

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 864**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/29** (2006.01)

**A61P 19/10** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2012 PCT/US2012/034510**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2012 WO12145665**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2012 E 12773751 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2699252**

54 Título: **Método de administración de fármacos de PTH, PTHRP y péptidos relacionados**

30 Prioridad:

**22.04.2011 US 201161478466 P**

**20.12.2011 US 201161578120 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.01.2018**

73 Titular/es:

**3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY, A  
WHOLLY OWNED SUBSIDIARY OF 3M COMPANY  
(50.0%)**

**3M Center  
Saint Paul, MN 55144-1000, US y  
RADIUS HEALTH, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HATTERSLEY, GARY;  
HANSEN, KRIS, J.;  
DETERMAN, AMY, S. y  
ZHANG, YING**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones :**

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

**ES 2 648 864 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

Método de administración de fármacos de PTH, PTHrP y péptidos relacionados

5 **Antecedentes de la invención**

La proteína relacionada con la hormona paratiroidea ("PTHrP") es una proteína de 139 a 173 aminoácidos. Se sabe que la PTHrP, en especial, el producto secretor 1-36 C-terminal y ciertos análogos, son útiles para el tratamiento de la osteoporosis y trastornos relacionados mediante la estimulación de la formación de hueso para mejorar la densidad mineral ósea (DMO).

El documento WO 2009/137093 describe una composición estable en el almacenamiento que contiene PTHrP. Los análogos de PTHrP que tienen excelentes propiedades farmacológicas y las composiciones estables en el almacenamiento parenteral de los mismos se describen la publicación internacional n.º WO 2008/063279.

El documento EP2366401 describe una composición acuosa estable que contiene hormona estimulante de folículos. La administración eficaz de análogos de PTHrP por vías distintas a la subcutánea podría proporcionar ventajas potenciales tales como una mejor satisfacción y observancia del tratamiento por parte del paciente.

Una alternativa a la administración subcutánea es la administración mediante una vía de microagujas o microproyecciones ("MNP"). El documento US 2009/0117158 describe microproyecciones y matrices de microproyecciones. De acuerdo con una definición convencional, la administración transdérmica se refiere a la administración de una sustancia farmacológica a través de la piel. Si bien ciertos tipos de fármacos se pueden formular y administrar usando, por ejemplo, parches transdérmicos que permiten la difusión pasiva del fármaco a través de la piel, no todos los fármacos funcionan bien por vía transdérmica. Una de las razones más comunes por las que un determinado fármaco o una determinada clase de fármacos no penetra eficazmente a través de la piel para alcanzar la circulación sistémica es la naturaleza particular de la capa más externa de la piel.

La capa más externa de la piel de los seres humanos se denomina estrato córneo y se compone principalmente de varias capas de células cutáneas muertas. El estrato córneo plantea una enorme barrera para la administración transdérmica de un fármaco, porque, a menos que el fármaco sea capaz de difundirse a través de la capa del estrato córneo, no se introducirá de manera eficaz en la circulación; pues el estrato córneo no está vascularizado. Como tal, muchas moléculas grandes o fármacos de alta hidrosolubilidad no pueden difundirse eficazmente a través del estrato córneo, en especial, de macromoléculas cargadas tales como péptidos.

Se cree que los tratamientos que emplean análogos de PTHrP son más terapéuticos si se controla la farmacocinética, logrando así los efectos anabólicos óseos sin perder la eficacia de causar la pérdida ósea. Como tal, el uso de parches de microproyección puede dar lugar a terapias complicadas si no se logra un recubrimiento eficaz y reproducible de las microproyecciones. Se necesitan mejores métodos para administrar análogos de PTHrP.

40 **Sumario de la invención**

Una forma de que un fármaco, tal como un péptido, evite el estrato córneo consiste en usar pequeños elementos perforadores para administrar un fármaco a través del estrato córneo y colocar el fármaco en el espacio intradérmico, lo que, a veces, se denomina administración intradérmica. Con el fin de transmitir un significado en el contexto de la descripción de la presente invención, los términos "transdérmico" e "intradérmico" son intercambiables cuando se hace referencia a la administración asistida por microproyección o por microagujas de PTHrP y análogos de PTHrP incluyendo [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. Estos pequeños elementos de perforación pueden adoptar la forma de microproyecciones que comprenden diversos materiales, formas y dimensiones. En algunos casos, pueden adoptar la forma de microagujas.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una matriz de microproyecciones adecuada para la administración transdérmica de fármacos, en la que dicha matriz de microinyecciones comprende un material de soporte con una pluralidad de microproyecciones unida, en la que al menos una de dichas microproyecciones comprende un recubrimiento de una formulación que comprende [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> e histidina del 1 % al 5 % en peso en la formulación. También se describen formulaciones de fármacos (por ejemplo, formulaciones acuosas) que comprenden PTHrP y análogos de PTHrP útiles para recubrir microproyecciones para usar en matrices de parches de microproyecciones, métodos de recubrimiento de microproyecciones y matrices de parches de microproyección, microproyecciones recubiertas con fármaco y matrices de parches de microproyecciones recubiertas con fármaco. También se describe la administración intradérmica de PTHrP y análogos de PTHrP. También se describen métodos de tratamiento de la osteoporosis, osteopenia, huesos fracturados y artrosis usando la administración transdérmica, por ejemplo, usando microproyecciones y matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco.

65 La secuencia de hPTHrP (1-34) nativo es la siguiente:

Ala Val Ser [Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile Ala [Glu He His Thr Ala (SEQ ID NO: 1).

En una realización particular, el análogo de PTHrP es [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 2).

5 Se describen formulaciones que contienen el análogo de PTHrP 1-34 [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En particular, estas formulaciones son útiles para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones, incluyendo una matriz de parches de microagujas ("MNP") con dicho PTHrP o análogos de PTHrP 1-34 incluyendo [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. La formulación de recubrimiento se refiere a la composición de la formulación que se usa para recubrir las microproyecciones. A modo de ejemplo no limitante para ayudar a comprender el proceso y el uso de las realizaciones descritas, una matriz de microproyecciones comprende al menos una, pero normalmente una pluralidad de microproyecciones que están normalmente fijadas a un material de soporte y están recubiertas por una formulación (por ejemplo, una formulación acuosa) que contiene un análogo de PTHrP que incluye [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a una concentración definida en peso. El porcentaje en peso en la formulación de recubrimiento normalmente no es el porcentaje en peso en el dispositivo de administración de fármacos como se usa, ya que la formulación de recubrimiento está diseñada para ser útil para recubrir el fármaco sobre las microproyecciones y luego se suelen someter las microproyecciones recubiertas a un procesamiento adicional (por ejemplo, secado) y a las condiciones de almacenamiento que probablemente afectarán a las proporciones de los ingredientes en la composición final. Cuando la matriz de microproyecciones o microagujas se fija a un material de soporte flexible, a veces se hace referencia a esta matriz como a una matriz de parches de microproyección o una matriz de parches de microagujas o simplemente un parche de microagujas. El parche de microagujas puede contener un material adhesivo para facilitar la permanencia en su sitio mientras el fármaco se libera de las proyecciones o de las agujas del parche. La formulación útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones es una formulación acuosa que comprende al menos el 5 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En una realización relacionada, se describe una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones que comprende al menos el 10 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En otras realizaciones más, se describe una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones que comprende al menos el 20 %, o al menos el 30 %, o al menos el 40 %, o al menos el 45 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, se describe una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones que comprende entre el 40 % y el 63 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, se describe una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones que comprende entre el 43 % y el 63 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, se describe una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones que comprende del 5 % al 15 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En otras realizaciones, se describe una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones que comprende del 12,5 % al 20 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En otras realizaciones, se describe una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones que comprende del 15 % al 60 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, se describe una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones que comprende del 43 % al 48 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En otras realizaciones, se describe una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones que comprende del 46 % al 52 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, se describe una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones que comprende del 40 % al 48 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En otras realizaciones, se describe una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones que comprende del 40 % al 46 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En otras realizaciones, se describe una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones que comprende del 40 % al 52 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, se describe una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones que comprende del 50 % al 62 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En otras realizaciones, se describe una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones que comprende del 52 % al 60 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En otras realizaciones, se describe una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones que comprende del 54 % al 58 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

En otras realizaciones, una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones comprende el 54 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y el 46 % en peso de PBS. En algunas realizaciones, una formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones comprende el 58 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y el 42 % en peso de PBS.

Se ha de entender que a los efectos de describir la presente invención, a menos que se indique lo contrario, el porcentaje en peso de péptido tal como [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> se refiere al contenido de péptido normalizado, y excluye la presencia de varios coexcipientes, contraiones, etc. El porcentaje en peso se refiere al porcentaje en peso del contenido de péptido con respecto al peso total de la formulación a la que se hace referencia. Entonces, por ejemplo, cuando se sintetiza un péptido, puede contener agua, codisolventes (tales como ácido acético), contraiones, agua, etc. Para ajustar la variación de un lote a otro, se prefiere en el presente contexto referirse al contenido de péptido puro lo que significa el contenido exclusivo de dichos codisolventes, contraiones, agua y otros componentes no peptídicos adicionales.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la expresión "adecuada para recubrir una matriz de microproyecciones" significa que la formulación es útil para recubrir una matriz de microproyecciones. El término útil en este contexto significa que la formulación acuosa es útil para recubrir la matriz de una manera que sea coherente con el uso final de dichas matrices en un mamífero, preferentemente un ser humano. Las formulaciones pueden recubrirse en una matriz de microagujas o de microproyecciones usando diversas técnicas conocidas en la técnica, tales como recubrimiento por inmersión sumergiendo la matriz en una formulación, cepillando una formulación sobre una matriz o aplicando alícuotas de una formulación sobre una matriz. Se pueden encontrar ejemplos de matrices de microagujas de recubrimiento, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2008/0051699.

La formulación acuosa que comprende [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en cualquiera de los intervalos de concentración descritos puede comprender además excipientes adicionales. Los excipientes adicionales pueden incluir, por ejemplo, agentes estabilizantes, tampones y/o tensioactivos anfífilos.

En algunas realizaciones, se incluyen uno o más sacáridos o polisacáridos como excipientes en la formulación acuosa. En ciertas realizaciones, el polisacárido hidroxietilcelulosa (HEC) es un excipiente añadido. En otra realización, la formulación acuosa comprende sacarosa.

En algunas realizaciones, se incluyen soluciones salinas tamponadas en la formulación acuosa. Las soluciones salinas tamponadas adecuadas incluyen solución salina tamponada con fosfato (PBS), solución salina tamponada con Tris (TBS), solución salina tamponada con acetato de sodio (SSA) y solución salina tamponada con citrato de sodio (SSC). En una realización, la formulación acuosa que comprende [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> puede comprender además solución salina tamponada con fosfato (tampón PBS). En un aspecto de la presente realización, el tampón de PBS usado en la formulación acuosa tiene un pH de 6,6 a 8,2. En otro aspecto de la presente realización, el PBS usado en la formulación acuosa tiene un pH de 6,8 a 8, o de 7,0 a 7,8, o de 7,2 a 7,6, o aproximadamente 7,4, o 7,4. Entre otros aspectos de la presente realización, el tampón de PBS tiene una concentración de tampón de x0,5 a x10, o de x0,5 a x5 o x1. En una realización particular, la formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones comprende [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y PBS como único excipiente. En un aspecto específico de la presente realización, el PBS tiene una concentración de tampón x1. En una realización más particular, la formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones comprende [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y PBS x1 como único excipiente, en la que el péptido está presente aproximadamente del 50 % al 62 % en peso, tal como del 52 % al 60 % en peso, tal como del 54 % al 58 % en peso. En otra realización particular, la formulación acuosa útil para recubrir una o más microproyecciones o una matriz de microproyecciones comprende [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y PBS x1 como único excipiente, en el que el péptido está presente aproximadamente al 58 % en peso y el PBS está presente aproximadamente al 42 % en peso.

En ciertas realizaciones de la presente invención, las formulaciones de recubrimiento con microaguja pueden caracterizarse por su pH final. El experto en la materia apreciará que el pH de la formulación de recubrimiento final puede ser diferente del pH del tampón usado para coformular el péptido, tal como [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, en especial, cuando el péptido está muy concentrado y/o contiene cantidades significativas de otros cosolutos que afectan al pH tal como el ácido acético. En particular, las formulaciones de recubrimiento de péptidos tales como [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> pueden tener valores de pH inferiores al pH del tampón incluido, tal como un tampón de PBS incluido. Por ejemplo, algunas realizaciones de las formulaciones de recubrimiento de la presente invención pueden tener un pH que esté entre 3 y 8, o 3 y 7, o 3,5 y 6,5, o 4 y 6, o 4,5 y 5,5.

En algunas realizaciones, el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> usado en la preparación de soluciones de formulación acuosa adecuadas para la preparación de una o más microproyecciones recubiertas con fármaco o matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco puede contener además acetato del 3 % al 20 % presente como el ion de acetato y/o ácido acético en peso en la formulación de recubrimiento acuosa. En otras

realizaciones, el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> puede contener acetato al 3 % y 15 % presente como el ion de acetato y/o ácido acético en peso usado en la formulación acuosa. En ciertas realizaciones, el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> usado en la preparación de soluciones de formulación acuosa adecuadas para la preparación de una o más microproyecciones recubiertas con fármaco o matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco puede contener acetato al 4 % y 10 % presente como ion acetato y/o ácido acético en peso en la formulación acuosa.

En ciertas realizaciones, el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> usado en la preparación de soluciones de formulación acuosa adecuadas para la preparación de una o más microproyecciones recubiertas con fármaco o matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco puede contener además ácido trifluoroacético del 1 % al 15 % presente como el ion de trifluoroacetato y/o ácido trifluoroacético en peso en la formulación acuosa. En otras realizaciones, el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> puede contener además ácido trifluoroacético del 1 % al 10 % presente como el ion de trifluoroacetato y/o ácido trifluoroacético en peso en la formulación acuosa.

En ciertas realizaciones, el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> usado en la preparación de soluciones de formulación acuosa adecuadas para la preparación de una o más microproyecciones recubiertas con fármaco o matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco puede contener además histidina del 1 % al 15 % en peso en la formulación acuosa. En otras realizaciones, el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> puede contener además histidina del 1 % al 10 % en peso en la formulación acuosa. En otras realizaciones, el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> puede contener además histidina del 1 % al 7 % en peso en la formulación acuosa. En ciertas realizaciones, las formulaciones acuosas adecuadas para la preparación de una o más microproyecciones recubiertas con fármaco o matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco pueden contener además histidina al 3 % o histidina al aproximadamente 3 %. En algunas realizaciones, las formulaciones acuosas adecuadas para la preparación de una o más microproyecciones recubiertas con fármaco o matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco pueden contener además histidina al 5 % o histidina al aproximadamente 5 %. En algunas realizaciones, las formulaciones acuosas adecuadas para la preparación de una o más microproyecciones recubiertas con fármaco o matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco pueden contener además histidina al 10 % o histidina al aproximadamente 10 %.

En ciertas realizaciones, el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> usado en la preparación de soluciones de formulación acuosa adecuadas para la preparación de una o más microproyecciones recubiertas con fármaco o matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco puede contener además cloruro de potasio del 1 % al 15 % en peso en la formulación acuosa. En otras realizaciones, el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> puede contener además cloruro de potasio del 2 % al 10 % en peso en la formulación acuosa. En otras realizaciones, el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> puede contener además cloruro de potasio al 9 % en peso en la formulación acuosa. En ciertas realizaciones, el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> puede contener además cloruro de potasio al aproximadamente 9 % en peso en la formulación acuosa. En ciertas realizaciones, el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> usado en la preparación de soluciones de formulación acuosa adecuadas para la preparación de una o más microproyecciones recubiertas con fármaco o matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco puede contener además arginina del 1 % al 15 % en peso en la formulación acuosa. En otras realizaciones, el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> puede contener además arginina del 1 % al 7 % en peso en la formulación acuosa. En ciertas realizaciones, las formulaciones acuosas adecuadas para la preparación de una o más microproyecciones recubiertas con fármaco o matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco pueden contener además arginina al 3 % o arginina al aproximadamente 3 %. En algunas realizaciones, las formulaciones acuosas adecuadas para la preparación de una o más microproyecciones recubiertas con fármaco o matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco pueden contener además arginina al 5 % o arginina al aproximadamente 5 %.

En algunas realizaciones de la presente invención, la viscosidad de la formulación acuosa que comprende el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> adecuado para recubrir microproyecciones está entre 500 mPa.s y 10.000 mPa.s (500 centipoises y 10.000 centipoises) a temperatura ambiente y una alta velocidad de cizalla. En realizaciones adicionales de la presente invención, la viscosidad de la formulación que contiene el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> adecuado para recubrir microproyecciones está entre 500 mPa.s y 750 mPa.s (500 centipoises y 750 centipoises) a temperatura ambiente y una alta velocidad de cizalla. En otras realizaciones adicionales de la presente invención, la viscosidad de la formulación que contiene el [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> adecuado para recubrir microproyecciones está entre 500 mPa.s y 1.000 mPa.s (500 centipoises y 1.000 centipoises) a temperatura ambiente y una alta velocidad de cizalla. En algunas realizaciones de la presente invención, la viscosidad del [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de la formulación acuosa para el recubrimiento de las microproyecciones está entre 1.000 mPa.s y 2.000 mPa.s (1.000 centipoises y 2.000 centipoises) a temperatura ambiente y una alta velocidad de cizalla. En algunas realizaciones de la presente invención, la viscosidad del [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de la formulación acuosa para el recubrimiento de las microproyecciones está entre 1.000 mPa.s y 10.000 mPa.s (1.000 centipoises y 10.000 centipoises) a temperatura ambiente y una alta velocidad de cizalla.



Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> adecuada para recubrir microproyecciones es superior a 3.500 mPa.s (3.500 centipoises) a 25 °C y una velocidad de cizalla de 100 s<sup>-1</sup>. En ciertas realizaciones de la presente invención, la viscosidad de la formulación que contiene [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> adecuada para recubrir microproyecciones es superior a 4.500 mPa.s (4.500 centipoises) a 25 °C y una velocidad de cizalla de 100 s<sup>-1</sup>. En ciertas realizaciones de la presente invención, la viscosidad de la formulación que contiene [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> adecuada para recubrir microproyecciones es superior a 5.500 mPa.s (5.500 centipoises) a 25 °C y una velocidad de cizalla de 100 s<sup>-1</sup>. En otras realizaciones adicionales de la presente invención, la viscosidad de la formulación que contiene [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> adecuada para recubrir microproyecciones es de entre 500 mPa.s y 750 mPa.s (500 centipoises y 750 centipoises) a 25 °C y una velocidad de cizalla de 100 s<sup>-1</sup>. En otras realizaciones adicionales de la presente invención, la viscosidad de la formulación que contiene [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> adecuada para recubrir microproyecciones es de entre 500 mPa.s y 1.000 mPa.s (500 centipoises y 1000 centipoises) a 25 °C y una velocidad de cizalla de 100 s<sup>-1</sup>. En algunas realizaciones de la presente invención, la viscosidad de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de la formulación acuosa para el recubrimiento de las microproyecciones es de entre 1.000 mPa.s y 2.000 mPa.s (1.000 centipoises y 2.000 centipoises) a 25 °C y una velocidad de cizalla de 100 s<sup>-1</sup>. En algunas realizaciones de la presente invención, la viscosidad de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> of la formulación acuosa para el recubrimiento de las microproyecciones es de entre 2.000 mPa.s y 3.000 mPa.s (2.000 centipoises y 3.000 centipoises) a 25 °C y una velocidad de cizalla de 100 s<sup>-1</sup>. En algunas realizaciones de la presente invención, la viscosidad de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de la formulación acuosa para el recubrimiento de las microproyecciones es de entre 1.000 mPa.s y 3.000 mPa.s (1.000 centipoises y 3.000 centipoises) a 25 °C y una velocidad de cizalla de 100 s<sup>-1</sup>. En algunas realizaciones de la presente invención, la viscosidad de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de la formulación acuosa para el recubrimiento de las microproyecciones es de entre 2.000 mPa.s y 2.500 mPa.s (2.000 centipoises y 2.500 centipoises) a 25 °C y una velocidad de cizalla de 100 s<sup>-1</sup>. En algunas realizaciones de la presente invención, la viscosidad de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de la formulación acuosa para el recubrimiento de las microproyecciones es de entre 1.000 mPa.s y 10.000 mPa.s (1.000 centipoises y 10.000 centipoises) a 25 °C y una velocidad de cizalla de 100 s<sup>-1</sup>.

La viscosidad de cizalla es una medida de la resistencia de un fluido a la deformación por tensión de cizalla. Se pueden usar diversos instrumentos para realizar ensayos de viscosidad, incluyendo reómetros, por ejemplo, reómetros de TA Instruments (New Castle, DE).

La invención descrita en el presente documento se refiere a un dispositivo de administración de fármacos que comprende una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones en la que una o más de dichas microproyecciones está recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> e histidina del 1 % al 15 % en peso en la formulación. En ciertas realizaciones de la presente invención, las microproyecciones tienen más de 100 micrómetros, pero menos de 1.000 micrómetros de longitud. En ciertas realizaciones de la presente invención, las microproyecciones tienen más de 250 micrómetros, pero menos de 750 micrómetros de longitud. En algunas realizaciones de la presente invención, las microproyecciones tienen una longitud de entre 400 y 600 micrómetros. En ciertas realizaciones, las microproyecciones tienen una longitud de aproximadamente 500 micrómetros. En algunas realizaciones de la presente invención, las microproyecciones tienen una longitud de 500 micrómetros.

En algunas realizaciones de la presente invención, las microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> son microagujas. Para el fin de la presente invención, el término microaguja significa una microproyección que tiene una base y una punta en la que dicha punta tiene un diámetro, ancho, perímetro o circunferencia inferior a dicha base. En una realización de la presente invención, las microagujas tienen un diseño ahusado, lo que significa que la microaguja desde la base hasta la punta refleja un estrechamiento relativamente constante a todo lo largo. En ciertos aspectos de la presente invención, las microagujas tienen el mayor diámetro, ancho, perímetro o circunferencia en la base en comparación con cualquier otro punto de dicha microaguja. En ciertas realizaciones de la presente invención, la proporción del ancho en la base de la microaguja con respecto al ancho en la punta de la microaguja es superior a 2. En realizaciones relacionadas, de la presente invención, el diámetro, el ancho, el perímetro o la circunferencia en la base de la microaguja con respecto al diámetro, ancho, perímetro o circunferencia en la punta de la proporción de la microaguja es superior a 4. En realizaciones relacionadas, de la presente invención, el diámetro, el ancho, el perímetro o la circunferencia en la base de la microaguja con respecto al diámetro, el ancho, el perímetro o la circunferencia en la punta de la proporción de microaguja son superiores a 6. En algunas realizaciones, las agujas tienen un perímetro en general circular alrededor del eje que es más ancho en la base que en la punta. En ciertas realizaciones, las microagujas son de forma piramidal, con una base aproximadamente rectangular que se estrecha hacia un vértice, en las que dicho vértice es aproximadamente rectangular. En ciertas realizaciones, las microagujas son de forma piramidal, con una base cuadrada que se estrecha hacia un vértice, en las que dicho vértice es aproximadamente cuadrado. En ciertas realizaciones, las microagujas tienen forma piramidal con una base rectangular o cuadrada y una forma que no se caracteriza fácilmente como rectangular o cuadrada en la parte superior.

En algunas realizaciones de la presente invención, la matriz de microproyecciones comprende una lámina o elemento de soporte en el que la pluralidad de microproyecciones está fijada a dicha lámina o elemento de soporte.

En ciertas realizaciones de la presente invención, el eje vertical de dichas microproyecciones se extiende en un ángulo de al menos 45 grados desde la lámina o el elemento de soporte. En ciertas realizaciones, dichas microproyecciones se extienden en un ángulo de al menos 60 grados desde la lámina o elemento de soporte. En algunas realizaciones, las microproyecciones son perpendiculares a dicha lámina o miembro. En ciertas realizaciones, las matrices de microproyecciones de la presente invención comprenden una pluralidad de microproyecciones que están hechas del mismo material que la lámina o el elemento de soporte. En ciertas realizaciones, las matrices de microagujas de la presente invención comprenden una pluralidad de microagujas que están hechas del mismo material que la lámina o el elemento de soporte. En algunas realizaciones, las matrices de microproyecciones de la presente invención comprenden una pluralidad de microproyecciones que están integradas en la lámina o en el elemento de soporte. En algunos aspectos, las matrices de microproyecciones de la presente invención comprenden una pluralidad de microproyecciones que se realizan mediante un proceso de moldeo por inyección. En ciertas realizaciones, las matrices de microproyecciones de la presente invención comprenden una pluralidad de microproyecciones que están hechas del mismo material que la lámina o el elemento de soporte, estando dicha matriz de microproyecciones fabricada mediante un proceso de moldeo. En ciertas realizaciones, las matrices de microagujas de la presente invención comprenden una pluralidad de microagujas que están hechas del mismo material que la lámina o el elemento de soporte, estando dicha matriz de microproyecciones fabricada mediante un proceso de moldeo por inyección.

En ciertas realizaciones de la presente invención, las microproyecciones y/o microagujas están hechas de polímeros que contienen carbono, en las que dichas microproyecciones y/o agujas se pueden definir de acuerdo con su módulo de flexión. En algunas realizaciones, la presente invención comprende matrices que comprenden microproyecciones y/o microagujas recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> e histidina del 1 % al 15 % en peso en la formulación, en la que dichas microproyecciones y/o microagujas se fabrican con polímeros que contienen carbono que tienen un módulo de flexión superior a 1.000 MPa (ISO 178). En ciertas realizaciones, la presente invención comprende matrices que comprenden microproyecciones y/o microagujas fabricadas con polímeros que contienen carbono que tienen un módulo de flexión superior a 2.000 MPa (ISO 178). En otras realizaciones más, la presente invención comprende matrices que comprenden microproyecciones y/o microagujas fabricadas con polímeros que contienen carbono que tienen un módulo de flexión superior a 3.000 MPa (ISO 178). En otras realizaciones más, la presente invención comprende matrices que comprenden microproyecciones y/o microagujas fabricadas con polímeros que contienen carbono que tienen un módulo de flexión de entre 3.000 MPa (ISO 178) y 15.000 MPa (ISO 178). En algunas realizaciones, la presente invención comprende matrices que comprenden microproyecciones y/o microagujas fabricadas con polímeros que contienen carbono que tienen un módulo de flexión de entre 5.000 MPa (ISO 178) y 12.000 MPa (ISO 178). En algunas realizaciones, la presente invención comprende matrices que comprenden microproyecciones y/o microagujas fabricadas con polímeros que contienen carbono que tienen un módulo de flexión de entre 8.000 MPa (ISO 178) y 12.000 MPa (ISO 178). En algunas realizaciones, la presente invención comprende matrices que comprenden microproyecciones y/o microagujas fabricadas con polímeros que contienen carbono que tienen un módulo de flexión de entre 9.000 MPa (ISO 178) y 10.000 MPa (ISO 178).

Como se usa en el presente documento, "ISO 178" se refiere a las normas de ensayo ISO para la determinación de las propiedades de flexión de los plásticos.

Una realización de la presente invención incluye una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microagujas en la que una o más de dichas microagujas está recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> e histidina del 1 % al 15 % en peso en la formulación. Dicha matriz de microproyecciones tiene una densidad de agujas de entre 20 y 1.000 agujas por cm<sup>2</sup>. En ciertas realizaciones de la presente invención, la matriz de microproyecciones tiene una densidad de agujas de entre 100 y 500 agujas por cm<sup>2</sup>.

En algunas realizaciones de la presente invención, la matriz de microproyecciones adecuada para la administración intradérmica de una cantidad eficaz de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> contiene entre 50 y 600 microproyecciones. En ciertas realizaciones de la presente invención, se describe la matriz de microproyecciones adecuada para la administración intradérmica de una cantidad eficaz de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> que contiene entre 100 y 500 microproyecciones. En ciertas realizaciones de la presente invención, la matriz de microproyecciones adecuada para la administración intradérmica de una cantidad eficaz de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> contiene entre 250 y 400 microproyecciones.

En algunas realizaciones de la presente invención, la matriz de microproyecciones adecuada para la administración intradérmica de una cantidad eficaz de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> contiene entre 300 y 375 microproyecciones, aproximadamente 366 microproyecciones, aproximadamente 316 microproyecciones o aproximadamente 320 microproyecciones. En algunas realizaciones, las microproyecciones son microagujas.

En algunas realizaciones de la presente invención, el término "recubiertas" significa que una o más de las microproyecciones o microagujas de una matriz de microproyecciones comprenden [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> sobre al menos parte de la superficie de dicha microproyección o microaguja. En algunas realizaciones, más del 1 % y menos del 50 % del área superficial de las microproyecciones o microagujas total está

recubierta por la formulación acuosa que comprende [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, más del 2 % y menos del 40 % del área superficial de las microproyecciones o microagujas total está recubierta por la formulación acuosa que comprende [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, más del 5 % y menos del 35 % del área superficial de las microproyecciones o microagujas total está recubierta por la formulación acuosa que comprende [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, más del 30 % y menos del 50 % del área superficial de las microproyecciones o microagujas total está recubierta por la formulación acuosa que comprende [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la formulación acuosa que comprende [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> recubre del aproximadamente 30 % al aproximadamente 50 % de la parte superior de las microproyecciones o microagujas (como se usa en el presente documento, "parte superior" significa el extremo de la microproyección o microaguja que entraría en contacto con la piel). En el contexto de la presente descripción, la expresión "área superficial de las microproyecciones o microagujas total" significa el área superficial de las microproyecciones o microagujas de todas las microproyecciones o microagujas presentes en una matriz de microproyecciones o de microagujas en la que dicha matriz comprende una pluralidad de microproyecciones o microagujas. En ciertas realizaciones de la presente invención, dichas microproyecciones o microagujas recubiertas se preparan sumergiendo una matriz que comprende dichas microproyecciones o microagujas en una formulación acuosa que comprende [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y luego retirar dicha matriz y dejar que la matriz se seque. En algunas realizaciones, se aplican condiciones de secado acelerado a dicha matriz. En ciertas realizaciones, dichas condiciones de secado acelerado incluyen una o más de las que proporcionan un flujo de aire circulante, desecantes, vacío y/o calor.

En algunas realizaciones, la presente invención comprende una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende al menos 63,75 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende entre 63,75 y 86,25 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende aproximadamente 75 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende 75 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, dicha matriz de microproyecciones es una matriz de microagujas.

En ciertos aspectos, la presente invención comprende una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende al menos 85 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, la presente invención describe una matriz que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende entre 85 µg y 115 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz comprende aproximadamente 100 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende 100 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones dicha matriz de microproyecciones es una matriz de microagujas. En ciertos aspectos, la presente invención comprende una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz comprende al menos 106,25 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende entre 106,25 µg y 143,75 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende aproximadamente 125 mg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz comprende 125 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, dicha matriz de microproyecciones es una matriz de microagujas.

En algunas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende al menos 127,5 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una

pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende entre 127,5 µg y 172,5 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende aproximadamente 150 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende 150 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, dicha matriz de microproyecciones es una matriz de microagujas.

En algunas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende al menos 170 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende entre 170 µg y 230 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende aproximadamente 200 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la presente invención describe una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la que dicha matriz de microproyecciones comprende 200 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, dicha matriz de microproyecciones es una matriz de microagujas.

En algunos aspectos de estas realizaciones, se usan formulaciones acuosas que comprenden del 5 al 15 % de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para preparar una matriz de microproyecciones que comprenda 20 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En otros aspectos de estas realizaciones, se usan formulaciones acuosas que comprenden del 12,5 al 20 % de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para preparar una matriz de microproyecciones que comprenda 40 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En algunos aspectos de estas realizaciones, se usan formulaciones acuosas que comprenden 15-60 % de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para preparar una matriz de microproyecciones que comprenda de 80 a 450 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

También se describe un método de tratamiento de la osteoporosis en un sujeto que lo necesita que comprende menos de la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una o más microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, en las que dicha administración comprende poner en contacto una o más microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> con la piel del sujeto usando suficiente fuerza para provocar la penetración de una o más de las microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la piel. Por ejemplo, se cree que se puede lograr un efecto anabólico en el hueso mediante una aplicación de una vez cada dos días, una vez cada tres días de aplicación o incluso una vez a la semana.

También se describe un método de tratamiento de la osteoporosis en un sujeto que lo necesita que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una o más microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, en las que dicha administración comprende poner en contacto una o más de las microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> con la piel del sujeto usando suficiente fuerza para provocar la penetración de una o más microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la piel. En ciertas realizaciones, la matriz se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de más de 10 minutos y menos de 1 hora. En algunas realizaciones, la matriz se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 10 minutos a 30 minutos. En ciertas realizaciones, la matriz se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 15 minutos. En ciertas realizaciones, la matriz se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 15 minutos. En algunas realizaciones, dicha matriz de microproyecciones es una matriz de microagujas.

También se describe un método de tratamiento de la osteoporosis en un sujeto que lo necesita que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una o más microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, en las que dicha administración comprende poner en contacto una o más de dichas microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> con la piel del sujeto usando suficiente fuerza para provocar la penetración de dichas una o más microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la piel. En ciertas realizaciones, la matriz se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 3 segundos a 10 minutos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más

microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 3 segundos minutos a 5 minutos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 5 segundos a 3 minutos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 5 segundos a 1 minuto. En algunas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 5 segundos a 30 segundos. En ciertas realizaciones preferidas, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 15 minutos. En algunas realizaciones preferidas, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 5 minutos. En otras realizaciones preferidas, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 1 minuto. En algunas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 30 segundos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 15 segundos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 10 segundos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 5 segundos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con dichas microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 5, 10 o 15 segundos, 30 segundos, 1 minuto, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos o 30 minutos. En algunas realizaciones, la matriz de microproyecciones se fija en su sitio durante su tiempo de residencia sobre la piel del sujeto. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se fija en su sitio mediante la presencia de un material adhesivo sobre la matriz de microproyecciones, de modo que el material adhesivo se adhiere a la piel del sujeto y a la matriz de microproyecciones, reduciéndose así la posibilidad de que la matriz de microproyecciones se mueva esencialmente durante su tiempo de residencia sobre dicha piel del sujeto. En algunas realizaciones, dicha matriz de microproyecciones es una matriz de microagujas.

En algunas realizaciones, la administración de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> mediante una matriz de microproyecciones se aplica con la fuerza suficiente para hacer que una o más de dichas microproyecciones penetren en la piel del sujeto a una profundidad de al menos 50 micrómetros. En algunas realizaciones, la administración de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> mediante una matriz de microproyecciones se aplica con la fuerza suficiente para hacer que una o más de dichas microproyecciones penetren en la piel del sujeto a una profundidad de al menos 100 micrómetros. En algunas realizaciones, la administración de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> mediante una matriz de microproyecciones se aplica con la fuerza suficiente para hacer que una o más de dichas microproyecciones penetren en la piel del sujeto a una profundidad de al menos 200 micrómetros.

En ciertas realizaciones, la fuerza aplicada a la matriz se aplica manualmente, de modo que dicha matriz se mantiene en la mano de la persona que lo administra, que puede o no ser la persona que recibe el fármaco, y se aplica en el sitio de administración. En algunas realizaciones, la fuerza aplicada a la matriz se aplica manualmente a un aplicador, estando dicho aplicador fijo a la matriz. En ciertas realizaciones, dicho aplicador es capaz de almacenar una fuerza fija, y dicha fuerza puede liberarse a la matriz con suficiente energía para administrar el fármaco de acuerdo con los principios de la presente invención. En algunas realizaciones, la matriz de microproyecciones se aplica usando fuerza descargando un aplicador cargado por resorte. Los aplicadores adecuados para la administración de matrices de microproyecciones de acuerdo con los métodos de la presente invención son conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, los aplicadores adecuados se describen en las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2009/0198189 y 2005/0096586.

En ciertas realizaciones, las matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco descritas en el presente documento son útiles para el tratamiento de la osteoporosis. En algunas realizaciones, las matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco descritas en el presente documento son útiles para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas. En ciertas realizaciones, las matrices recubiertas de fármaco descritas en el presente documento son útiles para el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en varones o mujeres. En ciertas realizaciones, los métodos de tratamiento de la osteoporosis descritos en el presente documento pueden aplicarse a un paciente o a una población de pacientes que se caracterice por estar en un riesgo elevado de fractura ósea. En algunas realizaciones, dicho paciente o dicha población de pacientes puede caracterizarse por tener densidad mineral ósea en uno o más sitios esqueléticos de > 1 desviación típica por debajo de la norma. En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento de la osteoporosis descritos en el presente documento pueden aplicarse a un paciente o a una población de pacientes que se caracterice por tener densidad mineral ósea en uno o más sitios esqueléticos de > 2 desviaciones típicas por debajo de la norma. En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento de la osteoporosis descritos en el presente documento pueden aplicarse a un paciente o a una población de pacientes que se caracterice por tener densidad mineral ósea en uno o más sitios esqueléticos de > 2,5 desviaciones típicas por debajo de la norma. En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento de la osteoporosis descritos en el presente documento pueden aplicarse a un paciente o a una población de pacientes que se caracterice por tener densidad mineral ósea en uno o más sitios esqueléticos de > 3 desviaciones típicas por

debajo de la norma. En ciertas realizaciones, los métodos de tratamiento de la osteoporosis descritos en el presente documento pueden aplicarse a pacientes hayan tenido una o más fracturas óseas previas. Cuando dicho paciente haya tenido una o más fracturas previas, también puede presentar una densidad mineral ósea igual o inferior a la media, por ejemplo, dicho paciente puede tener densidad mineral ósea en uno o más sitios que está al menos 1 desviación típica por debajo de la media, o al menos 2 desviaciones típicas por debajo de la media, o al menos 2,5 desviaciones típicas por debajo de la media o al menos 3 desviaciones típicas por debajo de la media. Además, los métodos de tratamiento de la osteoporosis descritos en el presente documento pueden aplicarse a cualquier paciente con riesgo de fractura potencialmente aumentado, en los que dicho paciente pueda tener una o más características que lo identifique como de mayor riesgo como fumar, consumir alcohol, uso de glucocorticoides, uso de antidepresivos tricíclicos, tener un mayor riesgo de caídas, tener asma, enfermedad hepática crónica, artritis reumatoide, diabetes de tipo 2, problemas endocrinos, antecedentes familiares de fracturas, nutrición deficiente o trastornos nutricionales.

Se describe un método de tratamiento de la osteoporosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con 75 µg o aproximadamente 75 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

También se describe un método de tratamiento de la osteoporosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con 85 µg o aproximadamente 115 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

También se describe un método de tratamiento de la osteoporosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con 100 µg o aproximadamente 100 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

También se describe un método de tratamiento de la osteoporosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con 106,25 µg o aproximadamente 143,75 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

También se describe un método de tratamiento de la osteoporosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con 125 µg o aproximadamente 125 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

También se describe un método de tratamiento de la osteoporosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con 127,5 µg o aproximadamente 172,5 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

También se describe un método de tratamiento de la osteoporosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con 150 µg o aproximadamente 150 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

También se describe un método de tratamiento de la osteoporosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente

para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con 170 µg o aproximadamente 230 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

Se describe un método de tratamiento de la osteoporosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con 200 µg o aproximadamente 200 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

En ciertos escenarios terapéuticos, las matrices recubiertas con fármaco de la presente invención son útiles para mejorar el proceso de curación en personas que han padecido una o más fracturas o roturas de uno o más huesos de su cuerpo, incluyendo fracturas vertebrales o fracturas no vertebrales (por ejemplo, fracturas de cadera o fémur). Dicha mejora se evidencia por un aumento en la tasa de curación de la fractura y/o calidad del hueso asociado con el sitio fracturado y/o los resultados sintomáticos informados por el paciente que incluyen índices de curación de fracturas tales como incomodidad reducida, mayor flexibilidad y/o movilidad y/o fuerza. Las personas que han padecido una fractura ósea pueden o no padecer una baja densidad mineral ósea concomitante, pero pueden beneficiarse de la mayor tasa de formación ósea que puede proporcionar el uso de las matrices recubiertas con fármaco de la presente invención. En ciertas realizaciones de la presente invención, las dosis y los programas de administración como se describen en el presente documento para prevenir o tratar la osteoporosis son útiles para mejorar el proceso de curación de fracturas en personas que han experimentado fracturas óseas. En algunas realizaciones, los métodos para mejorar el proceso de curación en personas que han padecido una o más fracturas o roturas de uno o más huesos del cuerpo descritos en el presente documento pueden aplicarse a un paciente con una o más fracturas vertebrales. En algunas realizaciones, los métodos de mejora del proceso de curación en personas que han padecido una o más fracturas o roturas de uno o más huesos del cuerpo descritos en el presente documento pueden aplicarse a un paciente con una o más fracturas femorales. En algunas realizaciones, los métodos para mejorar el proceso de curación en personas que han padecido una o más fracturas o roturas de uno o más huesos del cuerpo descritos en el presente documento pueden aplicarse a un paciente con una o más fracturas radiales.

En algunas realizaciones de la presente invención, se aplica una matriz de microproyecciones recubierta de fármaco dos veces al día, o una vez al día, o una vez cada dos días, una vez cada tres días o una vez por semana. Por lo tanto, en algunas realizaciones de la presente invención, se aplica una matriz de microproyecciones recubierta de fármaco una vez al día, de modo que dicha matriz se recubre con una cantidad de fármaco considerada útil para la indicación, siendo la cantidad recomendada aquellas cantidades que son útiles para prevenir o tratar la osteoporosis como ha sido descrito de otra manera en la presente memoria técnica. Dichas aplicaciones diarias pueden comenzar en cualquier momento posterior a la detección de una fractura. En algunas realizaciones, la aplicación de las matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco de la presente invención se inicia a más tardar 6 meses después de que se haya producido o se haya detectado una fractura. En ciertas realizaciones, dicha aplicación se inicia a más tardar 3 meses después de que se haya producido o se haya detectado una fractura. En algunas realizaciones, dicha aplicación se inicia a más tardar 1 mes después de que se haya producido o se haya detectado una fractura. En algunas realizaciones, dicha aplicación se inicia a más tardar 2 semanas después de que se haya producido o se haya detectado una fractura. En ciertas realizaciones, dicha aplicación se inicia a más tardar 1 semana después de que se haya producido o se haya detectado una fractura. Se recomienda que para utilizar con mayor eficacia el método de tratamiento de personas con uno o más huesos fracturados, ese tratamiento debe comenzar poco después de que se detecte una fractura. Debe apreciarse que la duración del tratamiento depende de una matriz de variables, que incluyen la extensión de la lesión, la ubicación de la lesión, la frecuencia y el grado de recuperación, la salud ósea general del paciente, incluyendo la densidad mineral ósea en otros sitios anatómicos, el juicio del médico tratante y más. Por lo tanto, el tratamiento de la fractura puede variar desde una o varias aplicaciones una vez al día hasta una o incluso más de un año de aplicaciones una vez al día. En algunas realizaciones, el período de tratamiento será al menos 1 aplicación de una matriz de microproyecciones recubierta con fármaco según lo descrito en la presente invención. En ciertas realizaciones, el período de tratamiento será al menos una semana de aplicaciones de una vez al día. En algunas realizaciones, el período de tratamiento será de al menos dos semanas de aplicaciones una vez al día. En algunas realizaciones, el período de tratamiento será de al menos cuatro semanas de aplicaciones una vez al día. En ciertas realizaciones, el período de tratamiento será de al menos ocho semanas de aplicaciones de una vez al día. En algunas realizaciones, el período de tratamiento será al menos doce semanas de aplicaciones de una vez al día. En ciertas realizaciones, el período de tratamiento será de al menos veinticuatro semanas de aplicaciones una vez al día. En algunas realizaciones, el período de tratamiento será de al menos un año de aplicaciones una vez al día.

Se describe un método de tratamiento de fracturas o de aceleración de la curación de fracturas en un sujeto que lo necesita que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una o más de las microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, en el que dicha administración comprende poner en contacto una o más de dichas microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> con la piel del sujeto usando suficiente fuerza para provocar la penetración de dichas una o más microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-

- 34)NH<sub>2</sub> en la piel. En ciertas realizaciones, la matriz se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 3 segundos a 10 minutos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 3 segundos a 5 minutos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 5 segundos a 3 minutos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 5 segundos a 1 minuto. En algunas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 5 segundos a 30 segundos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 15 minutos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 5 minutos. En algunas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 1 minuto. En algunas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 30 segundos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 15 segundos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 10 segundos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 5 segundos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con dichas microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 5, 10 o 15 segundos, 30 segundos, 1 minuto, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos o 30 minutos. En algunas realizaciones, la matriz de microproyecciones se fija en su sitio durante su tiempo de residencia en la piel del sujeto. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se fija en su sitio mediante la presencia de un material adhesivo sobre la matriz de microproyecciones de manera que el material adhesivo se adhiere a la piel del sujeto y la matriz de microproyecciones, reduciendo así la posibilidad de que la matriz de microproyecciones se mueva esencialmente durante su tiempo de residencia en la piel de dicho sujeto.
- 30 También se describe un método de tratamiento de fracturas o de aceleración de la curación de fracturas en un sujeto que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto una o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con aproximadamente 75 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.
- 40 Se describe un método de tratamiento de fracturas o de aceleración de la curación de fracturas en un sujeto que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para penetrar en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con entre 85 µg y 115 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.
- 45 También se describe un método de tratamiento de fracturas o de aceleración de la curación de fracturas en un sujeto que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto una o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con aproximadamente 100 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.
- 50 Se describe un método de tratamiento de fracturas o de aceleración de la curación de fracturas en un sujeto que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para penetrar en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con entre 106,25 µg y 143,75 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.
- 55 También se describe un método de tratamiento de fracturas o de aceleración de la curación de fracturas en un sujeto que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto una o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con aproximadamente 125 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

Se describe un método de tratamiento de fracturas o de aceleración de la curación de fracturas en un sujeto que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para penetrar en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con entre 127,5 µg y 172,5 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

También se describe un método de tratamiento de fracturas o de aceleración de la curación de fracturas en un sujeto que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto una o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con entre 150 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

Se describe un método de tratamiento de fracturas o de aceleración de la curación de fracturas en un sujeto que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para penetrar en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con entre 170 µg y 230 µg [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

También se describe un método de tratamiento de fracturas o de aceleración de la curación de fracturas en un sujeto que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto una o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con aproximadamente 200 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, las matrices de microproyecciones útiles para el método de tratamiento de fracturas o aceleración de la curación de fracturas en un sujeto comprenden microagujas.

Las matrices de microproyecciones o microagujas recubiertas con fármaco de la presente invención también pueden usarse para la prevención y/o el tratamiento de la artrosis. Se reconoce que la artrosis viene acompañada de la pérdida de cartílago, en particular, en las articulaciones. En algunos casos, el cartílago perdido se reemplaza por hueso o depósitos óseos. Las matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco de la presente invención se pueden usar en métodos de tratamiento de personas con agentes que potencian el proceso de remodelación ósea que posiblemente incluyen un aumento de la producción de cartílago y/o la disminución de depósitos óseos a través de la aceleración de un proceso de remodelación ósea normal. El aumento de la cantidad de cartílago en las articulaciones desgastadas puede tener un efecto laudatorio en el individuo medible mediante numerosas mejoras en la calidad de vida, que incluyen una reducción del dolor y una mayor libertad de movimiento alrededor de la articulación afectada. El método de tratamiento de a un individuo que padece artrosis normalmente comprenderá la administración de una matriz de microproyecciones o microagujas recubierta con un fármaco de la presente invención, normalmente en una pauta de una vez al día. Las dosis aplicadas normalmente serán las mismas que aquellas dosis que son útiles para la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis como se describe en el presente documento. Dado que los signos y síntomas de la artrosis suelen ser diferentes a la osteoporosis, el tratamiento de la artrosis mediante las matrices de la presente invención lo tendrá en cuenta. En particular, aunque se prevé que una administración una vez al día de las matrices de la presente invención seguirá siendo una opción importante, la duración del tratamiento, incluyendo la adjudicación de un resultado exitoso, será diferente. En particular, mientras que el efecto de un tratamiento de osteoporosis puede determinarse fácilmente por los efectos temporales agudos sobre la densidad mineral ósea y la reducción del riesgo de fractura, el efecto del tratamiento para la artrosis puede detectarse más fácilmente a través de una reducción informada por los pacientes de los síntomas. En este sentido, el tratamiento de la artrosis se puede iniciar con la observación de uno o más síntomas de la artrosis y se puede continuar durante un tiempo suficiente para la disminución o eliminación de uno o más de los síntomas observados. Como alternativa, el paciente puede controlar su tratamiento mediante análisis de rayos X de la una o varias articulaciones afectadas y las imágenes de rayos X interpretadas por un examinador cualificado para ayudar a determinar si el tratamiento está teniendo el efecto deseado. Debido a la complejidad de la artrosis y a la ambigüedad de la correlación de las imágenes de rayos X con la percepción del paciente de dolor o del movimiento afectado, el paciente junto con su médico suelen decidir conjuntamente si el régimen de tratamiento está funcionando o si debe ajustarse.

En ciertas realizaciones de la presente invención, las matrices de microproyecciones o microagujas revestidas con fármaco se aplican una vez al día durante un tiempo suficiente para lograr una reducción satisfactoria de los síntomas tales como dolor, inflamación, hinchazón y edema. En algunas realizaciones, las matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco se aplican una vez al día durante un período de al menos una semana. En ciertas realizaciones, las matrices de microproyecciones recubiertas con fármaco se aplican una vez al día

durante un período de al menos dos semanas. En algunas realizaciones, el período de tratamiento será de al menos cuatro semanas de aplicaciones de una vez al día. En ciertas realizaciones, el período de tratamiento será de al menos ocho semanas de aplicaciones de una vez al día. En algunas realizaciones, el período de tratamiento será de al menos doce semanas de aplicaciones de una vez al día. En ciertas realizaciones, el período de tratamiento será de al menos veinticuatro semanas de aplicaciones de una vez al día. En algunas realizaciones, el período de tratamiento será de al menos un año de aplicaciones de una vez al día. Independientemente de la duración de cualquier tratamiento, se debe tener en cuenta que la repetición del tratamiento puede comenzar si los síntomas reaparecen o empeoran, o si otros índices de la enfermedad indican que una serie adicional de tratamiento podría ser beneficiosa.

Se describe un método de tratamiento de la artrosis en un sujeto que lo necesita que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una o más microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, en el que dicha administración comprende poner en contacto una o más de dichas microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> con la piel del sujeto usando suficiente fuerza para provocar la penetración de dichas una o más microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la piel. En ciertas realizaciones, la matriz se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 3 segundos a 10 minutos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 3 segundos a 5 minutos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 5 segundos a 3 minutos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 5 segundos a 1 minuto. En algunas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 5 segundos a 30 segundos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 15 minutos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 5 minutos. En algunas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 1 minuto. En algunas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 30 segundos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un periodo de aproximadamente 15 segundos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 10 segundos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con una o más microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de aproximadamente 5 segundos. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se deja en su sitio con dichas microproyecciones embebidas en la piel del sujeto durante un período de 5, 10 o 15 segundos, 30 segundos, 1 minuto, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos o 30 minutos. En algunas realizaciones, la matriz de microproyecciones se fija en su sitio durante su tiempo de residencia en la piel del sujeto. En ciertas realizaciones, la matriz de microproyecciones se fija en su sitio mediante la presencia de un material adhesivo sobre la matriz de microproyecciones de manera que el material adhesivo se adhiere a la piel del sujeto y la matriz de microproyecciones, reduciendo así la posibilidad de que la matriz de microproyecciones se mueva esencialmente durante su tiempo de residencia en la piel de dicho sujeto.

También se describe un método de tratamiento de la artrosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto una o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con aproximadamente 75 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

También se describe un método de tratamiento de la artrosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para penetrar en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con entre 85 µg y 115 µg [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

También se describe un método de tratamiento de la artrosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto una o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con aproximadamente 100 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

También se describe un método de tratamiento de la artrosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para penetrar en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con entre 106,25 µg y 143,75 µg [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

También se describe un método de tratamiento de la artrosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto una o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con aproximadamente 125 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

Se describe un método de tratamiento de la artrosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para penetrar en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con entre 127,5 µg y 172,5 µg [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

Se describe un método de tratamiento de la artrosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto una o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con entre 150 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

Se describe un método de tratamiento de la artrosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto uno o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para penetrar en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con entre 170 µg y 230 µg [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

También se describe un método de tratamiento de la artrosis que comprende la administración diaria de una matriz de microproyecciones que comprende una pluralidad de microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a un sujeto que lo necesita, en el que dicha administración comprende poner en contacto una o más de dichas microproyecciones de la matriz de microproyecciones con fuerza suficiente para que penetren en la piel del sujeto y en el que dichas microproyecciones están recubiertas con aproximadamente 200 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, las matrices de microproyecciones útiles para el tratamiento de la artrosis comprenden microagujas.

Se describe un método de aumento de la densidad mineral ósea en un sujeto que lo necesita que comprende la administración de una matriz de microproyecciones que comprende una o más de las microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, en el que dicha administración comprende poner en contacto una o más de dichas microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> con la piel del sujeto usando suficiente fuerza para provocar la penetración de dichas una o más microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la piel. Por ejemplo, se cree que se puede lograr un efecto anabólico en el hueso mediante una aplicación de una vez cada dos días, una vez cada tres días de aplicación o incluso una vez a la semana. En determinadas realizaciones, un método de aumento de la densidad mineral ósea en un sujeto que lo necesita comprende la administración de una matriz de microproyecciones que comprende una o más microproyecciones recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en dosis y pautas posológicas como las expuestas en el presente documento para el tratamiento de la artrosis y/o para el tratamiento de fracturas y la aceleración de la curación de las fracturas y/o para el tratamiento de la artrosis.

#### Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 es un gráfico que compara un perfil farmacocinético (PK) de una matriz representativa de microagujas (Grupo 09RAD010), ajustado a una dosis de 20 µg/kg, representado junto con el perfil subcutáneo (sc) de referencia.

La FIG. 2 es una imagen de una micromatriz de polímero de cristal líquido (LCP).

La FIG. 3 es una vista lateral con dimensiones de las microestructuras de la matriz de LCP.

La FIG. 4 es un gráfico que muestra las concentraciones medias de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-

34)NH<sub>2</sub> en suero frente al tiempo tras una sola aplicación de una matriz de microagujas (155342-041, 124 µg).

La FIG. 5 es un gráfico que muestra las concentraciones medias de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en suero frente al tiempo tras una sola aplicación de una matriz de microagujas (155342-016, 103 µg).

La FIG. 6 es un gráfico que muestra las concentraciones medias de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (ng/ml) en suero frente al tiempo tras una sola aplicación de una matriz de microagujas (155342-064, 56 µg).

La FIG. 7 es un gráfico que muestra las concentraciones medias de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en suero frente al tiempo tras una sola aplicación de una matriz de microagujas (155342-033, 211 µg).

La FIG. 8 es un gráfico que muestra las concentraciones medias de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (ng/ml) en suero frente al tiempo tras una sola aplicación de una matriz de microagujas (152986-035, 13,6 µg).

La FIG. 9 es una figura que muestra el cambio en la densidad mineral ósea de la metáfisis femoral en la rata osteopélica tras repetir la aplicación de las matrices de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

La FIG. 10 es una figura que muestra el cambio en la densidad mineral ósea de la espina lumbar en la rata osteopélica tras repetir la aplicación de las matrices de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

La FIG. 11 es un gráfico que compara los niveles de exposición en plasma de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en pG/ml tras la aplicación periumbilical con 100 µg de matriz (15 minutos de contacto y 10 segundos de contacto) y 80 µg de administración subcutánea de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

La FIG. 12 es un gráfico que compara los niveles de exposición en plasma de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en pG/ml tras la aplicación en el muslo superior con 100 µg de matriz (15 minutos de contacto y 10 segundos de contacto) y 80 µg de administración subcutánea de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

La FIG. 13 es un gráfico que muestra el cambio medio de las concentraciones iniciales de telopéptido C reticulado de colágeno de tipo 1 (CTX) tras los grupos de estudio de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo en los días 1, 3 y 7 (período de estudio 2) - Escala lineal.

La FIG. 14 es un gráfico que muestra el cambio medio de las concentraciones iniciales de CTX tras los grupos de estudio de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en los días 1, 3 y 7 (período de estudio 3) - Escala lineal.

La FIG. 15 es un gráfico que muestra el cambio medio de las concentraciones iniciales de propéptido amino-terminal de procolágeno de tipo 1 (P1NP) tras los grupos de estudio de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo en los días 1, 3 y 7 (período de estudio 2) - Escala lineal.

La FIG. 16 es un gráfico que muestra el cambio medio de las concentraciones iniciales de P1NP tras los grupos de estudio de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo en los días 1, 3 y 7 (período de estudio 3) - Escala lineal.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al uso de PTHrP o análogos de PTHrP para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis, la osteopenia, la osteoporosis, la artrosis o la fractura ósea o para acelerar la curación de las fracturas óseas. En particular, el compuesto preferido para su uso en las diversas realizaciones de la presente invención es [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> o una sal del mismo. El agente anabólico óseo [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> ha sido descrito en publicaciones anteriores incluyendo la publicación internacional n.º WO 2008/063279, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2009/0227498 y la patente de EE.UU. n.º 5.969.095.

Se entiende que el término "tratar" o "tratamiento" de un mamífero, preferentemente un ser humano, incluye tratar, prevenir o mejorar los síntomas asociados con, o reducir la incidencia de, reducir la patogénesis de, facilitar la recuperación o retrasar el inicio de la afección que se considera, incluyendo osteopenia, osteoporosis, artrosis, fractura ósea, y así sucesivamente.

El término "prevenir", como se usa en el presente documento, se entiende que significa prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad o del síntoma en un sujeto que pueda estar predispuesto a la enfermedad o al síntoma, pero que aún haya sido diagnosticado que lo tenga.

Como se usa en el presente documento, la unidad de microgramo puede representarse mediante "mcg" o "µg"; el policarbonato puede estar representado por el término "PC" y la solución salina tamponada con fosfato (PBS).

Con respecto a la osteopenia o la osteoporosis, no importará si la osteoporosis o el riesgo de osteoporosis que padece el sujeto tiene sus raíces en la inmovilización, la edad, el estado gonadal bajo (por ejemplo, las mujeres posmenopáusicas, los varones con deficiencia de testosterona, incluyendo los estados gonadales bajos inducidos químicamente) por el uso de inhibidores de la aromatasa, antiandrógenos, agonistas/antagonistas de la gonadotropina y similares), trastornos endocrinológicos (por ejemplo, diabetes, insuficiencia suprarrenal, síndrome de Cushing), desnutrición, incluyendo deficiencia en vitamina D y/o calcio, artritis reumatoide, insuficiencia renal,

diversos cánceres, incluyendo mielomas y leucemias, ciertas formas hereditarias de osteoporosis y osteoporosis causada por la administración concomitante de fármacos conocidos o sospechosos de causar pérdida ósea (por ejemplo, corticosteroides, agonistas del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma (PPARgamma), fármacos para la tiroides, terapia con litio, antidepresivos, inhibidores de la bomba de protones, etc.). Cualquiera que sea la fuente, el riesgo de osteoporosis se identifica más ampliamente mediante la identificación de una población en riesgo, pero más concretamente se puede identificar observando los factores de riesgo individuales, incluyendo la baja densidad mineral ósea y/o la incidencia previa de fractura en el individuo en cuestión. Se debe apreciar que las composiciones, los productos, los dispositivos y los métodos de la presente invención se pueden aplicar a poblaciones o individuos en riesgo. Debido a la naturaleza altamente anabólica de los huesos de las composiciones y de los métodos de la presente invención, son particularmente valiosos en el tratamiento de poblaciones con un riesgo especialmente alto, incluyendo aquellos con densidad mineral ósea a más de 1 desviación típica por debajo de la media, o más de 2 desviaciones típicas por debajo la media o más de 2,5 desviaciones típicas por debajo de la media. Como alternativa o además, las composiciones y los métodos de la presente invención son particularmente valiosos para aquellos que han tenido una o más fracturas óseas previas, en particular, aquellos que han padecido una o más fracturas por fragilidad previas.

Con respecto al tratamiento de la fractura ósea o a la aceleración de la curación de la fractura ósea, las fracturas pueden ser no traumáticas o traumáticas, incluyendo, por ejemplo, fracturas por fragilidad u osteoporóticas, y pueden ocurrir en huesos vertebrales o no vertebrales. En particular, las fracturas osteoporóticas pueden ocurrir en la cadera, la columna vertebral, la muñeca o el antebrazo, aunque no se limitan a estas zonas.

Los informes publicados previamente que se refieren en concreto a [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> han descrito la administración a un paciente que la necesita mediante inyección subcutánea (por ejemplo, el documento WO 2008/063279), preferentemente una inyección subcutánea diaria. Debido a la naturaleza particular de los efectos anabólicos de PTH y PTHrP y los análogos, en general, se cree que su farmacocinética debe controlarse bastante estrechamente para lograr efectos anabólicos óseos sin perder eficacia ni incluso conducir a la pérdida ósea. En particular, se ha observado que una exposición transitoria y diaria a una cantidad adecuada de PTH, PTHrP o análogo de PTHrP puede inducir efectos anabólicos en el hueso con un retraso en la resorción ósea que produzca un aumento neto de la densidad ósea y una reducción correspondiente de las fracturas (véase, por ejemplo, Neer, *et al. New England Journal of Medicine*, vol 344; 1434-1441, 10 de mayo de 2001). Sin embargo, los inconvenientes del tratamiento con PTH actualmente disponible incluyen efectos secundarios tales como hipercalcemia incluso a una baja dosis diaria de 20 µg al día y la inconveniencia de requerir que los pacientes se inyecten por vía subcutánea todos los días con el fármaco. Estos desafíos se ven agravados por el hecho de que la población de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento suele ser de ancianos y enfermos. En este sentido, cabe señalar que el análogo de PTHrP [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> es un agente anabólico óseo que es particularmente eficaz para aumentar la densidad mineral ósea en pacientes osteoporóticos, y es de particular interés su tendencia reducida a inducir hipercalcemia en pacientes incluso a dosis muy altas (por ejemplo, de 80 µg sc al día). Sin embargo, sigue existiendo el problema de la inconveniencia de una inyección diaria. Por esta razón, el emocionante descubrimiento de que una administración muy viable y alternativa del análogo de PTHrP [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> como se informa en el presente documento es particularmente notable.

La administración alternativa descrita en la presente solicitud de patente se refiere al uso de matrices de microproyecciones, incluyendo matrices de microagujas, recubiertas con el análogo de PTHrP [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En general, las ventajas de una matriz de microproyecciones sobre una administración subcutánea del fármaco se relacionan con el hecho de que las microproyecciones de la matriz no necesitan penetrar completamente en la dermis para administrar eficazmente la sustancia farmacológica, proporcionando así una vía de administración relativamente libre de dolor al paciente. Las matrices de microproyecciones consisten normalmente en una pluralidad de microproyecciones, por ejemplo, microagujas, fijadas a un material de soporte. Las microproyecciones, por ejemplo, las microagujas, se suelen describir como aquellas que contienen un depósito o un canal o un mecanismo, de modo que las miniproyecciones muy pequeñas, por ejemplo, las microagujas, pueden transferir suficiente sustancia farmacológica al sujeto sometido a tratamiento. En algunos casos, se ha informado que las microproyecciones, por ejemplo, las microagujas, son útiles cuando las microproyecciones no contienen un depósito separado, sino que están recubiertas directamente con la sustancia farmacológica (véase, por ejemplo, la solicitud de patente de EE. UU. n.º 2005/0256045). En este último modo de operación, la tecnología que se ha descrito hasta la fecha funciona mejor cuando el fármaco tiene una potencia suficientemente alta para que las diminutas microproyecciones recubiertas, por ejemplo, las microagujas, puedan transportar suficiente fármaco para tratar eficazmente al paciente. Para el ejemplo específico de PTH 1-34 (teriparatida), se ha divulgado el trabajo usando el compuesto en matrices de microagujas donde esas matrices están recubiertas con suficiente fármaco para aproximarse a la exposición de una dosis subcutánea de 20 µg (o inferior) de teriparatida, que es la dosis aprobada y comercializada para ese compuesto. Si bien cada fármaco plantea sus propios desafíos con respecto a cualquier forma particular de administración de fármacos, algunos desafíos pueden ser mayores que otros. En particular, para las microproyecciones directamente recubiertas, por ejemplo, las microagujas, que contienen el análogo de PTHrP [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, se prefieren dosis superiores a 20 µg actualmente comercializadas de teriparatida. Por ejemplo, se ha descubierto que dosis subcutáneas tan altas como 80 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> son altamente

eficaces y se toleran bien. Sin la ayuda de algún tipo de depósito o canal de retención del fármaco, existen cuestiones legítimas sobre si se puede recubrir un volumen de dosificación tan alto eficaz y reproduciblemente en las microproyecciones (por ejemplo, microagujas) y, además, si dicho volumen de dosificación tan elevado se puede administrar eficaz y reproduciblemente de una manera que esté en consonancia con el requisito de una farmacocinética estrictamente controlada. Más allá de las cuestiones asociadas con la dosis más alta de este fármaco en particular, están los problemas inherentes a la administración de cualquier polipéptido a través de la piel. Si bien se ha documentado la administración de teriparatida por vía intradérmica, se debe tener especial cuidado al intentar extrapolar esos resultados a polipéptidos completamente diferentes. Las diferencias de solubilidad, estabilidad, polaridad, ionización y muchos otros factores hacen que cualquier comparación o predicción de una clase de compuestos con otro no sea fiable. De acuerdo con las características de la presente invención, los diversos aspectos se presentarán tanto por separado como en combinación, aunque se debe apreciar que la invención no se limita a las combinaciones específicas descritas.

En un primer aspecto de la presente invención, se describe una formulación para recubrir el dispositivo de administración de microproyección (por ejemplo, microaguja). Como se ha mencionado anteriormente, la formulación de recubrimiento proporciona idealmente una concentración, viscosidad y estabilidad adecuadas del fármaco y, además, los excipientes usados (si los hay) en la formulación de recubrimiento no deben ser excesivamente irritantes ni alergénicos para la piel del animal tratado, en especial, cuando el animal tratado es un ser humano. En este sentido, se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos útiles en la presente invención se pueden usar eficazmente para recubrir las microproyecciones (por ejemplo, microagujas) con o sin la adición de excipientes estabilizadores tradicionales y seguir manteniendo una estabilidad del fármaco muy buena. Para fines de evaluación, se prepararon varias formulaciones de recubrimiento que contenían diferentes concentraciones de fármaco y excipiente, y las formulaciones se usaron para recubrir matrices de microproyecciones del sistema transdérmico microestructurado sólido de policarbonato o polímero cristalino líquido ("sMTS") con estructuras de aguja piramidales cuadradas de 500 µm espaciadas 550 µm de ápice a ápice. Tras recubrir las microagujas con la sustancia farmacológica, se secó la formulación y se evaluó la estabilidad.

En la Tabla 1, se muestran los resultados de estabilidad para las formulaciones acuosas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> con solo un tampón PBS x1 (pH 7,4) como excipiente usadas para recubrir una matriz de policarbonato tras secado. Como se puede ver en la Tabla 1, se observó una buena estabilidad tanto con las concentraciones de recubrimiento como con una buena estabilidad independiente de las dosis de carga finales.

**Tabla 1: Estabilidad de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> sobre la matriz solo con tampón PBS como excipiente**

% en peso	Condiciones de almacenamiento		Inicial	2 semanas	4 semanas
32 mcg/matriz de solución acuosa al 20 %	4 °C	Contenido (mcg*/matriz) Desv. típica % de contenido inicial	32,3 4,1 100	32,9 1,9 100	35,0 4,7 100
	25 °C	Contenido (mcg*/matriz) Desv. típica % de contenido inicial	32,3 4,1 100	32,2 1,7 100	33,0 2,0 100
142 mcg/matriz de solución acuosa al 60 %	4 °C	Contenido (mcg*/matriz) Desv. típica % de contenido inicial	141,9 17,0 100	166,7 20,0 100	166 11,7 100
	25 °C	Contenido (mcg*/matriz) Desv. típica % de contenido inicial	141,9 17,0 100	133,3 11,6 94	169,6 29,4 100
387 mcg/matriz de solución acuosa al 60 %	4 °C	Contenido (mcg*/matriz) Desv. típica % de contenido inicial	386,5 57,0 100	368,8 58,9 95	361,7 7,2 94 %

% en peso	Condiciones de almacenamiento		Inicial	2 semanas	4 semanas
	25 °C	Contenido (mcg*/matriz) Desv. típica % de contenido inicial	386,5 57,0 100	390,8 35,4 100	291,3 18,1 75 %
*mcg = µg = microgramo					

Los porcentajes en peso presentados en la Tabla 1 se refieren al peso del péptido en bruto que incluye ácido acético, ácido trifluoroacético y pequeñas cantidades de agua. El contenido de peso real normalizado con respecto al péptido es aproximadamente del 85 % de la cantidad indicada.

5 Se realizaron experimentos adicionales para diferentes concentraciones de carga de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y excipientes.

10 La Tabla 2 resume algunos de esos hallazgos. Las formulaciones de la Tabla 2 se refieren a la concentración de formulación y a los excipientes usados para recubrir las matrices de microagujas. Como se realizó previamente, se usó la solución de formulación para recubrir la matriz de microagujas, y se secaron las matrices de microagujas recubiertas antes de evaluar la estabilidad.

15 **Tabla 2: Estabilidad de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> solo con PBS y con PBS y otros excipientes. El almacenamiento se realizó a aproximadamente 4 grados centígrados y HR ambiental**

Formulación [Glu <sup>22,25</sup> , Leu <sup>23,28,31</sup> , Aib <sup>29</sup> , Lys <sup>26,30</sup> ]hPTHrP(1-34)NH <sub>2</sub>	Desecante	% de inicial (1 semana)	% de inicial (2 semanas)
formulación acuosa al 50 %	No	91,5	93,2
formulación acuosa al 50 %	Sí	101,6	95,4
acuosa al 30 % con sacarosa al 30 %	no	99,1	94,3
acuosa al 30 % con sacarosa al 30 %	sí	101,6	98,6
acuosa al 30 % con HEC al 4,5 %*	no	91,3	86,5
acuosa al 30 % con HEC al 4,5 %	sí	87,5	86,5
acuosa al 30 % con sacarosa al 17,5 % y HEC al 2 %	no	85,7	86,5
acuosa al 30 % con sacarosa al 17,5 % y HEC al 2 %	sí	98,9	
			102,3
*Hidroxietilcelulosa			

Los porcentajes en peso presentados en la Tabla 2 se refieren al peso del péptido en bruto incluyendo ácido acético y agua. El contenido de peso real normalizado con respecto al péptido es aproximadamente del 80 % al 90 % de la cantidad indicada (es decir, el ácido acético y el agua representan del 10 % al 20 % del peso de péptido en bruto).

20 En la Tabla 3, se muestran los resultados de estabilidad para [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> sobre una matriz de microagujas de LCP (polímero de cristal líquido) con histidina al 3 %, histidina al 5 % o cloruro de potasio al 9 % como excipiente. Las formulaciones de la Tabla se refieren a los excipientes usados para recubrir las matrices de microagujas. Como se realizó previamente, se usó la solución de formulación para recubrir la matriz de microagujas, y la matriz de microagujas se envasó en presencia o en ausencia de un desecante antes de la evaluación de la estabilidad. Los desecantes adecuados para aplicaciones farmacéuticas incluyen gel de sílice y tamices moleculares.

30 Como puede verse en la Tabla 3, se observaron un buen recubrimiento de la matriz de microagujas y la estabilidad de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en las formulaciones con PBS como excipiente, o en formulaciones que contenían PBS y los excipientes adicionales histidina o cloruro de potasio, y la estabilidad se potenció por la presencia de un desecante en el envase.

**Tabla 3: Estabilidad de matrices de microagujas recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> con y sin desecante**

			Tiempo (Meses)						
			40 °C/HR del 75 %			25 °C/HR del 60 %		4 °C/Ambiente	
Formulación	Ensayo	Inicial	0,5 M	1 M	2 M	1 M	2 M	1 M	2 M
Control*	Contenido (mcg/matriz)	124	118	102	91	124	89	126	101
	Pureza (%)	98,9	95,4	92,1	91,1	95,2	92,5	98,3	97,7
Control con desecante	Contenido (mcg/matriz)	124	119	125	97	122	112	128	98
	Pureza (%)	98,9	97,6	96	94,3	97,9	97,4	98,6	98,3
Histidina al 3 %	Contenido (mcg/matriz)	136	135	122	89	138	94	125	123
	Pureza (%)	99,5	98,3	96,8	95,8	98,7	97,6	99,2	99,2
Histidina al 3 % con desecante	Contenido (mcg/matriz)	136	137	135	101	139	119	138	104
	Pureza (%)	99,5	98,5	97,4	96,1	98,9	98,3	99,3	99,2
Histidina al 5 %	Contenido (mcg/matriz)	134	125	108	39	115	69	120	66
	Pureza (%)	99,5	98,4	97,3	96,3	98,7	98	99,1	99,1
Histidina al 5 % con desecante	Contenido (mcg/matriz)	134	130	117	44	113	70	120	86
	Pureza (%)	99,5	98,5	98	97,5	98,9	98,7	99,2	99,2
Cloruro potásico al 9 %	Contenido (mcg/matriz)	111	94	90	58	96	57	109	74
	Pureza (%)	99,4	94,3	92,7	90,5	93,4	89,9	98,8	97,5
Cloruro potásico al 9 % con desecante	Contenido (mcg/matriz)	111	108	105	87	105	88	105	75
	Pureza (%)	99,4	98,2	97,5	96,4	98,8	98,3	98,9	99,2

\* La formulación de control incluye PBS como único excipiente

5 Se ensayaron ciertas micromatrices recubiertas con fármaco *in vivo* en un modelo preclínico usando ratas Sprague Dawley. Estos estudios evaluaron la administración transdérmica de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> usando matrices de microagujas en ratas Sprague Dawley. La aplicación de matrices de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la piel con tiempos de contacto cortos (1-5 minutos) logró una exposición sistémica de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y una absorción rápida de la matriz y la eliminación rápida.

10

**Tabla 4: Estudios con matrices de microagujas que comprenden microagujas de policarbonato recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>**

Número de estudio	Grupo	Número de animales	Contenido de péptido <sup>§</sup> (µg)	Formulación % de péptido	% HEC	Nivel de dosis (µg/kg)
09RAD005	1	9	20,0	5,0	4,5	72
09RAD006	1	10	31,0	15,0	4,0	104
09RAD006	2	10	22,0	10,0	4,5	76
09RAD010	1	8	26,2	12,5	4,5	83
09RAD010	2	8	57,7	12,5	4,5	178
09RAD011	1	8	67,7	16,7	4,0	227

Número de estudio	Grupo	Número de animales	Contenido de péptido <sup>§</sup> (µg)	Formulación % de péptido	% HEC	Nivel de dosis (µg/kg)
09RAD011	2	8	45,6	20,5	3,5	157
09RAD017	1	8	27,0	16,7	4,0	78
09RAD017	2	8	27,0	16,7	4,0	79
09RAD017	3	8	27,0	16,7	4,0	80
09RAD017	4	8	32,0	20,0	3,5	94
09RAD018	1	8	141,9	59,3	0,0	433
09RAD018	2	8	386,5	59,3	0,0	1189
09RAD030	1	2	27,0	16,7	4,0	105
09RAD030	2	3	32,0	20,0	3,5	125
09RAD030	3	1	26,2	12,5	4,5	99
09RAD030	4	2	27,0	16,7	4,0	103
09RAD030	5	3	32,0	20,0	3,5	120
09RAD030	6	1	26,2	12,5	4,5	98
09RAD048	1	12	9,8	49	0,0	37
09RAD048	2	12	54,0	49	0,0	178
09RAD053	1	6	141,9	59,3	0,0	529
09RAD053	2	1	386,5	59,3	0,0	1.470

<sup>§</sup> Contenido de péptido [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> calculado basándose en el contenido total de péptido incluyendo el agua y el ácido acético. El contenido real de péptido es del aproximadamente 80-90 % de la cantidad indicada.

**Materiales y métodos para los estudios RAD 005, 006, 010, 011, 017, 018, 030, 048, 053 de la Tabla 4**

**Animales**

5 Se adquirieron ratas macho Sprague Dawley con catéteres venosos yugulares de Charles River Laboratories. Una vez recibidas, se aclimataron durante al menos 24 horas antes de la administración. Los animales se alojaron solos en jaulas ventiladas de policarbonato (45 ACH). A todos los animales se les proporcionó una dieta certificada para roedores (2918 de Harlan Teklad) y agua a voluntad. El ambiente del alojamiento se mantuvo entre 18-26 °C con  
 10 humedad relativa al 30-70 % y con una luz durante 12 horas:oscuridad durante 12 horas.

**Artículo de ensayo**

**Tabla 5: Matrices de microagujas usadas para los estudios RAD 005, 006, 010, 011, 017, 018, 030, 048, 053**

Matrices de microagujas	Matrices de policarbonato
Material de construcción	Policarbonato ("PC")
Número de microagujas	366
Módulo de flexión (según ISO 178)	2.300
Calidad	Clase VI, polímero de calidad médica
Área superficial	5,5 cm <sup>2</sup> o ~27 mm de diámetro
Profundidad de penetración (DOP)	250 ± 10 µm
Altura de las microagujas	500 µm
Espacio entre las microagujas	500 µm de separación (de punta a punta)

15 Se sella la matriz de microagujas con ([Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>) en un sistema de envasado que garantiza el control de la humedad y de la luz para mantener un ambiente biostático (un ambiente en el que los microorganismos no proliferen). Además, el producto de fármaco terminado de matriz de microagujas con  
 20 ([Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>) se almacena en condiciones de refrigeración hasta la dosificación. Las especificaciones de liberación microbiana para el producto farmacéutico se basan en los criterios de aceptación descritos en PhEur 5.1.4 y USP <111>, USP <61> y <62>. El producto farmacológico también cumple con las especificaciones sobre endotoxinas de Ph.Eur. 2.6.14 y USP <85> y <161>.

25 Basándose en los procesos de fabricación diseñados para garantizar el control microbiano y en las especificaciones de liberación que rigen la liberación del fármaco antes de su uso en seres humanos, el producto de fármaco acabado de matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> se define como un producto de biocarga ultra bajo.

Las matrices de microagujas recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> se fabricaron recubriendo por inmersión la matriz de microagujas en una solución acuosa tamponada con PBS que tenía la concentración desvelada de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en peso y excipientes adicionales como los indicados en la Tabla 4. Hay otros métodos de recubrimiento de microagujas son conocidos en la técnica.

5 Tras una etapa de inmersión, las matrices se secan al aire. Se ensayaron varios lotes de matrices de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en las que el porcentaje (p/p) de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> e hidroxietilcelulosa (HEC) en la formulación, y la cantidad de compuesto usada para recubrir la matriz se variaron. Los detalles de los diferentes lotes de matrices de microagujas se dan en la Tabla 4. Las matrices de microagujas se suministran individualmente envasadas en una bolsa fotoprotectora, algunas con un desecante y otras sin él, y almacenadas a 4 °C. Por lo general, una hora antes de la dosificación, se retiraron las matrices de microagujas de la refrigeración (aproximadamente a 4 °C) y se dejaron equilibrar a temperatura ambiente. En los estudios 09RAD005 y 09RAD006, las matrices de microagujas se aplicaron inmediatamente después de retirarlas del refrigerador, sin tiempo suficiente para alcanzar la temperatura ambiente.

15 **Administración de las dosis**

Se evaluó la administración transdérmica de las dosis mediante la aplicación de matrices de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la piel de las ratas. El procedimiento convencional para la preparación de la piel y la aplicación de la matriz de microagujas es el siguiente.

20 Un día antes de la dosificación, se rasuró una zona justo por encima de las patas traseras en la superficie dorsal de la rata usando una máquina de afeitar eléctrica. A continuación, se aplicó la loción depilatoria Nair® (Church & Dwight Co.) en la zona durante de 5 a 8 minutos para eliminar el resto del pelo. Se retiró la loción Nair® por completo usando un paño húmedo. Al día siguiente, se aplicó una matriz de microagujas usando un aplicador con resorte. Se dejó la matriz de microagujas en contacto con la piel durante cinco minutos, antes su retirada. Durante la aplicación de la matriz y el tiempo de contacto, se limitó el movimiento de las ratas manualmente.

A lo largo de estos estudios, se exploraron las variaciones del procedimiento para la aplicación de microagujas.

30 La Tabla 6 resume las condiciones de dosificación y aplicación para cada estudio en este conjunto.

**Tabla 6. Tiempo de contacto, temperatura y preparación de la piel de la matriz**

Número de estudio	Grupo	Temperatura de la matriz*	Tiempo de contacto de la matriz	Penetración en la piel
09RAD005	1	4 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar y Nair
09RAD006	1	4 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar y Nair
09RAD006	2	4 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar y Nair
09RAD010	1	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar y Nair
09RAD010	2	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar y Nair
09RAD011	1	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar y Nair
09RAD011	2	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar y Nair
09RAD017	1	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar y Nair
09RAD017	2	22 °C	1 Minuto	Máquina de afeitar y Nair
09RAD017	3	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar
09RAD017	4	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar y Nair
09RAD018	1	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar y Nair
09RAD018	2	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar y Nair
09RAD030	1	22 °C	1 Minuto	Máquina de afeitar
09RAD030	2	22 °C	1 Minuto	Máquina de afeitar
09RAD030	3	22 °C	1 Minuto	Máquina de afeitar
09RAD030	4	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar

Número de estudio	Grupo	Temperatura de la matriz*	Tiempo de contacto de la matriz	Penetración en la piel
09RAD030	5	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar
09RAD030	6	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar
09RAD048	1	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar
09RAD048	2	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar
09RAD053	1	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar
09RAD053	2	22 °C	5 Minutos	Máquina de afeitar

\* Las matrices de microagujas aplicadas a las ratas inmediatamente después de retirarlas del refrigerador se designan "4 °C". Las matrices de microagujas dejadas equilibrar primero hasta la temperatura ambiente se designan "22 °C".

### **Colección de sueros**

#### **09RAD005, 09RAD006, 09RAD010, 09RAD011, 09RAD017, 09RAD018:**

5 Se recogió sangre en tres puntos de tiempo de cada animal de un posible total de cinco destinos de tiempo (5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 90 minutos) de cada rata en un cronograma escalonado para que todos los puntos de tiempo estuvieran representados con el muestreo adicional a los 15 minutos sin ninguna sobreextracción de ningún animal. Se recogió aproximadamente 1 ml de sangre a través del catéter de la vena yugular usando una jeringa y una aguja de ratas para sus dos primeras extracciones de sangre. Para la última recogida de sangre, los animales se sacrificaron mediante la cámara CO<sub>2</sub> y se recogió aproximadamente 1 ml de sangre mediante punción cardíaca. Se transfirió la sangre inmediatamente a un tubo separador de suero que contenía 25 µl de una solución de aprotinina a 2,5 mg/ml (Sigma).

#### **Programa de extracción de sangre para 09RAD030:**

15 La sangre se recogió de cada rata 5, 10, 15, 30 y 45 minutos después de la dosis. Se recogieron aproximadamente 600 µl de sangre a través del catéter de la vena yugular usando una jeringa y una aguja de ratas para sus cuatro primeras extracciones de sangre. Para la última recogida de sangre, los animales se sacrificaron mediante la cámara CO<sub>2</sub> y se recogió aproximadamente 600 µl de sangre mediante punción cardíaca. Se transfirió la sangre inmediatamente a un tubo separador de suero que contenía 12 µl de una solución de aprotinina a 2,5 mg/ml (Sigma).

#### **Programa de extracción de sangre para 09RAD048:**

25 La sangre se recogió tres o cuatro veces de cada rata en los puntos temporales representados en las siguientes tablas. Se recogió aproximadamente 1 ml de sangre a través del catéter de la vena yugular usando una jeringa y una aguja de ratas para cualquiera de los puntos de tiempo no terminales. Para la última recogida de sangre, los animales se sacrificaron mediante la cámara CO<sub>2</sub> y se recogió aproximadamente 1 ml de sangre mediante punción cardíaca. Se transfirió la sangre inmediatamente a un tubo separador de suero que contenía 20 µl de una solución de aprotinina a 2,5 mg/ml (Sigma).

#### **Programa de extracción de sangre para 09RAD053:**

35 La sangre se recogió de cada rata 5, 15, 30, 45, 90 y 120 minutos después de la dosis. Se recogieron aproximadamente 500 µl de sangre a través del catéter de la vena yugular usando una jeringa y una aguja de ratas para sus cinco primeras extracciones de sangre. Para la última recogida de sangre, los animales se sacrificaron mediante la cámara CO<sub>2</sub> y se recogieron aproximadamente 500 µl de sangre mediante punción cardíaca. Se transfirió la sangre inmediatamente a un tubo separador de suero que contenía 10 µl de una solución de aprotinina a 2,5 mg/ml (Sigma).

#### **Análisis de [<sup>22,25</sup>Glu, <sup>23,28,31</sup>Leu, <sup>29</sup>Aib, <sup>26,30</sup>Lys]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> residual**

45 Se eluyó el [<sup>22,25</sup>Glu, <sup>23,28,31</sup>Leu, <sup>29</sup>Aib, <sup>26,30</sup>Lys]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> residual de todas las matrices de microagujas con [<sup>22,25</sup>Glu, <sup>23,28,31</sup>Leu, <sup>29</sup>Aib, <sup>26,30</sup>Lys]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> usadas en los estudios de dosis 09RAD010 y 09RAD011. Además, no se usaron al menos dos matrices de microagujas de cada grupo que se usaron para la dosis con el fin de confirmar el contenido de fármaco inicial de la matriz, y se eluyeron dos matrices sin recubrir (matrices de microagujas con placebo). En el estudio 09RAD018, [<sup>22,25</sup>Glu, <sup>23,28,31</sup>Leu, <sup>29</sup>Aib, <sup>26,30</sup>Lys]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> se eluyó de una matriz de microagujas con [<sup>22,25</sup>Glu, <sup>23,28,31</sup>Leu, <sup>29</sup>Aib, <sup>26,30</sup>Lys]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> por grupo antes de la dosificación. La elución de [<sup>22,25</sup>Glu, <sup>23,28,31</sup>Leu, <sup>29</sup>Aib, <sup>26,30</sup>Lys]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo.

Se retiró la matriz de microagujas de su soporte adhesivo usando unas pinzas, y se colocó, con las agujas hacia abajo, en un vial de tapa a presión de 5 ml (Nalgene). Se añadió 1 ml de solución de extracción PBS-Tween® 80 (0,2 g de Tween/L PBS) al vial de modo que la matriz se sumergió por completo. Se colocó el vial en un agitador orbital ajustado a 100-150 oscilaciones por minuto durante 30 minutos. Se retiró la matriz del vial y se descartó. Los viales que contenían [Glu<sup>22,25</sup> Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> eluido en la solución de PBS-Tween 80 de los estudios 09RAD010 y 09RAD011 se almacenaron a -20 °C. Las muestras se usaron para el análisis de HPLC del contenido de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. Los viales que contenían [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> eluido en la solución de PBS-Tween 80 del estudio 09RAD018 se almacenaron a 4 °C. Las muestras se usaron luego para el análisis de HPLC del contenido de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

El contenido de fármaco inicial de cada grupo de matrices se determinó como la media de al menos dos matrices que no se usaron para la dosis. El contenido residual es la cantidad media de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en el resto de las matrices. A continuación, se calculó el porcentaje de la carga de fármaco liberada como:

$$\% \text{ Liberado} = \frac{\text{Péptido}_{\text{INICIAL}} - \text{Péptido}_{\text{RESIDUAL}}}{\text{Péptido}_{\text{INICIAL}}}$$

### Manipulación y almacenamiento de muestras

Se mantuvo sangre a temperatura ambiente en tubos separadores de suero que contenían aprotinina durante aproximadamente 45 minutos para permitir su coagulación. Una vez coagulada, la sangre se centrifugó a 2.500 rpm durante 10 minutos. Se transfirió el suero a tubos de microcentrifugación para su almacenamiento a -80 °C hasta el análisis del contenido de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> mediante radioinmunoensayo, como se describe a continuación.

### Radioinmunoensayo de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>

**Preparación del tampón de ensayo** se disolvieron 2,00 g de albúmina de suero bovino (BSA, Sigma) en 750 ml de agua desionizada. Se añadieron 17,4 g de fosfato de potasio, dibásico (EMD), 9,0 g de cloruro de sodio (Sigma), 0,50 g de azida sódica (Sigma) y 1,00 ml de Triton X-100 (Sigma). Se ajustó el pH a 7,4 con fosfato de potasio 1,0 M (Fisher) y el volumen final se ajustó a 1,0 l.

**Preparación de la curva patrón:** Se descongeló una alícuota de 0,1 mg/ml de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en ácido acético 0,1 N en hielo. Se realizó una dilución de 2.000 ng/ml en suero de rata (Innovative Research) que contenía aprotinina (0,1 mg/ml, Sigma). Esta dilución se diluyó además a 250 ng/ml en el mismo suero. La solución de 250 ng/ml se usó para preparar una solución de 8 ng/ml de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en el mismo suero. Finalmente, esta solución se diluyó en matriz 2 veces para obtener las siguientes concentraciones: 4, 2, 1, 0,5; 0,25; 0,125; 0,063; 0,031 ng/ml. Todas las diluciones se realizaron y se mantuvieron en hielo hasta la extracción con etanol.

**Preparación de las muestras:** se descongelaron las muestras de suero del estudio en hielo y se diluyeron en suero combinado de rata que contenía aprotinina (0,1 mg/ml). Basándose en datos históricos, se escogieron las diluciones para obtener una concentración final esperada de entre 0,25-2,0 ng/ml.

**Extracción con etanol** se colocaron 250 µl de muestra diluida (por duplicado), patrón o suero en blanco (para la unión no específica y a la matriz) en un tubo de microcentrifugación. A cada muestra, patrón o en blanco, se añadió 1 ml de etanol al 95 % a temperatura ambiente, con una pipeta de repetición. Todos estos tubos se sometieron a agitación con formación de vórtice durante 2 minutos y se almacenaron a 4 °C durante 30 minutos. Se centrifugaron las muestras a 3.600 rpm a 4 °C durante 30 minutos. Se retiró el sobrenadante de cada tubo y se transfirió a un nuevo tubo de microcentrifugación. Todas las muestras se evaporaron al vacío durante 3 horas a la temperatura más alta (aproximadamente 60 °C). Una vez secas, las muestras se almacenaron a -80 °C durante la noche.

**Reconstitución:** se retiraron las muestras del congelador y se colocaron a 4 °C durante 30 minutos. Mientras se trabajaba en hielo, se añadieron 100 µl de tampón de ensayo a cada tubo. Se sometieron las muestras a agitación con formación de vórtice durante 3 minutos y luego se almacenaron a 4 °C durante 30 minutos.

**Adición de anticuerpo:** se preparó una dilución 1:11.000 de antisuero de conejo con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (Ipsen) en el tampón de ensayo. Se añadieron 100 µl de esta solución de anticuerpo a todas las muestras reconstituidas a excepción de los tubos de unión no específica. Se sometieron las muestras a agitación con formación de vórtice durante 30 segundos y se almacenaron a 4 °C durante 20-24 horas.

**Adición de la sonda:** se retiró una reserva de [<sup>125</sup>I]-Tiro-[Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> que tenía menos de 30 días de vida del congelador y se descongeló. Se diluyó la reserva en tampón de ensayo hasta que 100 µl de solución de sonda dieron una lectura de entre 9.500-11.000 cpm cuando se contaron durante 1

minuto en 10 ml de fluido de centelleo. Se añadieron 100 µl de esta solución a todos los tubos de muestra. Se sometieron los tubos a agitación con formación de vórtice durante 30 segundos y se almacenaron a 4 °C durante 20-24 horas.

5 **Extracción con N-propanol:** se añadió 1 ml de n-propanol frío a cada muestra. Se agitaron los tubos con formación de vórtice durante 30 segundos y luego se almacenaron a 4 °C durante 15 minutos. Se centrifugaron los tubos a 3.600 rpm a 4 °C durante 30 minutos. Finalmente, se vertió el sobrenadante en un recipiente de desechos.

10 **Recuento por centelleo líquido de las muestras:** se añadieron 200 µl de NaOH 0,2 N a cada muestra. Se agitaron las muestras con movimiento vorticial durante aproximadamente 5 minutos hasta que el sedimento se disolvió por completo. A continuación, se transfirieron las muestras a 10 ml de fluido de centelleo. Se añadieron 100 µl de ácido acético glacial a cada vial de centelleo para neutralizar la solución. Todas las muestras se contaron durante un minuto en un Beckman Coulter LS6500.

15 **Análisis de los datos:** El valor de B/B<sub>0</sub> se averiguó para cada muestra patrón y desconocida en el RIA usando la siguiente ecuación en Microsoft® Excel 2008:

$$B/B_0 = [(Y-NSB)/(MB-NSB)]*100$$

20 donde:

B/B<sub>0</sub> = Porcentaje de ([<sup>125</sup>I]-Tiro-([Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>])hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> radiomarcado unido al anticuerpo

25 Y = unión de las muestras patrón o desconocida (cpm)

MB = unión de la matriz o concentración cero (cpm)

NSB = unión inespecífica (cpm)

30 Se representaron los valores de B/B<sub>0</sub> de los patrones frente al logaritmo de la concentración en GraphPad® Prism 4 y se realizó una curva ajustada usando el análisis sigmoideal de dosis-respuesta (pendiente variable). A partir de esta curva, se extrapolaron los valores de muestra desconocidos. En Excel, se convirtieron los valores extrapolados a ng/ml y se multiplicaron por el factor de dilución para determinar la concentración original de cada muestra de suero. Se promediaron todas las muestras de una rata dada que estaban en el intervalo lineal del ensayo antes de multiplicarse por el factor de dilución para determinar la concentración presentada. En el caso de que todas las diluciones de una muestra estuvieran fuera del intervalo lineal del ensayo, la muestra se presentó como superior o inferior al límite de detección, y se excluyó de los valores medios.

### 35 **Análisis farmacocinético (PK)**

40 Se usaron las concentraciones medias en suero de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>])hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en cada una punto de tiempo para crear un perfil farmacocinético para cada grupo de dosificación a partir del que se pudieron determinar los parámetros farmacocinéticos.

45 La excepción a esto fue el estudio 09RAD030. En este estudio, los tamaños del grupo eran demasiado pequeños (n = 1-3) para determinar de manera fiable las diferencias en la exposición del tiempo de contacto variado. Para tener un mayor número de muestras por grupo, se ajustaron matemáticamente las concentraciones medias de [<sup>125</sup>I]-Tiro-([Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>])hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en suero a una dosis de 20 mcg/kg convencional y luego se promediaron todos los animales de la aplicación de la matriz de un minuto. De manera similar, los animales de aplicación de la matriz de cinco minutos también se convirtieron en un solo grupo. Las curvas resultantes se usaron para determinar los parámetros farmacocinéticos.

50 Desde el perfil farmacocinético, se calcularon la concentración máxima (C<sub>máx</sub>), el tiempo hasta la concentración máxima (T<sub>máx</sub>), el área bajo la curva (AUC<sub>0-t</sub>) y la semivida (T<sub>1/2</sub>) usando Microsoft® Excel 2008 usando el complemento de funciones PK (Allergan). La biodisponibilidad relativa (% de F) se calculó usando la siguiente ecuación.

$$\% \text{ de F} = AUC_{0-t} / [AUC_{sc} * (\text{Dosis}/20)]$$

55 donde:

60 % de F = Biodisponibilidad relativa a una dosis subcutánea de 20 µg/kg;

AUC<sub>1-t</sub> = Área bajo la curva del perfil farmacocinético de la matriz de microagujas (ng\*min/ml);

AUC<sub>sc</sub> = Área bajo la curva del perfil farmacocinético subcutáneo de 20 µg/kg histórico (ng\*min/ml);

65 Dosis = Contenido de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>])hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la matriz de microagujas dividido entre el peso corporal medio (µg/kg).

**Resultados y análisis**

Se recogieron muestras de sangre en diversos puntos de tiempo tras la aplicación en la piel de la matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. Se diluyeron las muestras en suero de rata en blanco combinado para permitir la determinación fiable del contenido de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> mediante radioinmunoensayo. La concentración de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en cada dilución de muestra se determinó mediante la extrapolación desde una curva patrón de control generada el mismo día. El intervalo lineal de cada curva patrón varía ligeramente entre ensayos, pero normalmente es de 0,25 a 2,0 ng/ml. Se excluyeron del análisis las muestras que resultaron estar fuera del intervalo lineal de su ensayo.

En las Tablas 7-16, se presenta la concentración de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en muestras de suero individuales, y la media y la desviación típica de cada punto temporal. Los valores medios se pueden usar para crear curvas farmacocinéticas a partir de las que se calculan los parámetros PK.

La comparación de los perfiles PK de varios estudios demuestra que las matrices de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> dan lugar a un perfil de exposición similar y constante con rápida absorción y eliminación de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. Para los lotes de matrices de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en los nueve estudios, el T<sub>máx</sub> se produjo entre los 5 y 15 minutos y la t<sub>1/2</sub> es de 14 a 27 minutos, a excepción del estudio 09RAD005, en el que la semivida se calculó en 43 minutos.

Además de ser constante entre los lotes de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, estos perfiles son comparables con los datos PK de inyección sc históricos de referencia. La Figura 1 es un perfil PK de matriz de microagujas representativo (Grupo 1 de 09RAD010), ajustado a una dosis de 20 µg/kg, representado gráficamente junto con el perfil sc de referencia. Para estos datos sc de referencia, la t<sub>1/2</sub> es de 31 minutos y el T<sub>máx</sub> es de 10 minutos.

Se comparó la biodisponibilidad relativa de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrado mediante matrices de sMTS con la inyección sc (Tabla 17).

Los valores de C<sub>máx</sub>, en general, son proporcionales a la biodisponibilidad. Cuando la C<sub>máx</sub> se ajusta a una dosis convencional de 20 µg/kg, las matrices de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de 09RAD005 y 09RAD006 resultaron tener una C<sub>máx</sub> media de 4,2 ± 0,7 ng/ml, que es el 47 por ciento de la C<sub>máx</sub> con una dosis sc de 20 µg/kg (8,9 ng/ml). Sin embargo, la C<sub>máx</sub> media de las matrices de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de 09RAD010, 09RAD011, 09RAD017 y 09RAD030 es de 8,9 ± 1,8 ng/ml, que es aproximadamente el 100 por ciento de la inyección subcutánea.

Para las Tablas 7 a 17, "Péptido" se refiere a [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>; NA indica que no se recogió muestra de suero; ND significa valor no determinado; LIC significa límite inferior de cuantificación, y LSC significa límite superior de cuantificación.

**Tabla 7: 09RAD005: Concentraciones de péptido (ng/ml) en suero tras una sola aplicación de una matriz de microagujas de péptido**

Tiempo (min)	20,0 µg de péptido, formulación al 5,0 %, Matrices a 4 °C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar y Nair										Media	DT
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Rata 7	Rata 8	Rata 9			
5	7,21	11,80	6,46	6,52	14,70	NA	NA	NA	NA	9,34	3,73	
15	5,58	8,88	7,82	6,73	12,12	12,42	13,93	18,00	22,02	11,94	5,44	
30	4,94	6,52	5,93	5,63	8,96	NA	NA	NA	NA	6,40	1,54	
45	NA	NA	NA	NA	NA	5,09	9,57	7,29	6,54	7,12	1,87	
90	NA	NA	NA	NA	NA	3,09	3,62	3,71	2,13	3,14	0,73	

**Tabla 8: 09RAD006: Concentraciones de péptido (ng/ml) en suero tras una sola aplicación de microaguja de péptido**

Tiempo (min)	31,0 µg de péptido, formulación al 15,0 %, Matrices a 4 °C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar y Nair										Media	DT
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Rata 7	Rata 8	Rata 9	Rata 10		
5	14,59	20,39	25,64	32,56	8,29	NA	NA	NA	NA	NA	20,29	9,43
15	19,33	27,92	24,52	45,96	8,37	15,65	34,29	22,98	20,43	16,35	23,58	10,59
30	9,54	11,45	13,26	22,40	5,99	NA	NA	NA	NA	NA	12,53	6,14
45	NA	NA	NA	NA	NA	2,64	6,69	4,66	5,20	4,48	4,73	1,46

Tiempo (min)	<b>31,0 µg de péptido, formulación al 15,0 %, Matrices a 4 °C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar y Nair</b>											
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Rata 7	Rata 8	Rata 9	Rata 10	Media	DT
90	NA	NA	NA	NA	NA	1,04	1,27	1,08	1,14	0,67	<b>1,04</b>	<b>0,22</b>
Tiempo (min)	<b>22,0 µg de péptido, formulación al 10,0 %, Matrices a 4°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar y Nair</b>											
	Rata 11	Rata 12	Rata 13	Rata 14	Rata 15	Rata 16	Rata 17	Rata 18	Rata 19	Rata 20	Media	DT
5	24,92	6,97	21,50	14,68	17,58	NA	NA	NA	NA	NA	<b>17,13</b>	<b>6,88</b>
15	18,22	7,02	13,25	12,80	11,06	5,74	32,74	11,63	9,06	10,15	<b>13,17</b>	<b>7,71</b>
30	5,79	3,53	10,30	6,50	6,17	NA	NA	NA	NA	NA	<b>6,46</b>	<b>2,44</b>
45	NA	NA	NA	NA	NA	1,34	5,76	3,15	2,80	3,69	<b>3,35</b>	<b>1,61</b>
90	NA	NA	NA	NA	NA	0,29	1,31	0,71	0,59	1,08	<b>0,80</b>	<b>0,40</b>

NA No se recogió muestra de suero.

**Tabla 9: 09RAD010: Concentraciones de péptido (ng/ml) en suero tras una sola aplicación de una matriz de microagujas de péptido**

Tiempo (min)	<b>26,2 µg de péptido, formulación al 12,5 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar y Nair</b>										
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Rata 7	Rata 8	Media	DT	
5	30,01	23,97	40,60	37,68	41,01	NA	NA	NA	<b>34,65</b>	<b>7,43</b>	
15	NA	NA	NA	71,00	28,44	39,18	51,08	30,15	<b>43,97</b>	<b>17,58</b>	
30	14,6	8,45	20,51	NA	NA	NA	26,97	16,01	<b>17,31</b>	<b>6,91</b>	
45	10,87	35,06	NA	10,18	5,18	7,85	NA	NA	<b>13,83</b>	<b>12,08</b>	
90	NA	NA	2,37	NA	NA	1,99	2,39	2,13	<b>2,22</b>	<b>0,19</b>	
Tiempo (min)	<b>57,7 µg de péptido, formulación al 12,5 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar y Nair</b>										
	Rata 9	Rata 10	Rata 11	Rata 12	Rata 13	Rata 14	Rata 15	Rata 16	Media	DT	
5	57,28	42,27	28,20	49,32	38,50	NA	NA	NA	<b>43,11</b>	<b>11,00</b>	
15	NA	NA	NA	63,85	62,67	77,29	71,93	28,19	<b>60,79</b>	<b>19,18</b>	
30	31,16	33,13	16,86	NA	NA	NA	101,44	18,13	<b>40,14</b>	<b>35,05</b>	
45	50,12	45,01	NA	15,49	15,49	14,53	NA	NA	<b>28,13</b>	<b>17,84</b>	
90	NA	NA	3,52	NA	NA	NA	4,79	2,86	<b>3,72</b>	<b>0,98</b>	

NA No se recogió muestra de suero

\*Las muestras > LSC se excluyeron de la media y de la desviación típica

5 **Tabla 10: 09RAD011: Concentraciones de péptido (ng/ml) en suero tras una sola aplicación de una matriz de microagujas de péptido**

Tiempo (min)	<b>67,7 µg de péptido, formulación al 16,7 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar y Nair</b>									
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Rata 7	Rata 8	Media	DT
5	49,82	96,12	39,27	90,38	48,71	NA	NA	NA	<b>64,86</b>	<b>26,32</b>
15	NA	NA	NA	114,02	73,79	61,42	112,59	51,88	<b>82,74</b>	<b>28,97</b>
30	47,29	63,24	55,76	NA	NA	NA	63,65	26,58	<b>51,30</b>	<b>15,35</b>
45	21,77	25,81	NA	26,49	11,25	13,22	NA	NA	<b>19,71</b>	<b>7,09</b>
90	NA	NA	4,95	NA	NA	3,09	16,58	5,79	<b>7,60</b>	<b>6,09</b>
Tiempo (min)	<b>45,6 µg de péptido, formulación al 20,5 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar y Nair</b>									
	Rata 9	Rata 10	Rata 11	Rata 12	Rata 13	Rata 14	Rata 15	Rata 16	Media	DT
5	65,04	120,77	>LSC*	78,95	>LSC*	NA	NA	NA	<b>88,25</b>	<b>29,01</b>
15	NA	NA	NA	98,02	83,13	67,94	54,31	76,94	<b>76,07</b>	<b>16,37</b>
30	21,54	22,25	24,13	NA	NA	NA	76,66	>LSC*	<b>36,15</b>	<b>27,03</b>
45	16,78	13,58	NA	>LSC*	22,91	63,85	NA	NA	<b>29,28</b>	<b>23,37</b>
90	NA	NA	3,31	NA	NA	2,22	8,83	>LSC*	<b>4,79</b>	<b>3,54</b>

NA No se recogió muestra de suero

\*Las muestras > LSC se excluyeron de la media y de la desviación típica.

**Tabla 11: 09RAD017: Concentraciones de péptido (ng/ml) en suero tras una sola aplicación de una matriz de microagujas de péptido**

Tiempo (min)	<b>27,0 µg de péptido, formulación al 16,7 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar y Nair</b>									
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Rata 7	Rata 8	Media	DT
5	21,97	12,91	22,89	15,04	29,03	NA	NA	NA	20,37	6,48
15	NA	NA	NA	16,66	27,09	32,52	37,7	44,15	31,02	10,12
30	16,70	5,43	16,3	NA	NA	NA	26,29	25,81	18,11	8,55
45	9,18	3,13	NA	6,07	ND	9,65	NA	NA	7,01	3,03
90	NA	NA	1,51	NA	NA	2,86	2,85	1,81	2,26	0,70
Tiempo (min)	<b>27,0 µg de péptido, formulación al 16,7 %, Matrices a 22°C, aplicación de 1 minuto, Máquina de afeitar y Nair</b>									
	Rata 9	Rata 10	Rata 11	Rata 12	Rata 13	Rata 14	Rata 15	Rata 16	Media	DT
5	28,25	36,64	29,63	33,75	34,54	NA	NA	NA	32,56	3,51
15	NA	34,82	NA	35,30	38,39	NA	63,49	37,14	41,83	12,19
30	8,24	15,67	14,69	NA	NA	NA	11,19	16,03	13,16	3,35
45	5,08	8,72	NA	19,30	13,59	9,09	NA	NA	11,16	5,46
90	NA	NA	2,45	NA	NA	2,16	2,52	3,42	2,65	2,65
Tiempo (min)	<b>27,0 µg de péptido, formulación al 16,7 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar y Nair</b>									
	Rata 17	Rata 18	Rata 19	Rata 20	Rata 21	Rata 22	Rata 23	Rata 24	Media	DT
5	30,25	23,99	31,73	36,63	30,88	NA	NA	NA	30,70	4,51
15	NA	NA	NA	50,74	37,31	37,26	43,22	33,29	40,36	6,80
30	16,55	8,11	24,13	NA	NA	NA	34,64	20,01	20,69	9,78
45	10,99	9,29	NA	21,07	11,81	17,55	NA	NA	14,14	4,96
90	NA	NA	5,37	NA	NA	5,10	5,63	4,49	5,15	0,49
Tiempo (min)	<b>32,0 µg de péptido, formulación al 20,0 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar y Nair</b>									
	Rata 25	Rata 26	Rata 27	Rata 28	Rata 29	Rata 30	Rata 31	Rata 32	Media	DT
5	37,27	65,27	36,54	38,57	48,21	NA	NA	NA	45,17	12,18
15	NA	NA	NA	40,05	63,34	35,48	65,64	41,70	49,24	14,13
30	11,12	25,01	10,29	NA	NA	NA	26,60	21,55	18,91	7,72
45	10,57	17,45	NA	13,33	14,29	12,44	NA	NA	13,62	2,54
90	NA	NA	4,03	NA	NA	4,96	6,40	4,73	5,03	1,00

NA No se recogió muestra de suero  
ND Valor no determinado para esta muestra.

5 **Tabla 12: 09RAD018: Concentraciones de péptido (ng/ml) en suero tras una sola aplicación de una matriz de microagujas de péptido**

Tiempo (min)	<b>141,9 µg de péptido, formulación al 59,3 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar y Nair</b>									
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Rata 7	Rata 8	Media	DT
5	106,49	195,93	225,47	150,49	250,49	NA	NA	NA	185,77	57,87
15	NA	NA	NA	126,21	316,07	182,28	265,36	259,68	229,92	75,15
30	103,52	222,88	240,82	NA	NA	NA	261,04	264,60	218,57	66,47
45	85,34	129,88	NA	50,93	102,01	90,99	NA	NA	91,83	28,58
90	NA	NA	19,81	NA	NA	12,33	15,98	46,54	23,67	15,55
Tiempo (min)	<b>386,5 µg de péptido, formulación al 59,3 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar y Nair</b>									
	Rata 9	Rata 10	Rata 11	Rata 12	Rata 13	Rata 14	Rata 15	Rata 16	Media	DT
5	138,64	70,87	37,50*	164,17	76,41	NA	NA	NA	97,52	52,18
15	NA	NA	NA	196,20	108,08	77,48	116,62	168,28	133,33	47,98
30	79,65	107,15	31,48	NA	NA	NA	79,86	78,65	75,36	27,32
45	45,92	57,53	NA	55,94	29,86	21,69	NA	NA	42,19	15,89
90	NA	NA	7,50*	NA	NA	7,50*	7,62	7,50*	7,53	0,06

NA No se recogió muestra de suero  
\*Muestras < LIC. Presentadas como iguales al factor de dilución por el LIC (0,25 ng/ml).

**Tabla 13: 09RAD030: Concentraciones de péptido (ng/ml) en suero tras una sola aplicación de una matriz de microagujas de péptido**

<b>27,0 µg de péptido, formulación al 16,7 %, Matrices a 22°C, aplicación de 1 minuto, Máquina de afeitar</b>					
Tiempo (min)	Rata 1	Rata 2		Media	DT
5	17,13	25,55		21,34	5,96
10	ND	58,30		58,30	NA
15	28,85	30,55		29,70	1,20
30	14,00	10,37		12,19	2,56
45	12,45	5,76		9,10	4,73
<b>32,0 µg de péptido, formulación al 20,0 %, Matrices a 22°C, aplicación de 1 minuto, Máquina de afeitar</b>					
Tiempo (min)	Rata 3	Rata 5	Rata 6	Media	DT
5	20,19	29,96	ND	25,07	6,91
10	36,24	ND	32,49	34,36	2,65
15	44,12	29,62	28,20	33,98	8,81
30	23,48	13,76	16,11	17,78	5,07
45	19,78	8,47	9,73	12,66	6,20
<b>26,2 µg de péptido, formulación al 12,5 %, Matrices a 22°C, aplicación de 1 minuto, Máquina de afeitar</b>					
Tiempo (min)	Rata 4		Media	DT	
5	41,15		41,15	NA	
10	ND		NA	NA	
15	42,82		42,82	NA	
30	17,40		17,40	NA	
45	12,48		12,48	NA	
<b>27,0 µg de péptido, formulación al 16,7 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar</b>					
Tiempo (min)	Rata 7	Rata 8		Media	DT
5	34,89	19,92		27,41	10,59
10	31,54	15,19		23,37	11,56
15	33,48	28,67		31,08	3,40
30	15,02	9,85		12,43	3,65
45	7,89	6,08		6,99	1,28
<b>32,0 µg de péptido, formulación al 20,0 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar</b>					
Tiempo (min)	Rata 9	Rata 11	Rata 12	Media	DT
5	32,69	35,12	45,46	37,76	6,78
10	25,74	34,05	30,05	29,94	4,15
15	42,39	47,95	22,10	37,48	13,61
30	15,22	17,34	15,40	15,99	1,18
45	9,23	8,62	7,33	8,39	0,97
<b>26,2 µg de péptido, formulación al 12,5 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar</b>					
Tiempo (min)	Rata 10			Media	DT
5	45,29			45,29	NA
10	26,74			26,74	NA
15	59,72			59,72	NA
30	20,15			20,15	NA
45	11,63			11,63	NA

ND Valor no determinado para esta muestra.  
NA El parámetro no se puede calcular.

**Tabla 14: 09RAD030: Concentraciones de péptido (ng/ml) en suero tras una sola aplicación de una matriz de microagujas de péptido ajustada a 20 µg/kg**

Tiempo (min)	<b>Animales con aplicación de 1 minuto ajustada a una dosis de 20 µg/kg</b>							<b>Media</b>	<b>DT</b>
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6			
5	3,30	4,79	3,28	8,36	4,87	ND	<b>4,92</b>	<b>2,07</b>	
10	ND	10,93	5,89	ND	ND	5,06	<b>7,29</b>	<b>3,18</b>	
15	5,56	5,72	7,17	8,70	4,81	4,39	<b>6,06</b>	<b>1,61</b>	
30	2,70	1,94	3,81	3,53	2,24	2,51	<b>2,79</b>	<b>0,74</b>	
45	2,40	1,08	3,21	2,54	1,38	1,51	<b>2,02</b>	<b>0,82</b>	
Tiempo (min)	<b>Animales con aplicación de 5 minutos ajustada a una dosis de 20 µg/kg</b>						<b>Media</b>	<b>DT</b>	
	Rata 7	Rata 8	Rata 9	Rata 10	Rata 11	Rata 12			
5	6,64	3,90	5,48	9,27	5,77	7,64	<b>6,45</b>	<b>1,86</b>	
10	6,00	2,97	4,31	5,47	5,60	5,05	<b>4,90</b>	<b>1,11</b>	
15	6,37	5,61	7,10	12,22	7,88	3,72	<b>7,15</b>	<b>2,86</b>	
30	2,86	1,93	2,55	4,12	2,85	2,59	<b>2,82</b>	<b>0,72</b>	
45	1,50	1,19	1,55	2,38	1,42	1,23	<b>1,54</b>	<b>0,43</b>	

ND Valor no determinado para esta muestra.

**Tabla 15: 09RAD048: Concentraciones de péptido (ng/ml) en suero tras una sola aplicación de una matriz de microagujas de péptido**

Tiempo (min)	9,8 µg de péptido, formulación al 50 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar												DT		
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Rata 7	Rata 8	Rata 9	Rata 10	Rata 11	Rata 12		Media	
5	14,15	5,82	5,21	20,6	11,42	14,79	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	12,00	5,85
15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17,16	11,33	8,82	5,87	7,42	7,29	9,65	4,12	
30	4,92	2,54	2,73	7,00	5,79	6,75	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4,96	1,94	
45	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1,61	2,38	1,79	1,58	2,24	2,84	2,07	0,50	
60	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1,82	1,37	1,24	1,34	1,68	1,34	1,47	0,23	
90	0,63	0,30	0,36	0,83	0,73	0,85	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,62	0,24	
120	0,51	0,15	0,22	0,45	0,42	0,54	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,38	0,16	
<b>54 µg de péptido, formulación al 50 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar</b>															
Tiempo (min)	Rata 13	Rata 14	Rata 15	Rata 16	Rata 17	Rata 18	Rata 19	Rata 20	Rata 21	Rata 22	Rata 23	Rata 24	Media	DT	
5	12,34	19,45	33,03	19,15	6,64	8,28	NA	NA	NA	NA	NA	NA	16,48	9,71	
15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	42,24	54,92	64,23	46,83	64,88	25,65	49,79	14,91	
30	17,62	20,41	32,65	13,11	2,08	16,95	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17,14	9,95	
45	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4,53	9,08	12,79	8,85	14,36	6,60	9,37	3,69	
60	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3,54	9,02	12,02	7,41	11,12	3,41	7,75	3,68	
90	3,17	1,36	1,55	0,85	0,65*	1,11	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1,45	0,90	
180	0,22	0,31	0,32	0,14	0,13*	0,76	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,31	0,23	

NA No se recogió muestra de suero.

\*Muestras < LIC. Presentadas como iguales al factor de dilución por el LIC (0,13 ng/ml).

**Tabla 16: 09RAD053: Concentraciones de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (ng/ml) en suero tras una sola aplicación de una matriz de microagujas de péptido**

Tiempo (min)	141,9 µg de péptido, formulación al 59,3 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar							Media	DT
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6			
5	32,75	66,83	47,47	71,45	39,91	51,47	<b>51,65</b>	<b>15,07</b>	
15	233,68	311,26	132,89	122,56	46,41	75,65	<b>153,74</b>	<b>100,23</b>	
30	138,55	144,30	108,00	84,37	20,03	48,51	<b>90,63</b>	<b>49,55</b>	
45	64,65	63,12	65,58	39,47	8,93	23,27	<b>44,17</b>	<b>24,24</b>	
90	10,15	11,38	5,84	4,72	1,31	3,20	<b>6,10</b>	<b>3,94</b>	
120	4,34	4,62	2,50	2,18	0,55	1,73	<b>2,65</b>	<b>1,56</b>	
Tiempo (min)	386,5 µg de péptido, formulación al 59,3 %, Matrices a 22°C, aplicación de 5 minutos, Máquina de afeitar							Media	DT
	Rata 7								
5	74,28						<b>74,28</b>	<b>ND</b>	
15	179,02						<b>179,02</b>	<b>ND</b>	
30	148,40						<b>148,40</b>	<b>ND</b>	
45	58,80						<b>58,80</b>	<b>ND</b>	
90	6,84						<b>6,84</b>	<b>ND</b>	
120	2,88						<b>2,88</b>	<b>ND</b>	

ND El parámetro no se puede calcular.

**5 Tabla 17: Parámetros farmacocinéticos de la exposición a [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en ratas que han recibido una sola aplicación de matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>**

Número de estudio	Dosis (µg)	formulación (% de péptido)	(% de HEC)	AUC <sub>0-t°</sub> (ng*min/ml)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	C <sub>máx</sub> (dosis de 20 mg/kg) (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (min)	T <sub>1/2</sub> (min)	% F* (%)
09RAD005	20,0	5,0	4,5	576	11,94	3,36	15	43	47
09RAD006	31,0	15,0	4,0	750	23,58	4,58	15	17	42
	22,0	10,0	4,5	465	17,13	4,51	5	19	36
	26,2	12,5	4,5	1447	43,97	10,60	15	18	101
09RAD010	57,7	12,5	4,5	2505	60,79	6,83	15	18	82
	67,7	16,7	4,0	2890	82,74	7,29	15	22	74
09RAD011	45,6	20,5	3,5	2920	88,25	11,24	5	20	108
	27,0	16,7	4,0	1022	31,02	7,95	15	20	76
09RAD017	27,0	16,7	4,0	1277	41,83	10,59	15	20	94
	27,0	16,7	4,0	1508	40,36	10,09	15	26	109
	32,0	20,0	3,5	1647	49,24	10,48	15	25	102
09RAD018	141,9	59,3	0,0	10369	229,92	10,60	15	21	139
	386,5	59,3	0,0	4533	118,39	2,24	15	18	22

Número de estudio	Dosis (µg)	formulación (% de péptido)	AUC <sub>0-t°</sub> (% de HEC) (ng*min/ml)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	C <sub>máx</sub> (dosis de 20 mg/kg) (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (min)	T <sub>1/2</sub> (min)	% F* (%)	
09RAD00	grupos de 1 minuto ajustados a 20 µg/kg			166	7,29	7,29	10	18	69
09RAD048	grupos de 5 minutos ajustados a 20 µg/kg			166	7,15	7,15	15	14	69
09RAD048	9,8	49,0	0,0	343	12,00	6,49	5	22	49
	54,0	49,0	0,0	1.378	49,79	5,59	15	24	37
			0,						
09RAD053	141,9	59,3	0	5.199	153,74	5,81	15	17	51
09RAD053	386,5	59,3	0,0	6.899	179,02	2,44	15	16	24

° AUC a partir de 0-90 minutos para todos los estudios a excepción de 09RAD030, 09RAD048, y 09RAD053. El AUC para 09RAD030 es a partir de 0-45 minutos. El AUC para el Grupo 1 de 09RAD048 y 09RAD053 es de 0-120 minutos y el Grupo 2 de 09RAD048 es 0-180 minutos.

**Evaluación de diferentes materiales de las matrices y tiempos de contacto de las matrices en ratas**

**Diseño del estudio**

5 Se realizaron varios estudios farmacocinéticos adicionales de una sola dosis en ratas Sprague-Dawley. Los estudios investigaron el efecto de diferentes tiempos de contacto con la piel para matrices de microagujas de policarbonato (PC) y de polímero de cristal líquido (LCP), y el efecto de diferentes cargas de dosis de las matrices de microagujas. Se recubrieron matrices de microagujas con formulaciones acuosas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PThrP(1-34)NH<sub>2</sub> del 40 al 60 % en peso y solución salina tamponada con fosfato.

10 Las características generales de las microagujas de PC y LCP se muestran a continuación en la Tabla 18, así como los presentes resultados de los ensayos de profundidad de penetración realizados con parches de microagujas no recubiertos (es decir, las matrices no contenían ninguna carga de fármaco peptídico).

**Tabla 18: Matrices de microagujas de policarbonato (“PC”) y matrices de microagujas de polímero de cristal líquido (“LCP”)**

Matrices de microagujas		
Material de construcción	Policarbonato	Polímero de cristal líquido
Número de microagujas	366	316
Módulo de flexión (según ISO 178)	2.300	9.100
Calidad	Clase VI, polímero de calidad médica	Clase VI, polímero de calidad médica
Área superficial	5,5 cm <sup>2</sup> o ~27 mm de diámetro	5,5 cm <sup>2</sup> o ~27 mm de diámetro
Profundidad de penetración (DOP)	250 ± 10 µm	250 ± 10 µm
Altura de las microagujas	500 µm	500 µm
Espacio entre las microagujas	500 µm de separación (de punta a punta)	500 µm de separación (de punta a punta)

20 La matriz de microagujas de LCP es una resina de polímero de cristal líquido con clasificación USP de clase VI moldeada por inyección (Ticona, Vectra<sup>®</sup> MT1300). La matriz es un disco circular con una superficie total de 1,27 cm<sup>2</sup> o ~ 12,7 mm de diámetro, que contiene aproximadamente 316 microestructuras en forma de pirámide en un lado del disco. En la Figura 2, se establece una imagen de las micromatrices de LCP.

25 Para la matriz de LCP, cada microestructura tiene una altura de aproximadamente 500 µm. Las microestructuras están espaciadas aproximadamente a 550 µm de distancia (de punta a punta) en un patrón geométrico. Como vista lateral con dimensión de las microestructuras se expone en la Figura 3.

**Administración de las dosis**

Por lo general, un día antes de la dosificación, se rasuró una zona justo por encima de las patas traseras en la superficie dorsal de la rata usando una máquina de afeitar eléctrica. A continuación, se aplicó la loción depilatoria Nair® en la zona durante de 5 a 8 minutos para eliminar el resto del pelo. Se retiró la loción Nair por completo con un paño humedecido con agua. Al día siguiente, se aplicó la matriz de microagujas usando el aplicador con resorte suministrado. Se dejó la matriz de microagujas en contacto con la piel durante cinco minutos antes de su extracción o se retiró casi de inmediato (normalmente, de 2 a 3 segundos después del contacto con la piel). Durante la aplicación y el contacto de las microagujas, las ratas fueron inmovilizadas manualmente.

**Tabla 19: Estudios RAD021, RAD022, RAD024**

Número de estudio	Número de animales	Número de lote	Material de la matriz	Contenido de péptido <sup>§</sup>	(mcg)	Tiempo en contacto con la piel (min)
10RAD021	6	155342-016	LCP	103		5
10RAD022	6	155342-041	LCP	124		5
10RAD024	6	155342-064	LCP	56		5
10RAD026	6	155342-016	LCP	103		0,05
10RAD026	6	155342-041	LCP	124		0,05
10RAD026	6	155342-064	LCP	56		0,05
10RAD021	5	152986-035	PC	13,6		5
10RAD021	5	152986-035	PC	13,6		0,05
10RAD021	6	155342-033	PC	211		5
10RAD021	6	155342-033	PC	211		0,05

<sup>§</sup>Contenido de péptido ([Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>) calculado basándose en el contenido total de péptido, incluyendo el agua y el ácido acético. El contenido real de péptido es del aproximadamente 80 %-90 % de la cantidad indicada.

**Recogida de muestras de suero**

La sangre se recogió de cada rata 5, 15, 30, 45 y 90 minutos después de la aplicación de las matrices de microagujas, para las matrices de microagujas de LCP, y a 1, 5, 15 y 30 minutos después de la aplicación para las matrices de microagujas de PC. Se recogieron aproximadamente 600 µl de sangre a través del catéter desde la vena yugular usando una jeringa y una aguja de ratas para sus cuatro primeras extracciones de sangre. Para la última recogida de sangre, los animales se sacrificaron mediante la cámara CO<sub>2</sub> y se recogieron aproximadamente 600 µl de sangre mediante punción cardíaca. Se transfirió la sangre inmediatamente a un tubo separador de suero que contenía 12 µl de una solución de aprotinina a 2,5 mg/ml (Sigma).

Sorprendentemente, la aplicación de las matrices de microagujas de LCP con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> del 155342-041 a la rata durante 5 minutos o aproximadamente 3 segundos (0,05 minutos) produjeron un perfil PK similar, basado en la C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub>, AUC y T<sub>1/2</sub>. Se obtuvieron resultados similares comparando un tiempo de aplicación de 5 minutos con 0,05 minutos con otras dos matrices de LCP (155342-016 y 155342-064) y dos matrices de microagujas de PC (155342-033 y 152986-035). Además, la comparación de los valores individuales de datos de animales entre 0,05 y 5 minutos de uso sugiere que la variabilidad no necesariamente se aumenta con el corto tiempo de aplicación. Esto indica que los tiempos de aplicación del parche cuando el parche se deja en su sitio tras la administración son útiles a través de un amplio intervalo de dosis de fármacos.

En las siguientes tablas, BLC significa por debajo del límite de cuantificación.

**Tabla 20: Concentraciones de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (ng/ml) en suero tras una sola aplicación de una matriz de microagujas (lote 155342-041, 124 mcg).**

Tiempo (min)	Tiempo de contacto con la piel de la matriz de microagujas de 5 minutos							
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Media	DT
5	42,4	20,3	33,6	62,7	<BLC	12,1	34,2	19,7
15	96,2	63,3	98,8	92,4	<BLC	73,9	84,9	15,6
30	92,5	30,1	43,1	59,7	<BLC	41,4	53,4	24,3
45	38,2	14,2	24	27,5	<BLC	19,9	24,8	9
90	18,9	4,8	8,5	12,8	<BLC	7,7	10,5	5,5

Tiempo (min)	Tiempo de contacto con la piel de la matriz de microagujas de 5 minutos							
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Media	DT
<b>C<sub>máx</sub></b>	<b>96,2</b>	<b>63,3</b>	<b>98,8</b>	<b>92,4</b>		<b>73,9</b>	<b>84,9</b>	<b>15,6</b>
<b>T<sub>máx</sub></b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>		<b>15</b>	<b>15</b>	<b>0</b>
<b>AUC<sub>5-90</sub></b>	<b>4374</b>	<b>1878</b>	<b>2961</b>	<b>3478</b>		<b>2375</b>	<b>3013</b>	<b>970</b>
<b>T<sub>1/2</sub></b>	<b>30,1</b>	<b>20,8</b>	<b>22,3</b>	<b>26,5</b>		<b>23,4</b>	<b>24,6</b>	<b>3,7</b>
Tiempo (min)	Tiempo de contacto con la piel de la matriz de microagujas de 0,05 minutos							
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Media	DT
5	87,9	41,1	53,6	18,3	15,9	33,4	<b>41,8</b>	<b>26,5</b>
15	197,5	76	117,4	52,2	33,4	88,8	<b>94,1</b>	<b>58,4</b>
30	119,1	52	80,4	37,9	18,8	82,3	<b>65,1</b>	<b>36,1</b>
45	61,5	22,3	41,6	23,8	11,2	55,9	<b>36</b>	<b>20,1</b>
90	10,6	3,6	NA	NA	1,5	10,9	<b>6,6</b>	<b>4,8</b>
<b>C<sub>máx</sub></b>	<b>197,5</b>	<b>76</b>	<b>117,4</b>	<b>52,2</b>	<b>33,4</b>	<b>88,8</b>	<b>94,2</b>	<b>58,4</b>
<b>T<sub>máx</sub></b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>0</b>
<b>AUC<sub>5-90</sub></b>	<b>6779</b>	<b>2686</b>	<b>3253</b>	<b>1496</b>	<b>1146</b>	<b>4432</b>	<b>3299</b>	<b>2081</b>
<b>T<sub>1/2</sub></b>	<b>17,6</b>	<b>16,6</b>	<b>20</b>	<b>26,5</b>	<b>16,6</b>	<b>23,4</b>	<b>20,1</b>	<b>4,1</b>
NA No se recogió muestra de suero.								

**Tabla 21: Concentraciones de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (ng/ml) en suero tras una sola aplicación de una matriz de microagujas (lote 155342-016, 103 mcg).**

Tiempo (min)	Tiempo de contacto con la piel de la matriz de microagujas de 5 minutos							
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Media	DT
5	42,4	20,3	33,6	62,7	<BLC	12,1	<b>34,2</b>	<b>19,7</b>
15	96,2	63,3	98,8	92,4	<BLC	73,9	<b>84,9</b>	<b>15,6</b>
30	92,5	30,1	43,1	59,7	<BLC	41,4	<b>53,4</b>	<b>24,3</b>
45	38,2	14,2	24	27,5	<BLC	19,9	<b>24,8</b>	<b>9</b>
90	18,9	4,8	8,5	12,8	<BLC	7,7	<b>10,5</b>	<b>5,5</b>
<b>C<sub>máx</sub></b>	<b>96,2</b>	<b>63,3</b>	<b>98,8</b>	<b>92,4</b>		<b>73,9</b>	<b>84,9</b>	<b>15,6</b>
<b>T<sub>máx</sub></b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>		<b>15</b>	<b>15</b>	<b>0</b>
<b>AUC<sub>5-90</sub></b>	<b>4374</b>	<b>1878</b>	<b>2961</b>	<b>3478</b>		<b>2375</b>	<b>3013</b>	<b>970</b>
<b>T<sub>1/2</sub></b>	<b>30,1</b>	<b>20,8</b>	<b>22,3</b>	<b>26,5</b>		<b>23,4</b>	<b>24,6</b>	<b>3,7</b>
Tiempo (min)	Tiempo de contacto con la piel de la matriz de microagujas de 0,05 minutos							
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Media	DT
5	87,9	41,1	53,6	18,3	15,9	33,4	<b>41,8</b>	<b>26,5</b>
15	197,5	76	117,4	52,2	33,4	88,8	<b>94,1</b>	<b>58,4</b>
30	119,1	52	80,4	37,9	18,8	82,3	<b>65,1</b>	<b>36,1</b>
45	61,5	22,3	41,6	23,8	11,2	55,9	<b>36</b>	<b>20,1</b>
90	10,6	3,6	NA	NA	1,5	10,9	<b>6,6</b>	<b>4,8</b>
<b>C<sub>máx</sub></b>	<b>197,5</b>	<b>76</b>	<b>117,4</b>	<b>52,2</b>	<b>33,4</b>	<b>88,8</b>	<b>94,2</b>	<b>58,4</b>
<b>T<sub>máx</sub></b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>0</b>
<b>AUC<sub>5-90</sub></b>	<b>6779</b>	<b>2686</b>	<b>3253</b>	<b>1496</b>	<b>1146</b>	<b>4432</b>	<b>3299</b>	<b>2081</b>

Tiempo (min)	Tiempo de contacto con la piel de la matriz de microagujas de 0,05 minutos							
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Media	DT
<b>T<sub>1/2</sub></b>	<b>17,6</b>	<b>16,6</b>	<b>20</b>	<b>26,5</b>	<b>16,6</b>	<b>23,4</b>	<b>20,1</b>	<b>4,1</b>
NA No se recogió muestra de suero.								

**Tabla 22: Concentraciones de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (ng/ml) en suero tras una sola aplicación de una matriz de microagujas (lote 155342-064, 56 mcg).**

Tiempo (min)	Tiempo de contacto con la piel de la matriz de microagujas de 5 minutos							
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Media	DT
5	31,8	32,3	39,2	29,7	14,8	30,1	<b>29,7</b>	8,0
15	31,3	57,2	58,5	34,7	20,6	57,1	<b>43,2</b>	16,4
30	26,8	49,5	55,9	21,0	10,7	26,6	<b>31,7</b>	17,4
45	8,5	21,1	15,4	9,0	4,3	7,9	<b>11,0</b>	6,1
90	4,6	5,2	3,9	2,5	0,9	2,5	<b>3,3</b>	1,6
<b>C<sub>máx</sub></b>	31,8	57,2	58,5	34,7	20,6	57,1	<b>43,3</b>	16,3
<b>T<sub>máx</sub></b>	5	15	15	15	15	15	<b>13</b>	4
<b>AUC<sub>5-90</sub></b>	1.309	2.352	2.317	1.225	643	1.556	<b>1.567</b>	666
<b>T<sub>1/2</sub></b>	27,5	20,7	18,1	19,8	16,9	16,9	<b>20,0</b>	4,0
	31,8	32,3	39,2	29,7	14,8	30,1	<b>29,7</b>	8,0
Tiempo (min)	Tiempo de contacto con la piel de la matriz de microagujas de 0,05 minutos							
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Media	DT
5	25,3	23,6	25,7	14,5	16,8	25,6	<b>21,9</b>	5,0
15	30,8	29,8	57,0	24,7	33,9	44,7	<b>36,8</b>	11,9
30	16,6	16,1	33,8	11,3	19,2	28,3	<b>20,9</b>	8,5
45	9,9	10,2	20,0	7,2	9,6	13,4	<b>11,7</b>	4,5
90	1,6	1,5	5,2	1,9	2,6	2,3	<b>2,5</b>	1,4
<b>C<sub>máx</sub></b>	30,8	29,8	57,0	24,7	33,9	44,7	<b>36,8</b>	11,9
<b>T<sub>máx</sub></b>	15	15	15	15	15	15	<b>15</b>	0
<b>AUC<sub>5-90</sub></b>	1.092	1.073	2.067	810	1.142	1.563	<b>1.291</b>	451
<b>T<sub>1/2</sub></b>	17,8	17,5	21,9	21,0	20,3	17,1	<b>19,3</b>	2,0

5

**Tabla 23: Concentraciones de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (ng/ml) en suero tras una sola aplicación de una matriz de microagujas (lote 155342-033, 211 mcg).**

Tiempo (min)	Tiempo de contacto con la piel de la matriz de microagujas de 5 minutos							
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Media	DT
5	98,5	58,9	36,4	39,8	<BLC	49,1	<b>48,8</b>	29,4
15	149,5	55,5	55,6	128,1	<BLC	66,0	<b>77,4</b>	51,8
30	211,6	41,4	36,8	135,0	18,9	86,1	<b>88,3</b>	73,6
<b>C<sub>máx</sub></b>	211,6	58,9	55,6	135	18,9	86,1	<b>94,4</b>	69,2
<b>T<sub>máx</sub></b>	30	5	15	30	30	30	<b>23</b>	11
<b>AUC<sub>5-30</sub></b>	4.195	1.446	1.244	2.912	338	1.839	<b>1.996</b>	1.365
Tiempo (min)	Tiempo de contacto con la piel de la matriz de microagujas de 0,05 minutos							
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Media	DT
1	11,3	16,5	12,8	34,9	49,5	26,7	<b>25,3</b>	14,9

Tiempo (min)	Tiempo de contacto con la piel de la matriz de microagujas de 0,05 minutos							
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6	Media	DT
5	33,4	34,8	21,3	72,1	54,1	40,2	<b>42,6</b>	17,9
15	51,9	47,7	43,0	164,3	156,9	71,9	<b>89,3</b>	56,1
30	75,3	50,2	42,4	195,1	143,1	64,2	<b>95,0</b>	60,8
<b>C<sub>máx</sub></b>	75,3	50,2	43,0	195,1	156,9	71,9	<b>98,7</b>	62,3
<b>T<sub>máx</sub></b>	30	30	15	30	15	15	<b>23</b>	8
<b>AUC<sub>5-30</sub></b>	1.475	1.258	1.036	4.108	3.537	1.729	<b>2.190</b>	1.298

**Tabla 24: Concentraciones de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (ng/ml) en suero tras una sola aplicación de una matriz de microagujas (lote 152986-035, 13,6 mcg).**

Tiempo (min)	Tiempo de contacto con la piel de la matriz de microagujas de 5 minutos							
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Media	DT	
1	1,45	2,68	5,18	1,82	1,33	<b>2,5</b>	1,6	
5	9,55	7,90	11,16	9,72	5,91	<b>8,8</b>	2,0	
15	10,81	7,10	14,40	7,81	3,04	<b>8,6</b>	4,3	
30	8,08	4,47	10,73	4,45	2,35	<b>6,0</b>	3,3	
<b>C<sub>máx</sub></b>	10,8	7,9	14,4	9,7	5,9	<b>9,7</b>	3,2	
<b>T<sub>máx</sub></b>	15	5	15	5	5	<b>9</b>	5	
<b>AUC<sub>5-90</sub></b>	266	184	352	204	100	<b>221</b>	94	

Tiempo (min)	Tiempo de contacto con la piel de la matriz de microagujas de 0,05 minutos							
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Media	DT	
1	7,68	5,49	4,76	7,15	5,91	<b>6,2</b>	1,2	
5	12,11	12,21	11,28	12,13	11,23	<b>11,8</b>	0,5	
15	8,90	10,00	7,71	14,41	11,25	<b>10,5</b>	2,6	
30	7,39	7,97	4,66	9,38	6,11	<b>7,1</b>	1,8	
<b>C<sub>máx</sub></b>	12,1	12,2	11,3	14,4	11,3	<b>12,3</b>	1,3	
<b>T<sub>máx</sub></b>	5	5	5	15	15	<b>9</b>	5	
<b>AUC<sub>5-90</sub></b>	271	284	222	353	280	<b>282</b>	47	

5 Los gráficos que muestran las concentraciones medias de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (ng/ml) en suero frente al tiempo tras la aplicación de una sola matriz de microagujas para los datos de las Tablas 20-24 se presentan en las Figuras 4-8.

10 **Evaluación de los cambios en la densidad mineral ósea y la microestructura ósea tras la aplicación repetida de matrices de microagujas de PC con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y de matrices de microagujas de LCP con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a ratas osteopénicas**

#### 15 Diseño del estudio

15 El presente estudio investigó el efecto de las matrices de microagujas de PC y de LCP con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en un modelo de pérdida ósea inducida por ovariectomía (OVX) en ratas Sprague Dawley. Los efectos sobre el esqueleto se evaluaron mediante la medición de los cambios en la densidad mineral ósea (DMO), usando absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) y microarquitectura ósea, mediante tomografía microcomputarizada (microCT).

20 Se recubrieron matrices de microagujas con las formulaciones acuosas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y solución salina tamponada con fosfato.

**Tabla 25: Grupos del tratamiento de estudio**

Cirugía	Dosis ( $\mu\text{g}$ )	Número de ratas	Vía de administración de la dosis
SHAM	0 (Placebo)	11	-
OVX	0 (Placebo)	10	Matriz de microagujas de PC
OVX	13,6	10	Matriz de microagujas de PC
OVX	8,8	6	Matriz de microagujas de LCP
OVX	0 (Placebo)	11	Inyección subcutánea
OVX	12.7	11	Inyección subcutánea

*Animales*

- 5 Se alojaron cincuenta ratas hembra Sprague Dawley (CRL:CD; Charles River Laboratories) individualmente en jaulas ventiladas de policarbonato (45 ACH). A todos los animales se les proporcionó una dieta certificada para roedores (2918 de Harlan Teklad) y agua a voluntad. El ambiente del alojamiento se mantuvo entre 18-26 °C con humedad relativa al 30-70 % y con una luz durante 12 horas:oscuridad durante 12 horas. Las ratas se sometieron a cirugía de ovariectomía ovariectomizada o simulada aproximadamente a las 18 semanas de vida.

10

*Administración de las dosis*

- 15 Todas las ratas que comenzaban aproximadamente 6 semanas después de la cirugía se aclimataron a los procedimientos experimentales mediante manipulación y restricción diaria para simular la aplicación de la matriz de microagujas. Se prosiguió con la aclimatación durante 4 semanas antes de una evaluación basal de la DMO por DEXA y la asignación al azar en grupos de tratamiento basados en la DMO del fémur. En la Tabla 25, se resume la administración de las dosis diarias de bien las matrices de microagujas de PC con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2}$  o las matrices de microagujas de LCP con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2}$ , o matrices de microagujas con placebo, o  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2}$  mediante inyección subcutánea o inyección subcutánea de placebo. Se dejaron las micromatrices en contacto con la piel durante un minuto antes de su retirada. La dosificación se realizó durante 14 días, y luego todas las ratas fueron sacrificadas para la recogida de muestras.

20

*Recogida de muestras de suero*

- 25 El día 14 de la dosificación, se recogieron aproximadamente 3 ml de sangre 15 minutos después de la dosis. Se transfirió la sangre inmediatamente a un tubo separador de suero que contenía 60  $\mu\text{l}$  de una solución de aprotinina a 2,5 mg/ml (Sigma). La sangre se mantuvo a temperatura ambiente durante aproximadamente 45 minutos para permitir que se coagulara. Una vez coagulada, la sangre se centrifugó a 2.500 rpm durante 10 minutos. El suero se almacenó a -80 °C. Antes de la cuantificación de  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2}$  mediante radioinmunoensayo.

30

*Densidad mineral ósea (DMO)*

- 35 El primer día de la dosificación del artículo de ensayo y el día del sacrificio, DEXA evaluó la DMO de todos los animales (PIXImus, Lunar Corp/GE). Las imágenes se analizaron usando el software proporcionado para determinar la DMO de la región L3-L5 de la columna vertebral y el fémur izquierdo. Los rastreos iniciales y finales del estudio se usaron para calcular el porcentaje de cambio en la DMO tras 14 días de tratamiento.

*Tomografía microcomputarizada*

- 40 En la necropsia, se extrajeron el fémur izquierdo y las vértebras L4-L5, y se disecaron las partes blandas libres. Se almacenaron los huesos en etanol al 70 % a -80 °C. Antes del análisis de microCT, se cortaron los fémures a través del eje medio y se cargaron en el tubo de análisis de muestras. Además, se envolvió una vértebra de cada rata en una gasa empapada en etanol y se apiló en el tubo de muestra para su rastreo. Se realizó la evaluación cualitativa en 3D con el sistema Scanco mCT40 (Scanco, CH). Para el análisis del fémur trabecular, se escanearon 250 cortes de la metáfisis del fémur distal. 150 de estos cortes fueron contorneadas para su evaluación. Se realizó el análisis en el primer corte donde los condilos derecho e izquierdo no eran visibles por sí solos. Esto aseguró que no había contribución del hueso cortical ni de la placa de crecimiento. El análisis continuó hacia la mitad del hueso. Para el análisis de la columna lumbar, se analizaron cortes óseos trabeculares comenzando en el primer corte, donde la placa de crecimiento ya no era visible, y se prosiguió hasta que la placa de crecimiento apareció en el otro lado de la vértebra. Los parámetros trabeculares analizados incluyeron densidad del volumen óseo (BV/TV), densidad de conectividad (ConnD), número trabecular (Tb.N), espesor trabecular (Tb.Th), espaciado trabecular (Tb.Sp) y densidad ósea aparente (ABD).

45

50

**Resultados**

La ovariectomía de ratas hembra produjo una disminución del aproximadamente 10 % en la DMO del fémur entero al inicio, en comparación con los controles de cirugía simulada, y aproximadamente un 15 % de disminución en la DMO de la columna lumbar, confirmando el efecto de la ovariectomía para inducir osteopenia en las ratas (Figura 9). La repetición de la aplicación diaria de las matrices de microagujas de PC con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>] hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> o de las matrices de microagujas de LPC con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>] hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> produjeron un notable aumento en la DMO del fémur completo (Figura 9) y la DMO de la columna lumbar (Figura 10) después de 14 días, en comparación con el control de matriz de microagujas con placebo correspondiente. Se observó un aumento similar en la DMO de la espina lumbar y del fémur con las inyecciones subcutáneas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>] hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (Figuras 9 y 10). La rápida recuperación en la densidad mineral ósea indica claramente la utilidad de las matrices que contienen [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>] hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para la prevención y el tratamiento de trastornos relacionados con la disminución de la densidad mineral ósea tales como la osteoporosis, y debido a la particular rapidez del efecto y a la naturaleza anabólica del producto, la curación de las fracturas y/o roturas óseas.

Los parámetros de la microestructura ósea trabecular evaluados mediante microCT, incluyendo BV/TV, Tb.N y Tb.Th se redujeron, mientras que Tb.Sp se aumentó al inicio del estudio en la metafisis femoral de ratas con OVX en comparación con los controles de simulación (Tabla 26). Se observan cambios similares en las ratas con OVX inicial en los parámetros de la microestructura ósea en la columna lumbar (Tabla 27). La repetición de la aplicación diaria de las matrices de microagujas de PC con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>] hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> o de las matrices de microagujas de LPC con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>] hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> invirtió parcialmente estos cambios con aumentos en BV/TV, Tb.N y Tb.Th, mientras que Tb.Sp disminuyó tanto en la metafisis femoral como en la columna lumbar (tablas 26 y 27). La magnitud de los cambios en estos parámetros de la microestructura ósea fue similar a la observada con la administración diaria repetida de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>] hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> mediante inyección subcutánea (Tablas 26 y 27). Además, la densidad ósea medida mediante microCT también aumentó después de la aplicación de matrices de microagujas de PC con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>] hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> o de las matrices de microagujas de LPC con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>] hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en el hueso, la metafisis femoral y columna lumbar (tablas 26 y 27).

Se midió la concentración sérica de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>] hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> 15 minutos después de la dosis y para las ratas tratadas con matrices de microagujas de PC con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>] hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, la concentración en suero fue de 17,2 ± 5,9 pg/ml; para las ratas tratadas con matrices de microagujas de LPC con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>] hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, la concentración en suero fue 14,0 ± 9,2 pg/ml; y para las tratadas mediante inyección subcutánea de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>] hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> fue de 10,8 ± 3,6 pg/ml.

**Tabla 26: Cambio en la microestructura del hueso trabecular en la metafisis del fémur distal de la rata osteopénica tras repetir la aplicación de las matrices de microagujas [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>**

	SIMULACIÓN	PC de OVX	PC de OVX	LCP de OVX	sc de OVX	sc de OVX
Parámetros	-	Placebo	13,6 µg	8,8 µg	Placebo	12,7 µg
BV/TV (cociente)	0,554 ± 0,14	0,172 ± 0,04	0,227 ± 0,06*	0,240 ± 0,05*	0,203 ± 0,04	0,253 ± 0,05*
Tb.Th (mm)	0,130 ± 0,03	0,089 ± 0,01	0,101 ± 0,01*	0,104 ± 0,01*	0,095 ± 0,01	0,108 ± 0,01*
Tb.N (n.º/mm)	5,51 ± 0,85	1,72 ± 0,30	2,21 ± 0,70	2,14 ± 0,37*	2,13 ± 0,60	2,33 ± 0,53
Tb.Sp (mm)	0,156 ± 0,04	0,632 ± 0,12	0,513 ± 0,16	0,507 ± 0,12	0,532 ± 0,16	0,471 ± 0,11
Conn.D (n.º/mm <sup>3</sup> )	130 ± 23	126 ± 9	122 ± 6	124 ± 15	122 ± 11	122 ± 8
ABD (mg HA/mm <sup>2</sup> )	466 ± 112	152 ± 39	202 ± 54*	215 ± 46*	179 ± 31	222 ± 44*

\*p < 0,05 en comparación con el control de placebo correspondiente del tratamiento

**Tabla 27: Cambio en la microestructura del hueso trabecular en la espina lumbar de la rata osteopénica tras repetir la aplicación de las matrices de microagujas [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>**

	SIMULACIÓN	PC de OVX	PC de OVX	LCP de OVX	sc de OVX	sc de OVX
Parámetros	-	Placebo	13,6 µg	8,8 µg	Placebo	12,7 µg
BV/TV (cociente)	0,604 ± 0,07	0,472 ± 0,07	0,520 ± 0,04	0,500 ± 0,03	0,470 ± 0,04	0,520 ± 0,05*
Tb.Th (mm)	0,134 ± 0,02	0,119 ± 0,01	0,131 ± 0,01	0,125 ± 0,01	0,117 ± 0,01	0,132 ± 0,01

	SIMULACIÓN	PC de OVX	PC de OVX	LCP de OVX	sc de OVX	sc de OVX
Parámetros	-	Placebo	13,6 µg	8,8 µg	Placebo	12,7 µg
			0,01*			0,01*
Tb.N (n.º/mm)	4,86 ± 0,39	3,94 ± 0,39	4,00 ± 0,38	4,00 ± 0,37	4,00 ± 0,28	4,02 ± 0,39
Tb.Sp (mm)	0,186 ± 0,02	0,231 ± 0,03	0,223 ± 0,02	0,225 ± 0,02	0,227 ± 0,02	0,224 ± 0,03
Conn.D n.º/mm <sup>3</sup> )	44 ± 12	49 ± 7	44 ± 10	48 ± 6	48 ± 9	46 ± 8
ABD (mg HA/mm <sup>2</sup> )	507 ± 57	391 ± 53	451 ± 28*	432 ± 14	400 ± 30	451 ± 43*

\*p < 0,05 en comparación con el control de placebo correspondiente del tratamiento

**Evaluación del estudio clínico de la farmacocinética de las micromatrices de policarbonato recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en mujeres posmenopáusicas**

5 **Diseño del estudio**

**Tabla 18: Matrices de policarbonato usadas en estudio clínico**

Matrices	Matrices de policarbonato
Material de construcción	Policarbonato
Número de microagujas	366
Módulo de flexión (según ISO 178)	2.300
Calidad	Clase VI, polímero de calidad médica
Área superficial	5,5 cm <sup>2</sup> o ~27 mm de diámetro
Profundidad de penetración (DOP)	250 ± 10 µm
Altura de las microagujas	500 µm
Espacio entre las microagujas	500 µm de separación (de punta a punta)

10 Se prepararon las matrices usando formulaciones acuosas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y solución salina tamponada con fosfato.

Dosis de carga de las matrices ensayadas

- Matriz 1: 100 µg por matriz ± 15 µg por matriz (media de 90 µg por matriz)
- Matriz 2: 150 µg por matriz ± 22,5 µg por matriz (media de 149 µg por matriz)
- Matriz 3: 200 µg por matriz ± 30 µg por matriz (media de 211 µg por matriz)

15 **Diseño del estudio y metodología:**

Se trata de un estudio aleatorizado, con doble ocultación, controlado con placebo, de una sola dosis de seguridad ascendente, de la farmacocinética y la tolerabilidad del [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> presentado como una micromatriz transdérmica recubierta en mujeres posmenopáusicas sanas. Los sujetos inscritos se someterán a hasta 3 exposiciones de una sola dosis de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> o [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo o inyección subcutánea (sc) de 80 µg de inyección subcutánea (sc) de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a lo largo del estudio.

25 Se planifican tres períodos de estudio y 13 grupos de estudio, con sujetos asignados al azar antes de cada dosificación. En el primer período de estudio, se completarán 4 grupos variables de tiempo de uso se completa, al igual que 6 sujetos que recibirán 80 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección administrada por vía subcutánea. En los Períodos 2 y 3 del estudio habrá tres Grupos que recibirán una dosis creciente. Dentro del primer grupo de estudio, 32 sujetos serán asignados al azar en uno de los cuatro subgrupos de tiempo variable de uso para la micromatriz transdérmica. Los tiempos potenciales de uso de la micromatriz TD son de 5, 15, 30 y 60 minutos, mientras que la concentración de la matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> permanecerá constante a 100 µg. Dentro de cada uno de los 5 subgrupos (Período de estudio 1), 6 sujetos recibirán la matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a través de una micromatriz transdérmica y dos sujetos recibirán una correspondiente matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo, y seis sujetos recibirán 80 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección, administrados por vía subcutánea. Antes de pasar a la siguiente dosis, se revisarán los datos de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de los sujetos inscritos en los grupos anteriores para determinar su idoneidad para pasar a la siguiente dosis más alta. En el Grupo de estudio 2, que incluirá a 24 sujetos, 18 serán asignados aleatoriamente para recibir la matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> a través de una micromatriz transdérmica, 4 recibirán una matriz de microagujas correspondiente de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH, y placebo, y 2 recibirán

## ES 2 648 864 T3

- [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrado como una inyección sc de 80 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección administrada por vía subcutánea. En el Grupo 3, que incluirá a 16 sujetos, 2 grupos de los 6 se asignarán aleatoriamente para recibir la matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicada en la región periumbilical o la parte superior externa del brazo, mientras que 2 recibirán una matriz de microagujas correspondiente de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, y placebo, uno en cada uno de estos sitios. Además, 2 sujetos más recibirán una administración sc convencional de 80 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección administrada por vía subcutánea.
- 5
- 10 Si la biodisponibilidad de los 100 µg de la matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> es superior al 50 %, no se administrará la dosis de 200 µg; si es superior al 66 %, no se administrará la dosis de 150 µg.
- 15 Las dosis y el número de sujetos que se planifican para la inscripción por Período y Grupo se muestran en la Tabla 29.

**Tabla 29: Programa de dosis, sitios y tiempo de uso**

		Número de sujetos asignados al azar						
Período 1		Micromatriz					Subcutánea	
Grupo de estudio	Frecuencia de dosificación	Dosis	Aplicación o sitio de inyección	Tiempo de uso	sMTS de péptido	Matriz de microagujas con placebo	80 µg de péptido para inyección	n.º total
1a	Una vez	100 µg	Periumbilical	5 min	6	2	N/A	8
1b	Una vez	100 µg	Periumbilical	15 min	6	2	N/A	8
1c	Una vez	100 µg	Periumbilical	30 min	6	2	N/A	8
1d	Una vez	100 µg	Periumbilical	60 min	6	2	N/A	8
1e	Una vez	80 mg	Periumbilical	N/A	N/A	N/A	6	6
		Total:			24	8	6	38
Período 2		Micromatriz					Subcutánea	
Grupo de estudio	Frecuencia de dosificación	Dosis	Sitio de aplicación	Tiempo de uso <sup>1</sup>	Matriz de microagujas de péptido	Matriz de microagujas de péptido y placebo	80 µg de péptido para inyección	n.º total
2a	Una vez	150 µg	Periumbilical	TBD	6	1	N/A	7
2b	Una vez	150 µg	Parte anterior superior del muslo	TBD	6	1	N/A	7
2c	Una vez	100 µg	Periumbilical	24 horas	6	2	N/A	8
2d	Una vez	80 µg	Periumbilical	N/A	N/A	N/A	2	2
		Total:			18	4	2	24
Período 3		Micromatriz					Subcutánea	
Grupo de estudio	Frecuencia de dosificación	Dosis	Sitio de aplicación	Tiempo de uso	Matriz de microagujas de péptido	Matriz de microagujas de péptido y placebo	80 µg de péptido para inyección	n.º total
3a	Una vez	200 µg	Periumbilical	TBD	6	1	N/A	7

Período 3								
Grupo de estudio	Frecuencia de dosificación	Dosis	Sitio de aplicación	Tiempo de uso	Micromatriz		Subcutánea 80 µg de péptido para inyección	n.º total
					Matriz de microagujas de péptido	Matriz de microagujas de péptido y placebo		
3b	Una vez	200 µg	Parte superior externa del brazo (deltoide)	TBD	6	1	N/A	7
3c	Una vez	80 µg	Periumbilical	N/A	N/A	N/A	2	2
		Total:			12	2	2	16

<sup>1</sup> Los tiempos de uso en los Periodos de estudio 2 y 3 se basarán en los resultados obtenidos en el Periodo de estudio 1.

Se incluyen las evaluaciones de seguridad convencionales para garantizar la seguridad de los sujetos. Estas evaluaciones de seguridad incluyen exámenes físicos, constantes vitales, ECG digitales de 12 derivaciones, análisis de laboratorio clínico, y control y registro de la tolerancia local y acontecimientos adversos.

5 Para el análisis farmacocinético (PK), se tomarán un total de 15 muestras de sangre venosa durante 24 horas para medir las concentraciones de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en plasma en los siguientes momentos: antes de la dosis y 5, 10, 15, 20, 30, 60 minutos, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis. Se tomará una muestra final 24 horas después de la última dosis de la medicación del estudio.

10 **Número de sujetos:** se inscribirá un número suficiente de sujetos idóneos para lograr 38 sujetos que completen los procedimientos de tratamiento y estudio.

**Tratamientos administrados:** se suministrará sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (100 µg, 150 µg y 200 µg) como una matriz transdérmica recubierta unida a un parche autoadhesivo para usar con un aplicador.

15 De igual manera, se suministrará matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo en una matriz transdérmica recubierta unida a un parche autoadhesivo para usar con un aplicador de resorte.

20 Se suministra el producto farmacológico de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg como un cartucho multidosis (1,5 ml) que contiene 2 mg/ml de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (base libre) en 5 mg/ml de acetato de sodio trihidratado y 5 mg/ml de fenol (conservante) ajustado a pH 5,1 con ácido acético.

25 El inyector de pluma es una versión modificada del dispositivo de pluma II de Becton Dickinson y ha sido validado para su uso con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en su cartucho precargado.

#### **Análisis de los datos:**

30 Análisis farmacocinético:

Las concentraciones en plasma individuales de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> se tabularán por separado para cada Grupo de dosis y tiempo de muestreo, y se resumen descriptivamente. Los perfiles individuales y de resumen también se trazarán para cada dosis. Los perfiles de concentración en plasma-tiempo de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> se analizarán usando métodos no compartimentales. Para cada nivel de dosis, la biodisponibilidad relativa se calculará como la proporción de los valores de AUC<sub>inf</sub> normalizados con respecto a la dosis:

$$\frac{[AUC_{inf}(\text{transdérmica})/Dosis(\text{transdérmica})]}{[AUC_{inf}(\text{sc})/Dosis(\text{sc})]}$$

40 **Selección de la población de estudio**

#### **Número de sujetos**

45 se inscribirá un número suficiente de sujetos idóneos para lograr 38 sujetos que completen los procedimientos de tratamiento y estudio.

#### **Criterios de inclusión**

50 Los sujetos deben cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión para ser idóneos para participar en este estudio.

55 El sujeto es una mujer posmenopáusica sana de 50 a 80 años de edad, ambos inclusive. Para los fines del presente estudio, la posmenopausia se define como  $\geq 24$  meses de amenorrea espontánea (no relacionada con trastornos alimentarios u otras causas) o  $\geq 6$  meses de amenorrea espontánea con concentraciones en suero de hormona estimulante de los folículos (FSH)  $\geq 40$  mIU/ml o 6 semanas de ooforectomía bilateral posquirúrgica con o sin histerectomía.

60 El sujeto se encuentra en buen estado de salud según lo determinado por los antecedentes médicos y el examen físico (incluyendo las constantes vitales) y sin evidencia de anomalía clínicamente significativa según la opinión del investigador.

El sujeto tiene un valor de hemoglobina superior a 12,0 g/dl durante la el período de exploración.

65 El sujeto tiene un nivel de fósforo en suero, de PTH(1-84) y de calcio en suero total dentro del intervalo normal durante el período de exploración.

El sujeto tiene un nivel de fosfatasa alcalina en suero normal durante la visita de exploración o, si es anormal, pero no es clínicamente significativa, un nivel de fosfatasa alcalina específica en suero normal. El sujeto tiene una 25-hidroxivitamina D de  $\geq 9$  ng/ml.

5 El sujeto tiene todos los demás ensayos de exploración y ensayos clínicos de laboratorio iniciales sin ninguna anomalía clínicamente significativa, en opinión del investigador.

10 El electrocardiograma en reposo de 12 derivaciones obtenido durante la exploración no muestra ninguna anomalía clínicamente significativa de los siguientes intervalos: PR:  $\geq 120$  y  $\leq 220$  ms; QRS  $\leq 120$  ms; QTc (corrección de Bazett)  $\leq 470$  ms. El bloqueo incompleto ventricular derecho (IRBBB) y el hemibloqueo anterior izquierdo (LAH) son aceptables.

15 La presión arterial sistólica del sujeto es de  $\geq 100$  y  $\leq 155$  mmHg, la presión arterial diastólica es de  $\geq 40$  y  $\leq 95$  mmHg, y la frecuencia cardíaca es  $\geq 45$  y  $\leq 90$  bpm durante la exploración.

El sujeto pesa al menos 54,5 kg (120 libras) y está entre -25 % y + 30 % de su peso corporal ideal (en la exploración) en función de la altura y de la constitución corporal de acuerdo con el Tabla de la compañía de seguros Metropolitan Life.

20 El sujeto ha leído, entendido y firmado el formulario de consentimiento informado por escrito.

#### **Criterios de exclusión**

25 Los sujetos que cumplen cualquiera de los siguientes criterios de exclusión no serán idóneos para participar en el estudio.

#### ***Criterios de exclusión generales:***

30 El sujeto tiene un historial de enfermedades crónicas o recurrentes, renales, hepáticas, pulmonares, alérgicas, cardiovasculares, gastrointestinales, endocrinas, del sistema nervioso central, hematológicas o metabólicas, o alteraciones inmunológicas, emocionales y/o psiquiátricas.

35 El sujeto ha sido diagnosticado de osteoporosis, enfermedad de Paget u otras enfermedades óseas metabólicas (por ejemplo, deficiencia de vitamina D u osteomalacia) o ha tenido una fractura no traumática que ocurrió durante el año anterior a la visita de exploración inicial.

El sujeto tiene un historial de urolitiasis en los últimos cinco años.

40 El sujeto tiene un historial de gota o un valor de ácido úrico  $> 7,5$  mg/dl durante el Período de exploración.

El paciente tiene una disminución de 20 mmHg o más en la presión arterial sistólica o de 10 mmHg o más en la presión arterial diastólica desde la posición supina a la de pie (5 minutos acostado y 3 minutos de pie) y/o cualquier hipotensión sintomática.

45 El sujeto tiene una enfermedad aguda que, en opinión del investigador, podría suponer una amenaza o un daño para el sujeto o resultados inciertos de los ensayos de laboratorio o la interpretación de los datos del estudio.

50 El sujeto ha donado sangre, o ha tenido una pérdida de sangre de más de 50 ml en las 8 semanas anteriores al estudio del día 1, o ha recibido una donación de plasma (aféresis) en los 7 días anteriores al Día 1.

Se sabe que el sujeto es positivo en Hepatitis B, Hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-1 o VIH-2 o tiene resultados positivos en la detección del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el anticuerpo de la hepatitis C (HCV-Ab) o el VIH.

55 El sujeto ha sido previamente asignado al azar, dosificado y suspendido en este estudio por cualquier motivo.

#### ***Criterios de exclusión relacionados con la medicación:***

60 El sujeto tiene un historial conocido de hipersensibilidad a cualquiera de los materiales de ensayo o compuestos relacionados.

El sujeto usa cualquier medicación de forma crónica, incluyendo bisfosfonatos y estrógenos o derivados de estrógeno, a excepción de ciertos medicamentos.

65 El sujeto recibió cualquier medicación, incluyendo los preparados de venta libre, preparados sin receta o suplementos herbales u homeopáticos, a excepción de ciertas medicinas, en las 72 horas previas a la administración

de la primera dosis de la medicación del estudio.

El sujeto recibió anestesia general o un producto en investigación diferente de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en los 90 días previos a la dosis inicial de la medicación del estudio.

Falta de voluntad o incapacidad para comprender los procedimientos o compromisos del estudio según lo juzgado por el médico investigador.

**Criterios de exclusión relacionados con el estilo de vida:**

El sujeto tiene un estado nutricional anómalo (dietas anómalas, ingestas de excesivas vitaminas o vitaminas inusuales, malabsorción, cambio significativo de peso reciente).

El sujeto fuma más de 10 cigarrillos al día. A los sujetos no se les permitirá consumir ningún producto que contenga nicotina mientras estén confinados a la instalación clínica.

El sujeto tiene un historial de consumo excesivo de alcohol, uso de drogas ilegales o consumo excesivo de drogas en los 24 meses posteriores a la visita de exploración.

El sujeto da positivo en drogas/alcohol en la orina.

**Retirada de los sujetos**

Se informará a los sujetos que tienen derecho a retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo, sin perjuicio de su atención médica. El investigador también tiene derecho a retirar sujetos del estudio por cualquiera de las siguientes razones:

- Acontecimientos adversos.
- Denegación de tratamiento.
- Solicitud del sujeto.
- Incapacidad para completar los procedimientos de estudio.
- Pérdida del seguimiento.
- Incumplimiento.

Si un sujeto es retirado o suspendido del estudio, la razón para retirarse del estudio debe registrarse en los documentos de origen y en el formulario de informe del caso. Todos los sujetos retirados antes de completar el estudio deben ser alentados a completar la evaluación del estudio posterior a la dosis programada para el Grupo de estudio. Los sujetos que se retiren del estudio por razones administrativas después de haber recibido la medicación del estudio pueden ser reemplazados a discreción del investigador después de consultar con el coordinador médico.

**Reemplazo de sujetos**

Si no hay sujetos suficientes para lograr la inscripción de 38, 24 y 16 sujetos por grupo de dosis respectivamente en los Grupos 1, 2 y 3, se pueden reclutar más sujetos.

Se suministrarán la matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y la matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo. También se suministrarán micromatrices transdérmicas, cartuchos y agujas para la administración de las medicaciones del estudio al sitio de estudio. El fármaco del estudio será preparado para cada paciente por el farmacéutico.

[Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> ha sido formulado solo con solución salina tamponada con fosfato (PBS) para administrar 100, 150 o 200 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> por matriz para la administración transdérmica usando una matriz de microagujas. La matriz de microagujas es una matriz de 366 microagujas (500 µm de altura) diseñada para recubrirse con un fármaco y aplicarse directamente sobre la piel para lograr una administración sistémica. El parche de la matriz tiene una superficie total de 5,5 cm<sup>2</sup> o ~ 27 mm de diámetro.

La matriz de microagujas recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>) estará encerrada en un conjunto de extensión para cargarlo en un aplicador con resorte. La matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> se retirará de la refrigeración una hora antes de la aplicación. Entonces, se cargará la matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en el aplicador por parte del farmacéutico o el personal del estudio para la dosificación del sujeto. Cada matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> se recubre bien con 100 µg, 150 µg o 200 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

Matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo: se ha formulado la solución salina tamponada con fosfato (PBS) como placebo para la administración transdérmica usando una matriz de microagujas. La matriz de microagujas recubierta con PBS (matriz de microagujas con placebo) se encerrará en un conjunto de extensión para cargarla en un aplicador con resorte. La matriz de microagujas con placebo se retirará de la refrigeración una hora antes de la aplicación. Entonces, se cargará la matriz de microagujas con placebo en el aplicador por parte del farmacéutico o el personal del estudio para la dosificación del sujeto.

#### Estudio de administración de la medicación

Se administrarán matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo de una manera con doble ocultación. Los sujetos ayunarán toda la noche durante un mínimo de 8 horas antes de recibir la medicación del estudio.

En el Grupo 1, en el momento apropiado, el personal del estudio administrará a cada sujeto una medicación de estudio mediante una sola aplicación de micromatriz transdérmica o una sola inyección subcutánea en la región periumbilical. Los sujetos que participan en el Grupo 1 serán asignados al azar para recibir la matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> o [la matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo administrada por vía transdérmica u 80 µl de [[Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados por vía subcutánea. Los sujetos asignados al azar a la aplicación transdérmica de la matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> o de la matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo se asignarán a uno de los 4 tiempos de uso (5, 15, 30 y 60 minutos, 6 tratamientos activos y 2 de placebo en cada grupo). Seis sujetos también serán asignados al azar a [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg administrados por vía subcutánea.

Los sujetos del Grupo 2a serán asignados al azar para recibir bien matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrada por vía transdérmica o [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg administrados por vía subcutánea. Si la biodisponibilidad de los 100 µg de la matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> es superior al 66 %, no se administrará la dosis de 150 µg. Los sujetos asignados al azar a la aplicación transdérmica recibirán bien 150 µg de la matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> o la matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo en una de las dos ubicaciones anatómicas. Seis sujetos serán asignados al azar para llevar la micromatriz en la región periumbilical (Grupo 2a), y 6 sujetos serán asignados al azar para recibir la micromatriz en la parte anterior superior del muslo (Grupo 2b). Un paciente con placebo será asignado al azar a cada uno de los sitios anatómicos, para un total de 12 sujetos activos, 2 sujetos con placebo en el Grupo 2a. Ocho sujetos más serán asignados al azar al Grupo 2c, y de estos sujetos, seis recibirán bien la matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> o la matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo a una dosis de 100 µg mediante administración transdérmica durante 24 horas aplicadas a la región periumbilical.

Antes de la administración del fármaco del estudio, se debe examinar el sitio de la aplicación para garantizar que las zonas no se vean comprometidas. Cada sitio de aplicación se clasificará inmediatamente después de la extracción del dispositivo transdérmico o después de la inyección, una hora y 24 horas después de que se haya realizado la aplicación de la micromatriz o la inyección subcutánea. Para los pacientes del Grupo 2c, que se asignaron al azar a un tiempo de uso de 24 horas, el paciente deberá regresar a la clínica para una evaluación de la tolerancia local final 24 horas después de la extracción de la micromatriz. Para los sitios de administración que recibieron una calificación de 3, las evaluaciones continuarán en intervalos de 24 horas hasta que la irritación de la piel se haya estabilizado o resuelto.

Antes de cargar la micromatriz transdérmica y el conjunto de extensión en el aplicador, se debe examinar la micromatriz a simple vista. Si alguno de las micromatrices o extensiones parece estar dañado, no se debe usar la micromatriz y se debe elegir una nueva matriz.

#### Medicaciones concomitantes

La vitamina D (≤ 800 UI/día), los suplementos de calcio (≤1000 mg/día) y la dosis baja de aspirina (≤81 mg/día para la profilaxis de la enfermedad cardiovascular) son aceptables siempre que el sujeto haya recibido una dosis estable durante 1 mes antes de la visita de exploración inicial y permanece en la/s misma/s dosis a lo largo del estudio. Se permite la terapia de reemplazo de tiroides si el sujeto ha estado recibiendo una dosis estable durante al menos 6 meses y permanece en la misma dosis durante todo el estudio. Se permiten la estatinas para reducir los niveles de colesterol en sangre siempre que el sujeto haya estado con una dosis estable durante al menos 3 meses y permanezca con la misma dosis durante todo el estudio.

Los sujetos no deben tomar ningún otro fármaco, incluyendo los fármacos de venta libre, fármacos a base de hierbas o mega dosis de vitaminas durante el estudio sin la aprobación previa del investigador. El uso ocasional de fármacos de venta libre (por ejemplo, ibuprofeno o paracetamol) para el dolor de cabeza o molestias menores está

permitido si se habla con el investigador y se registra en el CRF.

Si es necesario que un sujeto tome cualquier otro fármaco durante el estudio, los fármacos específicos y la/s indicación/es se deben analizar con el investigador. Todos los fármacos concomitantes tomados en el transcurso del estudio deben registrarse en los documentos de origen y transcribirse en el formulario de informe de caso del sujeto.

### Medicaciones prohibidas

Los sujetos no pueden tomar ninguna medicación, incluyendo las medicaciones sin receta, de venta libre, a excepción de las que se indican (medicaciones concomitantes), durante las 72 horas anteriores a la administración del Día 1.

Además, los sujetos no son idóneos para el estudio si recibieron anestesia general en los últimos 3 meses, recibieron un fármaco en investigación en los 90 días anteriores a la dosis inicial de la medicación del estudio, toman cualquier medicación de forma crónica (aparte de la permitida en el apartado 6.1), o tienen un estado nutricional anómalo (dietas anómalas, ingestas de vitaminas excesivas o inusuales, malabsorción).

### Recogida de muestras de sangre

Se tomarán un total de 15 muestras de sangre venosa para medir las concentraciones en plasma de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. Las muestras de sangre PK deben recogerse tan cerca del punto de tiempo exacto como sea posible. Se recogerán dos muestras de 5 ml en tubos vacutainer y se colocarán en un baño de agua helada inmediatamente después de la recogida. Los procedimientos exactos para la centrifugación, el almacenamiento y el envío de muestras de plasma se detallarán en un documento separado. Las muestras de plasma se almacenarán a -80 °C antes de enviarlas al laboratorio bioanalítico. Las muestras de sangre venosa se tomarán de la siguiente manera:

#### Días P1-D1, P2-D1 y P3-D1

Dosis previa y a los 5, 10, 15, 20, 30, 60 min, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis.

#### Días P1-D2, P2-D2 y P3-D2

Se tomará una sola muestra de sangre venosa por la mañana, 24 horas después de la administración de la medicación del estudio.

Se registrará el momento real de cada recogida de muestra.

### Evaluaciones farmacodinámicas (PD)

#### Recogida de muestras de sangre

Se recogerán muestras de sangre venosa para la determinación del calcio y del fósforo totales en los siguientes puntos de tiempo:

#### Días P1-D1, P2-D1 y P3-D1

Dosis previa y a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis.

#### Días P1-D2, P2-D2 y P3-D2

Se tomará una sola muestra de sangre venosa por la mañana, 24 horas después de la administración de la medicación del estudio.

Se recogerán muestras de sangre venosa para la determinación de 1,25 hidroxivitamina D en los siguientes puntos de tiempo:

#### Días P1-D1, P2-D1 y P3-D1

Dosis previa y a las 3 y 12 horas después de la dosis.

#### Días P1-D2, P2-D2 y P3-D2

Se tomará una sola muestra de sangre venosa por la mañana, 24 horas después de la administración de la medicación del estudio.

**ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO**

Los parámetros PK se obtendrán usando métodos no compartimentales con WinNonlin™ Professional Versión 5.01 o superior (Pharsight Corp, Cary, Carolina del Norte) y SAS™ Versión 9.1 o superior (SAS Institute, Inc., Cary, Carolina del Norte).

Se estimarán los siguientes parámetros PK:

- La concentración máxima en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ).
- El tiempo empírico de  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ ), así como el tiempo de la última muestra con concentración cuantificable de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>( $T_{final}$ ).
- La constante de velocidad de eliminación aparente ( $\lambda_z$ ), estimada por regresión lineal de la fase terminal de la curva semilogarítmica del nivel plasmático, cuando está claramente definida.
- La semivida de eliminación aparente ( $t_{1/2z}$ ), determinada como  $\ln 2/\lambda_z$ .
- El área bajo la curva de tiempo y concentración en plasma desde el tiempo 0 hasta el último punto experimental ( $AUC_{0-t}$ ), estimado por la regla trapezoidal de logaritmo lineal.
- El área bajo la curva de tiempo y concentración en plasma desde el tiempo 0 hasta  $\infty$ , ( $AUC_{0-\infty}$ ), estimado por la regla trapezoidal de logaritmo lineal.  $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$ , donde  $C_t$  es la última concentración medible.
- El área bajo la curva de tiempo y concentración en plasma desde el tiempo 0 hasta 24 h, ( $AUC_T$ ), estimado por la regla trapezoidal de logaritmo lineal.
- El aclaramiento plasmático extravascular (CL/F) calculado como: = Dosis/ $AUC_{0-\infty}$ .

El volumen de distribución extravascular ( $V_d/F$ ), calculado como: = CL/F/ $\lambda_z$ .

Además, para cada nivel de dosis, la biodisponibilidad relativa se calculará como la proporción de los valores de  $AUC_{0-\infty}$  normalizados de la dosis:  $[AUC_{0-\infty} \text{ (transdérmica)}/\text{Dosis (transdérmica)}]/[AUC_{0-\infty} \text{ (sc)}/\text{Dosis(sc)}]$ .

**Métodos analíticos**

La cuantificación de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en plasma humano se realizará usando un método de inmunoensayo validado.

**Tabla 30: Resultados del estudio con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> usando el sistema transdérmico de PCS**

Comparación	Parámetros farmacocinéticos	Medias de los mínimos cuadrados		% de proporción media	Valor de p
		Ensayo	Referencia		
Tratamiento 1A frente a péptido para inyección de 80 µg	$C_{m\acute{a}x}$ (pg/ml)	298,19	504,01	59,16	0,0546
	$AUC_{0-t}$ (pg*h/ml)	64,78	655,94	9,88	<,0001
	$AUC_{0-inf}$ (pg*h/ml)	88,54	699,06	12,67	<,0001
Tratamiento 1B frente a péptido para inyección de 80 µg	$C_{m\acute{a}x}$ (pg/ml)	366,47	504,01	72,71	0,2346
	$AUC_{0-t}$ (pg*h/ml)	112,14	655,94	17,10	0,0002
	$AUC_{0-inf}$ (pg*h/ml)	122,48	699,06	17,52	<,0001
Tratamiento 1C frente a péptido para inyección de 80 µg	$C_{m\acute{a}x}$ (pg/ml)	237,56	504,01	47,13	0,0074
	$AUC_{0-t}$ (pg*h/ml)	62,04	655,94	9,46	<,0001
	$AUC_{0-inf}$ (pg*h/ml)	77,67	699,06	11,11	<,0001
Tratamiento 1D frente a péptido para inyección de 80 µg	$C_{m\acute{a}x}$ (pg/ml)	292,78	504,01	58,09	0,0471
	$AUC_{0-t}$ (pg*h/ml)	82,48	655,94	12,57	<,0001
	$AUC_{0-inf}$ (pg*h/ml)	127,57	699,06	18,25	0,0001

		Medias de los mínimos cuadrados			
Comparación	Parámetros farmacocinéticos	Ensayo	Referencia	% de proporción media	Valor de p
Tratamiento 2C frente a péptido para inyección de 80 µg	C <sub>máx</sub> (pg/ml)	226,31	504,01	44,90	0,0390
	AUC <sub>0-t</sub> (pg*h/ml)	86,85	655,94	13,24	0,0017
	AUC <sub>0-inf</sub> (pg*h/ml)	107,84	699,06	15,43	0,0013
<p>Tratamiento 1A: 1 x matriz de péptido de 100 µg administrada en la región periumbilical mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con tiempo de uso de 5 minutos (ensayo)                      Tratamiento 1B: 1 x matriz de péptido de 100 µg administrada en la región periumbilical mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con tiempo de uso de 15 minutos (ensayo)                      Tratamiento 1C: 1 x matriz de péptido de 100 µg administrada en la región periumbilical mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con tiempo de uso de 30 minutos (ensayo)                      Tratamiento 1D: 1 x matriz de péptido de 100 µg administrada en la región periumbilical mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con tiempo de uso de 60 minutos (ensayo)                      Tratamiento 1E: 1 x péptido de 80 µg administrado en la región periumbilical en una sola inyección sc (referencia)                      Tratamiento 2C: 1 x matriz de péptido de 100 µg administrada en la región periumbilical mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 24 horas (ensayo)</p> <p>Los valores para los tratamientos son las medias de los mínimos cuadrados del ANOVA. Los parámetros fueron transformados ln antes del análisis.                      Las medias de los mínimos cuadrados se calculan elevando exponencialmente las medias de los mínimos cuadrados del ANOVA.                      % de la proporción media = 100*(ensayo/referencia)                      Los datos de los 10 sujetos combinados de los 3 períodos se usaron para la dosis sc (Tratamiento 1E).</p>					

La exposición máxima a [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de 100 µg de micromatriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> determinada a partir de la C<sub>máx</sub>, varió del 45 % al 73 % del tratamiento de referencia ([Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg).  
 5 La exposición total, determinada a partir de AUC<sub>0-∞</sub> fue del 11 % al 18 % del tratamiento de referencia.

Las diferencias en los valores medios de C<sub>máx</sub>, AUC<sub>0-t</sub> y AUC<sub>0-∞</sub> entre los tratamientos con matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y el tratamiento de referencia fueron estadísticamente significativas (valores de p < 0,05) en la mayoría de los casos.  
 10

**Tabla 31: Comparaciones estadísticas de parámetros farmacocinéticos de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en plasma tras los tratamientos con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (Período 2): Efecto del sitio de aplicación**

		Medias de los mínimos cuadrados			
Comparación	Parámetros farmacocinéticos	Ensayo	Referencia	% de la proporción media	Valor de p
Tratamiento 2A frente a péptido para inyección de 80 µg	C <sub>máx</sub> (pg/ml)	314,89	504,01	62,48	0,1034
	AUC <sub>0-t</sub> (pg*h/ml)	106,91	655,94	16,30	0,0003
	AUC <sub>0-inf</sub> (pg*h/ml)	118,72	699,06	16,98	0,0003
Tratamiento 2B frente a Tratamiento 2A	C <sub>máx</sub> (pg/ml)	311,97	314,89	99,07	0,9621
	AUC <sub>0-t</sub> (pg*h/ml)	142,85	106,91	133,62	0,3246
	AUC <sub>0-inf</sub> (pg*h/ml)	157,42	118,72	132,60	0,3202

		Medias de los mínimos cuadrados			
Comparación	Parámetros farmacocinéticos	Ensayo	Referencia	% de la proporción media	Valor de <i>p</i>
Tratamiento 2B frente a péptido para inyección de 80 µg	C <sub>máx</sub> (pg/ml)	311,97	504,01	61,90	0,0972
	AUC <sub>0-t</sub> (pg*h/ml)	142,85	655,94	21,78	0,0015
	AUC <sub>0-inf</sub> (pg*h/ml)	157,42	699,06	22,52	0,0014
<p>Tratamiento 2A: 1 x matriz de microagujas con péptido de 150 µg administrada en la región periumbilical mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 15 minutos.                      Tratamiento 2B: 1 x matriz de microagujas con péptido de 150 µg administrada en la región anterior superior del muslo mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 15 minutos.                      Tratamiento 2D: 1 x 80 µg de péptido administrados en la región periumbilical mediante una sola inyección sc.</p> <p>Los valores para los tratamientos son las medias por mínimos cuadrados del ANOVA. Los parámetros fueron transformados ln antes del análisis.                      Las medias de los mínimos cuadrados se calculan elevando exponencialmente las medias de los mínimos cuadrados del ANOVA.                      % de la proporción media = 100*(ensayo/referencia)                      Los datos de los 10 sujetos combinados de los 3 periodos se usaron para la dosis sc (Tratamiento 2D).</p>					

5 La exposición máxima a [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de 150 µg de micromatriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, determinada a partir de la C<sub>máx</sub> fue aproximadamente el 62 % de la del tratamiento de referencia ([Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>) para inyección de 180 µg). La exposición total, determinada a partir de AUC<sub>0-∞</sub> fue del 17 % 23 % del tratamiento de referencia.

10 Las diferencias en los valores medios de C<sub>máx</sub>, AUC<sub>0-t</sub> y AUC<sub>0-∞</sub> entre los tratamientos con matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Air29, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Air29, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg fueron estadísticamente significativas (valores de *p* < 0,05) en la mayoría de los casos.

15 La exposición máxima a [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de 150 µg de micromatriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, administrada en la región anterior superior del muslo, determinada a partir de la C<sub>máx</sub> fue aproximadamente el 99 % de la del tratamiento de referencia (150 µg de matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>) administrada en la región periumbilical). La exposición total, determinada a partir de AUC<sub>0-∞</sub> fue del 133 % del tratamiento de referencia.

20 Las diferencias en los valores medios de C<sub>máx</sub>, AUC<sub>0-t</sub> y AUC<sub>0-∞</sub> entre 150 µg de matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Air29, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrada en la región periumbilical y 150 µg de matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Air29, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrada en la región anterior superior del muslo no fueron estadísticamente significativas (valores de *p* < 0,05).

25 **Tabla 32: Comparaciones estadísticas de parámetros farmacocinéticos de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en plasma tras los tratamientos con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (Periodo 3): Efecto del sitio de aplicación**

		Medias de los mínimos cuadrados			
Comparación	Parámetros farmacocinéticos	Ensayo	Referencia	% de la proporción media	Valor de <i>p</i>
Tratamiento 3A frente a péptido para inyección de 80 µg	C <sub>máx</sub> (pg/ml)	336,59	504,01	66,78	0,3255
	AUC <sub>0-t</sub> (pg*h/ml)	97,45	655,94	14,86	0,0009
	AUC <sub>0-inf</sub> (pg*h/ml)	109,50	699,06	15,66	0,0004
Tratamiento 3B frente a Tratamiento 3A	C <sub>máx</sub> (pg/ml)	489,45	336,59	145,42	0,2017

		Medias de los mínimos cuadrados			
Comparación	Parámetros farmacocinéticos	Ensayo	Referencia	% de la proporción media	Valor de <i>p</i>
	AUC <sub>0-t</sub> (pg*h/ml)	166,79	97,45	171,17	0,1267
	AUC <sub>0-inf</sub> (pg*h/ml)	190,16	109,50	173,66	0,0802
Tratamiento 3B frente a péptido para inyección de 80 µg	C <sub>máx</sub> (pg/ml)	489,45	504,01	97,11	0,9423
	AUC <sub>0-t</sub> (pg*h/ml)	166,79	655,94	25,43	0,0101
	AUC <sub>0-inf</sub> (pg*h/ml)	190,16	699,06	27,20	0,0065
<p>Tratamiento 3A: 1 x matriz de microagujas con péptido de 200 µg administrada en la región periumbilical mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 15 minutos.                      Tratamiento 3B: 1 x matriz de microagujas con péptido de 200 µg administrada en la región anterior superior del muslo (deltoide) mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 15 minutos.                      Tratamiento 3C: 1 x 80 µg de péptido administrados en la región periumbilical mediante una sola inyección sc.</p> <p>Los valores para los tratamientos son las medias de los mínimos cuadrados del ANOVA. Los parámetros fueron transformados ln antes del análisis.                      Las medias de los mínimos cuadrados se calculan elevando exponencialmente las medias de los mínimos cuadrados del ANOVA.                      % de la proporción media = 100*(ensayo/referencia)                      Los datos de los 10 sujetos combinados de los 3 períodos se usaron para la dosis sc (Tratamiento 3C).</p>					

5 La exposición máxima a [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de 200 µg de micromatriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, determinada a partir de la C<sub>máx</sub>, varió del 67 % al 97 % del tratamiento de referencia ([Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg). La exposición total, determinada a partir de AUC<sub>0-∞</sub> fue del 16 al 27 % 27 tratamiento de referencia.

10 Las diferencias en los valores medios de C<sub>máx</sub>, AUC<sub>0-t</sub> y AUC<sub>0-∞</sub> entre los tratamientos con matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg fueron estadísticamente significativas (valores de *p* < 0,05) en la mayoría de los casos.

15 La exposición máxima a [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de 200 µg de micromatriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, administrados en la región externa superior del brazo (deltoide), determinada a partir de la C<sub>máx</sub> fue aproximadamente el 145 % de la del tratamiento de referencia (200 µg de matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrada en la región periumbilical). La exposición total, determinada a partir de AUC<sub>0-∞</sub> fue del 174 % del tratamiento de referencia.

20 Las diferencias en los valores medios de C<sub>máx</sub>, AUC<sub>0-t</sub> y AUC<sub>0-∞</sub> entre 200 µg de matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrada en la región periumbilical y 200 µg de matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrada en la región externa superior del brazo (deltoide) no fueron estadísticamente significativas (valores de *p* < 0,05).

**Biodisponibilidad relativa (F<sub>rel</sub>):**

25 Los resultados de la biodisponibilidad relativa (F<sub>rel</sub>) de tratamientos con sMTS en comparación con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg administrada en la región periumbilical en una sola inyección sc se presentan en la siguiente tabla.

**Tabla 33: Biodisponibilidad relativa de los tratamientos de matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en comparación con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg**

		AUC <sub>0-inf</sub> media normalizada con la dosis				
		Dosis de sMTS		Dosis sc		
Tratamiento	Período de estudio	Media	N	Media	N	F <sub>rel</sub>
1A	1	1,00	5	9,25	10	0,108
1B	1	1,39	6	9,25	10	0,151
1C	1	1,11	5	9,25	10	0,120
1D	1	1,89	5	9,25	10	0,204
2A	2	0,83	6	9,25	10	0,090
2B	2	1,24	6	9,25	10	0,134
2C	2	1,40	6	9,25	10	0,151
3A	3	0,58	6	9,25	10	0,063
3B	3	1,13	6	9,25	10	0,122

Se usaron los datos de los 10 sujetos combinados de los 3 períodos para la dosis sc

- 5 La Biodisponibilidad relativa de los tratamientos de matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en comparación con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg administrada en la región periumbilical en una sola inyección sc varió del aproximadamente 6 % tras 200 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región periumbilical con un tiempo de uso de 15 minutos (Tratamiento 3A) al aproximadamente 20 % tras 100 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región periumbilical con un tiempo de uso de 60 minutos (Tratamiento 1D).

**Análisis de la proporcionalidad de la dosis**

- 15 Los resultados de los análisis de la proporcionalidad de la dosis de los tratamientos de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> se presentan en la siguiente tabla.

**Tabla 34: Análisis de proporcionalidad de la dosis de los parámetros farmacocinéticos de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> tras 100, 150 y 200 µg de tratamientos con matrices de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>-**

Parámetros farmacocinéticos	Pendiente	Error típico	IC del 95 %
C <sub>máx</sub> (pg/ml)	-,2522	0,2944	(-0,88; 0,37)
AUC <sub>0-t</sub> (pg*h/ml)	-,3069	0,3735	(-1,10, 0,49)
AUC <sub>0-inf</sub> (pg*h/ml)	-,2791	0,3563	(-1,03; 0,48)

Período 1: 1 x 100 µg de matriz de microagujas con péptido administrada en la región periumbilical mediante el sistema de administración TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 15 minutos.  
 Período 2: 1 x 150 µg de matriz de microagujas con péptido administrada en la región periumbilical mediante el sistema de administración TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 15 minutos.  
 Período 3: 1 x 200 µg de matriz de microagujas con péptido administrada en la región periumbilical mediante el sistema de administración TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 15 minutos.

Los parámetros y la dosis antes del análisis se transformaron ln.  
 Se concluyó proporcionalidad de la dosis cuando el IC para los parámetros transformados ln incluye el valor de 1.

- 25 Los IC del 95 % para los parámetros PK no contenían el valor de 1, lo que indica falta de proporcionalidad de la dosis de los 3 tratamientos (100 µg de matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, Tratamiento 1B, 150 µg de matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, Tratamiento 2A y 200 µg de matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>,

Tratamiento 3A) administrados en la región periumbilical con un tiempo de uso de 15 minutos. Además, la proporción de la dosis, las proporciones de las exposiciones esperadas y observadas, las pendientes negativas de las líneas de regresión para el parámetro PK, y la presentación de los parámetros PK  $C_{\text{máx}}$ ,  $AUC_{0-t}$  y  $AUC_{0-\infty}$  frente a las dosis de micromatriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> indican que la exposición a [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> fue menos que proporcional a las dosis de las dosis de micromatriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

### Resultados farmacodinámicos:

En la presentación de los resultados de los marcadores PD, la expresión ajustado al valor inicial se usa para referirse al cambio con respecto al valor inicial.

### Nivel de calcio en suero total

**Período de estudio 1 y 100 µg de la matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> con tiempo de uso de 24 horas (Tratamiento 2C) del Período de estudio 2**

Las concentraciones de calcio en suero totales ajustadas al valor inicial tras 100 µg de matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> con tiempos de uso que varían de 5 minutos a 24 horas administrados en la región periumbilical y [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para la inyección de 80 µg (Tratamiento 1E) se mantuvieron por encima de los niveles iniciales durante la mayor parte del intervalo de muestreo y hasta aproximadamente 8 horas después de la dosis por encima de los niveles de placebo. Las concentraciones de calcio en suero total ajustadas al valor inicial fueron las más altas después del Tratamiento 1E en comparación con otros tratamientos durante aproximadamente 8 horas después de la dosis.

La concentración media de calcio en suero total ajustada al valor inicial varió de -0,1 a 0,3 mg/dl después de los tratamientos con matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, variaron de 0,1 a 0,4 mg/dl después del Tratamiento 1E, y de -0,1 a 0,3 mg/dl después del placebo. El cambio máximo medio desde el inicio en las concentraciones en suero totales de calcio ( $\Delta_{\text{máx}}$ ) fue de 0,3 a 0,5 mg/dl después de los tratamientos de matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, de 0,5 mg/dl después del Tratamiento 1E y 0,0 después del placebo.

### Período de estudio 2

Las concentraciones de calcio en suero totales ajustadas al valor inicial tras 150 µg de matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (administrados en la región periumbilical [Tratamiento 2A] y en la región anterior superior del muslo [Tratamientos 2B] y [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para la inyección de 80 µg (Tratamiento 2D), en general, se mantuvieron por encima de los niveles iniciales durante hasta aproximadamente 8 horas después de la dosis. Las concentraciones de calcio en suero totales ajustadas al valor inicial más altas se produjeron tras el Tratamiento 2D. La concentración de calcio en suero total ajustada al valor inicial, en general, fue mayor tras la administración del Tratamiento 2A en comparación con la administración del Tratamiento 2B, ambos con tiempos de uso de 15 minutos.

La concentración media de calcio en suero total ajustada al valor inicial varió de 0,0 a 0,3 mg/dl después de los 150 µg de matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, variaron de 0,2 a 0,5 mg/dl después del Tratamiento 2D, y de 0,0 a 0,3 mg/dl después del placebo. El cambio máximo medio desde el inicio en las concentraciones en suero totales de calcio ( $\Delta_{\text{máx}}$ ) fue de 0,3 a 0,4 mg/dl después de los tratamientos de matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, de 0,6 mg/dl después del Tratamiento 2D y de 0,2 después del placebo.

Las concentraciones medias de calcio en suero total ajustada al valor inicial que variaron de 0,0 a 0,3 mg/dl fueron similares tras los Tratamientos 2A y 2B. El valor de  $\Delta_{\text{máx}}$  medio a 0,4 mg/dl tras el Tratamiento 2A fue comparable al valor de  $\Delta_{\text{máx}}$  medio tras el tratamiento 2B a 0,3 mg/dl.

### Período de estudio 3

Las concentraciones de calcio en suero totales ajustadas al valor inicial tras 200 µg de matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (administrados en la región periumbilical [Tratamiento 3A] y en la región externa superior del brazo (deltoide) [Tratamientos 3B] y [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para la inyección de 80 µg (Tratamiento 3C), en mayor parte, se mantuvieron en torno a los niveles iniciales durante el intervalo de muestreo y durante hasta aproximadamente 8 horas después de la dosis por encima del nivel de placebo. Las concentraciones de calcio en suero totales ajustadas al valor inicial, en general, fueron mayores tras la administración del Tratamiento 3B en comparación con el Tratamiento 3A, ambos con tiempos de uso de 15 minutos.

La concentración media de calcio en suero total ajustada al valor inicial varió de 0,0 a 0,3 mg/dl después de los 200 µg de matriz de microagujas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, variaron de -0,5 a 0,1 mg/dl

después del Tratamiento 3C, y de -0,3 a 0,2 mg/dl después del placebo. Los cambios máximos medios desde el inicio en las concentraciones en suero totales de calcio ( $\Delta_{\text{máx}}$ ) fueron de 0,0 a 0,3 mg/dl después de los tratamientos de 200  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas de  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$ ; de -0,5 mg/dl después del Tratamiento 3C y de 0,0 después del placebo.

5 Las concentraciones medias de calcio en suero total ajustada al valor inicial variaron de -0,2 a 0,3 mg/dl tras el Tratamiento 3A y variaron de 0,0 a 0,3 mg/dl tras el Tratamiento 3B. Los valores de  $\Delta_{\text{máx}}$  medios fueron de 0,0 tras el Tratamiento 3A y de 0,3 mg/dl tras el Tratamiento 3B.

## 10 Fósforo en suero

Período de estudio 1 y 100  $\mu\text{g}$  de la matriz de microagujas de  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  con tiempo de uso de 24 horas (Tratamiento 2C) del Período de estudio 2.

15 Las concentraciones de fósforo en suero ajustadas al valor inicial tras 100  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  con tiempos de uso que varían de 5 minutos a 24 horas administrados en la región periumbilical y  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  para la inyección de 80  $\mu\text{g}$  (Tratamiento 1E) fluctuaron en torno a los niveles iniciales durante aproximadamente 8 horas después de la dosis y crecieron por encima de los valores iniciales después. Las concentraciones de fósforo en suero ajustadas al valor inicial tras 100  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  y el Tratamiento 1E, en general, fueron superiores a las del placebo.

20 Las concentraciones medias de fósforo en suero ajustadas al valor inicial variaron de -0,2 a 0,8 mg/dl después de los 100  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas de  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$ , variaron de 0,2 a 0,4 mg/dl después del Tratamiento 1E, y de -0,3 a 0,5 mg/dl después del placebo. El cambio máximo medio desde el inicio en las concentraciones de fósforo en suero ( $\Delta_{\text{máx}}$ ) varió de 0,3 a 0,9 mg/dl después de las matrices de microagujas de  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$ , 0,3 mg/dl después del Tratamiento 1E y 0,4 mg/ml después del placebo.

## 30 Período de estudio 2

Las concentraciones de fósforo en suero ajustadas al valor inicial tras 150  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  (administrados en la región periumbilical [Tratamiento 2A] y en la región anterior superior del muslo [Tratamientos 2B] y  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  para la inyección de 80  $\mu\text{g}$  (Tratamiento 2D), en mayor parte, fluctuaron en torno a los niveles iniciales durante aproximadamente 8 horas después de la dosis y aumentaron por encima de los niveles iniciales después. Las concentraciones de fósforo en suero ajustadas al valor inicial tras el Tratamiento 2B y el Tratamiento 2D, en general, fueron superiores a los niveles del placebo. Además, las concentraciones de fósforo en suero ajustadas al valor inicial fueron mayores tras la administración del Tratamiento 2B en comparación con el Tratamiento 2A, ambos con tiempos de uso de 15 minutos.

35 Las concentraciones medias de fósforo en suero ajustadas al valor inicial variaron de -0,1 a 1,0 mg/dl después de los 150  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas de  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$ , de -0,3 a 0,6 mg/dl después del Tratamiento 2D, y de -0,1 a 0,4 mg/dl después del placebo. El cambio máximo medio desde el inicio en las concentraciones de fósforo en suero ( $\Delta_{\text{máx}}$ ) varió de 0,2 a 1,0 mg/dl después de 150  $\mu\text{g}$  de las matrices de microagujas de  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$ , 0,6 mg/dl después del Tratamiento 2D y 0,4 mg/ml después del placebo.

40 Las concentraciones medias de fósforo en suero ajustadas al valor inicial variaron de -0,2 a 0,3 mg/dl tras el Tratamiento 2A y variaron de -0,1 a 1,0 mg/dl tras el Tratamiento 2B. Los valores de  $\Delta_{\text{máx}}$  medios fueron de 0,2 tras el Tratamiento 2A y de 1,0 mg/dl tras el Tratamiento 2B.

## Período de estudio 3

55 Las concentraciones de fósforo en suero ajustadas al valor inicial tras 200  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  (administrados en la región periumbilical [Tratamiento 3A] y en la región externa superior del brazo (deltoide) [Tratamientos 3B] y  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  para la inyección de 80  $\mu\text{g}$  (Tratamiento 3C), fluctuaron en torno a los niveles iniciales durante aproximadamente 8 horas después de la dosis y aumentaron por encima de los niveles iniciales después. Las concentraciones de fósforo en suero ajustadas al valor inicial tras 200  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  y el Tratamiento 3C, en general, fueron superiores a los del placebo. Las concentraciones de fósforo en suero ajustadas al valor inicial, en general, fueron superiores tras el Tratamiento 3B en comparación con el Tratamiento 3A.

60 Las concentraciones medias de fósforo en suero ajustadas al valor inicial variaron de -0,4 a 0,6 mg/dl después de los 200  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas de  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$ , de -0,7 a 0,4 mg/dl

después del Tratamiento 3C, y de -0,3 a 0,3 mg/dl después del placebo. El cambio máximo medio desde el inicio en las concentraciones de fósforo en suero ( $\Delta_{\text{máx}}$ ) fue de 0,4 a 0,6 mg/dl después de 200  $\mu\text{g}$  de las matrices de microagujas de  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$ , de -0,7 mg/dl después del Tratamiento 3C y 0,2 mg/ml después del placebo.

5 Las concentraciones medias de fósforo en suero ajustadas al valor inicial variaron de -0,4 a 0,6 mg/dl tras el Tratamiento 3A y variaron de -0,1 a 0,6 mg/dl tras el Tratamiento 3B. Los valores de  $\Delta_{\text{máx}}$  medios fueron de 0,4 mg/ml tras el Tratamiento 3A y de 0,6 mg/dl tras el Tratamiento 3B.

10 **Período de estudio 1 de la 1,25-dihidroxitamina D y 100  $\mu\text{g}$  de matrices de microagujas con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  con tiempo de uso de 24 horas (Tratamiento 2C) del Período de estudio 2**

15 Las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D en suero ajustadas al valor inicial tras 100  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  con tiempos de uso que varían de 5 minutos a 24 horas administrados en la región periumbilical y  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  para la inyección de 80  $\mu\text{g}$  (Tratamiento 1E) se mantuvieron por encima de los niveles iniciales. Las mayores concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D en suero ajustadas al valor inicial se produjeron tras 3 horas después de la dosis siguiendo el Tratamiento 1E.

20 [0265] Las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D en suero ajustadas al valor inicial variaron de 0,5 a 16,1 pg/ml tras 100  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$ , de -0,6 a 26,2 pg/ml tras el Tratamiento 1E, y de 1,1 a 7,1 pg/ml tras el placebo. El cambio máximo medio con respecto al valor inicial en la concentración de 1,25-D-dihidroxitamina D en suero ( $\Delta_{\text{máx}}$ ) varió de 2,9 a 27,1 pg/ml tras 100  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$ , 30,2 pg/ml tras el Tratamiento 1E y 8,0 pg/ml tras el placebo.

**Período de estudio 2**

30 Las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D en suero ajustadas al valor inicial tras 150  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  (administrados en la región periumbilical [Tratamiento 2A] y en la región anterior superior del muslo [Tratamientos 2B] y  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  para la inyección de 80  $\mu\text{g}$  (Tratamiento 2D), en mayor parte, permanecieron por encima de los niveles iniciales. Las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D en suero ajustadas al valor inicial se produjeron tras el Tratamiento 2D.

40 [0267] Las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D en suero ajustadas al valor inicial variaron de -14,2 a 11,0 pg/ml tras 150  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$ , de 7,6 a 32,2 pg/ml tras el Tratamiento 2D, y de 3,4 a 14,9 pg/ml tras el placebo. El cambio máximo medio con respecto al valor inicial del nivel de 1,25-dihidroxitamina D en suero ( $\Delta_{\text{máx}}$ ) varió de -4,5 a 0,3 pg/ml tras 150  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$ , 32,2 pg/ml tras el Tratamiento 2D, y 17,0 pg/ml tras el placebo.

45 Las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D en suero ajustadas al valor inicial variaron de -14,2 a 11,0 pg/ml y de -2,5 a 11 pg/ml tras el Tratamientos 2A y 2B, respectivamente. Los valores medios de  $\Delta_{\text{máx}}$  fueron de -4,5 pg/ml tras el Tratamiento 2A y de 0,3 pg/ml tras el Tratamiento 2B.

**Período de estudio 3**

50 Las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D en suero ajustadas al valor inicial tras 200  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  (administrados en la región periumbilical [Tratamiento 3A] y en la región externa superior del brazo [Tratamientos 3B] y  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$  para la inyección de 80  $\mu\text{g}$  (Tratamiento 3C), en mayor parte, permanecieron por encima de los niveles iniciales y, tras 8 horas de la dosis, por encima de los valores de placebo. Las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D en suero ajustadas al valor inicial, en general, fueron mayores tras el Tratamiento 3B en comparación con el Tratamiento 3A.

60 Las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D en suero ajustadas al valor inicial variaron de -5,1 a 22,5 pg/ml tras 200  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$ , de -0,2 a 25,9 pg/ml tras el Tratamiento 3C, y de -0,7 a 19,0 pg/ml tras el placebo. El cambio máximo medio con respecto al valor inicial de las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D en suero ( $\Delta_{\text{máx}}$ ) varió de 9,0 a 22,6 pg/ml tras 200  $\mu\text{g}$  de matriz de microagujas con  $[\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}]_{\text{hPTHrP}(1-34)\text{NH}_2$ , 30,2 pg/ml tras el Tratamiento 3C, y 10,5 pg/ml tras el placebo.

65 Las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D en suero ajustadas al valor inicial variaron de -5,1 a 11,5 pg/ml tras el Tratamientos 3A y DE 7,2 A 22,5 pg/ml tras el Tratamiento 3B. Los valores medios de  $\Delta_{\text{máx}}$  fueron de 9,0 pg/ml

tras el Tratamiento 3A y de 22,6 pg/ml tras el Tratamiento 3B.

#### Farmacocinética:

- 5 La exposición máxima a  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  de 100  $\mu g$  de micromatriz de microagujas con  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$ , determinada a partir de la  $C_{m\acute{a}x}$ , varió del 45 % al 73 % del tratamiento de referencia ( $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  para inyección de 80  $\mu g$ ). La exposición total, determinada a partir de  $AUC_{0-\infty}$  fue del 11 al 18 % del tratamiento de referencia.
- 10 La exposición máxima a  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  de 150  $\mu g$  de micromatriz de microagujas con  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$ , determinada a partir de la  $C_{m\acute{a}x}$  fue aproximadamente el 62 % de la del tratamiento de referencia ( $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$ ) para inyección de 80  $\mu g$ ). La exposición total, determinada a partir de  $AUC_{0-\infty}$  fue del 17 % 23 % del tratamiento de referencia.
- 15 La exposición máxima a  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  de 200  $\mu g$  de micromatriz de microagujas con  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$ , determinada a partir de la  $C_{m\acute{a}x}$ , varió del 67 % al 97 % del tratamiento de referencia ( $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  para inyección de 80  $\mu g$ ). La exposición total, determinada a partir de  $AUC_{0-\infty}$  fue del 16 al 27 % del tratamiento de referencia.
- 20 La Biodisponibilidad relativa media de 100  $\mu g$  de micromatriz de microagujas con  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  varió de aproximadamente 11 % al 20 %, de 150  $\mu g$  de micromatriz de microagujas con  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  fue del 9 % (administrados en la región periumbilical) y del 13 % (administrados en la región anterior superior del muslo), y de 200  $\mu g$  de micromatriz de microagujas con  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  fue del aproximadamente 6 % (administrados en la región periumbilical) y del 12 % (administrados en la región externa superior del brazo [deltoide]) en comparación con  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  para inyección de 80  $\mu g$ .
- 25 La relación entre el tiempo de uso y la exposición a  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  no fue evidente a partir de los resultados de la presente investigación. La Biodisponibilidad relativa varió del aproximadamente 6 % al 20 % independientemente del tiempo de uso.
- 30 La Biodisponibilidad relativa media fue comparable tras la administración de 150  $\mu g$  de micromatriz de microagujas con  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  entre la región periumbilical región y la región anterior superior del muslo. Las exposiciones máximas a  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  a partir de 150  $\mu g$  de micromatriz de microagujas con  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  administrados en la región periumbilical y la región anterior superior del muslo, determinada a partir de la  $C_{m\acute{a}x}$ , fueron del aproximadamente 62 % del tratamiento de referencia ( $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  para inyección de 80  $\mu g$ ). Las exposiciones totales, determinadas a partir de  $AUC_{0-\infty}$ , fueron el 17 % y 23 % del tratamiento de referencia, respectivamente.
- 35 La Biodisponibilidad relativa media fue superior tras la administración de 200  $\mu g$  de micromatriz de microagujas con  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  en la región deltoide en comparación con la región periumbilical. Las exposiciones máximas a  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  a partir de 200  $\mu g$  de micromatriz de microagujas con  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  administrados en la región periumbilical y la región deltoide, determinada a partir de la  $C_{m\acute{a}x}$ , fueron aproximadamente el 67 % y 97 % del tratamiento de referencia ( $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  para inyección de 80  $\mu g$ ), respectivamente. Las exposiciones totales, determinadas a partir de  $AUC_{0-\infty}$ , fueron el 16 % y 27 % del tratamiento de referencia, respectivamente.
- 40
- 45
- 50
- Farmacodinámica:**
- 55 Las concentraciones totales de calcio en suero ajustadas al valor inicial aumentaron marginal o transitoriamente después de los tratamientos de matriz de microagujas con  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  y de  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  para inyección de 80  $\mu g$ , que permanecieron dentro del intervalo normal de laboratorio o permanecieron alrededor de los niveles iniciales. Las concentraciones en suero totales de calcio ajustadas al nivel inicial aumentaron por encima de los niveles de placebo hasta aproximadamente 8 horas después de la dosis y, o bien cayeron por debajo de los niveles de placebo o se superpusieron con el placebo después.
- 60 Las concentraciones totales de calcio en suero ajustadas al valor inicial fueron mayores después de la aplicación de 150  $\mu g$  de matriz de microagujas con  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  en la región periumbilical en comparación con la región superior anterior del muslo, y fueron superiores después de la aplicación de 200  $\mu g$  de matriz de microagujas con  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  en región externa superior del brazo (deltoides) en comparación con la región periumbilical, lo que indica el efecto del sitio de la administración de  $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$  en las concentraciones en suero totales de calcio.
- 65

5 Las concentraciones de fósforo en suero ajustadas al valor inicial después de los tratamientos con matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Air29, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Air29, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg fluctuaron alrededor de los niveles iniciales durante aproximadamente 8 horas después de la dosis y aumentaron por encima de los niveles basales durante el resto del intervalo de muestreo. Las concentraciones en suero de fósforo, por lo general, estaban por encima de los niveles de placebo y, a veces, se solaparon con el placebo.

10 Las concentraciones de fósforo en suero ajustadas al valor inicial fueron mayores después de la aplicación de 150 µg de matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la región anterior superior del muslo en comparación con la región periumbilical, y fueron superiores después de la aplicación de 200 µg de matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la región externa superior del brazo (deltoides) en comparación con la región periumbilical, lo que indica el efecto del sitio de la administración de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en las concentraciones de fósforo en suero.

15 Las concentraciones en suero de 1,25-dihidroxitamina D ajustadas al valor inicial aumentaron después de los tratamientos de matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg en comparación con los niveles iniciales. Las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D en suero ajustadas al valor inicial bien fueron superiores a los niveles de placebo o se superpusieron con el placebo.

20 Si bien no hubo una tendencia clara en las concentraciones en suero de 1,25-dihidroxitamina D tras la aplicación de 150 µg de matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la región periumbilical y la región superior anterior del muslo, las concentraciones en suero de 1,25-dihidroxitamina D ajustadas al valor inicial, en general, fueron más altas después de la aplicación de 200 µg de matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la parte externa superior del brazo (deltoides) y se mantuvo por encima del nivel de referencia durante todo el tiempo de muestreo en comparación con la región periumbilical.

25 Seguridad:

30 Las administraciones de una sola dosis de hasta 200 µg de matriz de microagujas micromatriz con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de parche de TD y 80 µg [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección pareció ser segura y, en general, fue bien tolerada por este grupo de voluntarias posmenopáusicas sanas.

35 La matriz de microagujas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> fue bien tolerada en el sitio de aplicación, con una irritación leve que consistía principalmente en eritema leve e hinchazón. Cabe señalar que la comparación de la puntuación de irritación compuesta entre los sujetos que recibieron micromatriz de TD activa frente al placebo indicó que la irritación no estaba asociada con la cantidad del componente activo [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

40 **Estudio clínico 2**

45 Evaluación del estudio clínico de la farmacocinética de las micromatrices de LCP recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (ng/ml) en mujeres posmenopáusicas

**Diseño del estudio**

**Tabla 35: Matrices usadas**

Matrices de microagujas	Descripción
Material de construcción	Polímero de cristal líquido (LCP)
Número de microagujas	316
Módulo de flexión (según ISO 178)	9100
Calidad	Clase VI, polímero de calidad médica
Área superficial	5,5 cm <sup>2</sup> o ~27 mm de diámetro
Profundidad de penetración (DOP)	250 ± 10 µm
Altura de las microagujas	500 µm
Espacio entre las microagujas	500 µm de separación (de punta a punta)

50 Dosis de carga de las matrices ensayadas

- Matriz 1: 100 µg por matriz ± 15 µg por matriz (media de 104 µg por matriz)
- Matriz 2: 150 µg por matriz ± 22,5 µg por matriz (media de 146 µg por matriz)

Se prepararon las matrices usando formulaciones acuosas de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]PTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> del 54 al 58 % y solución salina tamponada con fosfato.

Se realizó un segundo estudio clínico en fase 1 utilizando las micromatrices de LCP recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en mujeres posmenopáusicas. El estudio fue diseñado para evaluar la utilidad de un nuevo material de las matrices (LCP) y un tiempo de aplicación más corto (10 segundos y 15 minutos), así como para evaluar el sitio de administración en cuanto a los valores de biodisponibilidad relativa y de C<sub>máx</sub>, y los parámetros farmacodinámicos como ocurrió en el estudio del PCS analizado anteriormente en el ejemplo anterior.

Este segundo estudio fue un estudio aleatorizado, con doble ocultación, controlado con placebo, de una sola dosis y de múltiples dosis de seguridad, de la PK y la tolerabilidad de matrices de LCP recubiertas con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administradas por vía transdérmica a mujeres posmenopáusicas sanas.

Este estudio se realizó en 1 sitio de estudio y consistió en 3 períodos de estudio. En el período de estudio 1, los sujetos debían recibir una sola administración de lo siguiente: 100 µg de matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo, o una sola administración sc de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg. Los sitios de aplicación debían ser la región periumbilical o la región superior del muslo, cada una con 2 tiempos de uso de 10 segundos y 15 minutos. Los sujetos inscritos en el Período de estudio 2 iban a recibir 100 o 150 µg de matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> o matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo durante 7 días consecutivos. Los sitios de aplicación debían ser la región periumbilical con tiempos de uso de 10 segundos y 15 minutos o la región superior del muslo con un tiempo de uso de 15 minutos. Los sujetos inscritos en el Período de estudio 3 iban a recibir 150 µg de matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> o matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo durante 7 días consecutivos. Los tiempos de aplicación fueron incluidos 30 segundos, 1, 5, 15, 60 minutos y 24 horas. Se debían inscribir nuevos sujetos en cada período de estudio.

En este estudio, se incluyeron evaluaciones de seguridad convencionales para garantizar la seguridad de los sujetos. Estas evaluaciones de seguridad incluyeron exámenes físicos, constantes vitales, ECG digitales de 12 derivaciones, análisis de laboratorio clínico, y control y registro de la tolerancia local y acontecimientos adversos. Como precaución y para garantizar que los procedimientos del estudio se realizaran de acuerdo con el protocolo, los sujetos debían permanecer bajo supervisión directa durante los períodos de evaluación de PK y PD, y no deberían salir del centro clínico hasta que el investigador principal determinara que era seguro hacerlo.

Para facilitar las evaluaciones de seguridad y tolerabilidad, y para reducir el sesgo en la interpretación de los resultados, se utilizó un diseño aleatorizado, de doble ocultación, controlado con placebo. Se escogió un grupo de matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de 6 u 8 sujetos de tamaño por nivel de seguridad (6 activos/2 placebo) como apropiado para un ensayo clínico de fase temprana de la seguridad y la tolerabilidad, en el que el juicio clínico se usaría para determinar la inscripción de los sujetos en períodos posteriores. La dosis más baja, 100 µg, se administró en el primer período. Los sujetos en períodos posteriores recibirían 100 o 150 µg, sujeto a la seguridad y tolerabilidad de matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>-Activa en el periodo anterior.

**Tabla 36: Matrices usadas**

Período 1				
Grupo de estudio	Frecuencia de dosificación	Dosis	Sitio de aplicación o de inyección	Tiempo de uso
1a	Una vez	100 µg	Periumbilical	10 segundos
1b	Una vez	100 µg	Periumbilical	15 minutos
1c	Una vez	100 µg	Muslo superior	10 segundos
1d	Una vez	100 µg	Muslo superior	15 minutos
1e	Una vez	80 µg	Periumbilical	N/A
		Total:		

Período 2				
Grupo de estudio	Frecuencia de dosificación	Dosis	Sitio de aplicación	Tiempo de uso
2a	Diariamente x 7	150 µg	Periumbilical	10 segundos
2b	Diariamente x 7	150 µg	Periumbilical	15 minutos
2c	Diariamente x 7	100 µg	Muslo superior	15 minutos
		Total:		
Período 3				
Grupo de estudio	Frecuencia de dosificación	Dosis	Sitio de aplicación	Tiempo de uso
3a	Diariamente x 7	150 µg	Muslo superior	5 minutos en los Días 1 - 6, 30 segundos en el Día 7
3b	Diariamente x 7	150 µg	Muslo superior	1 minuto en los Días 1 - 6, 60 minutos en el Día 7
3c	Diariamente x 7	150 µg o Placebo	Muslo superior	150 µg: Día 1 24 horas, 15 minutos en el Día 7. Placebo: Día 1 24 horas, Días 2, 3, 4, 5 y 6 durante 60, 15, 5 y 1 minuto, y 30 segundos, respectivamente

El Período de estudio 1 iba a incluir 4 grupos de estudio (1A, 1B, 1C y 1D) que recibirían 100 µg de matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> con matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo embebida en 2 (1B y 1D) de los 4 grupos de estudio, y un quinto grupo (1E) que recibiría [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg. El principal objetivo de los 4 grupos de estudio de 100 µg de matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> fue el de definir el impacto del tiempo de uso (10 segundos y 15 minutos) y el sitio de aplicación (periumbilical y parte superior del muslo) en la biodisponibilidad relativa de la matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en comparación con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg. [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg administrados sc (quinto grupo, grupo de estudio 1E) iba a servir como grupo de control positivo, pues esta dosis ha demostrado presentar una actividad *in vivo* relevante. Iba a haber 6 sujetos de compuesto activo y 2 de placebo en los Grupos de estudio 1B y 1D, y solo 6 sujetos de compuesto activo en cada uno de los Grupos de estudio 1A, 1C, y el de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg (1E). Los tratamientos de placebo combinados de 2 grupos de matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (1B y 1D) iban a servir como control para la evaluación de la seguridad.

El Período de estudio 2 consistía en examinar una dosis un 50 % superior de matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en 2 de los 3 grupos de estudio. Seis (6) sujetos del Grupo de estudio 2A iban a recibir matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y 8 sujetos del Grupo de estudio 2B iban a recibir matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo durante 7 días consecutivos con una asignación de 6:2 (asignada al azar, doble ocultación). El objetivo principal era comparar 2 tiempos de uso diferentes (10 segundos y 15 minutos, administración en la región periumbilical) tras una sola dosis (Día 1) y múltiples dosis 7 días consecutivos de matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. Además, la biodisponibilidad relativa de la matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> siguiendo los Grupos de estudio 2A y 2B se iba a comparar con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg (Grupo de estudio 1E, Período de estudio 1). Un tercer grupo [Grupo de estudio 2C] incluía la dosis de 100 µg de matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (como en el Período de estudio 1) con 6 sujetos que recibirían la dosis de matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> con un tiempo de uso de 15 minutos durante 7 días consecutivos.

En el Período de estudio 3, se investigó más la misma dosis de 150 µg de matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> que en el Período de estudio 2 (Grupos de estudio 2A y 2B), pero se administró en la región superior del muslo (en lugar de la región periumbilical) con tiempos de uso variables. El objetivo principal era describir el efecto del sitio de aplicación y de los tiempos de uso variables sobre la biodisponibilidad relativa de la matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en comparación con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para la inyección de 80 µg (Grupo de estudio

1E, Período de estudio 1). Además, se comparó el efecto de los tiempos de uso variables. Los sujetos en el Período de estudio 3 (Grupo de estudio 3A [N = 6] y Grupo de estudio 3B [N = 6]) iban a recibir 150 µg de matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> dosis con tiempos de uso de 5 y 1 minuto, respectivamente de los Días 1 a 6, y tiempos de uso de 30 segundos y 60 minutos, respectivamente, el Día 7. Los 8 sujetos del Grupo de estudio 3C iban a recibir matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo con una asignación de 6:2 (asignación al azar, doble ocultación) con un tiempo de uso de 24 horas el Día 1. Los 8 sujetos iban a recibir matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo en los Días 2, 3, 4, 5 y 6 con tiempos de uso de 60, 15, 5, y 1 minuto, y 30 segundos, respectivamente. Los 8 sujetos iban a recibir 150 µg de matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> dosis el Día 7 con un tiempo de uso de 15 minutos.

Los sujetos debían cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión para ser idóneos para participar en este estudio.

1. El sujeto es una mujer posmenopáusica sana de 50 a 80 años de edad, ambos inclusive. Para los fines del presente estudio, la posmenopausia se define como  $\geq 24$  meses de amenorrea espontánea (no relacionada con trastornos alimentarios u otras causas) o  $\geq 6$  meses de amenorrea espontánea con concentraciones en suero de hormona estimulante de los folículos (FSH)  $\geq 40$  mIU/ml o 6 semanas de ooforectomía bilateral posquirúrgica con o sin histerectomía.
2. En opinión del investigador principal, el sujeto se encuentra en buen estado de salud según lo determinado por los antecedentes médicos y el examen físico (incluyendo las constantes vitales) y sin evidencia de anomalía clínicamente significativa.
3. El sujeto tiene un valor de hemoglobina  $> 12,0$  g/dl durante la el período de exploración.
4. El sujeto tiene un nivel de fósforo en suero, de PTH(1-84) y de calcio en suero total dentro del intervalo normal durante el período de exploración.
5. El sujeto tenía un nivel de fosfatasa alcalina (ALP) en suero normal durante la visita de exploración o, si fue anormal, pero no clínicamente significativo, un nivel de ALP específica en suero normal.
6. El sujeto tenía un nivel de 25-hidroxivitamina D de  $> 20$  ng/ml.
7. En opinión del investigador principal, el sujeto tenía todos los demás ensayos de exploración y ensayos clínicos de laboratorio iniciales sin ninguna anomalía clínicamente significativa.
8. El electrocardiograma en reposo de 12 derivaciones obtenido durante la exploración no mostraba ninguna anomalía clínicamente significativa de los siguientes intervalos: PR:  $\geq 120$  y  $\leq 220$  ms; QRS  $\leq 120$  ms; QTc (corrección de Bazett)  $\leq 470$  ms. El bloqueo incompleto ventricular derecho (IRBBB) y el hemibloqueo anterior izquierdo (LAH) son aceptables.
9. La presión arterial sistólica (SBP) del sujeto era de  $\geq 100$  y  $\leq 155$  mmHg, la presión arterial diastólica (DBP) era de  $\geq 40$  y  $\leq 95$  mmHg, y la frecuencia cardíaca era  $\geq 45$  y  $\leq 90$  bpm durante la exploración.
10. El sujeto pesaba al menos 54,5 kg (120 libras) y estaba entre el 25 % y el 30 % de su peso corporal ideal (en la exploración) en función de la altura y de la constitución corporal.
11. El sujeto había leído, comprendido y firmado el ICF por escrito.

Los sujetos que cumplían cualquiera de los siguientes criterios de exclusión no serían idóneos para participar en el estudio.

#### 45 Criterios de exclusión generales:

1. El sujeto tenía un historial de enfermedades crónicas o recurrentes, renales, hepáticas, pulmonares, alérgicas, cardiovasculares, gastrointestinales, endocrinas, del SNC, hematológicas o metabólicas, o alteraciones inmunológicas, emocionales y/o psiquiátricas.
2. El sujeto había sido diagnosticado de osteoporosis, enfermedad de Paget u otras enfermedades óseas metabólicas (por ejemplo, deficiencia de vitamina D u osteomalacia) o había tenido una fractura no traumática que ocurrió durante el año anterior a la visita de exploración inicial.
3. El sujeto tenía un historial de urolitiasis en los últimos 5 años.
4. El sujeto tenía un historial de gota o un valor de ácido úrico  $> 7,5$  mg/dl durante el Período de exploración.
5. El paciente tenía una disminución de 20 mmHg o más en la SBP o de 10 mmHg o más en la DBP desde la posición supina a la de pie (5 minutos acostado y 3 minutos de pie) y/o cualquier hipotensión sintomática.
6. El sujeto tenía una enfermedad aguda que, en opinión del investigador principal, podría suponer una amenaza o un daño para el sujeto o resultados inciertos de los ensayos de laboratorio o la interpretación de los datos del estudio.
7. El sujeto había donado sangre, o había tenido una pérdida de sangre de más de 50 ml en las 8 semanas anteriores al estudio del Día 1, o había recibido una donación de plasma (aféresis) en los 7 días anteriores al Día 1.
8. Se sabía que el sujeto era positivo en Hepatitis B, Hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-1 o VIH-2 o tenía resultados positivos en la detección del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el anticuerpo de la hepatitis C (HCV-Ab) o el VIH.
9. El sujeto había sido previamente asignado al azar, dosificado y suspendido en este estudio por cualquier

motivo.

Criterios de exclusión relacionados con la medicación:

- 5 10. El sujeto tenía un historial conocido de hipersensibilidad a cualquiera de los materiales de ensayo o compuestos relacionados.
11. El sujeto usaba cualquier medicación de forma crónica, incluyendo bisfosfonatos y estrógenos o derivados de estrógeno.
- 10 12. El sujeto recibió cualquier medicación, incluyendo los preparados de venta libre, preparados sin receta o suplementos herbales u homeopáticos, en las 72 horas previas a la administración de la primera dosis de la medicación del estudio.
13. El sujeto recibió anestesia general o un producto en investigación diferente de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en los 90 días previos a la dosis inicial de la medicación del estudio.
- 15 14. Falta de voluntad o incapacidad para comprender los procedimientos o compromisos del estudio según lo juzgado por el investigador principal.

Criterios de exclusión relacionados con el estilo de vida:

- 20 15. El sujeto tenía un estado nutricional anómalo (dietas anómalas, ingestas de excesivas vitaminas o vitaminas inusuales, malabsorción, cambio significativo de peso reciente).
16. El sujeto fumaba más de 10 cigarrillos al día. A los sujetos no se les permitía consumir ningún producto que contuviera nicotina mientras estuvieran confinados a la instalación clínica.
17. El sujeto tenía un historial de consumo excesivo de alcohol, uso de drogas ilegales o consumo excesivo de drogas en los 24 meses posteriores a la visita de exploración.
- 25 18. El sujeto dio positivo en drogas/alcohol en la orina.

Se informó a los sujetos que tenían derecho a retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo, sin perjuicio de su atención médica. El investigador principal también tenía derecho a retirar sujetos del estudio por cualquiera de las siguientes razones:

- 30
- Acontecimientos adversos.
  - Denegación de tratamiento.
  - Solicitud del sujeto.
  - Incapacidad para completar los procedimientos de estudio.

35

  - Pérdida del seguimiento.
  - Incumplimiento.
  - Razones administrativas.

40 Si un sujeto era retirado o suspendido del estudio, la razón para retirarse del estudio debía registrarse en los documentos de origen y en el formulario de informe del caso (CRF). Todos los sujetos retirados antes de completar el estudio debían ser alentados a completar la evaluación del estudio posterior a la dosis programada para el grupo de estudio. Todos los acontecimientos adversos debían recibir un seguimiento hasta su resolución.

45 Los sujetos que se retiraron del estudio por razones administrativas después de haber recibido la medicación del estudio podían ser reemplazados a discreción del investigador principal después de consultar con el coordinador médico.

50 De acuerdo con el protocolo del estudio, se usará la expresión grupo de estudio en lugar de tratamiento en las tablas, figuras y el texto del informe.

55 La matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, 100, 150, y 200 µg) (matriz de LCP recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>) se suministró encerrada en un conjunto de extensión para cargarlo en un aplicador con resorte.

60 La matriz recubierta con solución salina tamponada con fosfato (PBS) (matriz con placebo) se suministró, de igual modo, encerrada en un conjunto de extensión para cargarlo en un aplicador con resorte.

[Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg se suministró como un cartucho multidosis (1,5 ml) que contenía 2 mg/ml de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (base libre) en 5 mg/ml de acetato de sodio trihidratado y 5 mg/ml de fenol (conservante) ajustado a pH 5,1 con ácido acético.

65 El inyector de pluma es una versión modificada del dispositivo de pluma II de Becton Dickinson y ha sido validado para su uso con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en su cartucho precargado.

**Período de estudio 1**

5 Grupo de estudio 1A = 1 x 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región periumbilical mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 10 segundos.

10 Grupo de estudio 1B = 1 x 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región periumbilical mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 15 minutos.

10 Grupo de estudio 1C = 1 x 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región superior del muslo mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 10 segundos.

15 Grupo de estudio 1D = 1 x 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región superior del muslo mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 15 minutos.

20 Grupo de estudio 1E = 1 x 80 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región periumbilical en una sola inyección sc.

Placebo = placebo administrado en la región periumbilical/superior del muslo mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 15 minutos.

**Período de estudio 2**

30 Grupo de estudio 2A = 1 x 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región periumbilical mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 10 segundos diariamente durante 7 días.

30 Grupo de estudio 2B = 1 x 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región periumbilical mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 5 minutos diariamente durante 7 días.

35 Grupo de estudio 2C = 1 x 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región superior del muslo mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 15 minutos diariamente durante 7 días.

40 Placebo = el placebo se administró en la región periumbilical mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 15 minutos diariamente durante 7 días.

**Período de estudio 3**

45 Grupo de estudio 3A = 1 x 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región superior del muslo mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 5 segundos en los Días 1 a 6, y un tiempo de uso de 30 segundos en el Día 7.

50 Grupo de estudio 3B = 1 x 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región superior del muslo mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 1 minuto en los Días 1 a 6, y un tiempo de uso de 60 minutos en el Día 7.

55 Grupo de estudio 3C = 1 x 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región superior del muslo mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 24 horas en el Día 1, y un tiempo de uso de 15 minutos en el Día 7.

55 Placebo = placebo administrado en la región superior del muslo mediante un sistema de administración de TD (micromatriz de TD) con un tiempo de uso de 24 horas en el Día 1, y un tiempo de uso de 60, 15, 5 y 1 minutos, y 30 segundos, en el Día, 3, 4, 5, 6, respectivamente.

**Método de asignación de las pacientes a los grupos de tratamiento**

65 El estudio empleó un procedimiento de asignación al azar doble. Se asignó un grupo de estudio específico a los sujetos de acuerdo con el número de sujeto y el código de asignación al azar. Esta tarea no tenía ocultación. En segundo lugar, el sujeto fue asignado a un fármaco activo frente al placebo, y esta asignación fue con doble ocultación.

Se asignó un total de 34 sujetos planificados para el Período de estudio 1 a 5 grupos de estudio. Los grupos de estudio incluían 4 grupos (1A, 1B, 1C y 1D), que recibieron 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> con diferentes tiempos de uso (10 segundos y 15 minutos) y sitios de aplicación (periumbilical y muslo superior). Seis sujetos fueron asignados aleatoriamente a cada uno de los Grupos de estudio 1A y 1C, y 8 sujetos fueron asignados aleatoriamente a cada uno de los Grupos de estudio 1B y 1D. Mientras que 6 sujetos de cada uno de los Grupos de estudio 1B y 1D fueron asignados aleatoriamente para recibir 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, 2 sujetos de cada grupo fueron asignados aleatoriamente para recibir sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo. Un quinto grupo (Grupo de estudio 1E, N = 6) fue asignado aleatoriamente para recibir [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección 80 µg.

Veinte (20) sujetos planificados para el Período de estudio 2 fueron asignados aleatoriamente a 3 grupos de estudio. Seis (6) sujetos fueron asignados al Grupo de estudio 2A para recibir 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la región periumbilical con un tiempo de uso de 10 segundos durante 7 días consecutivos. Ocho (8) sujetos fueron asignados al Grupo de estudio 2B, 6 sujetos recibieron 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la región periumbilical con un tiempo de uso de 15 minutos, y 2 sujetos recibieron un correspondiente [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>-sMTS-Placebo durante 7 días consecutivos. Seis (6) sujetos fueron asignados al Grupo de estudio 2C para recibir 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la parte superior del muslo con un tiempo de uso de 15 minutos durante 7 días consecutivos.

Veinte (20) sujetos planificados para el Período de estudio 3 fueron asignados aleatoriamente a 3 grupos de estudio. Seis (6) sujetos fueron asignados al Grupo de estudio 3A para recibir 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la parte superior del muslo durante 7 días consecutivos con un tiempo de uso de 5 minutos (Días 1-6) y un tiempo de uso de 30 segundos (Día 7). Seis (6) sujetos fueron asignados al Grupo de estudio 3B para recibir 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la parte superior del muslo durante 7 días consecutivos con un tiempo de uso de 1 minuto (Días 1-6) y un tiempo de uso de 60 minutos (Día 7). Los sujetos del Grupo de estudio 3C (N = 8) fueron asignados al azar para recibir 1 aplicación de 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (N = 6) o sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo (N = 2) con un tiempo de uso de 24 horas administrado en la parte superior del muslo el Día 1. Estos 8 sujetos recibieron posteriormente 5 días consecutivos de aplicación de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo administrada en la parte superior del muslo en un intervalo de tiempos de uso (60, 15, 5, 1 minuto y 30 segundos en los Días 2-6, respectivamente), seguido de una sola dosis de 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (N = 8) con un tiempo de uso de 15 minutos aplicado en la parte superior del muslo el Día 7.

Los períodos de estudio 1 y 2 se separaron en aproximadamente 28 días para permitir una revisión de seguridad, análisis de muestras PK y el cálculo de la biodisponibilidad. Los períodos de estudio 2 y 3 se separaron por un intervalo de aproximadamente 7 días para revisar la seguridad. Se debían inscribir nuevos sujetos para cada período. Todos los sujetos del estudio para los períodos de estudio 2 y 3 tuvieron un máximo de 7 administraciones de fármaco del estudio.

#### Selección de dosis en el estudio

sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> activo y sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo

sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>

La matriz de microagujas de sMTS recubierta con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> se suministró encerrada en un conjunto de extensión para cargarla en un aplicador con resorte. Se retiró el sMTS de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> del refrigerador 1 hora antes de una aplicación y fue cargada sobre el aplicador por el farmacéutico o personal de estudio cualificado para la dosificación al sujeto. Cada sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> se recubrió con 100 µg o 150 µg o [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo

El PBS se formuló como un placebo para la administración de TD usando un sMTS. El sMTS recubierto con PBS (sMTS de placebo) se encerró en un conjunto de extensión para cargarlo en un aplicador con resorte. Se retiró el sMTS de placebo de la refrigeración 1 hora antes de la aplicación y fue cargado en el aplicador por personal de estudio calificado para la dosificación del sujeto.

[Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg

5 Cada cartucho multidosis contenía 2 mg/ml de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (base libre) en 5 mg/ml de acetato de sodio trihidratado y 5 mg/ml de fenol (conservante) ajustado a pH 5,1 con ácido acético. [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg se suministró en forma de líquido en un cartucho de vidrio de tipo 1 de 1,5 ml, y se almacenó refrigerado a 5 ± 3 °C. El cartucho multidosis se diseñó para administrar una dosis de 80 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en 40 ml de fluido cuando se insertara en el dispositivo inyector de pluma (Pluma II de BD). El cartucho multidosis se diseñó para administrar una dosis de 80 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en 40 ml de fluido cuando se insertara en el dispositivo inyector de pluma (Pluma II de BD). El cartucho de 80 µg se retiró del refrigerador hora antes de una aplicación.

### Selección y sincronización de la dosis para cada paciente

15 En el Período de estudio 1, 34 sujetos fueron asignados aleatoriamente a 1 de los 5 grupos de estudio de diferentes sitios de aplicación y tiempos de uso para 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, o a un grupo de estudio que recibió [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg. Los sitios de aplicación se encontraban en la región periumbilical y la parte anterior superior del muslo, y los tiempos de uso para 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> fueron de 10 segundos y 15 minutos. Para todos los sujetos en este período asignados al azar a los grupos de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, hubo una sola aplicación y la dosis de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> debía permanecer constante a 100 µg. Del Grupo de estudio 1A, 6 sujetos recibieron 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la región periumbilical durante 10 segundos. En el Grupo de estudio 1B, 6 sujetos fueron asignados al azar para recibir 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la región periumbilical durante 15 minutos, y 2 sujetos recibieron un sMTS con placebo correspondiente, también administrado en la región periumbilical durante 15 minutos. En el Grupo de estudio 1C, 6 sujetos recibieron 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la región superior del muslo durante 10 segundos. En el Grupo de estudio 1D, 6 sujetos fueron asignados al azar para recibir 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la región superior del muslo durante 15 minutos, y 2 sujetos recibieron un sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo correspondiente, también administrado en la región superior del muslo durante 15 minutos. Además, 6 sujetos iban a recibir [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg, administrados sc (Grupo de estudio 1E) en la región periumbilical.

35 Antes de pasar a la siguiente dosis, se revisaron los datos de seguridad y tolerabilidad de los sujetos inscritos en períodos anteriores para determinar su idoneidad a la siguiente dosis más alta. Si la biodisponibilidad de la administración de una sola dosis de 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> fue superior al 66 % de la dosis sc de 80 µg en el Período de estudio 1, no se administró la dosis de 150 µg.

40 En el Período de estudio 2, 20 sujetos recibieron una vez al día durante 7 días consecutivos 100 µg o 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>. En el Grupo de estudio 2A, 6 sujetos fueron asignados aleatoriamente a recibir 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en la región periumbilical con un tiempo de uso de 10 segundos. En el Grupo de estudio 2B, 6 sujetos fueron asignados al azar para recibir 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la región periumbilical durante 15 minutos, y 2 sujetos recibieron un sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y placebo correspondiente, también administrado en la región periumbilical durante 15 minutos. Además, 6 sujetos del Grupo de estudio 2C debían ser asignados aleatoriamente para recibir 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en un sitio de aplicación (bien periumbilical o en la parte superior del muslo) y por un tiempo de uso (10 segundos o 15 minutos) determinada por los resultados PK obtenidos en el Período de estudio 1.

55 Antes de pasar a la siguiente dosis, se revisaron los datos de seguridad y tolerabilidad de los sujetos inscritos en períodos anteriores para determinar su idoneidad a la siguiente dosis más alta. Si la biodisponibilidad de la administración de una sola dosis de 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> fue superior al 50 % de la dosis sc de 80 µg en el Período de estudio 1, no se administró la dosis de 200 µg.

60 Se promulgó la enmienda 4 del protocolo para realizar un estudio del curso temporal para optimizar la duración de la aplicación de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en los grupos de dosis de 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

65 El Período de estudio 3 fue para administrar a un total de 20 sujetos. Los sujetos asignados al azar al Grupo de estudio 3A (N = 6) iban a recibir 150 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la parte superior del muslo con un tiempo de uso de 5 minutos durante 6 días consecutivos, seguido de una sola administración de 150 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> con un tiempo de uso de 30 segundos, también aplicados en la parte superior del muslo el Día 7. Los sujetos asignados al azar al Grupo de estudio 3B (N = 6) iban a recibir 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>

administrados en la parte superior del muslo con un tiempo de uso de 1 minuto durante 6 días consecutivos, seguido de una sola administración de 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> con un tiempo de uso de 60 minutos, también aplicados en la parte superior del muslo el Día 7. Los sujetos asignados al azar al Grupo de estudio 3C (N = 8) recibieron 1 aplicación de 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (N = 6) o sMTS con placebo (N = 2) con un tiempo de uso de 24 horas aplicado en la parte superior del muslo el Día 1. Estos 8 sujetos recibieron posteriormente 5 días consecutivos de aplicación de placebo en un intervalo de tiempos de uso (30 segundos y 1, 5, 15 y 60 minutos), seguido de una sola dosis de 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (N = 8) con un tiempo de uso de 15 minutos aplicados en parte superior del muslo el Día 7.

### Terapia previa y concomitante

La vitamina D (≤ 800 UI/día), los suplementos de calcio (≤1000 mg/día) y la dosis baja de aspirina (≤81 mg/diariamente para la profilaxis de la enfermedad cardiovascular) eran aceptables siempre que el sujeto hubiera recibido una dosis estable durante 1 mes antes de la visita de exploración inicial y permaneciera en la/s misma/s dosis a lo largo del estudio. Se permitía la terapia de reemplazo de tiroides si el sujeto había estado recibiendo una dosis estable durante al menos 6 meses y permanecía en la misma dosis durante todo el estudio. Se permitían las estatinas para reducir los niveles de colesterol en sangre siempre que el sujeto hubiera estado con una dosis estable durante al menos 3 meses y permaneciera con la misma dosis durante todo el estudio.

Los sujetos no debían tomar ningún otro fármaco, incluyendo los fármacos de venta libre, fármacos a base de hierbas o mega dosis de vitaminas durante el estudio sin la aprobación previa del investigador principal. El uso ocasional de fármacos de venta libre (por ejemplo, ibuprofeno o paracetamol) para el dolor de cabeza o molestias menores estaba permitido si se hablaba con el investigador principal y se registraba en el CRF.

Si era necesario que un sujeto tome cualquier otra medicación durante el estudio, la/s medicación/es específica/a y la/s indicación/es se deben analizar con el investigador principal. Todas las medicaciones concomitantes tomadas en el transcurso del estudio debían registrarse en los documentos de origen y transcribirse en CRF del sujeto.

Además, los sujetos no eran idóneos para el estudio si habían recibido anestesia general en los últimos 3 meses, recibido un fármaco en investigación en los 90 días anteriores a la dosis inicial de la medicación del estudio, tomado cualquier medicación de forma crónica o tenían un estado nutricional anómalo (dietas anómalas, ingestas de vitaminas excesivas o inusuales, malabsorción).

### Cumplimiento del tratamiento

Para evaluar la seguridad, tolerabilidad y PK del fármaco del estudio, era fundamental que los sujetos recibieran cada dosis de la medicación del estudio según las indicaciones. Se debe registrar la fecha y la hora en que se administró cada dosis del fármaco del estudio. Todas las dosis de la medicación del estudio debían ser administradas en el centro clínico por personal calificado bajo observación directa.

Si un sujeto no usó la micromatriz durante lo previsto ni tomó todas las medicaciones del estudio, el motivo de la dosis omitida se debe registrar en el CRF y en los documentos de origen.

### Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos primarios

#### Farmacocinética

Los parámetros PK se calcularían a partir de los datos individuales de concentración en plasma-tiempo de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en tiempo real usando los métodos no compartimentales con WinNonlin Versión 5.0.1 y SAS Versión 9.1:

#### Períodos de estudio 1, 2 y 3 - Día 1 (una sola dosis)

AUC <sub>0-t</sub>	El área bajo la curva de concentración de fármaco y tiempo, calculada usando la suma trapezoidal lineal desde el tiempo 0 hasta el tiempo t, siendo t el tiempo de la última concentración medible (C <sub>t</sub> ).
AUC <sub>0-∞</sub>	El área bajo la curva de concentración de fármaco y tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito. AUC <sub>0-∞</sub> = AUC <sub>0-t</sub> + C <sub>t</sub> /λ <sub>z</sub> , siendo λ <sub>z</sub> la constante de velocidad de eliminación final. El parámetro se representó como AUC <sub>0-inf</sub> en SAS.
AUCR	Proporción de AUC <sub>0-t</sub> con respecto a AUC <sub>0-∞</sub> .
C <sub>máx</sub>	Concentración máxima de fármaco observada
T <sub>máx</sub>	Tiempo de la concentración máxima de fármaco observada

$T_{final}$	Tiempo de la última concentración de fármaco cuantificable
$\lambda_z$	La constante de velocidad de eliminación aparente, estimada por regresión lineal de la parte lineal terminal de la curva logarítmica de la concentración frente al tiempo. El parámetro se representó como Lambda_z en SAS.
$t_{1/2}$	La semivida de eliminación aparente, calculada como $\ln(2)/\lambda_z$ .
CL/F	Aclaramiento aparente, calculado como la dosis/AUC <sub>0-∞</sub>
V <sub>d</sub> /F	El volumen de distribución aparente (Vd/F), calculado como CL/F/ $\lambda_z$
Biodisponibilidad relativa (F <sub>rel</sub> )	La biodisponibilidad relativa se calculó como la proporción de los valores de AUC <sub>0-∞</sub> normalizados: $[AUC_{0-∞} \text{ (transdérmica)}/Dosis(\text{transdérmica})]/[AUC_{0-∞} \text{ media (sc)}/Dosis(\text{sc})]$ -Períodos de estudio 1, 2 y 3 - Día 1.

**Período de estudios 2 y 3 - Día 7 (Dosis múltiple)**

5 Además de los parámetros anteriores, (a excepción de AUC<sub>0-∞</sub>), se calcularon los siguientes parámetros PK usando el mismo método:

AUC <sub>0-τ</sub>	Área bajo la curva de concentración de fármaco y tiempo, calculada usando la suma trapezoidal lineal desde el tiempo cero hasta el tiempo τ, siendo t el intervalo de dosificación (24 h).
AR <sub>1</sub>	Proporción de acumulación (AR <sub>1</sub> ), calculado como C <sub>máx</sub> , Día 7/C <sub>máx</sub> , Día 1 - Período de estudio 2 (2a, 2b y 2c) solo.
AR <sub>2</sub>	Proporción de acumulación (AR <sub>2</sub> ), calculado como AUC <sub>0-τ</sub> , Día 7/AUC <sub>0-τ</sub> , Día 1 - Período de estudio AUC <sub>0</sub> (2a, 2b y 2c) solo.
LF	Factor de linealidad (LF) = AUC <sub>0-τ</sub> , Día 7/AUC <sub>0-∞</sub> Día 1 – Período de estudio (2a, 2b y 2c).

10 Además, se calcularon CL<sub>ss</sub>/F y V<sub>ss</sub>/F tras la dosificación múltiple para el Día 7, donde fuera aplicable, pero se presentaron como CL/F y V<sub>d</sub>/F respectivamente. Las siguientes notas al pie se añadieron, donde fuera aplicable, en las tablas de parámetros PK del Día 7.

CL/F tras la dosificación múltiple se calculó como la Dosis/AUC<sub>0-τ</sub>.

15 V<sub>d</sub>/F tras la dosificación múltiple se calculó como MRT<sub>∞</sub>\*CL<sub>ss</sub>.

**Farmacodinámica**

20 Se calcularon los siguientes parámetros PD para el calcio total en suero y el fósforo en suero usando SAS® Versión 9.1.

**Períodos de estudio 1, 2 y 3 – Días 1 y 7**

Datos originales/de cambio con respecto a valor inicial	Parámetro	Descripción
Original	C <sub>min/máx</sub>	Concentración mínima y máxima observadas en suero
Original	T <sub>min/máx</sub>	Tiempo hasta la primera aparición de la concentración mínima o máxima en suero
Cambio con respecto al valor inicial	Δ <sub>máx</sub>	Cambio máximo desde la dosis previa (0 horas). Nota: La dosis previa del Día 1 se usó como inicial. El parámetro se representaría como Delta Max en SAS.
Cambio con respecto al valor inicial	T <sub>máx</sub>	Tiempo del cambio máximo desde la dosis previa (0 horas). El parámetro se representaría como T <sub>máx</sub> en SAS.
Nota: para 1,25-(dihidroxitamina D, CTX y P1NP, la dosis previa del Día 1 se usaría para calcular el cambio con respecto al inicio para los Días 3 y 7.		

Tabla 37. Sumario de los parámetros farmacocinéticos de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en plasma siguiendo los Grupos de estudio de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg (Período de estudio 1)

	Grupo de estudio 1A	Grupo de estudio 1B	Grupo de estudio 1C	Grupo de estudio 1D	Grupo de estudio 1E
Parámetros farmacocinéticos	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)
C <sub>máx</sub> (pg/ml)	292 ± 167	401 ± 212	303 ± 139	676 ± 257	452 ± 189
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
T <sub>máx</sub> (h)	0,130 (0,0775, 0,164)	0,163 (0,0856, 0,175)	0,160 (0,0808, 0,166)	0,163 (0,161, 0,170)	0,422 (0,246, 1,01)
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
T <sub>final</sub> (h)	1,42 ± 1,32	1,09 ± 0,363	1,26 ± 0,693	1,85 ± 0,701	3,51 ± 0,546
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
AUC <sub>0-1</sub> (pg*h/ml)	126 ± 89,9	132 ± 66,6	134 ± 105	247 ± 66,4	584 ± 219
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
AUC <sub>0-inf</sub> (pg*h/ml)	142,1 ± 101,7	142,4 ± 67,94	150,8 ± 116,4	268,9 ± 74,31	633,3 ± 226,2
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
AUC <sub>0-tau</sub> (pg*h/ml)	142,1 ± 101,6	142,4 ± 67,92	150,7 ± 116,3	268,8 ± 74,16	633,1 ± 226,0
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
AUC <sub>0-inf</sub> /dosis (pg*h/ml/mg)	1,42 ± 1,02	1,42 ± 0,679	1,51 ± 1,16	2,69 ± 0,743	7,92 ± 2,83
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
AUC <sub>0-tau</sub> /dosis (pg*h/ml/mg)	1,42 ± 1,02	1,42 ± 0,679	1,51 ± 1,16	2,69 ± 0,742	7,91 ± 2,83
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
t <sub>1/2</sub> (h)	0,466 ± 0,417	0,302 ± 0,0821	0,405 ± 0,196	0,571 ± 0,297	0,970 ± 0,185
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
Lambda <sub>z</sub> (1/h)	2,38 ± 1,49	2,53 ± 1,05	2,29 ± 1,60	1,46 ± 0,621	0,744 ± 0,185
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
AUCR	0,877 ± 0,0317	0,915 ± 0,0309	0,871 ± 0,0616	0,919 ± 0,0138	0,916 ± 0,0471
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
CL/F (l/h)	1143 ± 999,5	869,5 ± 457,3	1114 ± 819,5	402,6 ± 138,0	140,6 ± 49,21
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
Vd/F (l)	491,1 ± 207,7	337,4 ± 96,41	467,3 ± 159,7	297,9 ± 86,25	197,0 ± 86,21
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)

	Grupo de estudio 1A	Grupo de estudio 1B	Grupo de estudio 1C	Grupo de estudio 1D	Grupo de estudio 1E
Parámetros farmacocinéticos	Media ± DT (N)				
<p>T<sub>máx</sub> se presente como la mediana (Mínimo, Máximo)                      Grupo de estudio 1A = 1 x 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 10 segundos (Periumbilical)                      Grupo de estudio 1B = 1 x 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 15 minutos (Periumbilical)                      Grupo de estudio 1C = 1 x 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 10 segundos (Muslo superior)                      Grupo de estudio 1D = 1 x 100 µg de sMTS con Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 15 minutos (Muslo superior)                      Grupo de estudio 1E = 1 x 80 µg de sMTS con Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>inyección sc (Periumbilical)</p>					

- 5 [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> se caracterizó por una rápida absorción, pues la C<sub>máx</sub> media se logró en las 0,163 horas (~10 minutos) siguientes a los grupos de estudio de 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y a las 0,422 horas (~25 minutos) después de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg (Grupo de estudio 1E). Además, [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> tuvo una semivida corta con t<sub>1/2</sub> media que varía de 0,302 horas (~18 minutos) a 0,571 horas (~34 minutos) después de los grupos de estudio de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y a 0,970 horas (~58 minutos) después del Grupo de estudio 1E.
- 10 La exposición máxima media medida por la C<sub>máx</sub> a 401 pg/ml después de 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región periumbilical con 15 minutos de tiempo de uso (Grupos de estudio 1B) fue relativamente comparable a la exposición máxima media después de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg (Grupo de estudio 1E) a 452 pg/ml, pero fue mayor en comparación con 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en las
- 15 regiones periumbilical o superior del muslo con un tiempo de uso de 10 segundos (Grupos de estudio 1A y 1C) a 292 pg/ml y 303 pg/ml, respectivamente.
- 20 La exposición máxima media más alta a 676 pg/ml se observó tras 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región superior del muslo con 15 minutos de tiempo de uso (Grupos de estudio 1D). El sujeto 110 con una concentración máxima de 1140 pg/ml (~2 veces los valores máximos medios de otros sujetos de este grupo de estudio), probablemente contribuyó al valor de C<sub>máx</sub> alto del Grupo de estudio 1D.
- 25 La exposición total media más alta (medida por AUC<sub>0-∞</sub>) se produjo tras [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg (Grupo de estudio 1E) a 633,3 pg\*h/ml seguido del Grupo de estudio 1D, a aproximadamente 268,9 pg\*h/ml, Grupo de estudio 1C, a 150,8 pg\*h/ml, y los Grupos de estudio 1A y 1B a aproximadamente 142 pg\*h/ml. El valor de aclaramiento más bajo para el Grupo de estudio 1E podría deberse a una mayor exposición total para este grupo de estudio en comparación con los grupos de estudio de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.
- 30 El tiempo medio hasta las últimas concentraciones detectables en plasma de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> varió de 1,09 a 1,86 horas tras los grupos de estudio de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, y fue de 3,51 horas tras el Grupo de estudio 1E.
- 35 El aclaramiento corporal total aparente varió de 402,6 a 1143 l/h tras los grupos de estudio de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> y fue inferior a 140,6 l/h tras el Grupo de estudio 1E (inyección sc).
- 40 Los parámetros PK de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en plasma tras los grupos de estudio de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de los Días 1 y 7 en el Período de estudio 2 se resumen en las Tablas 38.

**Tabla 38. Sumario de los parámetros farmacocinéticos de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en plasma tras los Grupos de estudio de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (Período de estudio 2) – Día 1**

		Grupo de estudio 2A	Grupo de estudio 2B	Grupo de estudio 2C
Día	Parámetros farmacocinéticos	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)
1	C <sub>máx</sub> (pg/ml)	380 ± 191	470 ± 203	317 ± 80,6
		(6)	(5)	(6)
	T <sub>máx</sub> (h)	0,164 (0,0836, 0,248)	0,179 (0,164, 0,242)	0,201 (0,0856, 0,348)
		(6)	(5)	(6)
	T <sub>final</sub> (h)	1,69 ± 1,27	2,83 ± 1,92	1,28 ± 0,424
		(6)	(5)	(6)
	AUC <sub>0-t</sub> (pg*h/ml)	236 ± 229	462 ± 577	154 ± 69,3
		(6)	(5)	(6)
	AUC <sub>0-inf</sub> (pg*h/ml)	268,6 ± 264,7	236,8 ± 102,3	176,9 ± 86,89
		(6)	(4)	(4)
	AUC <sub>0-tau</sub> (pg*h/ml)	268,3 ± 264,2	236,8 ± 102,3	176,8 ± 86,84
		(6)	(4)	(4)
	AUC <sub>0-inf</sub> /dosis (pg*h/ml/μg)	1,79 ± 1,76	1,58 ± 0,682	1,77 ± 0,869
		(6)	(4)	(4)
	AUC <sub>0-tau</sub> /dosis (pg*h/ml/μg)	1,79 ± 1,76	1,58 ± 0,682	1,77 ± 0,868
		(6)	(4)	(4)
	t <sub>1/2</sub> (h)	0,568 ± 0,471	0,761 ± 0,361	0,402 ± 0,126
		(6)	(4)	(4)
	Lambda <sub>z</sub> (1/h)	2,09 ± 1,57	1,06 ± 0,436	1,84 ± 0,495
		(6)	(4)	(4)
	AUCR	0,883 ± 0,0201	0,873 ± 0,0332	0,898 ± 0,0169
		(6)	(4)	(4)
	CL/F (l/h)	1167 ± 1046	716,3 ± 264,9	666,2 ± 284,4
		(6)	(4)	(4)
	Vd/F (l)	516,4 ± 112,7	718,2 ± 224,1	365,8 ± 127,8
		(6)	(4)	(4)

T<sub>máx</sub> se presente como la mediana (Mínimo, Máximo)  
 Grupo de estudio 2A = 1 x 150 μg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 10 segundos diariamente durante 7 días (Periumbilical)  
 Grupo de estudio 2B = 1 x 150 μg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 15 minutos diariamente durante 7 días (Periumbilical)  
 Grupo de estudio 2C = 1 x 100 μg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 15 minutos diariamente durante 7 días (muslo superior)  
 El sujeto 204 se excluyó de las estadísticas del resumen por tener valores de concentraciones no medibles y ausentes, = Valor que falta o que no es presentable.

**Tabla 39. Sumario de los parámetros farmacocinéticos de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en plasma tras los Grupos de estudio de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (Período de estudio 2) – Día 7**

		Grupo de estudio 2A	Grupo de estudio 2B	Grupo de estudio 2C
Día	Parámetros farmacocinéticos	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)
7	C <sub>máx</sub> (pg/ml)	144 ± 180	412 ± 172	359 ± 125
		(6)	(6)	(6)
	T <sub>máx</sub> (h)	0,166 (0,161, 0,179)	0,172 (0,0978, 0,203)	0,159 (0,0839, 0,220)
		(5)	(6)	(6)
	T <sub>final</sub> (h)	1,09 ± 1,19	2,37 ± 1,37	1,51 ± 0,526
		(5)	(6)	(6)
	AUC <sub>0-1</sub> (pg*h/ml)	99,2 ± 168	260 ± 209	165 ± 67,4
		(6)	(6)	(6)
	AUC <sub>0-tau</sub> (pg*h/ml)	219,3 ± 215,2	318,1 ± 283,3	184,3 ± 69,95
		(3)	(4)	(6)
	AUC <sub>0-inf</sub> /dosis (pg*h/ml/μg)	1,46 ± 1,43	2,12 ± 1,89	1,84 ± 0,699
		(3)	(4)	(6)
	AUC <sub>0-tau</sub> /dosis (pg*h/ml/μg)	0,572 ± 0,292	0,593 ± 0,419	0,489 ± 0,169
		(3)	(4)	(6)
	Lambda <sub>z</sub> (1/h)	1,47 ± 0,796	1,78 ± 1,38	1,64 ± 0,810
		(3)	(4)	(6)
	CL/F (l/h)	1778 ± 2027	809,9 ± 597,1	679,2 ± 462,2
		(3)	(4)	(6)
	Vd/F (l)	957,5 ± 697,6	455,2 ± 146,9	406,5 ± 106,5
		(3)	(4)	(6)
	AR1	0,2939 ± 0,2544	1,175 ± 0,9195	1,188 ± 0,5306
		(6)	(5)	(6)
	AR2	0,4485 ± 0,2636	2,097 ± 1,620	1,076 ± 0,6683
		(3)	(3)	(4)
	LF	0,4482 ± 0,2633	2,097 ± 1,622	1,075 ± 0,6684
		(3)	(3)	(4)

		Grupo de estudio 2A	Grupo de estudio 2B	Grupo de estudio 2C
Día	Parámetros farmacocinéticos	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)
<p>T<sub>máx</sub> se presente como la mediana (Mínimo, Máximo)                      CL/F tras la dosificación múltiple se calculó como Dosis/AUC<sub>0-tau</sub>. Vd/F tras la dosificación múltiple se calculó como MRT*CLss.                      Grupo de estudio 2A = 1 x 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 10 segundos diariamente durante 7 días (Periumbilical)                      Grupo de estudio 2B = 1 x 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 10 segundos diariamente durante 7 días (Periumbilical)                      Grupo de estudio 2C = 1 x 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 10 segundos diariamente durante 7 días (Periumbilical)                      El sujeto 204 se excluyó de las estadísticas del resumen por tener valores de concentraciones no medibles y ausentes,                      = Valor que falta o que no es presentable.</p>				

5 La exposición máxima media (a 470 pg/ml y 412 pg/ml en los Días 1 y 7, respectivamente) fue superior tras 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la región periumbilical con un tiempo de uso de 15 minutos (Grupo de estudio 2B) en comparación con los 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región periumbilical con un tiempo de uso de 10 segundos (Grupo de estudio 2A) a 380 pg/ml y 144 pg/ml en los Días 1 y 7, respectivamente. La mínima exposición máxima media a 317 pg/ml se produjo tras 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> administrados en la región superior del muslo con un tiempo de uso de 15 minutos (Grupo de estudio 2C) en el Día 1. La segunda exposición máxima media más alta a 359 pg/ml se produjo tras el Grupo de estudio 2C en el Día 7. Los valores medios de exposición total medidos por AUC<sub>0-∞</sub> en el Día 1 y AUC<sub>0-7</sub> en el Día 7 fueron de 268,8 y 219,3 pg\*h/ml, respectivamente, tras el Grupo de estudio 2A, fueron de 236,8 y 318,1 pg\*h/ml, respectivamente, tras el Grupo de estudio 2B, y fueron de 176,9 y 184,3 pg\*h/ml, respectivamente, tras el Grupo de estudio 2C.

15 La mediana del T<sub>máx</sub> se produjo aproximadamente a los 11 minutos, y fue similar entre los grupos de estudio. El valor medio de t<sub>1/2</sub> fue de 34 minutos después del Grupo de estudio 2A, y varió de 36 a 46 minutos después del Grupo de estudio 2B, y de 24 a 29 minutos después del Grupo de estudio 2C.

20 El tiempo medio hasta las últimas concentraciones detectables en plasma de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> varió de 1,28 horas tras el Grupo de estudio 2C a 2,83 horas tras el Grupo de estudio 2B en el Día 1 y de 1,09 horas tras el Grupo de estudio 2<sup>a</sup> a 2,37 horas tras el Grupo de estudio 2B en el Día 7.

25 El aclaramiento corporal total aparente más alto a 1.167 y 1.778 l/h en los Días 1 y 7, respectivamente, se obtuvo después del Grupo de estudio 2A, seguido por el Grupo de estudio 2B a 716,3 y 809,9 l/h, y el Grupo de estudio 2C a 666,2 y 679,2 l/hora. Los valores de aclaramiento corporal total fueron relativamente constantes entre los Días 1 y 7 después de cada grupo de estudio.

30 Los coeficientes de acumulación (AR<sub>1</sub> y AR<sub>2</sub>) y los valores del factor de linealidad (LF) fueron de 0,2939, 0,4485 y 0,4482, respectivamente, después del Grupo de estudio 2A, de 1,175, 2,097 y 2,097, respectivamente, después del Grupo de estudio 2B y de 1,188, 1,076 y 1,075, respectivamente, después del Grupo de estudio 2C.

Los parámetros PK de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en plasma tras los grupos de estudio de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> de los Días 1 y 7 en el Período de estudio 3 se resumen en las Tablas 40 y 41.

35 **Tabla 40. Sumario de los parámetros farmacocinéticos de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en plasma siguiendo los Grupos de estudio de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (Período de estudio 3) – Día 1**

		Grupo de estudio 3A	Grupo de estudio 3B	Grupo de estudio 3C
Día	Parámetros farmacocinéticos	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)
1	C <sub>máx</sub> (pg/ml)	347 ± 117	261 ± 135	345 ± 96,0
		(6)	(6)	(6)

		Grupo de estudio 3A	Grupo de estudio 3B	Grupo de estudio 3C
Día	Parámetros farmacocinéticos	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)
	T <sub>máx</sub> (h)	0,163 (0,0817, 0,168)	0,167 (0,0994, 0,178)	0,169 (0,157, 0,216)
		(6)	(6)	(6)
	T <sub>final</sub> (h)	1,43 ± 0,499	1,42 ± 0,493	1,60 ± 0,880
		(6)	(6)	(6)
	AUC <sub>0-t</sub> (pg*h/ml)	153 ± 80,1	120 ± 66,2	165 ± 85,1
		(6)	(6)	(6)
	AUC <sub>0-inf</sub> (pg*h/ml)	172,2 ± 79,69	137,3 ± 66,34	198,5 ± 98,76
		(6)	(6)	(5)
	AUC <sub>0-tau</sub> (pg*h/ml)	172,1 ± 79,62	137,2 ± 66,32	198,4 ± 98,71
		(6)	(6)	(5)
	AUC <sub>0-inf/dosis</sub> (pg*h/ml/μg)	1,15 ± 0,531	0,915 ± 0,442	1,32 ± 0,658
		(6)	(6)	(5)
	AUC <sub>0-tau/dosis</sub> (pg*h/ml/μg)	1,15 ± 0,531	0,915 ± 0,442	1,32 ± 0,658
		(6)	(6)	(5)
	t <sub>1/2</sub> (h)	0,484 ± 0,151	0,538 ± 0,171	0,570 ± 0,351
		(6)	(6)	(5)
	Lambda <sub>z</sub> (1/h)	1,56 ± 0,520	1,42 ± 0,509	1,84 ± 1,51
		(6)	(6)	(5)
	AUCR	0,868 ± 0,104	0,846 ± 0,103	0,884 ± 0,0245
		(6)	(6)	(5)
	CL/F (l/h)	1046 ± 478,8	1308 ± 567,0	921,4 ± 431,9
		(6)	(6)	(5)
	Vd/F (l)	701,9 ± 361,6	1013 ± 632,8	641,8 ± 317,5
		(6)	(6)	(5)

T<sub>máx</sub> se presente como la mediana (Mínimo, Máximo)

Grupo de estudio 3A = 1 x 150 μg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 5 minutos, Días 1 - 6, 30 segundos, Día 7 (Muslo superior)

Grupo de estudio 3B = 1 x 150 μg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 1 minuto, Días 1 - 6, 60 minutos, Día 7 (Muslo superior)

Grupo de estudio 3C = 1 x 150 μg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 24 horas, Día 1, 15 minutos, Día 7 (Muslo superior)

= Valor que falta o que no es presentable.

**Tabla 41. Sumario de los parámetros farmacocinéticos de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en plasma siguiendo los Grupos de estudio de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (Período de estudio 3) – Día 7**

		Grupo de estudio 3A	Grupo de estudio 3B	Grupo de estudio 3C
Día	Parámetros farmacocinéticos	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)
7	C <sub>máx</sub> (pg/ml)	381 ± 174	319 ± 129	334 ± 222

		Grupo de estudio 3A	Grupo de estudio 3B	Grupo de estudio 3C
Día	Parámetros farmacocinéticos	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)	Media ± DT (N)
		(6)	(6)	(8)
	T <sub>máx</sub> (h)	0,168 (0,0844, 0,186)	0,171 (0,0942, 0,254)	0,168 (0,0789, 0,189)
		(6)	(6)	(8)
	T <sub>final</sub> (h)	2,18 ± 0,934	2,01 ± 0,550	1,44 ± 0,864
		(6)	(6)	(8)
	AUC <sub>0-t</sub> (pg*h/ml)	229 ± 121	179 ± 67,3	153 ± 107
		(6)	(6)	(8)
	AUC <sub>0-inf</sub> (pg*h/ml)	.	.	169,2 6 113,5
		(.)	(.)	(8)
	AUC <sub>0-tau</sub> (pg*h/ml)	251,5 ± 125,5	205,3 ± 66,54	169,2 ± 113,4
		(6)	(6)	(8)
	AUC <sub>0-inf</sub> /dosis (pg*h/ml/μg)	.	.	1,13 6 0,756
		1,44(.)	(.)	(8)
	AUC <sub>0-tau</sub> /dosis (pg*h/ml/μg)	1,676 ± 0,8367	1,369 ± 0,4436	1,13 ± 0,756
		(6)	(6)	(8)
	t <sub>1/2</sub> (h)	0,671 ± 0,280	0,737 ± 0,138	0,454 ± 0,224
		(6)	(6)	(8)
	Lambda_z (l/h)	1,13 ± 0,295	0,970 ± 0,196	1,95 ± 1,06
		(6)	(6)	(8)
	AUCR	.	.	0,862 ± 0,102
		(.)	(.)	(8)
	CL/F (l/h)	723,1 ± 322,8	813,6 ± 332,1	1578 ± 1430
		(6)	(6)	(8)
	Vd/F (l)	644,5 ± 241,6	878,9 ± 454,1	743,7 ± 439,8
		(6)	(6)	(8)

T<sub>máx</sub> se presente como la mediana (Mínimo, Máximo)

CL/F tras la dosificación múltiple se calculó como Dosis/AUC<sub>0-tau</sub>. Vd/F tras la dosificación múltiple se calculó como MRT\*CLss.

Grupo de estudio 3A = 1 x 150 μg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 5 minutos, Días 1 - 6, 30 segundos, Día 7 (Muslo superior)

Grupo de estudio 3B = 1 x 150 μg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 1 minuto, Días 1 - 6, 60 minutos, Día 7 (Muslo superior)

Grupo de estudio 3C = 1 x 150 μg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>, tiempo de uso de 24 horas, Día 1, 15 minutos, Día 7 (Muslo superior)

= Valor que falta o que no es presentable.

**Día 1**

5 Los valores máximo y total de exposición fueron comparables entre 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la región superior del muslo con tiempos de uso de 5 minutos y 24 horas (Grupos de estudio 3A y 3C, respectivamente), pero fueron mayores que los valores correspondientes de 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la parte superior del muslo con 1 minuto de tiempo de uso (Grupo de estudio 2B).

10 La mediana del tiempo para alcanzar la C<sub>máx</sub> (es decir, el T<sub>máx</sub>) en aproximadamente 10 minutos y el t<sub>1/2</sub> en aproximadamente 30 a 35 minutos fueron similares o comparables entre los 3 grupos de estudio. Además, el tiempo medio hasta la última concentración detectable en plasma de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (es decir, T<sub>final</sub>) que varió de 1,42 a 1,60 horas fue comparable entre los 3 grupos de estudio.

15 El valor de aclaramiento corporal total aparente de 1.308 l/h en el Día 1 después del tiempo de uso de 1 minuto (Grupo de estudio 3B) fue mayor en comparación con tras el tiempo de uso de 5 minutos (Grupo de estudio 3A) y el tiempo de uso de 24 horas (Grupo de estudio 3C) que fueron de 1.046 y 921,4 l/h, respectivamente.

**Día 7**

20 La exposición máxima y total media a [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> fueron, en general, mayores tras el Grupo de estudio 3A (30 segundos de tiempo de uso), seguido del Grupo de estudio 3B (60 minutos de tiempo de uso) y del Grupo de estudio 3C (15 minutos de tiempo de uso). Al igual que en el Día 1, la mediana de T<sub>máx</sub> en el Día 7 de aproximadamente 10 minutos fue similar y t<sub>1/2</sub> en el intervalo de 27 a 44 minutos fue relativamente comparable entre los 3 grupos de estudio. El tiempo hasta la última concentración detectable en plasma de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (es decir, T<sub>final</sub>) fue de aproximadamente 2 horas después de 30 segundos y 60 minutos de uso, que fue algo más tarde comparado con el valor de T<sub>final</sub> después del tiempo de uso de 15 minutos de aproximadamente 1,5 horas.

30 El valor de aclaramiento corporal total aparente de 1.578 l/h después del tiempo de uso de 15 minutos (Grupo de estudio 3C) fue aproximadamente 2 veces mayor en comparación con después de 30 segundos de uso (Grupo de estudio 3A) y 60 minutos de uso (Grupo de estudio 3B) a 723 y 814 l/h, respectivamente.

35 Los resultados de la biodisponibilidad relativa (F<sub>rel</sub>) de los grupos de estudio de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para el Día 1 en los Períodos de estudio 1, 2 y 3 en comparación con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg se presentan en la Tabla 42.

**Tabla 42. Sumario de la biodisponibilidad relativa (F<sub>rel</sub>) de los grupos de estudio de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para el Día 1 en los Períodos de estudio 1, 2, y 3 en comparación con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> para inyección de 80 µg**

40

Tratamiento	Período de estudio	AUC <sub>0-inf</sub> normalizada con la dosis media				F <sub>rel</sub>
		Dosis de sMTS		Dosis sc		
		Media	N	Media	N	
1A	1	1,42	6	7,92	6	0,180
1B	1	1,42	6	7,92	6	0,180
1C	1	1,51	6	7,92	6	0,190
1D	1	2,69	6	7,92	6	0,340
2A	2	1,79	6	7,92	6	0,226
2B	2	1,58	4	7,92	6	0,199
2C	2	1,77	4	7,92	6	0,223
3A	3	1,15	6	7,92	6	0,145
3B	3	0,92	6	7,92	6	0,116
3C Día 1	3	1,32	5	7,92	6	0,167
3C Día 7	3	1,13	8	7,92	6	0,143

Tratamiento	Período de estudio	AUC <sub>0-inf</sub> normalizada con la dosis media				F <sub>rel</sub>
		Dosis de sMTS		Dosis sc		
		Media	N	Media	N	
1A = 1 x 100 µg de sMTS con [Glu <sup>22,25</sup> , Leu <sup>23,28,31</sup> , Aib <sup>29</sup> , Lys <sup>26,30</sup> ]hPTHrP(1-34)NH <sub>2</sub> , tiempo de uso de 10 segundos (Periumbilical) 1B = 1 x 100 µg de sMTS con [Glu <sup>22,25</sup> , Leu <sup>23,28,31</sup> , Aib <sup>29</sup> , Lys <sup>26,30</sup> ]hPTHrP(1-34)NH <sub>2</sub> , tiempo de uso de 15 minutos (Periumbilical) 1C = 1 x 100 µg de sMTS con [Glu <sup>22,25</sup> , Leu <sup>23,28,31</sup> , Aib <sup>29</sup> , Lys <sup>26,30</sup> ]hPTHrP(1-34)NH <sub>2</sub> , tiempo de uso de 10 segundos (Muslo superior) 1D = 1 x 100 µg de sMTS con [Glu <sup>22,25</sup> , Leu <sup>23,28,31</sup> , Aib <sup>29</sup> , Lys <sup>26,30</sup> ]hPTHrP(1-34)NH <sub>2</sub> , tiempo de uso de 15 minutos (Muslo superior) 2A = 1 x 150 µg de sMTS con [Glu <sup>22,25</sup> , Leu <sup>23,28,31</sup> , Aib <sup>29</sup> , Lys <sup>26,30</sup> ]hPTHrP(1-34)NH <sub>2</sub> , tiempo de uso de 10 segundos diariamente durante 7 días (Periumbilical) 2B = 1 x 150 µg de sMTS con [Glu <sup>22,25</sup> , Leu <sup>23,28,31</sup> , Aib <sup>29</sup> , Lys <sup>26,30</sup> ]hPTHrP(1-34)NH <sub>2</sub> , tiempo de uso de 15 minutos diariamente durante 7 días (Periumbilical) 2C = 1 x 100 µg de sMTS con [Glu <sup>22,25</sup> , Leu <sup>23,28,31</sup> , Aib <sup>29</sup> , Lys <sup>26,30</sup> ]hPTHrP(1-34)NH <sub>2</sub> , tiempo de uso de 15 minutos diariamente durante 7 días (Muslo superior) 3A = 1 x 150 µg de sMTS con [Glu <sup>22,25</sup> , Leu <sup>23,28,31</sup> , Aib <sup>29</sup> , Lys <sup>26,30</sup> ]hPTHrP(1-34)NH <sub>2</sub> , tiempo de uso, tiempo de uso de 5 minutos Días 1-6, de 30 segundos Día 7 (Muslo superior) 3B = 1 x 150 µg de sMTS con [Glu <sup>22,25</sup> , Leu <sup>23,28,31</sup> , Aib <sup>29</sup> , Lys <sup>26,30</sup> ]hPTHrP(1-34)NH <sub>2</sub> , tiempo de uso de 1 minuto Días 1-6, de 60 minutos Día 7 (Muslo superior) 3C = 1 x 150 µg de sMTS con [Glu <sup>22,25</sup> , Leu <sup>23,28,31</sup> , Aib <sup>29</sup> , Lys <sup>26,30</sup> ]hPTHrP(1-34)NH <sub>2</sub> , tiempo de uso de 24 horas, Día 1, de 15 minutos Día 7 (Muslo superior)						

**CTX en suero (telopéptido C reticulado con colágeno de tipo 1)**

- 5 Las muestras previas a la dosis se obtuvieron los Días 1, 3 y 7 en los Periodos de estudio 2 (Grupos de estudio 2A, 2B, 2C y placebo) y 3 (Grupos de estudio 3A y 3B) para la determinación de las concentraciones en suero de CTX. Las concentraciones en suero previas a la dosis en el Día 1 se usaron como referencia para calcular el cambio con respecto a las concentraciones iniciales para los Días 3 y 7.
- 10 El cambio medio de las concentraciones de CTX iniciales después de los grupos de estudio de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en los Días 1, 3 y 7 en el Período de estudio 2 se presentan en la Figura 13.
- 15 A excepción de 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la región periumbilical con 15 minutos de tiempo de uso (Grupo de estudio 2B) en el Día 3, las concentraciones medias de CTX en suero después de los grupos de estudio de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> permanecieron por debajo de los niveles iniciales en los Días 3 y 7. Las concentraciones medias de CTX en suero fueron iguales o superiores a los niveles de placebo en el Día 3 y estuvieron por debajo de los niveles de placebo en el Día 7.
- 20 El cambio medio de las concentraciones iniciales de CTX en suero fue de 0,0 y -0,1 ng/ml en los Días 3 y 7, respectivamente, después de 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la región periumbilical con un tiempo de uso de 10 segundos (Grupo de estudio 2A); 0,0 y -0,1 ng/ml después de 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> (Días 1 y 7, respectivamente) aplicados en la
- 25 región periumbilical con 15 minutos de tiempo de uso (Grupo de estudio 2B); 0,0 y -0,1 ng/ml después de 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la región superior del muslo con un tiempo de uso de 15 minutos (Grupo de estudio 2C); y 0,0 ng/ml después del placebo.
- 30 El cambio medio de las concentraciones de CTX iniciales después de los grupos de estudio de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en los Días 1, 3 y 7 en el Período de estudio 3 se presentan en la Figura 14.
- 35 Aunque las concentraciones medias de CTX en suero después de 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la región superior del muslo con 5 minutos de uso en el Día 1, y 30 segundos de uso el Día 7 (Grupo de estudio 3A) se mantuvieron en los niveles iniciales en los Días 3 y 7, las producidas tras 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la región superior del muslo con 1 minuto de uso el Día 1 y 60 minutos de uso el Día 7 (grupo de estudio 3B) disminuyeron por debajo de los niveles iniciales en los Días 3 y 7.

40

El cambio medio de las concentraciones iniciales de CTX en suero fue de 0,0 ng/ml después del Grupo de estudio 3A y de -0,1 ng/ml después del Grupo de estudio 3B.

5 El cambio máximo medio con respecto al valor inicial de las concentraciones de CTX en suero ( $\Delta_{\text{máx}}$ ) fue de 0,0 ng/ml después del Grupo de estudio 3A y de -0,1 ng/ml después del Grupo de estudio 3B.

### **P1NP en suero (propéptido amino-terminal de procolágeno de tipo 1)**

10 Las muestras previas a la dosis se obtuvieron los Días 1, 3 y 7 en los Períodos de estudio 2 (Grupos de estudio 2A, 2B, 2C y placebo) y 3 (Grupos de estudio 3A y 3B) para la determinación de las concentraciones en suero de P1NP. Las concentraciones en suero previas a la dosis en el Día 1 se usaron como referencia para calcular el cambio con respecto a las concentraciones iniciales para los Días 3 y 7.

15 El cambio medio de las concentraciones de P1NP iniciales después de los grupos de estudio de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en los Días 1, 3 y 7 en el Período de estudio 2 se presentan en la Figura 15.

20 Basándose en el cambio con respecto a los valores iniciales, las concentraciones medias de P1NP en suero tras los grupos de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> permanecieron por encima de los niveles iniciales y de los niveles de placebo en los Días 3 y 7. Los valores medios fueron superiores en el Día 7 que en el Día 3.

25 El cambio medio de las concentraciones iniciales de P1NP en suero fue de 2,8 y 6,2 ng/ml en los Días 3 y 7, respectivamente, después de 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la región periumbilical con un tiempo de uso de 10 segundos (Grupo de estudio 2A); 6 y 7,2 ng/ml en los Días 3 y 7 respectivamente, después de 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la región periumbilical con 15 minutos de tiempo de uso (Grupo de estudio 2B); 3,2 y 8,8 ng/ml en los Días 3 y 7, respectivamente, después de 100 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la región superior del muslo con un tiempo de uso de 15 minutos (Grupo de estudio 2C); y 2,0 ng/ml después del placebo.

30 El cambio máximo medio con respecto al valor inicial de las concentraciones de P1NP en suero ( $\Delta_{\text{máx}}$ ) fue de 5,5 ng/ml después del Grupo de estudio 2A y de 7,8 ng/ml después del Grupo de estudio 2B, DE 8,8 ng/ml después del Grupo de estudio 2C, y de 1,0 ng/ml después del placebo.

35 El cambio medio de las concentraciones de P1NP iniciales después de los grupos de estudio de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> en los Días 1, 3 y 7 en el Período de estudio 3 se presentan en la Figura 16.

40 Basándose en el cambio con respecto a los valores iniciales, las concentraciones medias de P1NP en suero tras los grupos de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aumentaron por encima de los niveles iniciales (Día 1 previo a la dosis) y fueron superiores en el Día 7 en comparación con el Día 3.

45 El cambio medio con respecto a las concentraciones de P1NP en suero iniciales fue de 1,0 y 4,2 ng/ml tras 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la región superior del muslo con 5 minutos de tiempo de uso en el Día 1, y 30 segundos de tiempo de uso en el Día 7 (Grupo de estudio 3A) y fue de 5,6 y 9,8 ng/ml tras 150 µg de sMTS con [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> aplicados en la región superior del muslo con 1 minuto de tiempo de uso en el Día 1 y 60 minutos de tiempo de uso en el Día 7 (Grupo de estudio 3B).

50 El cambio máximo medio con respecto al valor inicial de las concentraciones de P1NP en suero ( $\Delta_{\text{máx}}$ ) fue de 4,7 ng/ml después del Grupo de estudio 3A y de 10,4 ng/ml después del Grupo de estudio 2B.

55 La administración sistemática de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> usando una tecnología de microagujas se ha demostrado claramente en modelos preclínicos (ratas) y mujeres posmenopáusicas. El perfil de liberación parece ser sumamente rápido con altos valores de  $C_{\text{máx}}$  que se alcanzaron rápidamente. Los niveles obtenidos, la respuesta del marcador óseo y los aumentos en la densidad mineral ósea indican claramente la utilidad clínica de las numerosas realizaciones de la presente invención.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una matriz de microproyecciones adecuada para la administración transdérmica de fármacos, comprendiendo dicha matriz de microproyecciones un material de soporte con una pluralidad de microproyecciones unidas, en la que al menos una de dichas microproyecciones comprende un recubrimiento de una formulación que comprende [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> e histidina del 1 % al 15 % en peso en la formulación.
- 10 2. La matriz de microproyecciones de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho recubrimiento se fabrica mediante una etapa de proceso que comprende la aplicación de una formulación acuosa que comprende [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub> e histidina del 1 % al 15 % en peso de la formulación acuosa y que tiene una viscosidad superior a 600 mPa.s (600 cps) a 23 °C y una velocidad de cizalla de 128 s<sup>-1</sup> o a 25 °C y una velocidad de cizalla de 100 s<sup>-1</sup>.
- 15 3. La matriz de microproyecciones de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicha formulación comprende al menos un 5 % en peso de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.
- 20 4. La matriz de microproyecciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas microproyecciones comprenden un polímero de policarbonato.
- 25 5. La matriz de microproyecciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas microproyecciones comprenden un polímero de cristal líquido.
6. La matriz de microproyecciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas microproyecciones comprenden una base con una anchura superior al doble de la anchura de la punta.
7. La matriz de microproyecciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas microproyecciones comprenden una base con una anchura superior a cuatro veces la anchura de la punta.
- 30 8. La matriz de microproyecciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas microproyecciones son microagujas.
9. La matriz de microproyecciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas microproyecciones tienen un módulo de flexión superior a 1.000 MPa (ISO 178).
- 35 10. La matriz de microproyecciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas microproyecciones tienen una longitud superior a 100 micrómetros e inferior a 1.000 micrómetros.
- 40 11. La matriz de microproyecciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha matriz tiene una densidad de microproyecciones de entre 20 y 1.000 microproyecciones por cm<sup>2</sup>.
- 45 12. La matriz de microproyecciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que dicha matriz comprende entre 50 y 600 microproyecciones.
13. La matriz de microproyecciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que dicha matriz comprende de aproximadamente 63,75 µg a aproximadamente 86,25 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.
- 50 14. La matriz de microproyecciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que dicha matriz comprende de aproximadamente 85 µg a aproximadamente 115 µg de [Glu<sup>22,25</sup>, Leu<sup>23,28,31</sup>, Aib<sup>29</sup>, Lys<sup>26,30</sup>]hPTHrP(1-34)NH<sub>2</sub>.

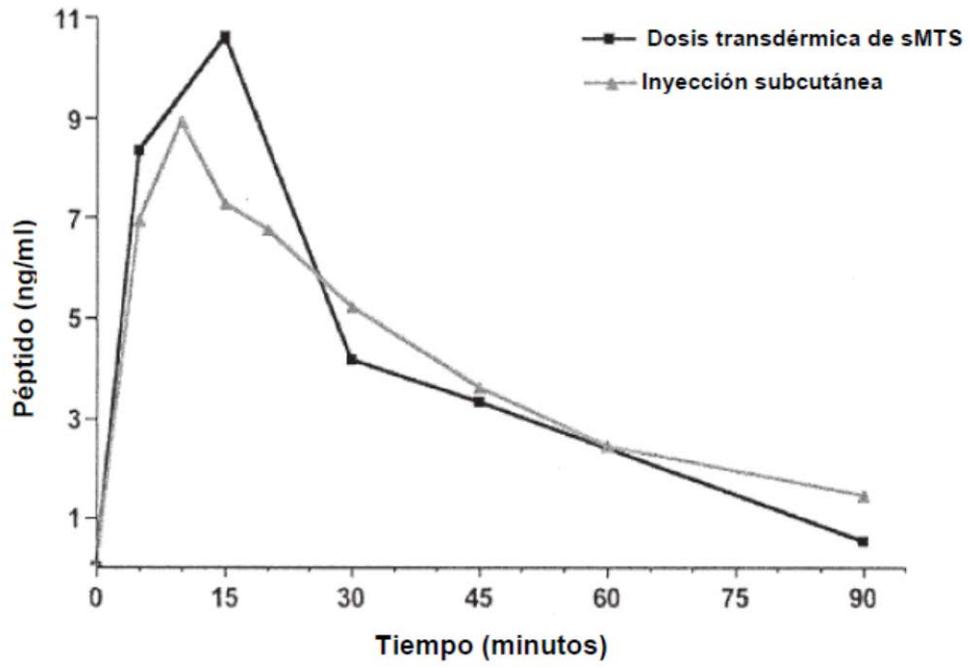
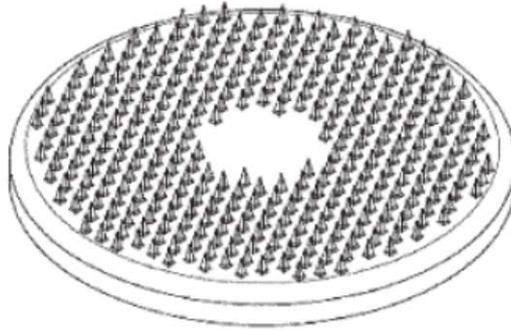
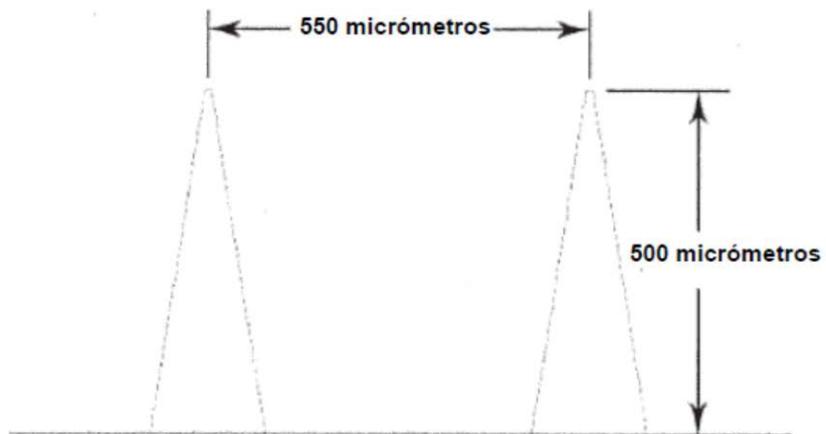


FIG. 1



**FIG. 2**



**FIG. 3**

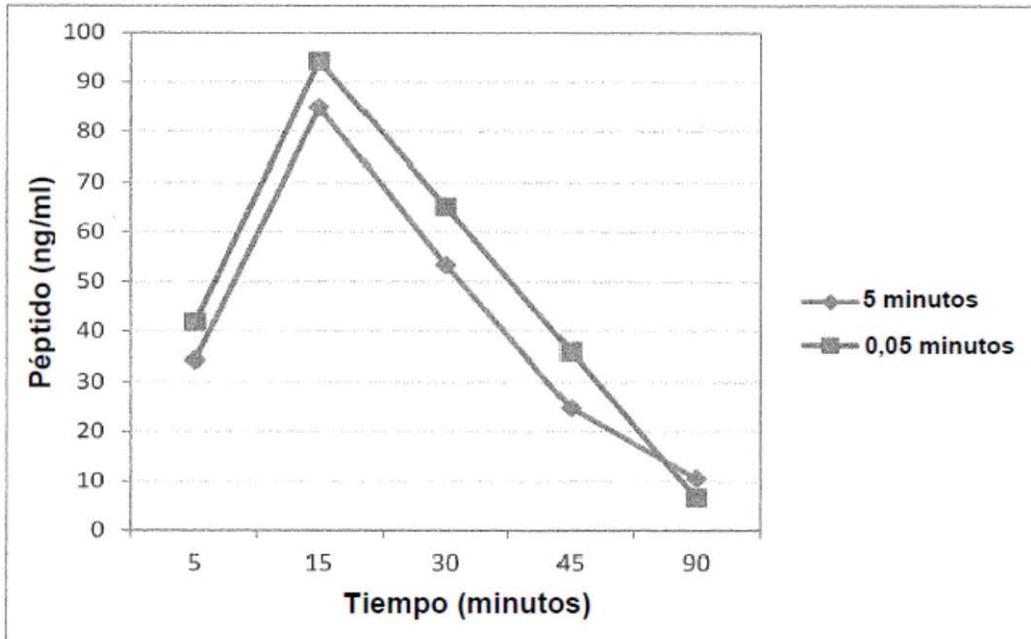


FIG. 4

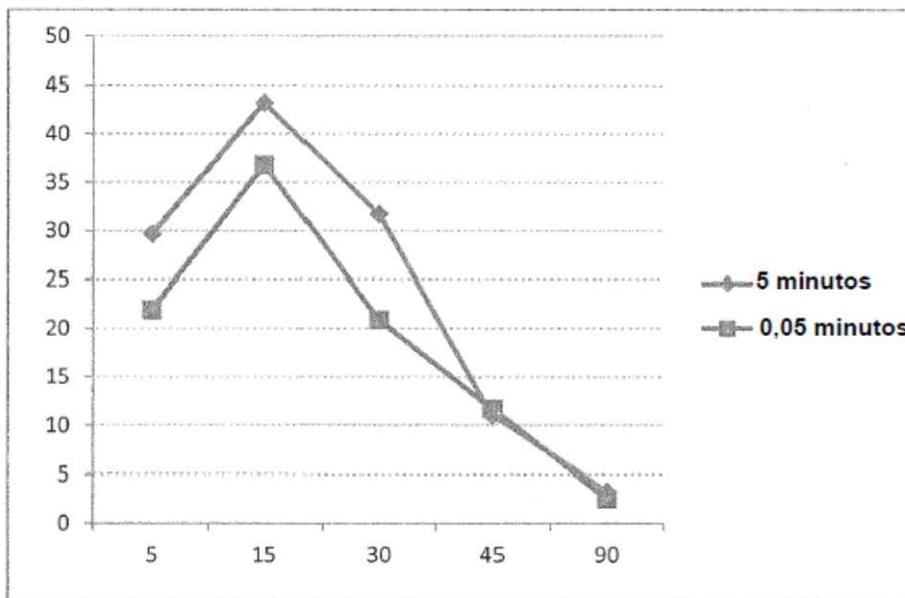
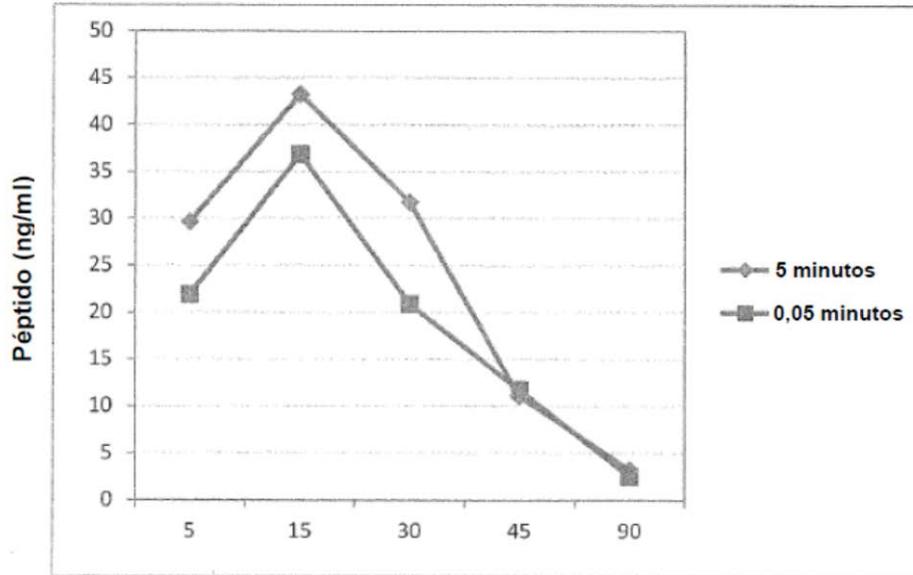


FIG. 5



**FIG. 6**

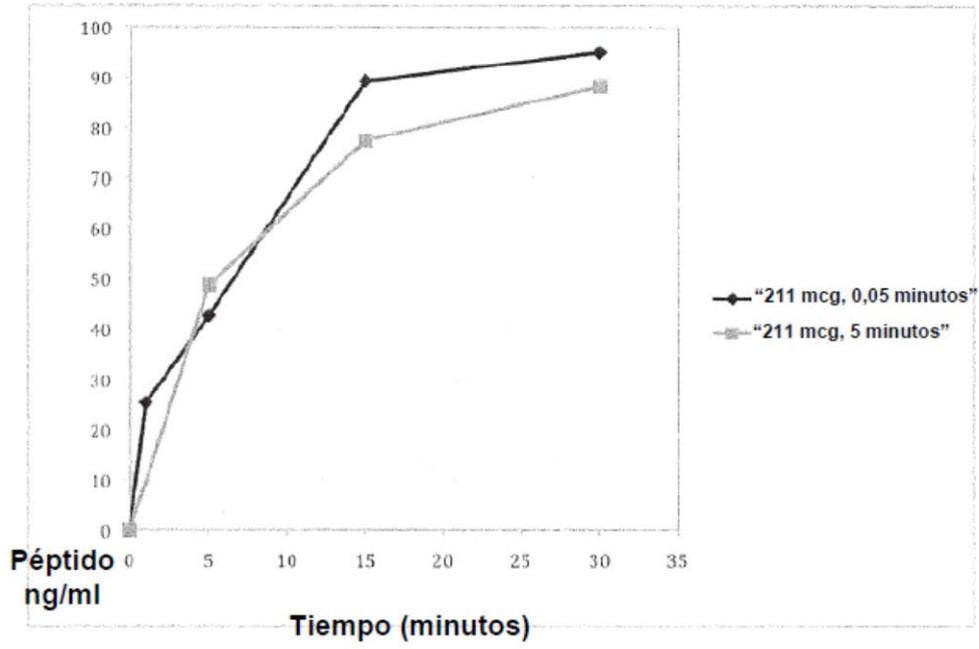


FIG. 7

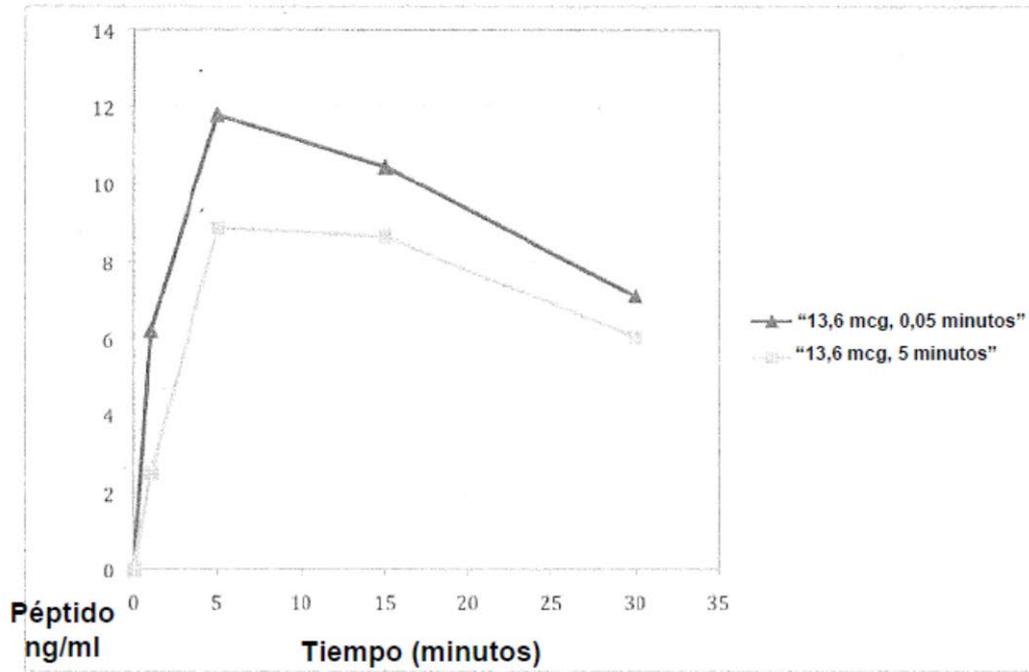
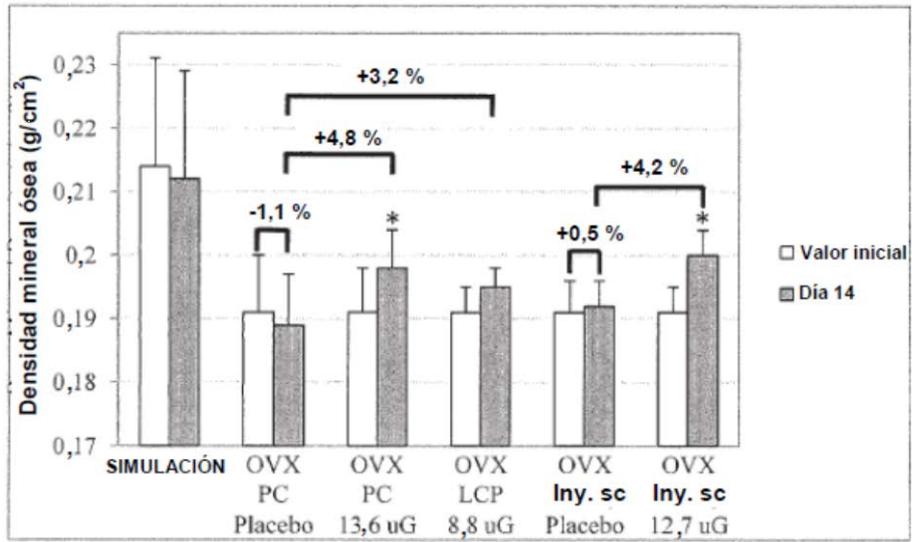


FIG. 8



\*p < 0,05 en comparación con el tratamiento correspondiente al control de placebo

FIG. 9

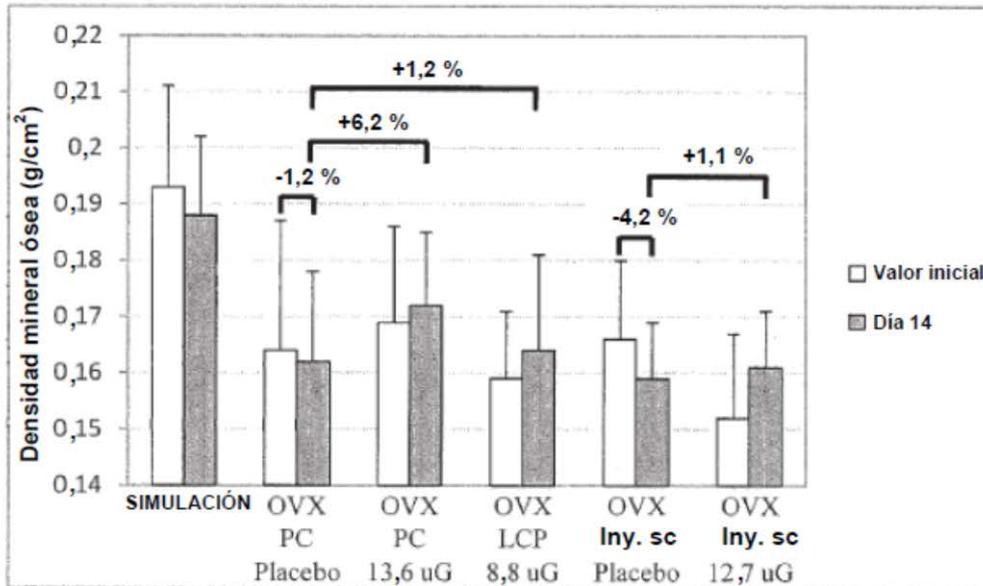


FIG. 10

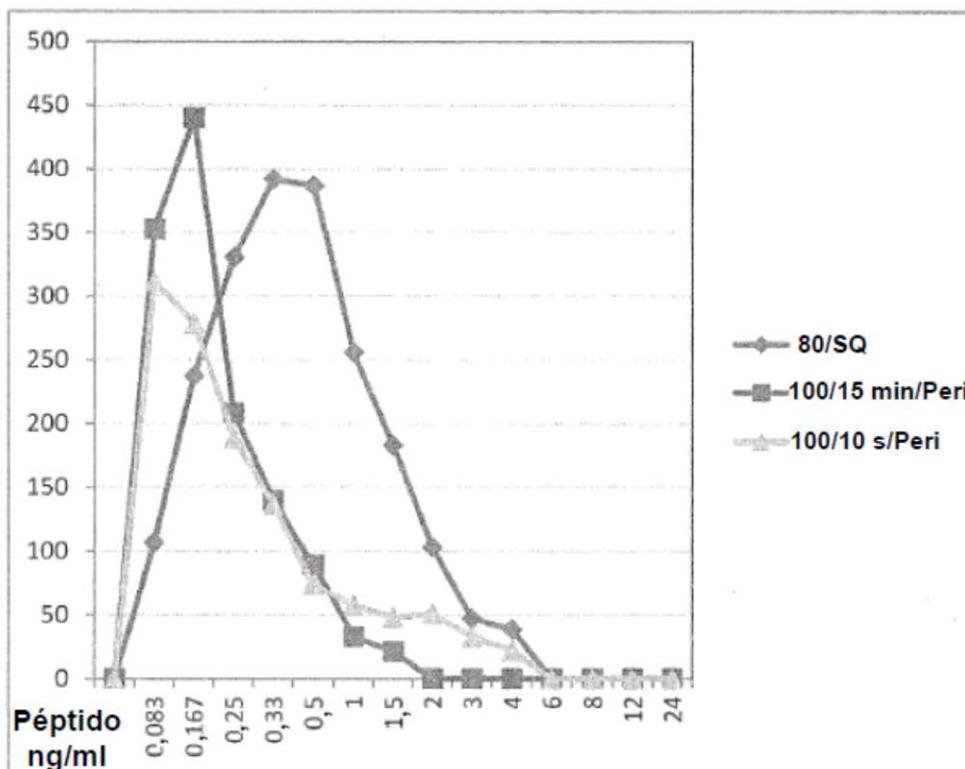


FIG. 11

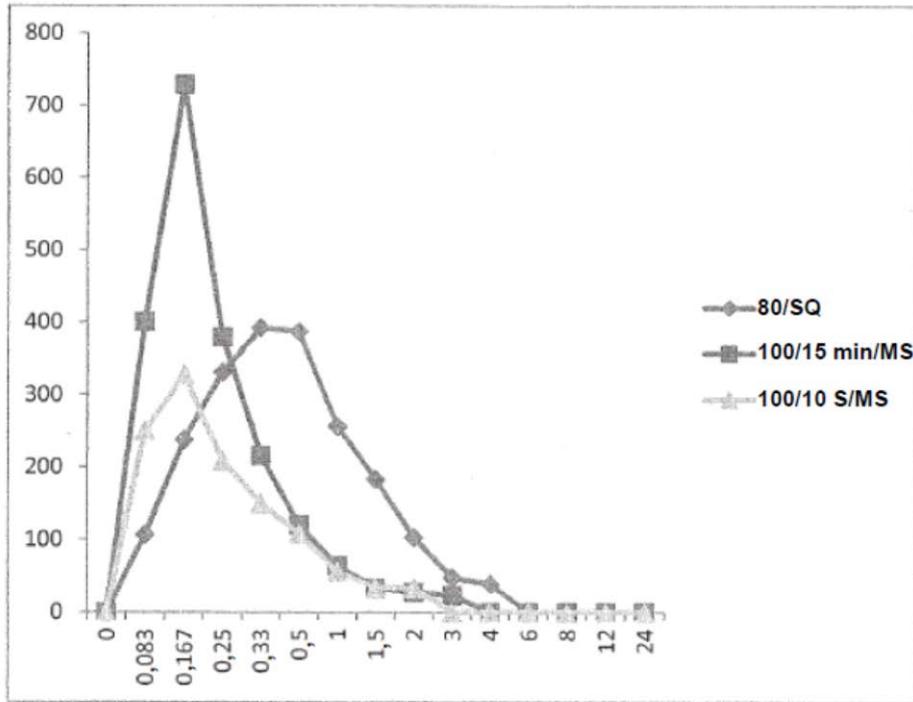


FIG. 12

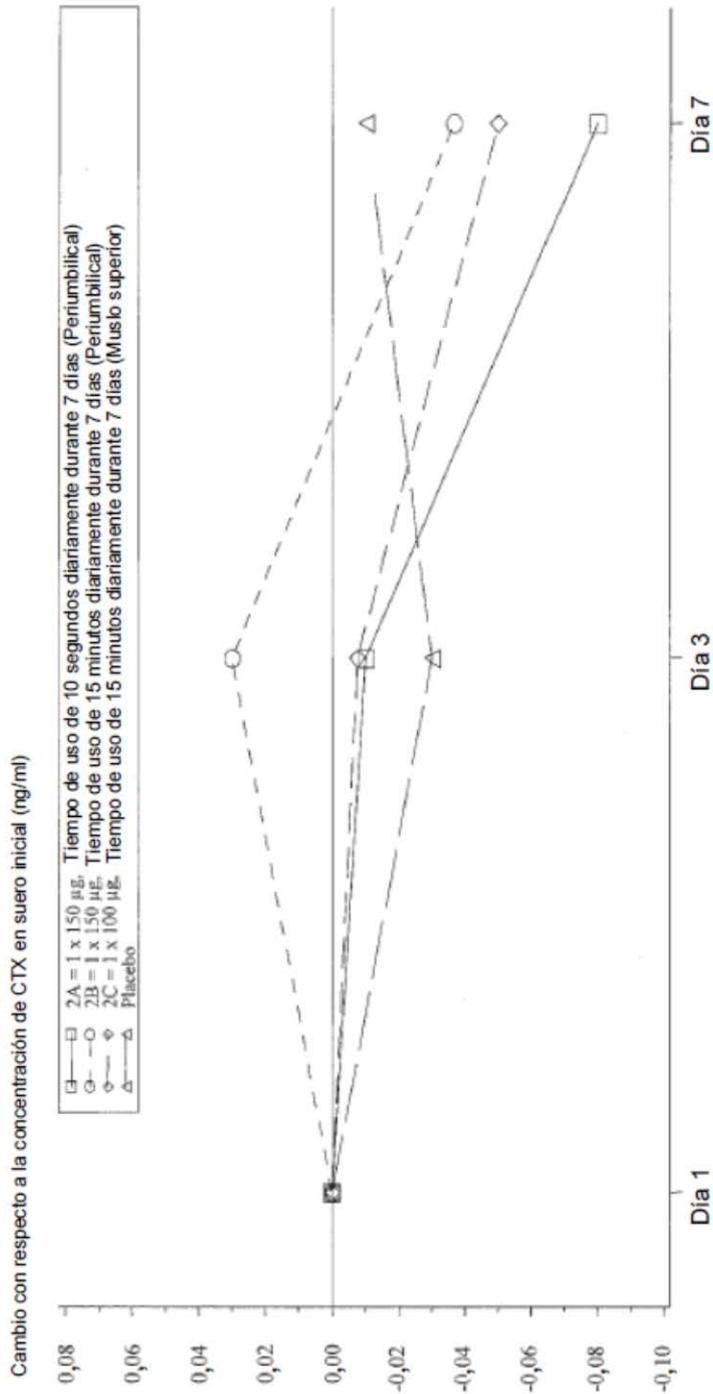


FIG. 13



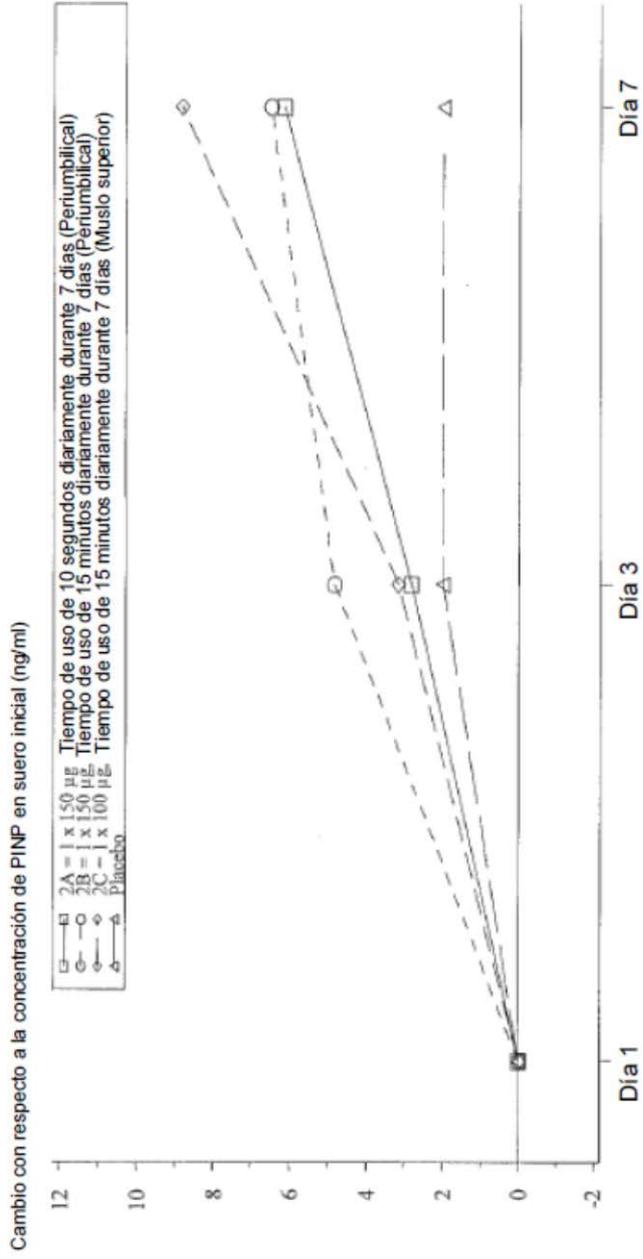


FIG. 15

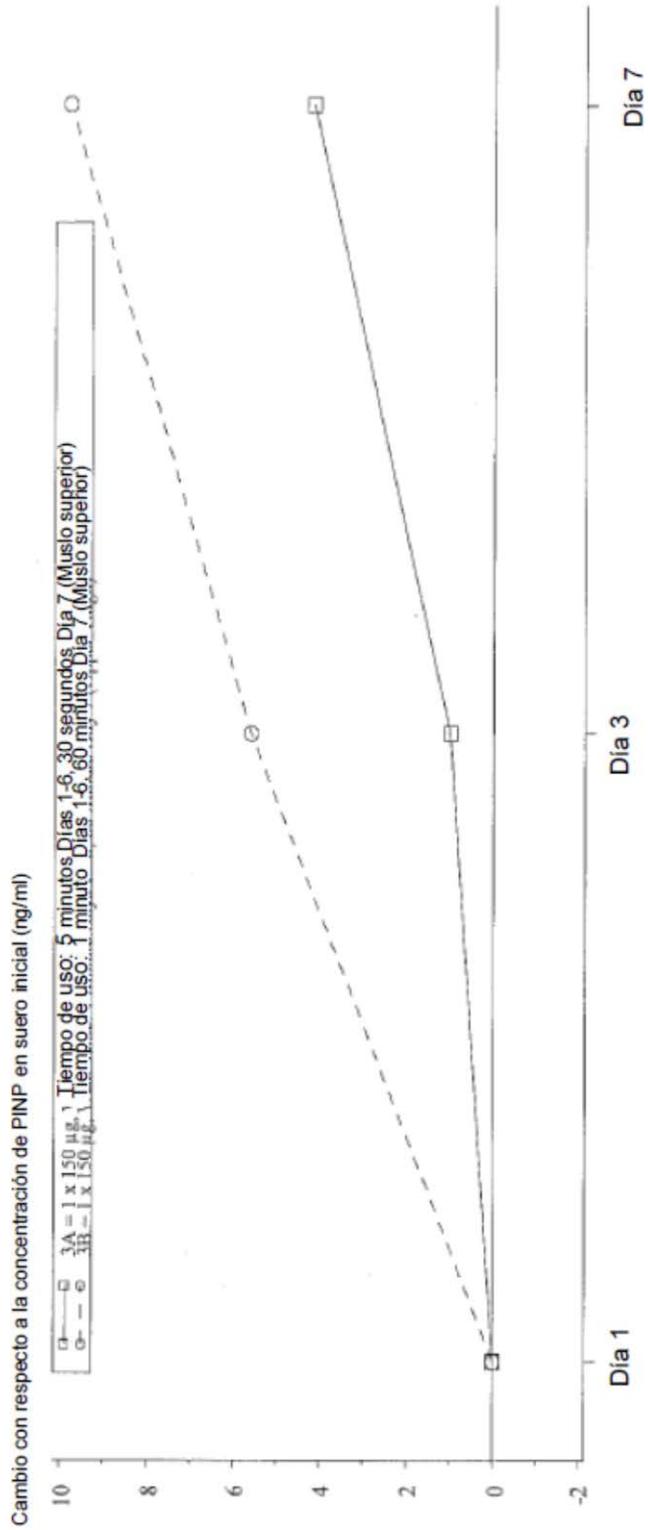


FIG. 16