfermedad, y se ha sugerido la posibilidad de que PTH pueda funcionar como uno de los factores biológicos que facilitan la producción de IGF-I (documento no de patente 36).

En contraste con el anterior estado de la técnica, los presentes inventores, al emplear pruebas clínicas para la investigación exhaustiva sobre los efectos de PTH y derivados de PTH en la osteoartritis de la rodilla humana, han descubierto que estos compuestos tienen efectos extremadamente excepcionales en la prevención y/o tratamiento y/o la limitación de la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana y han logrado la invención presente.

En otras palabras, los efectos clínicos de PTH y de derivados de PTH en la osteoartritis de la rodilla que han quedado claros aquí por primera vez por los presentes inventores eran totalmente desconocidos hasta el presente. En pocas palabras, los informes del estado de la técnica anterior no pasan de las pruebas en modelos animales y cultivos de células y no pueden utilizarse para predecir estos efectos. Partes del estado de la técnica anterior presentan resultados inconsistentes y discusiones entre informes, y ya que actualmente se ha sugerido que PTH, derivados de PTH y similares tienen un papel como factores de exacerbación en la osteoartritis de la rodilla, la evidencia sólida recién descubierta en los seres humanos, dicha evidencia el resultado de pruebas clínicas realizadas por los presentes inventores, es un descubrimiento de gran avance que es muy útil para el avance de la tecnología médica.

Como ingredientes activos en un agente terapéutico para la osteoporosis, PTH y los derivados de PTH de la invención presente también tienen actividad excepcional para aumentar la densidad ósea en la columna lumbar y cuello femoral y para limitar las fracturas vertebrales y no vertebrales, como se describió anteriormente (documento no de patente 23) y por lo tanto son particularmente ventajosos como medicamentos para los pacientes en los que la osteoporosis y la osteoartritis de la rodilla coinciden. El descubrimiento de tal medicamento es extremadamente compatible con objetivos médicos relacionados, está ligado a la disminución de la carga de pacientes y profesionales de la salud y también es muy significativo desde el punto de vista de la parte económica de la salud.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a la hormona paratiroidea (PTH) o un derivado de PTH seleccionado del grupo que consiste en PTH (1-34) humana y una sal de acetato de PTH (1-34) humana para uso en la prevención, y/o tratamiento y/o la limitación de la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana.

5 En un aspecto preferido de la invención, la PTH para uso en la prevención, y/o tratamiento y/o la limitación de la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana es la PTH (1-84) humana.

En otro aspecto preferido de la invención el derivado de PTH para uso en la prevención, y/o tratamiento y/o la limitación de la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana es la PTH (1-34) humana o una sal de acetato de PTH (1-34) humana.

10 La presente invención además se refiere a una PTH o derivado de PTH seleccionado del grupo que consiste en PTH (1-34) humana y una sal de acetato de PTH (1-34) humana para uso en la prevención, y/o tratamiento y/o la limitación de la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana concomitante con la osteoporosis.

De la misma manera, en un aspecto preferido de la invención la PTH para uso en la prevención, y/o tratamiento y/o la limitación de la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana concomitante con la osteoporosis es la PTH (1-84) humana.

15 En otro aspecto preferido de la invención, el derivado de PTH para uso en la prevención, y/o tratamiento y/o la limitación de la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana concomitante con la osteoporosis es la PTH (1-34) humana o una sal de acetato de PTH (1-34) humana.

20 La presente invención se refiere también a un medicamento que comprende la hormona paratiroidea (PTH) o un derivado de PTH seleccionado del grupo que consiste en PTH (1-34) humana y una sal de acetato de PTH (1-34) humana como un ingrediente activo para uso en la prevención, y/o tratamiento y/o la limitación de la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana y especialmente para uso en la prevención, y/o tratamiento y/o la limitación de la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana concomitante con la osteoporosis.

Efectos de la invención

25 La hormona paratiroidea (PTH) o un derivado de PTH seleccionado del grupo que consiste en PTH (1-34) humana y una sal de acetato de PTH (1-34) humana pueden prevenir, y/o tratar y/o limitar de una forma extremadamente eficaz la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla en los seres humanos, y en particular la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana concomitante con la osteoporosis. El medicamento de la invención presente, que se caracteriza porque comprende la hormona paratiroidea (PTH) o un derivado de PTH seleccionado del grupo que consiste en PTH (1-34) humana y una sal de acetato de PTH (1-34) humana como un ingrediente activo para uso en la prevención, y/o tratamiento y/o la limitación de la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana, puede extremadamente eficazmente prevenir, y/o tratar y/o limitar la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla en los seres humanos. El medicamento de la invención presente también puede prevenir y/o tratar y/o limitar la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana concomitante con la osteoporosis.

Descripción de las realizaciones preferidas

35 El "ingrediente activo" en la medicina de la invención presente se designa como una hormona paratiroidea (PTH) o un derivado de PTH seleccionada del grupo que consiste en PTH (1-34) humana y una sal de acetato de PTH (1-34) humana.

40 La PTH en la presente invención puede ser cualquier compuesto que es al menos una hormona peptídica que tiene actividad para aumentar la concentración de calcio en la sangre dentro del cuerpo e incluye PTH nativa, PTH fabricada usando métodos de ingeniería genética y PTH químicamente sintetizada. La PTH comprende preferentemente la PTH humana que se compone de 84 aminoácidos (PTH (1-84) humana).

Los derivados de PTH se seleccionan del grupo que consiste en PTH (1-34) humana y una sal de acetato de PTH (1-34) humana.

45 En particular, PTH (1-34) se corresponde con un fragmento de la hormona paratiroidea, compuesto de 34 aminoácidos desde el N-terminal al aminoácido 34 de la hormona paratiroidea. La actividad biológica de la PTH de origen natural se sabe que se replica para la PTH (1-34) (Biochemistry Dictionary, Tokio Kagaku Dojin, 1984), que se utiliza clínicamente como un agente de diagnóstico para la función paratiroidea y como un agente terapéutico para la osteoporosis.

50 La PTH o derivado de PTH descritos anteriormente tienen una toxicidad extremadamente baja. Una toxicidad fatal nunca se observa incluso cuando se administran 3.300 o 2.000 unidades/kilo (peso corporal) de PTH (1-34) humana a ratones y ratas por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea u oral.

La medicina de la invención presente es útil para prevenir y/o tratar y/o limitar la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana. La medicina de la invención presente también es útil para prevenir y/o tratar y/o limitar la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana concomitante con la osteoporosis.

El término "osteoartritis" utilizado en el presente documento se define como "un trastorno que se presenta como resultado de la degeneración regresiva del cartílago articular y constituyentes de la articulación, así como la subsecuente destrucción y cambios proliferativos del cartílago y del hueso." En particular, la "osteoartritis de la rodilla" se define como "un trastorno que resulta de los cambios antes mencionados en una articulación de rodilla, por lo que se presentan signos y síntomas en la rodilla" (documento no de patente 37). Para definiciones más detalladas, consulte los documentos no de patentes 38 y 39.

Desde la perspectiva de la atención médica de rutina, una definición de la osteoartritis para la que la prevención y/o tratamiento y/o limitación de la exacerbación debe ser instituida usando la medicina de la invención presente también puede darse en el contexto de los criterios de diagnóstico de la osteoartritis u osteoartritis de la rodilla. Los criterios de diagnóstico de la osteoartritis u osteoartritis de la rodilla que se utilizan pueden ser, por ejemplo, pautas propuestas públicamente o los criterios establecidos por instituciones médicas, pero los criterios de diagnóstico que son ampliamente utilizados en todo el mundo son los criterios de clasificación de la osteoartritis de la rodilla propuestos por la Asociación Americana de reumatismo (American Rheumatism Association) en 1986 (documento no de patente 40). La osteoartritis de la rodilla para la que debería instituirse la prevención y/o tratamiento y/o limitación de la exacerbación usando la medicina de la invención presente puede ser definida con referencia a estos criterios.

La medicina de la invención presente se utiliza para prevenir y/o tratar y/o limitar la exacerbación de enfermedades definidas como osteoartritis de la rodilla como se describió anteriormente. Es decir, la medicina de la invención presente puede utilizarse para la finalidad anteriormente mencionada, en la medida en que las condiciones de la enfermedad del sujeto corresponden a la osteoartritis de la rodilla definida como anteriormente.

El término "osteoporosis" utilizado en el presente documento designa el trastorno definido por una conferencia de desarrollo de consenso del American National Institute of Health (NIH) en el año 2000 como "un trastorno esquelético caracterizado por la resistencia comprometida del hueso lo que predispone a un mayor riesgo de fractura" (documento no de patente 41). Desde la perspectiva de la atención médica de rutina, una definición de la osteoporosis concomitantemente con osteoartritis de la rodilla para la que la prevención y/o tratamiento y/o limitación de la exacerbación debe ser instituida usando la medicina de la invención presente también puede darse en el contexto de los criterios de diagnóstico para la osteoporosis. Los criterios de diagnóstico de la osteoporosis que se utilizan pueden ser, por ejemplo, directrices propuestas públicamente o los criterios establecidos por instituciones médicas, pero también puede hacerse referencia a los criterios diagnósticos propuestos por la Japanese Society for Bone and Mineral Research en 1997 (documento no de patente 42).

La osteoporosis generalmente se clasifica según el tipo en osteoporosis primaria, cuando ningún trastorno subyacente está presente y osteoporosis secundaria, cuando acompaña a cualquiera de varios trastornos endocrinos, trastornos de la sangre u otros trastornos. Sin embargo, la osteoartritis de la rodilla que está prevenida, y/o tratada y/o limitada en la exacerbación por la medicina de la invención presente puede ser concomitante con la osteoporosis de cualquier tipo, sin limitaciones debido a, por ejemplo, el tipo de osteoporosis, el grado de progresión o la presencia o ausencia de fracturas existentes. Sin embargo, debe señalarse que incluso en casos donde la osteoporosis y la osteoartritis de la rodilla son coincidentes, la enfermedad definida como osteoartritis de la rodilla en la presente invención y la definida como osteoporosis no son necesariamente lo mismo y, además, los pacientes que reciben tratamiento para prevenir, tratar o limitar la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla no son necesariamente los mismos que los pacientes que reciben tratamiento para la osteoporosis. En otras palabras, la pérdida de masa de hueso que la acompaña, es la regla general en la osteoporosis, pero en cambio, en la artrosis de la rodilla los huesos exhiben con frecuencia proliferación y endurecimiento para compensar el desgaste del cartílago articular. Dequecker et al señalan que la osteoporosis es común en ectomorfos, mientras que la osteoartritis de la rodilla es común en endomorfos y que desde una perspectiva clínica, también, pacientes que desarrollan solamente uno u otro de estos trastornos no son infrecuentes (véase Dequecker, J, Goris, P. "Osteoarthritis and osteoporosis" JAMA 249:1448-1451, 1983).

La medicina de la invención presente, por tanto, se usa preferentemente para prevenir y/o tratar y/o limitar la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana y la medicina de la presente invención es aún más preferentemente usada para prevenir, y/o tratar y/o limitar la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana concomitante con la osteoporosis.

Preferentemente se agregan ingredientes auxiliares a PTH o el derivado de PTH, que es el ingrediente activo, según sea necesario y permitido farmacéuticamente en la fabricación de la medicina de la invención presente, creando una composición medicinal. Sin embargo, la selección de los ingredientes auxiliares y la mezcla con el ingrediente activo preferiblemente se ajustan adecuadamente para evitar las interacciones que reducen sustancialmente la eficacia farmacéutica de PTH o el derivado de PTH en condiciones típicas de uso. También será evidente que los ingredientes auxiliares farmacéuticamente admisibles necesitan proporcionarse con adecuada alta pureza y toxicidad adecuadamente baja para asegurar que no hay problemas de seguridad que se puedan presentar en la administración a los seres humanos. Ejemplos de ingredientes auxiliares farmacéuticamente admisibles incluyen azúcares, almidón, derivados de celulosa, gelatina, ácido esteárico, estearato de magnesio, aceites vegetales, polioles, ácido algínico, agentes de tonicidad, agentes para tamponar, humectantes, lubricantes, colorantes,

odorantes, conservantes, agentes estabilizadores, agentes antioxidantes, agentes antisépticos y agentes antimicrobianos.

Ejemplos de la forma medicinal de la medicina de la invención presente incluye agentes inyectables, agentes de absorción por vía rectal, agentes de absorción por vía vaginal, agentes de absorción por vía nasal, agentes de absorción por vía transdérmica, agentes de absorción por vía transpulmonar, agentes de absorción por vía intraoral y agentes administrados por vía oral. Estas formas específicas de la administración no se dan en forma limitante.

Cuando se administra la medicina de la invención presente como, por ejemplo, un agente inyectable, la medicina es preferiblemente ajustada para administración intramuscular, subcutánea o intravenosa. Cuando se administra la medicina como un agente de absorción por vía rectal o vaginal, la forma es generalmente la de un supositorio. Al administrar la medicina como un agente de absorción nasal o transdérmica, la forma farmacéutica puede implicar la adición de absorbentes apropiados. Cuando se administra la medicina como un agente de absorción transpulmonar, la forma puede ser la de una composición de aerosol que contienen agua o un dispersante adecuado, así como un propelente. Al administrar la medicina como un agente de absorción intraoral, puede utilizarse la forma de, por ejemplo, un comprimido sublingual al que se han añadido absorbentes apropiados. Al administrar la medicina como un agente administrado por vía oral, la forma puede ser la de una formulación de liposomas, una formulación de microcápsulas u otro formato oral.

Como ejemplo más concreto de la medicina de la invención presente cuando se formula como un agente inyectable; por ejemplo, PTH (1-34) humana se disuelve en agua destilada para la inyección, en la que han sido disueltas cantidades apropiadas de los agentes tampón, agentes de tonicidad y agentes de regulación de pH y la solución se pasa a través de un filtro de esterilización. La solución esterilizada se dispensa en ampollas, y de esta forma se puede preparar el agente inyectable deseado.

Cuando la medicina de la invención presente está formulada como un agente de absorción por vía rectal o vaginal; por ejemplo, PTH (1-34) humana se disuelve o dispersa en agua destilada o un disolvente a base de aceite junto con absorbentes con habilidades quelantes apropiadamente seleccionados (por ejemplo, pectato de sodio, alginato de sodio) y agentes de hipertonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio, glucosa) y puede crearse un agente inyectable anal o vaginal o un supositorio (véase las especificaciones en los documentos de patente británica números 2092002 y 2095994).

Cuando la medicina de la invención presente está formulada como un agente de absorción por vía nasal; por ejemplo, puede crearse una formulación líquida o en polvo en la que se agrega a PTH (1-34) humana ácido glucurónico, ácido succínico, ácido tartárico (ácidos orgánicos solubles en agua) u otro absorbente (documento de solicitud de las patentes japonesas números 63-243033, 63-316737, 1-230530, 2-111, 2-104531). Un agente de absorción nasal puede obtenerse también, por ejemplo, añadiendo PTH (1-34) humana a una emulsión adecuada (documento de solicitud de patente japonesa N° 4-99729).

Cuando la medicina de la invención presente está formulada como un agente de absorción transdérmica; por ejemplo, se han descrito métodos para agregar Azone u otro absorbente y promover la absorción del ingrediente activo por la piel (segunda reunión anual de la academia de ciencias farmacéuticas y tecnología, (Academy of Pharmaceutical Science and Technology), Japón, colección de resúmenes de las presentaciones páginas 57-58) y métodos que emplean la iontoforesis (Ann NY Acad Sci 507:32, 1998). La medicina de la invención presente se puede preparar, por lo tanto, con referencia a estas técnicas.

Cuando la medicina de la invención presente está formulada como un agente de absorción transpulmonar se han revelado métodos en los que, por ejemplo, el ingrediente activo y Arlacel, Span 80, u otro dispersante se pulverizan y se mezclan, y se obtiene una pasta homogénea, después de lo cual la pasta es dispersada y enfriada en freón 11 y freón 12 u otro propelente, y posteriormente embalada en un recipiente provisto de una válvula (documento de solicitud de patente japonesa número 60-161924). La medicina de la invención presente se puede preparar, por lo tanto, con referencia a estas técnicas.

Cuando la medicina de la invención presente está formulada como un agente de absorción intraoral, se han revelado, por ejemplo, métodos en los que se añaden ácidos ascórbicos, aminoácidos ácidos, ácidos cítricos y ácidos grasos insaturados, solos o en una combinación de dos o más; glucosa u otro excipiente; mentol u otro aromatizante; y semejantes al ingrediente activo y se preparan como trociscos, comprimidos sublinguales, en polvo o similares (documento de solicitud de la patente japonesa no. 56-140924). La medicina de la invención presente se puede preparar, por lo tanto, con referencia a estas técnicas.

Cuando la medicina de la invención presente está formulada como un agente administrado por vía oral, se han divulgado métodos para, por ejemplo, preparar agentes para administración oral de PTH o derivados de PTH (Pharm Res 18: 964-970, 2001). La medicina de la invención presente se puede preparar, por lo tanto, con referencia a estas técnicas.

La dosificación de PTH o derivado de PTH incluido como ingrediente activo de la medicina de la invención presente es diferente según la edad, tipo corporal, sexo, salud del sujeto, actividad específica de PTH o derivado de PTH administrado, forma farmacéutica y frecuencia de la administración, entre otros parámetros, pero usando como

estándar, por ejemplo, una dosis eficaz de PTH (1-34) humana administrada por vía subcutánea para el tratamiento de la osteoporosis, la dosis es de 10 a 2000 unidades/persona/día (semana), preferentemente de 20 a 1000 unidades/persona/día (semana), más preferentemente de 60 a 700 unidades/persona/día (semana) y aún más preferiblemente de 100 a 200 unidades/persona/día (semana). Cuando se administran las dosis eficaces usando los pesos correspondientes como un estándar, la dosis eficaz (unidades) de la PTH dada o derivado de PTH dado se puede convertir a la dosis eficaz del estándar de peso utilizando el método de medición de actividad descrito en un artículo por Marcus et al., (documento no de patente 44). Utilizando como ejemplo la dosis eficaz del estándar de peso para administración subcutánea de PTH (1-34) humana, se administra al sujeto aproximadamente de 3 a 560 µg/persona/día (semana), preferiblemente aproximadamente de 6 a 280 µg/persona/día (semana), más preferiblemente aproximadamente de 20 a 212 µg/persona/día (semana) y más preferiblemente de aproximadamente 30 a 60,6 µg/persona/día (semana). Se pueden hacer ajustes adecuados con referencia a los intervalos de estas cantidades de uso según el estado del sujeto y la forma farmacéutica de la medicina.

La frecuencia de la administración de la PTH o derivado de PTH incluido como ingrediente activo de la medicina de la invención presente difiere según la edad, tipo corporal, sexo, salud del sujeto, actividad específica de la PTH o derivado de PTH administrado, dosis y forma medicinal, entre otros parámetros, pero puede variar de una vez por mes hasta tres veces al día, preferiblemente una vez por semana a una vez al día y más preferiblemente una vez por semana o una vez al día.

La medicina de la invención presente no interactúa con otros agentes y por lo tanto puede combinarse con una variedad de agentes medicinales según la condición del sujeto. No hay ninguna limitación sobre los agentes medicinales para posible combinación con la medicina de la invención presente.

[Ejemplos]

A continuación, se mencionan ejemplos de trabajo y ejemplos de prueba de la presente invención que se describen en detalle, pero la invención presente no está en modo alguno limitada por ellos.

Ejemplo 1

[Ejemplo de prueba 1] Efectos de la PTH (1-34) humana en la osteoartritis de la rodilla concomitante con la osteoporosis (1).

Pacientes femeninos diagnosticados con osteoporosis primaria en base a los criterios diagnósticos del documento no de patente 42 recibieron administraciones subcutáneas intermitentes de 5 o 100 unidades de una sal de acetato de la PTH (1-34) humana, que fue preparada usando el método de Takai (documentos de patente 4 y 5, documento de no patente 43), una vez por semana (por consiguiente, había un grupo de administración de 5 unidades y un grupo de administración de 100 unidades). La actividad medida de la sal de acetato de la PTH (1-34) humana fue de 3300 unidades/mg en el presente ejemplo de prueba según el artículo de Marcus et al., (documento no de patente 44).

Una formulación inyectable que contenía 5 o 100 unidades por vial de la sal de acetato de la PTH (1-34) humana se disolvió en 1 ml de solución salina normal en el momento de uso y se administró subcutáneamente 1 ml/persona a los grupos de 5 unidades y 100 unidades. Dos comprimidos de un agente de calcio (que contenía 500 mg de carbonato de calcio precipitado (200 mg de calcio) por comprimido) fueron administrados por vía oral una vez al día a los grupos de 5 unidades y 100 unidades.

Durante el curso de administración, ambos grupos tenían prohibido el uso concurrente de formulaciones de calcitonina, formulaciones de vitamina D3 activada, formulaciones de vitamina K, formulaciones de ipriflavona, formulaciones de sales de ácido bisfosfónico, formulaciones de estrógeno, formulaciones de hormona anabólica, formulaciones de calcio prescritas por el médico (excepto el agente de calcio descrito anteriormente administrado como dos comprimidos por día) y otros agentes medicinales que se piensa ejercen un efecto sobre el metabolismo del hueso.

Los médicos a cargo evaluaron la osteoartritis de la rodilla según los criterios de diagnóstico de cada centro de atención médica sobre la base de, por ejemplo, las principales quejas del paciente, tales como dolor de la articulación de la rodilla y dolor de la rodilla.

Las edades y los períodos de administración media de la PTH (1-34) humana de los dos grupos son como se muestra en la tabla 1. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los antecedentes de los dos grupos.

[Tabla 1]

Tabla 1: Antecedentes de los pacientes de los grupos de administración de 5 y 100 unidades

	Número de casos	Edad (años, media $\pm$ desviación estándar)	Promedio del período de administración de la PTH humana (1-34) (días)
Grupo de administración de 5 unidades	165	71,2 $\pm$ 7,2	330,1 $\pm$ 241,3
Grupo de administración de la unidad de 100	314	70,2 $\pm$ 8,1	295,2 $\pm$ 190,7

- 5 El número de casos nuevos reconocidos como de osteoartritis de la rodilla y la frecuencia de inicio durante el período de administración se muestran en la tabla 2. La frecuencia de inicio de la osteoartritis de la rodilla en el grupo de administración de 100 unidades fue significativamente menor que en el grupo de administración de 5 unidades ($p < 0,05$).

Tabla 2

Tabla 2: Inicio de la osteoartritis de la rodilla

	Número de casos de inicio de la osteoartritis de la rodilla	Frecuencia de inicio (%)
Grupo de administración de 5 unidades	11	6,67
Grupo de administración de 100 unidades	4	1,27*

* Diferencia con el grupo de administración de 5 unidades: $p < 0,05$

- 10 La frecuencia de inicio de la osteoartritis de la rodilla en el grupo de administración de 5 unidades en el presente ejemplo de prueba también fue comparada a la frecuencia de inicio natural. El valor utilizado para la frecuencia de inicio natural resultó de dividir a 174.000 pacientes femeninos de artritis de edad de 70 a 74 en todo el país en The Japanese Nationwide Patient Survey (2005, editado por el Departamento de Información de la Secretaría del Ministro del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (Statistics and Information Department of the Minister's Secretariat of the Ministry of Health, Labour and Welfare), publicado por The Health and Welfare Statistics Association) para una población de 3.597.754 mujeres de la misma edad en todo el país, según el Statistic Bureau of the Ministry of Internal Affairs and Communications.

- 20 La frecuencia de inicio natural de la osteoartritis de la rodilla, calculada a partir de lo anterior es de 4,84% y no se encontró una diferencia estadísticamente significativa con la frecuencia de inicio de 6,67% en el grupo de administración de 5 unidades. Según lo anterior, la frecuencia de inicio de la osteoartritis de la rodilla en el grupo de administración de 5 unidades se asumió igual al inicio natural, y se pensó que el grupo de administración de 100 unidades tuvo significativamente un inicio de la osteoartritis de la rodilla más limitado que en el caso del inicio natural.

- 25 [Ejemplo 2 de prueba] Efectos de la PTH (1-34) humana en la osteoartritis de la rodilla concomitante con la osteoporosis (2).

- 30 Pacientes femeninos diagnosticados con osteoporosis primaria en base a los criterios diagnósticos del documento no de patente 42 recibieron las administraciones subcutáneas intermitentes de solución salina normal y 200 unidades de una sal de acetato de la PTH (1-34) humana, que fue preparada usando el método de Takai (documentos de patente 4 y 5, documento no de patente 43), una vez por semana (por consiguiente, había un grupo de administración de placebo y un grupo de administración de 200-unidades).

Dos comprimidos de un agente de calcio (que contenía 500 mg de carbonato de calcio precipitado (200 mg de calcio) por comprimido) se administraron además por vía oral una vez al día para el grupo placebo y el grupo de administración de 200 unidades.

- 35 Durante el curso de administración, ambos grupos tuvieron prohibido el uso concurrente de formulaciones de calcitonina, formulaciones de vitamina D3 activada, formulaciones de vitamina K, formulaciones de ipriflavona,

formulaciones de sales de ácido bisfosfónico, formulaciones de estrógeno, formulaciones de hormona anabólica, formulaciones de calcio prescritas por el médico (excepto el agente de calcio anteriormente mencionado administrado como dos comprimidos por día) y otros agentes medicinales que se piensa ejercen un efecto sobre el metabolismo del hueso.

- 5 Los médicos a cargo evaluaron la osteoartritis de la rodilla según los criterios de diagnóstico de cada centro de atención médica sobre la base de, por ejemplo, las principales quejas del paciente, tales como dolor de la articulación de la rodilla y dolor de la rodilla.

Las medias de las edades y períodos de administración de ambos grupos fueron como se muestran en la tabla 3. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los antecedentes de los dos grupos.

10 Tabla 3

Tabla 3: Antecedentes de los pacientes de placebo y el grupo de administración de 200 unidades

	Número de casos	Edad (años, media $\pm$ desviación estándar)	Media del período de administración (semanas)
Grupo placebo	278	75,4 $\pm$ 5,8	65,5 $\pm$ 17,0
Grupo de administración de 200 unidades	277	75,1 $\pm$ 5,9	55,7 $\pm$ 26,4

- 15 El número de casos recientemente reconocidos como osteoartritis de la rodilla, el número de casos de osteoartritis de la rodilla encontrados que se habían exacerbado y las respectivas frecuencias de los mismos durante el período de administración se muestran en la tabla 4. La frecuencia de inicio de la osteoartritis de la rodilla en el grupo de administración de 200 unidades fue menor que en el grupo placebo. El efecto de la medicina de la invención presente es más pronunciado en pacientes menores de 75 años de edad, que se supone son comparativamente activos.

Tabla 4

Tabla 4: Inicio y exacerbación de la osteoartritis de la rodilla

	Inicio de la osteoartritis de rodilla		Exacerbación de la osteoartritis de rodilla	
	Número de casos de inicio	Frecuencia de inicio (%)	Número de casos de exacerbación	Frecuencia de la exacerbación (%)
Grupo placebo	17	6,1	7	2,5
Grupo de administración de 100 unidades	15	5,4	4	1,4

- 20 Según el ejemplo de prueba presente, la administración de PTH (1-34) humana a los pacientes con osteoporosis clara y marcadamente limita el inicio y exacerbación de la osteoartritis de la rodilla, y se manifiesta la eficacia de la PTH (1-34) humana para tratar y/o limitar la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla.

Aplicación industrial

- 25 La medicina de la invención presente puede ser usada apropiadamente en campos de prevención y/o tratamiento y/o limitación de la exacerbación de la osteoartritis de la rodilla humana

REIVINDICACIONES

1. Una hormona paratiroidea (PTH), o un derivado de PTH seleccionado del grupo que consiste en PTH (1-34) humana y una sal de acetato de PTH (1-34) humana para uso para prevenir y/o tratar y/o limitar la exacerbación de la osteoartritis en la rodilla humana.
- 5 2. La PTH o derivado de PTH para uso según la reivindicación 1, en donde la PTH es PTH (1-84) humana.
3. La PTH o derivado de PTH para uso según la reivindicación 1, en donde el derivado de PTH es PTH (1-34) humana.
4. La PTH o derivado de PTH para uso según la reivindicación 1, en donde el derivado de PTH es una sal de acetato de PTH (1-34) humana.
- 10 5. Una hormona paratiroidea (PTH), o un derivado de PTH seleccionado del grupo que consiste de PTH (1-34) humana y una sal de acetato de PTH (1-34) humana para uso para prevenir y/o tratar y/o limitar la exacerbación de la osteoartritis en la rodilla humana concomitante con la osteoporosis.
6. La PTH o derivado de PTH para uso según la reivindicación 5, en donde la PTH es PTH (1-84) humana.
- 15 7. La PTH o derivado de PTH para uso según la reivindicación 5, en donde el derivado de PTH es PTH (1-34) humana.
8. La PTH o derivado de PTH para uso según la reivindicación 5, en donde el derivado de PTH es una sal de acetato de PTH (1-34) humana.
9. Una medicina que comprende la hormona paratiroidea (PTH) o un derivado de (PTH) seleccionado del grupo que consiste en la PTH (1-34) humana y una sal de acetato de la PTH (1-34) humana, como ingrediente activo para uso para prevenir y/o tratar y/o limitar la exacerbación de la osteoartritis en la rodilla humana.
- 20 10. Una medicina que comprende la hormona paratiroidea (PTH) o un derivado de (PTH) seleccionados del grupo que consiste en la PTH (1-34) humana y una sal de acetato de la PTH (1-34) humana, como ingrediente activo para uso para prevenir y/o tratar y/o limitar la exacerbación de la osteoartritis en la rodilla humana concomitante con la osteoporosis.
- 25 11. La medicina para uso según las reivindicaciones 9 o 10, en donde la medicina comprende PTH (1-84) humana como ingrediente activo.
12. La medicina para uso según las reivindicaciones 9 o 10, en donde la medicina comprende PTH (1-34) humana como ingrediente activo.
- 30 13. La medicina para uso según las reivindicaciones 9 o 10, en donde la medicina comprende una sal de acetato de PTH (1-34) humana como ingrediente activo.