

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 322**

51 Int. Cl.:

A61K 38/29 (2006.01)

A61K 33/10 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2010 PCT/JP2010/065379**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2011 WO11030774**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2010 E 10815369 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2476429**

54 Título: **Agente terapéutico/profiláctico que contiene PTH para la osteoporosis, caracterizado porque la PTH se administra una vez por semana en una dosis unitaria de 200 unidades**

30 Prioridad:

09.09.2009 JP 2009208039

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

12.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SHIRAE SHINICHIRO;
NAKAMURA YASUO;
OYA, YUIKO;
NOZAKI YOSHIHIDE;
KOBAYASHI NOBUYUKI;
KURODA TATSUHIKO;
KATO HIROKI;
SERADA MASASHI y
HORI KAZUYOSHI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 663 322 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agente terapéutico/profiláctico que contiene PTH para la osteoporosis, caracterizado porque la PTH se administra una vez por semana en una dosis unitaria de 200 unidades

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un agente terapéutico o profiláctico para la osteoporosis que contiene PTH como el principio activo. La presente invención también se refiere a un agente para inhibir o prevenir fracturas óseas, que contiene PTH como principio activo. En particular, la presente invención se refiere al fármaco mencionado antes, caracterizado porque se administra PTH una vez por semana en una dosis unitaria de 200 unidades durante un tiempo superior a 48 semanas.

10 Antecedentes de la técnica

La osteoporosis es "una enfermedad caracterizada por una disminución de la resistencia de los huesos que presenta un riesgo mayor de fracturas óseas". Las preparaciones de PTH (hormona paratiroidea) actualmente se conocen como un agente para el tratamiento de la osteoporosis.

15 La PTH es una hormona que contribuye a la regulación de la concentración de calcio en la sangre, junto con las calcitoninas y la vitamina D. Por ejemplo, se sabe que la PTH promueve la absorción de calcio en el intestino aumentando la producción de vitamina D₃ activa en el riñón in vivo (Referencia no de patente 1).

20 La referencia de patente 1 describe un método de tratamiento de la osteoporosis que aumenta la densidad ósea del hueso trabecular del paciente con osteoporosis sin disminuir la densidad ósea del hueso cortical por administración subcutánea de una dosis unitaria de 100 o 200 unidades de PTH al paciente con osteoporosis una vez por semana durante un periodo de 26 semanas.

Por lo tanto, aunque la referencia de patente 1 describe que estos métodos de tratamiento simplemente conducen a un aumento de la densidad ósea, no demuestra si el método de tratamiento es capaz o no de aumentar la resistencia ósea del paciente con osteoporosis o reducir el riesgo de fracturas óseas. La PTH se administra también solo sola, no en combinación con agentes de calcio.

25 La referencia no de patente 1 describe que se vio hipercalcemia en 11% de los pacientes y que se observó hipercalcemia persistente en 3% de ellos cuando se tomaron muestras de sangre de 4 a 6 horas después de administración de PTH (20 µg/día) a pacientes en un ensayo clínico de PTH en el tratamiento de la osteoporosis. Además, la referencia no patente 1 también describe que el tratamiento se interrumpió debido a la elevación de calcio en el suero persistente en uno de los 541 pacientes, incluso aunque el calcio del suero volvía a la normalidad prácticamente en todos los pacientes antes de la siguiente administración de PTH.

30 Aunque la referencia no de patente 2 describe que no había problema clínico con el calcio del suero después de administración del fármaco cuando se administraba una preparación de PTH subcutánea diaria junto con un agente de calcio, también informaba que el calcio del suero era elevado después de la administración. La referencia no patente 3 es el prospecto de la preparación subcutánea diaria descrita en la referencia no patente 2. Este prospecto informa en la descripción de los diferentes acontecimientos adversos que se producen después de administración de la preparación, que se observaba hipercalcemia transitoria después de administración de la preparación. Además, la referencia no patente 3 describe que ha habido comunicaciones de reacciones adversas de fármacos de hipercalcemia en la vigilancia postcomercialización de esta preparación.

40 Por lo tanto, las referencias no de patentes 1 a 3 describen casos de hipercalcemia como una reacción adversa del fármaco en el tratamiento de la osteoporosis con la PTH y similar, y los métodos de tratamiento descritos en las mismas no se pueden llamar adecuados en términos de seguridad.

Dados estos antecedentes, se deseaba un método muy seguro y eficaz de tratamiento de la osteoporosis por la PTH.

Referencias de la técnica anterior

45 Referencias de patentes

Referencia de patente 1: JP Kokai H08-73376

Referencia de patente 2: WO00/10596

Referencia de patente 3: JP Kokai H05-306235

Referencia de patente 4: JP Kokai S64-16799

50 Referencia de patente 5: WO02/002136

Referencia de patente 6: JP Kokai 2003-095974

Referencias no patentes

Referencia no de patente 1: Paul D. Miller, MD, *Current Osteoporosis reports*, Vol. 6, 12-16, 2008

Referencia no de patente 2: CLINICAL CALCIUM, Vol. 17, No. 1, 48-55, 2007

5 Referencia no de patente 3: FORTEO (marca registrada) inyección de teriparatida (origen ADNr) 750 mcg/3 ml, 2008

Referencia no de patente 4: *Advances In Enzymology*, 32, 221-296, 1969

Referencia no de patente 5: Hoppe Seyler's *Z. Physiol Chem.*, 355, 415, 1974

Referencia no de patente 6: *J. Biol. Chem.*, Vol. 259, No. 5, 3320, 1984

Referencia no de patente 7: *Pthobiology annual*, 11, 53, 1981

10 Referencia no de patente 8: *J. Biol. Chem.*, Vol. 266, 2831-2835, 1991

Referencia no de patente 9: Marcus y Aurbach, G.D., *Endocrinology* 85, 801-810, 1969

Referencia no de patente 10: "2006 Osteoporosis Prevention and Treatment Guidelines" (Life Science Publishing Co., Ltd.)

Referencia no de patente 11: M. Takai et al., *Peptide Chemistry* 1979, 187-192, 1980

15 Referencia no de patente 12: H. Orimo, et al., Diagnostic criteria for primary osteoporosis (1996 edición revisada) (1997) *Journal of Bone And Mineral Metabolism* 14; 219-233

Referencia no de patente 13: Diagnostic criteria for primary osteoporosis and osteoporosis prevention and treatment guidelines (H. Orimo, et al., 2006 Osteoporosis prevention and treatment guidelines (2006) 34-35)

Referencia no de patente 14: Genant H.K. et al., *J. Bone Miner. Res.*, 8, 1137-1148, 1993

20 Referencia no de patente 15: *N. Engl. J. Med.*, Vol. 344, No. 19, 1434-1441, 2001

Referencia no de patente 16: *Clinical Diabetes*, Vol. 22, No. 1, 10-20, 2004

Referencia no de patente 17: *Kawasaki Medical Journal*, 36(1), 23-33, 2010

Referencia no de patente 18: *Bone*, Vol. 32, 86-95, 2003

Referencia no de patente 19: *Reports on Dentistry*, 102(11): 853-868, 2002

25 Referencia no de patente 20: *Miner. Electrolyte Metab.* 1995; 21(1-3): 201-4

Referencia no de patente 21: *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1995 Oct; 69(10): 1027-36

Referencia no de patente 22: *Calcif. Tissue Int.* 2000 Mar; 66(3): 229-33

Referencia no de patente 23: *N. Engl. J. Med.*, Vol. 358, No. 12, 1302-1304, 2008

Referencia no de patente 24: *N. Engl. J. Med.*, Vol. 357, No. 20, 2028-2039, 2007

30 Referencia no de patente 25: *Osteoporos. Int.* 2003 Jan; 14 (1) : 77-81

Referencia no de patente 26: *Osteoporos. Int.* 2000; 11(5): 434-42

Referencia no de patente 27: *J. Bone Miner. Res.* 2000 May; 15(5): 944-51

Referencia no de patente 28: *J. Clin. Invest.* 1998 Oct 15; 102 (8) : 1627-33

Referencia no de patente 29: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001 Feb; 86(2): 511-6

35 Referencia no de patente 30: *J. Bone Miner. Res.* 2004 May; 19(5): 745-51. Epub 2004 Jan 19

Referencia no de patente 31: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009 Oct; 94(10): 3772-80. Epub 2009 Jul 7

Referencia no de patente 32: *Osteoporos. Int.* 2007; 18: 59-68

Referencia no de patente 33: *J. Bone Miner. Res.*, Vol. 25, No. 3, 472-481 (2010)

Referencia no de patente 34: *Osteoporos. Int.* 1999; 9: 296-306

Referencia no de patente 35: T. Inoue et al., "Diagnostic criteria for osteoporosis--Assessment of degree of bone loss and vertebral deformity by simple vertebral roentgenogram". Ministry of Health and Welfare Life Science Research Fund Silver Science Research 1988 Report, 1990, 3.

5 Referencia no de patente 36: *J. Bone Miner. Metab.* 1998; 16(1): 27-33

Referencia no de patente 37: Proceedings of the 26th Meeting of the Japanese Society for Bone and Mineral Research, O-025, 147 (Oct. 2008)

10 Referencia no de patente 38: ASBMR 31st Annual Meeting, "Weekly treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months increases bone strength via the amelioration of microarchitecture, degree of mineralization, enzymatic and non-enzymatic cross-links formation in ovariectomized cynomolgus monkeys" (SA0044, FR0044).

15 Referencia no de patente 39: IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis "ONCE-WEEKLY TREATMENT WITH TERIPARATIDE FOR 18 MONTHS INCREASES BONE STRENGTH VIA THE AMELIORATE TRABECULAR ARCHITECTURE, COLLAGEN ENZYMATIC AND NON-ENZYMATIC CROSS-LINK FORMATION IN OVARIECTOMIZED CYNOMOLGUS MONKEYS"

Compendio de la invención

Problemas a resolver por la invención

20 La presente invención proporciona un método muy seguro y eficaz para el tratamiento o prevención de la osteoporosis por la PTH. Además, la presente invención proporciona un método muy seguro para inhibir o prevenir las fracturas óseas mediante la PTH.

Modos de resolver los problemas

25 Como resultado de una investigación y desarrollo profundos dirigidos a resolver los problemas anteriores, los autores de la presente invención han descubierto un método muy seguro y eficaz de tratamiento o prevención de la osteoporosis, sorprendentemente suficiente limitando la dosis de PTH y el intervalo de administración. También han descubierto un método muy seguro de inhibición/prevención de fracturas óseas especificando la dosis de PTH y el intervalo de administración. Además, también descubrieron que estos métodos son especialmente eficaces en pacientes de alto riesgo.

Específicamente, la presente invención se refiere a lo siguiente.

30 Un agente para el tratamiento o prevención de la osteoporosis, que contiene PTH como el principio activo, caracterizado porque la PTH se administra una vez por semana en una dosis unitaria de 200 unidades durante un tiempo superior a 48 semanas, usándose el agente para el tratamiento o prevención de osteoporosis para tratar pacientes con osteoporosis que satisfacen todas de las siguientes condiciones (1) a (3):

(1) Edad de 65 años o más

(2) Fracturas óseas prevalentes

35 (3) Densidad ósea menor que 80% de la media en adultos jóvenes y/o grado de atrofia de I o más alto.

Efecto de la invención

El agente terapéutico para la osteoporosis de la presente invención es muy seguro y tiene una eficacia excelente. El agente para la inhibición o prevención de fracturas óseas de la presente invención también es muy seguro y útil.

Breve descripción de los dibujos

40 La figura 1 es una gráfica que muestra los cambios en la concentración de calcio en el suero por grupo de administración (pacientes de alto riesgo, pacientes de bajo riesgo);

La figura 2 muestra los efectos de la administración del fármaco de ensayo en los cambios a lo largo del tiempo en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales. El grupo del fármaco de ensayo se indica como el "grupo PTH200" y el grupo de referencia como el "grupo P";

45 La figura 3 muestra los efectos de la administración del fármaco de ensayo en los cambios a lo largo del tiempo en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales. El grupo del fármaco de ensayo se indica como el "grupo PTH200" y el grupo de referencia como el "grupo P";

La figura 4 muestra los resultados en los cambios en el valor del calcio urinario cuando se administraba el fármaco

de ensayo ("grupo PTH200") o de referencia ("grupo P") a pacientes una vez por semana durante 72 semanas. Se comparó la relación del valor del calcio en la orina/valor de creatina en la orina antes de empezar la administración y en las semanas de observación. El calcio en la orina se midió al inicio, después de 12 semanas, después de 24 semanas, después de 48 semanas y después de 72 semanas. El fármaco concomitante convencional (610 mg de calcio, 400 UI de vitamina D₃, y 30 mg de magnesio) se tomó una vez al día después de cenar desde el momento del consentimiento hasta el final del ensayo; y

La figura 5 muestra los resultados en los cambios en el valor de calcio en el suero corregido cuando se administraba el fármaco de ensayo ("grupo PTH200") o de referencia ("grupo P") a pacientes una vez por semana durante 72 semanas. El calcio en el suero se midió al inicio, después de 12 semanas, después de 24 semanas, después de 48 semanas y después de 72 semanas. Valor estándar de calcio en el suero: de 8,4 a 10,4 mg/dl. El fármaco concomitante convencional (610 mg de calcio, 400 UI de vitamina D₃, y 30 mg de magnesio) se tomó una vez al día después de cenar desde el momento del consentimiento hasta el final del ensayo.

Modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se explica de forma concreta a continuación.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de la osteoporosis o un método para la inhibición o prevención de fracturas óseas usando PTH, caracterizado porque la PTH se administra una vez por semana en una dosis unitaria de 200 unidades durante un tiempo superior a 48 semanas (en lo sucesivo, "una vez por semana" se denomina también a veces "cada semana"). La presente invención también proporciona un agente para el tratamiento o prevención de la osteoporosis o un agente para la inhibición o prevención de fracturas óseas que tiene PTH como el principio activo, caracterizado porque la PTH se administra cada semana en una dosis unitaria de 200 unidades durante un tiempo superior a 48 semanas.

Además, la presente invención proporciona el uso de PTH para producir el agente anterior para el tratamiento o prevención de la osteoporosis o el agente anterior para la inhibición o prevención de fracturas óseas.

I. Principio activo

La PTH, es decir el principio activo de la presente invención (a veces denominado simplemente en lo sucesivo "PTH") incluye la PTH (1-84) humana que es una hormona paratiroidea humana y péptidos de un peso molecular de aproximadamente 4.000 a 10.000 que tienen actividad equivalente o similar a la PTH (1-84) humana.

La PTH incluye todas de PTH natural, PTH producida por técnicas de ingeniería genética, y PTH sintetizada por métodos de síntesis químicas. La PTH se pueden producir por técnicas de ingeniería genética que son conocidas (referencia no patente 8). Alternativamente, la PTH se puede sintetizar por métodos de síntesis de péptidos que son conocidos (referencia no patente 11). Por ejemplo, se puede sintetizar por un método en fase sólida que extiende una cadena de péptido desde el extremo C sobre un vehículo de polímero insoluble (referencia no patente 4). Además, el origen de la PTH de la presente invención no está limitado al humano y puede incluir de rata, vaca, cerdo y similares.

En esta memoria descriptiva, la PTH (n-m) humana significa un péptido que presenta una secuencia de aminoácidos parcial que consiste en desde el número n al número m en la secuencia de aminoácidos de la PTH (1-84) humana. Por ejemplo, la PTH (1-34) humana significa un péptido que presenta una secuencia de aminoácidos parcial que consiste del 1 a 34 en la secuencia de aminoácidos de la PTH (1-84) humana.

La PTH que es el principio activo de la presente invención también puede ser una sal formada con uno, dos o más clases de ácidos orgánicos volátiles. Los ejemplos de ácidos orgánicos volátiles incluyen el ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido acético, y similares. El ácido acético se puede dar como un ejemplo preferido. La relación de los dos cuando la PTH libre y un ácido orgánico volátil forman una sal, no está particularmente restringida, con la condición de que se forme una sal. Por ejemplo, puesto que la PTH (1-34) humana tiene nueve restos de aminoácidos básicos y cuatro restos de aminoácidos ácidos en su molécula, teniendo en cuanto la formación de sal en estas moléculas, el resto de aminoácido básico 5 puede convertirse en un equivalente químico de ácido acético. Por ejemplo, si se usa un contenido de ácido acético representado por el peso de ácido acético x 100 (%) / peso de péptido de PTH (1-34) humana, como la cantidad de ácido acético, teóricamente, el equivalente químico de ácido acético frente a la PTH (1-34) humana se convierte en aproximadamente 7,3% (% en peso). En esta memoria descriptiva, la PTH (1-34) humana a veces se llama también teriparatida, y el acetato de la teriparatida se llama a veces también acetato de teriparatida. La cantidad de ácido acético en el acetato de teriparatida no está particularmente restringida con la condición de la que teriparatida y el ácido acético formen una sal. Por ejemplo, puede ser 7,3%, que es el equivalente químico teórico anterior, o mayor, o puede ser de 0 a 1%. Ejemplos más concretos del contenido de ácido acético en la teriparatida son de 1 a 7%, preferiblemente de 2 a 6%. Estas sales se pueden producir por métodos que son conocidos (referencias de patentes 4 y 5).

Los ejemplos de la PTH incluyen la PTH (1-84) humana, PTH (1-34) humana, PTH (1-38) humana, hPTH (referencia no patente 5), PTH (1-34) NH₂ humana, [Nle^{8,18}] PTH (1-34) humana, [Nle^{8,18}, Tyr³⁴] PTH (1-34) humana, [Nle^{8,18}] PTH (1-34) NH₂ humana, [Nle^{8,18}, Tyr³⁴] PTH (1-34) NH₂ humana, PTH (1-84) murina, PTH (1-34) murina, PTH (1-

84) bovina, PTH (1-34) bovina, PTH (1-34) NH₂ bovina, y similares. Los ejemplos de la PTH preferida son PTH (1-84) humana, PTH (1-38) humana, PTH (1-34) humana, y PTH (1-34) NH₂ humana (referencia de patente 3, etc.). La PTH (1-34) humana es un ejemplo de PTH especialmente preferida. La PTH (1-34) humana obtenida por síntesis química es un ejemplo de PTH incluso más preferida, y el acetato de teriparatida (ejemplo de trabajo 1) es un ejemplo de la PTH más preferida.

II. Uso combinado con otros fármacos

En los resultados de un ensayo clínico comparativo con doble ocultación de la PTH usada en combinación con agentes de calcio, llevado a cabo por los autores de la presente invención con la aparición de fracturas óseas como criterio principal de valoración, el efecto aparecía más temprano (después de 24 o 26 semanas) y la hipercalcemia no se confirmó como un acontecimiento adverso (ejemplos de trabajo 1 y 2). Por lo tanto, el uso combinado con otros fármacos es una característica del agente terapéutico de osteoporosis para la inhibición/prevenición de fracturas óseas de la presente invención. El uso combinado con otros fármacos significa que el agente terapéutico para la osteoporosis o para la inhibición/prevenición de fracturas óseas de la presente invención se usa en combinación con otro fármaco (otros fármacos).

El calcio se puede dar como un ejemplo preferido de otro fármaco en la presente invención. Sin embargo, decir el uso combinado con otros fármacos en la presente invención no excluye el uso combinado adicional con fármacos distintos de este. Por lo tanto, los ejemplos preferidos del uso combinado con calcio incluyen:

uso combinado con calcio solo y

uso combinado con calcio y vitamina D (incluyendo derivados de la misma) y/o magnesio solo.

Los agentes de calcio se pueden dar como ejemplos de realizaciones concretas de otros fármacos, y los ejemplos preferidos incluyen:

(1) Un agente de calcio que contiene calcio como el principio activo farmacéutico y

(2) Un agente de calcio que contiene calcio, vitamina D (incluyendo derivados de la misma), y magnesio como ingredientes farmacéuticos activos.

El modo del uso combinado anterior del agente terapéutico para la osteoporosis o agente para la inhibición/prevenición de fracturas óseas de la presente invención y otros fármacos (frecuencia de administración, ruta de administración, sitio de administración, dosis y similares) no está particularmente restringido y se puede decidir según sea adecuado por prescripción médica y similares según el paciente.

Por ejemplo, cuando se usa un agente de calcio en combinación como el otro fármaco anterior, este agente de calcio se puede administrar simultáneamente con el agente terapéutico para la osteoporosis o agente para la inhibición/prevenición de fracturas óseas de la presente invención que tiene PTH como principio activo (en otras palabras, una vez por semana) o se puede administrar con más frecuencia de una a varias veces al día. Por lo tanto, el otro fármaco anterior se puede hacer en una preparación de combinación en combinación con el agente terapéutico/profiláctico para la osteoporosis o agente para la inhibición/prevenición de fracturas óseas de la presente invención, o puede ser una preparación separada del agente terapéutico/profiláctico para la osteoporosis o agente para la inhibición/prevenición de fracturas óseas de la presente invención. Los ejemplos de dichos agentes de calcio incluyen "New Calcichew (marca registrada) D₃" (vendido por: Daiichi Sankyo Health Care, fabricado y vendido por: Nitto Pharmaceutical Industries, Ltd.).

También se pueden administrar otros fármacos por la misma o diferente vía de administración juntos o secuencialmente (es decir en tiempos separados) con el agente terapéutico/profiláctico para la osteoporosis o agente para inhibir/prevenir fracturas óseas de la presente invención. Por lo tanto, la forma de los otros fármacos no está particularmente restringida. Los ejemplos incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos y similares. Cuando el otro fármaco es un agente de calcio, preferiblemente es un agente de calcio que contiene una dosis unitaria de 100 a 400 (preferiblemente de 150 a 350) mg como calcio. Si se administra un agente que calcio que contiene una dosis unitaria de 100 a 400 mg de calcio, por ejemplo, con una dosificación de dos comprimidos al día según el ejemplo de trabajo de la presente invención, se administrarán de 200 a 800 mg al día como calcio. Sin embargo, las posibilidades no están limitadas a esto.

Los ejemplos concretos de los otros fármacos anteriores, en el caso de agentes de calcio, por ejemplo, incluyen fármacos conocidos que tienen como principio activo carbonato de calcio precipitado, lactato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, gluconato de calcio, aspartato de calcio, fosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, citrato de calcio, y similares. Se prefieren los fármacos que contienen carbonato de calcio precipitado. Además, este fármaco puede contener según sea adecuado, excipientes, aglutinantes, agentes disgregantes, agentes abrillantadores, antiácidos, y similares.

Se sabe que se observan de forma transitoria vómitos, náuseas, desasosiego, sensación de dolor sordo en el estómago, malestar gástrico, acidez gástrica, y otros síntomas intestinales, en un determinado porcentaje de

pacientes a los que se administra PTH (referencia de patente 6).

5 Como resultado de ensayar los tiempos de administración y la eficacia de varios antieméticos para contrarrestar las náuseas y vómitos transitorios asociados con la administración del fármaco de ensayo, los autores de la presente invención confirmaron de Primperan (nombre genérico del principio activo: metoclopramida), Nauzelin (nombre genérico del principio activo: domperidona), Gaster D (nombre genérico del principio activo: famotidina), Gasmotin (nombre genérico del principio activo: citrato de mosaprida), Takepron OD (nombre genérico del principio activo: lansoprazol) y rokushingan son eficaces contra las náuseas y vómitos asociados con la administración de PTH (ejemplo de trabajo 2). Por lo tanto, se prefieren estos antieméticos como otros fármacos, y como ejemplos preferidos se pueden dar Nauzelin (nombre genérico del principio activo: domperidona), Gasmotin (nombre genérico del principio activo: citrato de mosaprida) y/o rokushingan. La dosis y administración de estos antieméticos la puede establecer el médico según sea a adecuado o similar, según los síntomas del paciente y otros factores similares.

III. Periodo de administración

El periodo de administración del agente terapéutico/profiláctico para la osteoporosis o agente para para inhibir/prevenir fracturas óseas de la presente invención es durante un tiempo superior a 48 semanas.

15 Los autores de la presente invención llevaron a cabo un ensayo clínico comparativo con doble ocultación con la aparición de fracturas óseas como el criterio principal de valoración, usando periodos de administración de 156 o 72 semanas. Se pudo confirmar un efecto inhibitor significativo de fracturas óseas mediante dicha administración en dicho ensayo, y el efecto aparecía temprano (después de 24 o 26 semanas) (ejemplos de trabajo 1 y 2). Además, no se encontraron nuevas fracturas vertebrales cuando la administración fue más allá de las 48 semanas (ejemplo de trabajo 2). Por lo tanto, los ejemplos de periodos de administración incluyen 48 semanas o más, 52 semanas o más, 72 semanas o más y 78 semanas o más. Setenta y ocho semanas o más es lo más preferido. La hipercalcemia no se confirmó como un acontecimiento adverso en este ensayo (ejemplo de trabajo 1).

IV. Dosis

25 Como resultado de un ensayo clínico comparativo con doble ocultación que usaba una dosis unitaria de 100 o 200 unidades de PTH, los autores de la presente invención encontraron un efecto inhibitor significativo en las fracturas óseas por esta administración, que el efecto aparecía pronto (después de 24 o 26 semanas) y que no se podía confirmar hipercalcemia como un acontecimiento adverso (ejemplos de trabajo 1 y 2).

30 Por lo tanto, una de las características de la presente invención es que la dosis unitaria es de 200 unidades. Aquí una unidad de PTH se puede medir por métodos de medición de actividad que son conocidos como tales (referencia no patente 9). La dosis unitaria es 200 unidades.

V. Intervalo de administración

35 Como resultado de un ensayo clínico comparativo con doble ocultación en el que se administraba PTH una vez por semana, los autores de la presente invención encontraron un efecto inhibitor significativo en las fracturas óseas por esta administración, que el efecto aparecía pronto (después de 24 o 26 semanas) y que no se podía confirmar hipercalcemia como un acontecimiento adverso (ejemplos de trabajo 1 y 2). Por lo tanto, un intervalo de administración de una vez por semana es una característica de la presente invención.

VI. Vía de administración

40 El agente terapéutico/profiláctico para la osteoporosis y agente para inhibir/prevenir fracturas óseas de la presente invención se puede administrar por una vía de administración que se corresponda con la forma de la preparación. Por ejemplo, cuando el agente terapéutico o profiláctico para la osteoporosis o el agente para inhibir o prevenir fracturas óseas de la presente invención es una inyección, se puede administrar por vía intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, y similares. Los autores de la presente invención establecieron que la inyección subcutánea de la PTH tiene una eficacia y seguridad excelentes (ejemplos de trabajo 1 y 2). Por lo tanto, se puede dar la administración subcutánea como un ejemplo preferido de la vía de administración en la presente invención.

45 VII. Enfermedades objetivo

La osteoporosis en la presente invención no está particularmente restringida e incluye tanto osteoporosis primaria como osteoporosis secundaria. Los ejemplos de osteoporosis primaria incluyen osteoporosis involutiva (osteoporosis postmenopáusica y osteoporosis senil) y osteoporosis idiopática (osteoporosis después embarazo, osteoporosis juvenil, y similares). La osteoporosis secundaria es la osteoporosis producida por una enfermedad específica, fármaco específico, u otras causas similares. Los ejemplos de causas incluyen fármacos específicos, artritis reumatoide, diabetes, hipertiroidismo, disfunción sexual, inmovilidad, nutrición, enfermedades congénitas, y similares. Los glucocorticoides son un ejemplo de fármacos específicos. La osteoporosis que tienen un alto riesgo de fracturas óseas es un ejemplo preferido de osteoporosis en la presente invención. La indicación de la presente invención para la osteoporosis que tiene un alto riesgo de fracturas óseas significa que la presente invención está indicada para el seguimiento de pacientes de alto riesgo.

Los autores de la presente invención confirmaron la eficacia y seguridad de la presente invención en un ensayo clínico llevado a cabo en pacientes con osteoporosis primaria (ejemplos de trabajo 1 y 2). Por lo tanto, la osteoporosis primaria se puede dar como un ejemplo preferido de osteoporosis en la presente invención, y la osteoporosis involutiva se puede dar como un ejemplo especialmente preferido.

5 Los autores de la presente invención confirmaron el efecto de la presente invención en un ensayo clínico llevado a cabo en pacientes con osteoporosis primaria que tomaban glucocorticoides que producía osteoporosis secundaria (ejemplo de trabajo 2). Por lo tanto, los pacientes con osteoporosis primaria que tomaban glucocorticoides que producía osteoporosis secundaria se pueden dar como un ejemplo preferido de pacientes con osteoporosis primaria en la presente invención.

10 Los autores de la presente invención confirmaron el efecto de la presente invención en un ensayo clínico llevado a cabo en pacientes con osteoporosis primaria que tenían complicaciones (diabetes, hipertensión o hiperlipidemia) (ejemplo de trabajo 2). Por lo tanto, los pacientes con osteoporosis que tenían al menos una complicación entre diabetes, hipertensión e hiperlipidemia se pueden dar como un ejemplo preferido de pacientes con osteoporosis en la presente invención, y los pacientes con osteoporosis primaria que tienen al menos una complicación entre diabetes, hipertensión e hiperlipidemia se pueden dar como un ejemplo más preferido.

Se sabe que es muy probable que la diabetes sea un factor de riesgo de fractura ósea osteoporótica (referencia no patente 16).

Se encuentran las siguientes descripciones, que implican estudios con animales, de la relación entre la osteoporosis diabética y la PTH.

20 1) Se describe que la administración de PTH a ratas tratadas con estreptozotacina que presentan pérdida ósea diabética aumenta el "volumen óseo", "espesor trabecular", "superficie osteoide", "superficie mineralizada", "velocidad de deposición mineral" y "velocidad de formación de hueso" en la envuelta esponjosa y aumenta la "superficie osteoide", "superficie mineralizada", "velocidad de deposición mineral" y "espesor de hueso cortical" en la envuelta endocortical (referencia no patente 21). Sin embargo, a diferencia de las ratas con pérdida ósea debida a otras causas, en estas ratas no se observa una disminución notable de la superficie deteriorada.

25 2) Se describe la recuperación del volumen de hueso trabecular y la renovación como un resultado de la administración de PTH a lo largo de ocho semanas a ratas tratadas con estreptozotacina (referencia no patente 22).

30 3) Se describe que la respuesta a la hPTH (1-34) disminuye (deterioro de la eficacia de la PTH) tras la exposición a una concentración alta de glucosa en experimentos en células cultivadas (referencia no patente 20).

Los autores de la presente invención encontraron que muchos médicos y similares esperaban que la administración de PTH fuera eficaz en pacientes humanos con osteoporosis diabética (p. ej.: http://www.richbone.com/kotsusoshosho/basic_shindan/tonyo.htm), pero por otra parte no encontraron publicaciones que demostraran este efecto.

35 Por lo tanto, es importante que estos ensayos demuestren que el agente terapéutico para la osteoporosis y agente para inhibir/prevenir fracturas óseas de la presente invención, reduce el riesgo de fracturas vertebrales en pacientes que tienen osteoporosis primaria complicada por diabetes.

40 Las fracturas óseas en la presente invención no están particularmente restringidas. Incluyen tanto fracturas vertebrales como no vertebrales (ejemplo de trabajo 1) y fracturas patológicas causadas por osteoporosis, osteogénesis imperfecta, tumores óseos, y similares, y fracturas traumáticas causadas por accidentes de tráfico, golpes, y similares. Los ejemplos preferidos son la aplicación a fracturas causadas por osteoporosis, más preferiblemente fracturas vertebrales causadas por osteoporosis. El sitio de la fractura tampoco está particularmente restringido. Los ejemplos típicos incluyen también fracturas por compresión vertebral, fracturas del cuello femoral, fracturas intertrocantericas del fémur, fracturas del eje femoral, fracturas del cuello del húmero y fracturas distales del radio. Las fracturas por compresión vertebral se pueden dar como un ejemplo particular.

45 El número de fracturas óseas no está particularmente restringido en la presente invención e incluye tanto fracturas simples como fracturas múltiples. La expresión fractura simple significa un estado patológico en el que el hueso se rompe o fractura solo en un sitio. Fracturas múltiples significa un estado patológico en el que el hueso se rompe o fractura en dos o más sitios. El número de fracturas en las fracturas múltiples no está particularmente restringido, pero se prefiere la aplicación de 2 a 4 fracturas.

50 Las fracturas vertebrales en la presente invención también incluyen tanto nuevas fracturas como fracturas que empeoran. Por ejemplo, la extensión de la deformidad se puede clasificar por el grado examinando la forma de la vertebra entera y en general se clasifica como grado 0 (normal), grado 1 (disminución de aproximadamente 20 a 25% de la altura vertebral y disminución de 10 a 20% del área vertebral), grado 2 (disminución de aproximadamente 25 a 40% de la altura vertebral y disminución de 20 a 40% del área vertebral) y grado 3 (disminución de aproximadamente 40% o más de la altura vertebral y disminución de 40% o más del área vertebral). Las (fracturas)

5 nuevas y las que empeoran se puede clasificar por el patrón de aumento de grado de acuerdo con los criterios de Genant. Hablando en concreto, una fractura se diagnostica como una fractura nueva cuando se encuentra un cambio desde el grado 0 a grado 1, 2 o 3. Se puede considerar como una fractura que empeora cuando se encuentra un cambio desde el grado 1 al grado 2 o 3, o desde el grado 2 al grado 3. La altura vertebral se midió según el método de Inoue et al. (referencia no patente 35) y el método de Hayashi et al. (referencia no patente 36), para evaluar con precisión los cambios de grado.

10 En un ensayo clínico llevado a cabo en pacientes que tienen fracturas prevalentes, los autores de la presente invención demostraron el efecto inhibitorio de la presente invención en las fracturas que empeoraban (ejemplo de trabajo 2). Por lo tanto, los pacientes que tienen fracturas óseas prevalentes se pueden dar como ejemplos preferidos, y los pacientes que tienen fracturas óseas prevalentes y la posibilidad de fracturas que empeoran se pueden dar como ejemplos incluso más preferidos de pacientes con osteoporosis en la presente invención.

15 Muchos aspectos del mecanismo del efecto de potenciación de la resistencia ósea de la PTH siguen sin estar claros. La resistencia ósea refleja no solo la densidad ósea sino también la calidad ósea. Esto significa que no solo la densidad ósea, sino también las microestructuras óseas, mineralización y otros de dichos factores de calidad del hueso, determinan la resistencia ósea (referencia no patente 17). Los autores de la presente invención creen que la calidad ósea puede afectar no solo a la resistencia ósea sino también al riesgo de desarrollar enfermedades distintas de la osteoporosis y a los resultados curativos de sus complicaciones. Se ha sugerido la posibilidad de que el agente terapéutico/profiláctico para la osteoporosis y agente para inhibir/prevenir fracturas óseas de la presente invención sea superior a los agentes terapéuticos existentes (referencia de patente 2) en relación con esto.

20 La referencia de patente 2 describe que no solo aumentaron el contenido de mineral óseo (CMO) y la densidad mineral ósea (DMO) sino también el área ósea de la columna lumbar, fémur y similares, como resultado de la administración de rhPTH (1-34) a pacientes con osteoporosis. Un aumento del área del hueso significa espesamiento a lo largo del exterior del hueso.

25 Sin embargo, aumentó el espesor óseo cortical en el interior del hueso más que en el exterior como resultado de la administración del agente terapéutico/profiláctico para la osteoporosis y agente para inhibir/prevenir fracturas óseas de la presente invención a pacientes con osteoporosis. En otras palabras, no se encontró prácticamente cambio en el espesor del hueso en su conjunto. Se cree que este mecanismo tiene la siguiente importancia clínica.

(1) No hay daño de las articulaciones debido al aumento de espesor de los huesos largos.

30 El fémur, que es uno de los huesos largos (huesos largos que construyen las cuatro extremidades), tiene su epífisis en contacto con el cartílago de la articulación y forma la articulación de la rodilla junto con la membrana sinovial y el menisco. La superficie de contacto se llama superficie articular y está cubierta con cartílago de varios milímetros de espesor. La osteoartritis de la rodilla se puede dar como un ejemplo de una enfermedad que causa dolor en la articulación de la rodilla.

35 Por otra parte, se sabe que Forteo (PTH para administración diaria) tiene un efecto mayor de fortalecimiento óseo que Fosamax en pacientes que tienen osteoporosis inducida por prednisona complicada por artralgia (referencias no patentes 34 y 24).

40 Sin embargo, esta administración de Forteo es un método de tratamiento convencional sustancialmente equivalente al de la administración de PTH descrita en la referencia de patente 2 y los métodos convencionales son métodos de tratamiento que aumentan el espesor del exterior del hueso, como se ha mencionado antes. El aumento del espesor del exterior del fémur significa un aumento del área de la superficie articular. Puesto que el número de células de cartílago no aumenta en proporción al aumento de espesor del hueso, el aumento del espesor del exterior del fémur inducido por este método de tratamiento convencional puede promover la destrucción de la articulación a través del daño a las células de cartílago producida o exacerbada por el aumento de la superficie articular.

45 Sin embargo, el aumento de espesor en el interior del fémur como en la presente invención, estabiliza el cartílago sin aumentar la superficie articular. Los autores de la presente invención creen que como resultado hay una posibilidad de que no aumente la carga en el cartílago y en esencia que no promueva la destrucción articular. Esto sugiere la posibilidad de que el tratamiento de la osteoporosis mediante este fármaco sea un tratamiento superior para las articulaciones, en comparación con el tratamiento de la osteoporosis por el método convencional anterior.

(2) La osteoartritis de la columna vertebral no es exacerbada o inducida por aumento de espesor de las vértebras

50 La masa ósea vertebral normal disminuye y las vértebras se vuelven inestables por alguna razón, tal como el envejecimiento. La desestabilización empieza con la deformación de las placas terminales. La desestabilización de las vértebras significa específicamente el adelgazamiento de las placas terminales y ensanchamiento de los agujeros de las placas terminales (canales haversianos). A medida que esta desestabilización avanza, se ve la penetración de los discos intervertebrales en los agujeros de las placas terminales y estrechamiento de los discos intervertebrales. A medida que los síntomas avanzan más, se forman osteofitos debido al impacto entre las vértebras. Dicha degeneración de la columna vertebral es una afección llamada osteoartritis de la columna vertebral. Cuando la osteoartritis de la columna se desarrolla, produce dolor causado por la penetración de los discos

intervertebrales debido a la estabilización intervertebral, dolos debido al hinchamiento del músculo que los rodea, y similares.

5 Sin embargo, cuando el exterior del hueso aumenta de espesor por la administración diaria de PTH como se describe en la referencia de patente 2, hay la posibilidad de que no se vea un efecto inhibitor adecuado del ensanchamiento de los agujeros de las placas terminales. También hay la posibilidad de que un aumento del área de contacto entre las vértebras y los discos intervertebrales contraiga la distancia entre las vértebras y promueva la desestabilización de las vértebras, dando como resultado un mayor riesgo de desarrollo o exacerbación de osteoartritis de la columna vertebral.

10 Por otra parte, puesto que el agente terapéutico para la osteoporosis y agente para inhibir/prevenir fracturas óseas de la presente invención, aumenta el espesor óseo cortical en el interior del hueso en lugar de en el exterior, hay una posibilidad de que se puedan inhibir adecuadamente el ensanchamiento de los agujeros de placas terminales y la penetración de los discos intervertebrales en los agujeros de las placas terminales.

(3) No exagera o promueve el desarrollo de osteoartritis de la cadera u osteoartritis de la mandíbula.

15 La osteoartritis de la cadera es una afección en la que el acetábulo que forma la articulación de la cadera y el cartílago de la articulación de la superficie de contacto con la cabeza femoral se han desgastado, degenerado y han sufrido cambios irreversibles, producidos por poco flujo sanguíneo a la cadera y peso extremo y uso excesivo. El área del hueso cortical femoral de los pacientes con osteoartritis de la cadera es significativamente mayor que la de las personas normales (referencia no patente 18). Un aumento del área del hueso cortical femoral significa un aumento de espesor del exterior del fémur. Por consiguiente, hay la posibilidad de que esto contribuya al desarrollo o exacerbe la osteoartritis de la cadera. Cuando el interior del fémur aumenta de espesor como en la presente invención, hay la posibilidad de que no aumente el riesgo de desarrollo o exacerbación de la osteoartritis de la cadera, puesto que no ha aumentado el espesor del exterior del fémur. La deformidad de la articulación mandibular es el signo principal de osteoartritis de la mandíbula, pero el aumento de espesor del hueso cortical es uno de los hallazgos clínicos (referencia no patente 19). Por lo tanto, hay la posibilidad de que el aumento de espesor adicional del exterior del hueso cortical exacerbe los síntomas o induzca el inicio. Cuando ha aumentado el espesor del interior del hueso como en la presente invención, se supone que hay la posibilidad de que no aumente dicho riesgo de desarrollo o exacerbación de la osteoartritis de la mandíbula.

30 Para unir los puntos (1) a (3) anteriores, los pacientes con osteoporosis que tienen al menos una complicación que consiste en artralgia, osteoartritis de la columna vertebral, dolor lumbar metatípico, osteoartritis de la cadera y osteoartritis de la mandíbula (preferiblemente entre ellos pacientes con osteoporosis primaria) se pueden dar como ejemplos preferidos de pacientes para los que está indicado el agente terapéutico/profiláctico para la osteoporosis y agente para inhibir/prevenir fracturas óseas de la presente invención.

35 Los autores de la presente invención evaluaron los efectos de otros fármacos para la osteoporosis tomados en el espacio de un año, en la eficacia de este fármaco. Como resultado, quedó claro que la eficacia de este fármaco de ensayo es mayor en pacientes con osteoporosis primaria que tienen antecedentes de tomar otros fármacos para la osteoporosis que en aquellos que no tienen (ejemplo de trabajo 2). Por lo tanto, los pacientes con osteoporosis que tienen antecedentes de tomar otros agentes terapéuticos para la osteoporosis, se pueden dar como un ejemplo preferido de pacientes con osteoporosis en la presente invención, y la aplicación a pacientes con osteoporosis primaria que tienen antecedentes de tomar otros agentes terapéuticos para la osteoporosis es incluso más preferida.

40 Los ejemplos de otros agentes terapéuticos para la osteoporosis incluyen L-aspartato de calcio, alfacalcidol, hidrocloreuro de raloxifeno, elcatonina, menatetrenona, y lactato de calcio. Los ejemplos preferidos son L-aspartato de calcio, alfacalcidol y elcatonina. Los otros agentes terapéuticos para la osteoporosis se pueden haber estado administrando individualmente o en combinación.

45 El agente terapéutico para la osteoporosis y agente para inhibir/prevenir fracturas óseas de la presente invención preferiblemente se administra durante 48 a 72 semanas o más a pacientes con osteoporosis que tienen antecedentes de tomar otros agentes terapéuticos para la osteoporosis. La administración durante 24 semanas o más es especialmente preferida para pacientes que tienen un alto riesgo de fracturas de la columna lumbar, y la administración durante 72 semanas o más es especialmente preferida para pacientes que tienen un alto riesgo de fracturas del cuello del fémur o el fémur proximal.

50 La incidencia de la osteoporosis y disfunción renal aumenta con la edad. Un informe de investigación epidemiológica a gran escala establece que 85% de las pacientes mujeres con osteoporosis tienen disfunción renal de leve a moderada (referencia no patente 32). Por lo tanto, es importante proporcionar un fármaco que sea seguro y eficaz para pacientes con osteoporosis que tengan disfunción renal.

55 Los autores de la presente invención demostraron que el agente terapéutico/profiláctico para la osteoporosis y agente para inhibir/prevenir fracturas óseas de la presente invención, es eficaz en pacientes con osteoporosis que tienen función renal normal, pacientes con osteoporosis que tienen disfunción renal leve y pacientes con osteoporosis que tienen disfunción renal moderada (ejemplo de trabajo 2). Además, aclararon que el agente terapéutico/profiláctico para la osteoporosis y agente para inhibir/prevenir fracturas óseas de la presente invención

tiene igual seguridad en términos de calcio en el suero en todos estos grupos.

La función renal normal, disfunción y el grado de disfunción se pueden clasificar basándose en el aclaramiento de creatinina. Hablando en concreto, el aclaramiento de creatinina de 80 ml/min o mayor se puede evaluar como función renal normal, de 50 a menos de 80 ml/min como disfunción renal leve, y de 30 a menos de 50 ml/min como disfunción renal moderada.

El límite superior de la normalidad del calcio en el suero en general es 10,6 mg/ml. Por encima de esto, 11,0 mg/ml se puede llamar ligeramente alto. En la administración diaria convencional de PTH, se encontró que 11,76% de los pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal moderada tenían un nivel de calcio en el suero superior a 11,0 mg/ml, que es ligeramente alto, después de administración (referencia no patente 32). Sin embargo, no se pudo encontrar ni un solo paciente con nivel de calcio en el suero superior a 11,0 mg/ml en ningún momento del ensayo desde el comienzo al final de la administración, cuando se administró el agente terapéutico/profiláctico para la osteoporosis y agente para inhibir/prevenir fracturas óseas de la presente invención a pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal moderada en la presente invención (ejemplo de trabajo 2). En otras palabras, el agente terapéutico/profiláctico para la osteoporosis y agente para inhibir/prevenir fracturas óseas de la presente invención parece que es superior no solo en términos de eficacia sino también de seguridad. Los pacientes con osteoporosis que tienen disfunción renal leve y/o los pacientes con osteoporosis que tienen disfunción renal moderada se pueden dar, por lo tanto, como ejemplos de pacientes para los que está indicada la presente invención. Los ejemplos más preferidos incluyen pacientes con osteoporosis primaria que tienen disfunción renal leve y/o pacientes con osteoporosis primaria que tienen disfunción renal moderada.

La raza, edad, sexo, altura, peso y similares de los sujetos para los que está indicada la administración del fármaco o método de tratamiento de la presente invención, no están particularmente restringidos, pero los pacientes con osteoporosis son ejemplos de estos sujetos. Es deseable aplicar el método de la presente invención o administrar el agente terapéutico para la osteoporosis o agente para inhibir o prevenir fracturas óseas de la presente invención, a pacientes con osteoporosis que tienen muchos factores de riesgo para las fracturas óseas en la osteoporosis.

Los factores de riesgo para las fracturas óseas en la osteoporosis incluyen la edad, sexo, baja densidad ósea, fracturas óseas prevalentes, fumar, consumo de alcohol, uso de esteroides, antecedentes familiares de fracturas óseas, ejercicio, factores relacionados con caídas, marcadores de metabolismo óseo, peso, ingesta de calcio, y similares (referencia no de patente 10). Sin embargo, los pacientes (o sujetos) con osteoporosis que cumplen todas las condiciones siguientes de (1) a (3), se definen como "pacientes de alto riesgo" en la presente invención.

(1) Edad de 65 años o mayor

(2) Fracturas óseas prevalentes

(3) Densidad ósea menor que 80% de la media de los adultos jóvenes y/o grado de atrofia ósea de I o mayor.

Aquí, la densidad ósea típicamente significa la densidad mineral ósea de la columna lumbar. Sin embargo, cuando es difícil evaluar la densidad mineral ósea de la columna lumbar, la densidad ósea puede estar representada por la densidad mineral ósea del radio, segundo metacarpiano, cuello del fémur o calcáneo. La media de los adultos jóvenes significa la densidad ósea media de los 20 a 44 años de edad. La densidad ósea se puede medir por métodos que son conocidos, por ejemplo, absorciometría de rayos X de doble energía, fotodensitometría, absorciometría fotónica, barrido CT cuantitativo, ultrasonografía cuantitativa, y similares. El grado de atrofia ósea significa el grado de pérdida de peso de hueso en unos rayos X en la presente invención. El grado de atrofia ósea se clasifica como sin atrofia ósea, atrofia ósea de grado I, atrofia ósea de grado II y atrofia ósea de grado III. Sin atrofia ósea en esta escala significa un estado normal, es decir, un estado en la que la estructura trabecular no se puede reconocer porque las trabéculas transversales y longitudinales son densas. La atrofia ósea de grado I significa que las trabéculas transversales y longitudinales son prominentes. Típicamente, las trabéculas longitudinales son finas y visibles, pero todavía están dispuestas de forma densa. También significa un estado en el que las placas terminales de las vértebras son prominentes. La atrofia ósea de grado II en esta escala significa un estado en el que las trabéculas longitudinales se han hecho desiguales, aparecen gruesas, están poco ordenadas y las placas terminales de las vértebras también son más ligeras. La atrofia ósea de grado III en esta escala significa que las trabéculas longitudinales se han hecho indistintas, las sombras vertebrales en general aparecen borrosas, y la diferencia de las sombras de los discos intervertebrales se reduce (*Osteoporosis Treatment*, 5/3, Julio 2006 número, "Diagnosis of osteoporosis by simple x-ray"). El grado de atrofia ósea se puede evaluar, por ejemplo, a partir de rayos X laterales de la columna lumbar. El número de fracturas vertebrales en la presente invención se puede medir fácilmente, por ejemplo, por el método de Genant et al. (referencia no patente 14). Las fracturas óseas en sitios distintos de las vértebras se pueden confirmar fácilmente, por ejemplo, usando película radiográfica.

Se prefiere específicamente en la presente invención aplicar el método de la presente invención o administrar el agente terapéutico, agente profiláctico para la osteoporosis o el agente para inhibir o prevenir fracturas óseas de la presente invención a pacientes de alto riesgo en particular (ejemplo de trabajo 1).

Por otra parte, en general se prefiere evitar aplicar el método de la presente invención o administrar el agente terapéutico, agente profiláctico para la osteoporosis o el agente para inhibir o prevenir fracturas óseas de la presente

invención, a pacientes (sujetos) a los que se aplica cualquiera de los siguientes puntos (1) a (6).

(1) Pacientes con asma bronquial o una tendencia a la erupción (eritema, urticaria, y similares), y otras tales como respuestas de hipersensibilidad

(2) Pacientes con hipercalcemia

5 (3) Mujeres que están embarazadas o pueden quedarse embarazadas

(4) Pacientes con hipotiroidismo o hiperparatiroidismo

(5) Pacientes que han presentado hipersensibilidad a fármacos en el pasado

(6) Pacientes que tienen enfermedad cardíaca, enfermedad hepática, enfermedad renal, u otras de dichas complicaciones graves

10 Por lo tanto, los pacientes anteriores con alto riesgo y pacientes con osteoporosis a los que no se aplica ninguno de los puntos (1) a (6) anteriores, son sujetos preferidos en la presente invención.

VIII. Preparación

15 El agente terapéutico/profiláctico para la osteoporosis y agente para inhibir/prevenir fracturas óseas de la presente invención (a veces denominado simplemente en lo sucesivo "este fármaco") se puede tomar en forma de diferentes preparaciones. Este fármaco en general se prepara en una inyección de PTH sola o junto con un vehículo farmacológicamente aceptable habitual. Una inyección es la forma preferida de este fármaco.

20 Por ejemplo, cuando este fármaco es una inyección, se puede preparar disolviendo la PTH en un disolvente adecuado (agua esterilizada, tampón, solución salina fisiológica, o similares), esterilizando la solución por filtración a través de un filtro o similar, y/u otro método adecuado, y dispensándolo en recipientes estériles. Se prefiere en este caso añadir cualquier aditivo necesario (por ejemplo, excipientes, estabilizantes, auxiliares de disolución, antioxidantes, analgésicos, agentes de isotonicidad, reguladores del pH, conservantes, y similares) junto con la PTH. Los ejemplos de dichos aditivos incluyen azúcares, aminoácidos, cloruro sódico, y similares. Cuando se usan azúcares como aditivos, es preferible añadir un peso o más (preferiblemente de 50 a 1000 pesos) de manitol, glucosa, sorbitol, inositol, sacarosa, maltosa, lactosa, o trehalosa como azúcares, por peso de PTH. Cuando se usan azúcares y cloruro sódico como aditivos, se prefiere añadir de 1/1000 a 1/5 de peso (preferiblemente de 1/100 a 1/10 de peso) de cloruro sódico por peso de azúcares.

30 Por ejemplo, cuando este fármaco es una inyección, este fármaco se puede solidificar por liofilización u otro de dichos medios (preparación liofilizada o similar) y se puede disolver en un disolvente adecuado en el momento de uso. Alternativamente, cuando este fármaco es una inyección, este fármaco puede ser un líquido disuelto con antelación.

Este fármaco preferiblemente se almacena en un envase que hace constar que debería administrarse una dosis unitaria de 200 unidades de PTH (1-34) humana semanalmente como un agente terapéutico para la osteoporosis y agente para inhibir/prevenir fracturas óseas, o se almacena en un envase junto con un prospecto que contiene esta declaración.

35 Además, la utilidad de la presente invención se puede confirmar fácilmente por tratamiento estadístico de los resultados de los ensayos clínicos que aparecen en los ejemplos de trabajo mediante los métodos habituales. La presente invención se explica de forma más concreta a continuación mediante los ejemplos de trabajo, pero el alcance de la presente invención no está limitado a los siguientes ejemplos de trabajo.

Ejemplos de trabajo

40 Ejemplo de trabajo 1

45 Se administró a pacientes hombres y mujeres a los que se había diagnosticado osteoporosis primaria (referencia no patente 12), por vía subcutánea, 5 o 100 unidades de acetato de teriparatida, preparado por el método de Takai (referencias de patente 4 y 5 y referencia no patente 11), una vez por semana (designados respectivamente como el grupo de 5 unidades o el grupo de 100 unidades). Además, la actividad del acetato de teriparatida se midió de acuerdo con el artículo de Marcus et al. (referencia no patente 9).

En los grupos de 5 y de 100 unidades, una preparación liofilizada que contenía 5 o 100 unidades de acetato de teriparatida por vial se disolvió en 1 ml de disolución salina fisiológica, y se administró el volumen entero de disolución. Se administraron, tanto al grupo de 5 como al de 100 unidades, dos comprimidos de un agente de calcio (que contenía 500 mg de carbonato de calcio precipitado [200 mg como calcio] por comprimido) una vez al día.

50 Los pacientes con osteoporosis se clasificaron según el estado mostrado en la tabla 1, basado en los factores presentes de riesgo de fractura ósea, como en la referencia no patente 13, y se compararon. Los pacientes de alto

riesgo se definieron como los que tenían los tres factores que implicaban edad, fracturas vertebrales prevalentes y densidad ósea o atrofia ósea; los pacientes de bajo riesgo se definieron como los otros que no son los anteriores.

[Tabla 1]

Tabla 1. Clasificación por factores de riesgo de fractura ósea

Factor de riesgo	Pacientes de alto riesgo	Pacientes de bajo riesgo
Edad	65 años o mayor	Menos de 65 años
Fracturas vertebrales prevalentes	Una o más	Ninguna
Evaluación de la densidad ósea o la atrofia ósea*	Menor que 80% de la media de los adultos jóvenes** o atrofia de grado I o mayor	80% de la media de los adultos jóvenes o mayor, o grado de atrofia normal

5 *Densidad ósea evaluada por rayos X

**Media de los adultos jóvenes: densidad ósea media de 20 a 44 años de edad

Las tablas 2 y 3 muestran los antecedentes del paciente. No se podían encontrar diferencias estadísticamente significativas en los antecedentes de los dos grupos ($p < 0,05$).

[Tabla 2]

10 Tabla 2. Antecedentes de los pacientes de los grupos de 5 y 100 unidades en pacientes de alto riesgo

Media \pm desviación estándar				
Grupo	Nº de sujetos	Edad (años)	Nº de fracturas vertebrales prevalentes	Densidad mineral ósea de la columna lumbar (%*)
Grupo de 5 unidades	64	73,9 \pm 4,6	2,3 \pm 1,2	63,4 \pm 11,6
Grupo de 100 unidades	52	73,9 \pm 5,3	2,1 \pm 1,2	67,9 \pm 15,5

*Valor que considera la media de los adultos jóvenes como 100%

[Tabla 3]

Tabla 3. Antecedentes de los pacientes de los grupos de 5 y 100 unidades en pacientes de bajo riesgo

Media \pm desviación estándar				
Grupo	Nº de sujetos	Edad (años)	Nº de fracturas vertebrales prevalentes	Densidad mineral ósea de la columna lumbar (%*)
Grupo de 5 unidades	10	57,9 \pm 5,1	1,8 \pm 0,9	68,3 \pm 8,8
Grupo de 100 unidades	11	61,5 \pm 2,4	2,4 \pm 1,2	59,9 \pm 1,9

*Valor que considera la media de los adultos jóvenes como 100%

15 El uso simultáneo de preparaciones de calcitonina, preparaciones de vitamina D₃ activa, preparaciones de vitamina K, preparaciones de ipriflavona, preparaciones de bisfosfonato, preparaciones de estrógenos, preparaciones de hormonas anabólicas proteicas, preparaciones de calcio prescritas por un médico (excluyendo, no obstante, el agente de calcio anterior administrado en una dosis de dos comprimidos una vez al día), y otros fármacos que pueden afectar al metabolismo óseo, estaba prohibido durante el periodo de administración. La densidad mineral ósea de la columna lumbar y la aparición de fracturas óseas se comprobaron como valoraciones óseas. Para la densidad mineral ósea de la columna lumbar, se midió la densidad ósea de la segunda a la cuarta vértebras lumbares al inicio y después cada seis meses usando la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). Para la frecuencia de las fracturas óseas, se tomaron rayos x frontales y laterales de la cuarta vértebra dorsal a la quinta vértebra lumbar, al inicio y después cada seis meses, y las nuevas fracturas vertebrales se evaluaron por comparación de las películas radiográficas al inicio y en cada tiempo de medición posterior usando el método de Genant et al. (referencia no patente 14) como una referencia. En sitios distintos de las vértebras, las fracturas se evaluaron comprobando las películas de rayos X. También se tomaron muestras de sangre de todos los pacientes al principio y durante la administración, y se midieron los valores de análisis de laboratorio generales, incluyendo la concentración de calcio. El periodo de administración en pacientes de alto riesgo (DXA y las fracturas vertebrales nuevas se evaluaron colectivamente en el centro; las fracturas distintas de las de las vértebras las evaluó el investigador basándose en las películas radiográficas) fue 85,1 \pm 20,8 semanas en el grupo de 5 unidades y 83,7 \pm 19,8 semanas en el grupo de 100 unidades. No se podía encontrar diferencia significativa entre los dos grupos ($p <$

0,05). El periodo de administración en pacientes de bajo riesgo fue $72,7 \pm 19,4$ semanas en el grupo de 5 unidades y $88,3 \pm 21,3$ semanas en el grupo de 100 unidades. No se podía encontrar diferencia significativa entre los dos grupos ($p < 0,05$).

5 Las tablas 4 y 5 muestran los cambios en la densidad ósea vertebral por grupo en los pacientes de alto riesgo y pacientes de bajo riesgo. En los pacientes de alto riesgo, se encontró un aumento significativo de la densidad ósea en el grupo de 100 unidades en comparación con el inicio de la administración, y el valor también era significativamente más alto que el del grupo de 5 unidades ($p < 0,05$). Por otra parte, no se pudieron encontrar diferencias significativas en comparación con el inicio de la administración y en la comparación entre grupos en los pacientes de bajo riesgo ($p > 0,05$).

10 [Tabla 4]

Tabla 4. Situación de la densidad mineral ósea de la columna lumbar (% de cambio) en pacientes de alto riesgo

Media \pm desviación estándar					
Grupo	Después de 26 S	Después de 52 S	Después de 78 S	Después de 104 S	Comprobación final
Grupo de 5 unidades	-0,9 \pm 4,4	-0,6 \pm 4,1	0,4 \pm 4,1	0,4 \pm 4,0	-0,1 \pm 4,8
Grupo de 100 unidades	3,3 \pm 4,5*#	4,3 \pm 4,5*#	4,0 \pm 4,5*#	4,9 \pm 4,2*#	4,5 \pm 4,6*#

* Diferencia desde el inicio de la administración $p < 0,05$

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

[Tabla 5]

15 Tabla 5. Situación de la densidad mineral ósea de la columna lumbar (% de cambio) en pacientes de bajo riesgo

Media \pm desviación estándar				
Grupo	Después de 26 S	Después de 52 S	Después de 78 S	Comprobación final
Grupo de 5 unidades	-0,6 \pm 6,4	-0,7 \pm 6,2	1,9 \pm 7,5	-0,6 \pm 5,7
Grupo de 100 unidades \$	3,2	6,1	12,0	12,0

\$ La densidad ósea se midió solo en un paciente y el valor se muestra como una referencia

20 Las tablas 6 y 7 muestran los resultados de la aparición de nuevas fracturas vertebrales por grupo, en los pacientes de alto riesgo y riesgo bajo. En los pacientes de alto riesgo, la aparición de fracturas era significativamente menor en el grupo de 100 unidades que en el grupo de 5 unidades ($p < 0,05$). Por otra parte, no se pudo encontrar diferencia significativa entre grupos en los pacientes de bajo riesgo ($p > 0,05$).

[Tabla 6]

Tabla 6. Situación de nuevas fracturas vertebrales en pacientes de alto riesgo

Grupo	Nº con fracturas (personas)	Nº de fracturas vertebrales	Diferencia entre grupos
Grupo de 5 unidades	13	22	$p < 0,05$
Grupo de 100 unidades	3	3	

[Tabla 7]

25 Tabla 7. Situación de nuevas fracturas vertebrales en pacientes de bajo riesgo

Grupo	Nº con fracturas (personas)	Nº de fracturas vertebrales	Diferencia entre grupos
Grupo de 5 unidades	1	1	$p > 0,05$
Grupo de 100 unidades	1	2	

Las tablas 8 y 9 muestran los resultados en la aparición de nuevas fracturas vertebrales por grupo cada 26 semanas en pacientes de alto riesgo y pacientes de bajo riesgo. En los pacientes de alto riesgo, la aparición de fracturas se suprimió después de las 26 semanas en el grupo de 100 unidades en comparación con el grupo de 5 unidades. Por

otra parte, no se pudo encontrar diferencia significativa entre grupos en los pacientes de bajo riesgo.

[Tabla 8]

Tabla 8. Situación de nuevas fracturas vertebrales cada 26 semanas en pacientes de alto riesgo

	Grupo de 5 unidades				Grupo de 100 unidades			
	Nº evaluado	Nº con fracturas	Incidencia (%)	Nº de fracturas	Nº evaluado	Nº con fracturas	Incidencia (%)	Nº de fracturas
Después de 26 S	63	6	9,5	8	51	1	2,0	1
Después de 52 S	63	7	11,1	9	51	1	2,0	1
Después de 78 S	57	4	7,0	4	45	1	2,2	1
Después de 104 S	35	1	2,9	1	25	0	--	0
Después de 130 S	10	0	--	0	5	0	--	0

5 [Tabla 9]

Tabla 9. Situación de nuevas fracturas vertebrales cada 26 semanas en pacientes de bajo riesgo

	Grupo de 5 unidades				Grupo de 100 unidades			
	Nº evaluado	Nº con fracturas	Incidencia (%)	Nº de fracturas	Nº evaluado	Nº con fracturas	Incidencia (%)	Nº de fracturas
Después de 26 S	21	0	--	0	12	1	8,3	2
Después de 52 S	21	1	4,8	1	12	0	--	0
Después de 78 S	16	0	--	0	12	0	--	0
Después de 104 S	2	0	--	0	6	0	--	0
Después de 130 S	2	0	--	0	2	0	--	0

10 Las tablas 10 y 11 muestran los resultados de la aparición de fracturas en sitios distintos de las vértebras por grupo en pacientes de alto riesgo y pacientes de bajo riesgo. En los pacientes de alto riesgo, la aparición de fracturas era significativamente menor en el grupo de 100 unidades que en el grupo de 5 unidades. Por otra parte, no se pudo encontrar diferencia significativa entre los grupos en los pacientes de bajo riesgo.

[Tabla 10]

Tabla 10. Situación de fracturas de sitios distintos de las vértebras en pacientes de alto riesgo

Grupo	Nº con fracturas (personas)	Sitio	Diferencia entre grupos
Grupo de 5 unidades	6	Clavícula derecha Falange proximal del 5º dedo del pie derecho 5ª costilla izquierda 10ª, 11ª costillas derechas Pubis izquierdo 6ª costilla derecha	p < 0,05
Grupo de 100 unidades	1	Cuello de la falange proximal del 2º dedo del pie izquierdo	

[Tabla 11]

Tabla 11. Situación de fracturas de sitios distintos de las vértebras en pacientes de bajo riesgo

Grupo	Nº con fracturas (personas)	Sitio	Diferencia entre grupos
Grupo de 5 unidades	1	5º dedo del pie derecho	p > 0,05
Grupo de 100 unidades	0		

- 5 La figura 1 muestra los resultados de los cambios en la concentración de calcio en el suero por grupo, en pacientes de alto riesgo y pacientes de bajo riesgo. No se encontró hipercalcemia en ningún caso, excepto para un paciente de bajo riesgo en el grupo de 5 unidades, que tenía un valor alto desde antes del comienzo de la administración de fármaco, en los resultados de los valores de los análisis de laboratorio obtenidos usando muestra de sangre tomada, y no se vio tendencia a la subida del calcio en el suero.
- 10 Como se entiende a partir de las tablas anteriores, la administración subcutánea de 100 unidades de acetato de teriparatida una vez por semana, aumentó significativamente la densidad ósea de la columna lumbar e inhibió nuevas fracturas vertebrales en pacientes con osteoporosis primaria que tenían factores de riesgo para nuevas fracturas. En otras palabras, se confirmó la administración de 100 unidades de acetato de teriparatida una vez por semana, para proporcionar un agente terapéutico para la osteoporosis y agente para inhibir o prevenir fracturas óseas útil en pacientes de la presente invención con alto riesgo de nuevas fracturas.
- 15

La administración del acetato de teriparatida una vez por semana de la presente invención tampoco produjo hipercalcemia en cualquier dosis, durante el periodo de administración y parecía ser más útil que la administración diaria conocida de acetato de teriparatida.

Ejemplo de trabajo 2

- 20 El fármaco de ensayo (un vial; preparación liofilizada inyectable que contenía 200 unidades de acetato de teriparatida por vial), preparado por el método de Takai (referencias de patentes 4 y 5 y referencia no patente 11), y la referencia (un vial; preparación de placebo sustancialmente exenta de acetato de teriparatida por vial), se disolvieron cada uno en el momento de uso en 1 ml de solución salina fisiológica y se administraron de forma intermitente con una frecuencia de una vez por semana a lo largo de un periodo de 72 semanas a pacientes
- 25 hombres y mujeres con alto riesgo a los que se había diagnosticado osteoporosis primaria.

- Los pacientes anteriores también tomaron dos comprimidos de un agente de calcio una vez al día después de la cena. Esta preparación de calcio era una preparación masticable blanda que contenía 610 mg de calcio, 400 UI de vitamina D₃ y 30 mg de magnesio en dos comprimidos. La preparación contenía carbonato de calcio precipitado, carbonato de magnesio, colecalciferol (vitamina D₃), y similares como componentes, y se comercializa con el nombre
- 30 comercial "New Calcichew (marca registrada) D₃" (vendido por: Daiichi Sankyo Health Care, fabricado y vendido por: Nitto Pharmaceutical Industries, Ltd.).

Además, los pacientes anteriores eran todos pacientes ambulatorios que podían andar por sí mismos a los que no se aplican los siguientes puntos (1) a (19).

- 35 (1) Pacientes a los que se ha diagnosticado osteoporosis secundaria debida a una causa específica. Aquí, las causas específicas incluyen causas endocrinas (hipertiroidismo, insuficiencia gonadal, síndrome de Cushing), nutricionales (escorbuto, otros (deficiencia proteínica, exceso de vitamina A o D)), fármacos (hormonas adrenocorticales, metotrexato (MTX), heparina, inhibidores de la aromatasa, agonistas de la GnRH), inmovilidad (sistémica (reposo en cama, paraplejía, viaje en avión), localizada (después de fractura ósea y similares), congénitas (osteogénesis imperfecta, síndrome de Marfan y similares), otras (artritis reumatoide, diabetes, enfermedad hepática, enfermedad gastrointestinal (resección gástrica) y similares).
- 40

(2) Pacientes que tienen enfermedades específicas distintas de la osteoporosis que presentan pérdida ósea. Aquí, las enfermedades específicas incluyen diversas osteomalacias, hiperparatiroidismo primario, secundario, metástasis ósea de tumores malignos, mieloma múltiple, hemangioma vertebral, enfermedad de Pott, espondilitis piogénica, y otras.

- 45 (3) Pacientes que tienen hallazgos en rayos X específicos que pueden afectar a la resistencia de las vértebras. Aquí, específico significa la unión de seis o más vértebras consecutivas, osificación grave de los ligamentos que rodean las vértebras, deformación vertebral grave en la columna vertebral y haber sufrido cirugía en las vértebras.

- (4) Pacientes que llevan un corsé que cubre toda la columna dorsal y lumbar.
- (5) Pacientes a los que se administraron preparaciones de bisfosfonato en el espacio de 52 semanas (364 días) de dar el consentimiento.
- 5 (6) Pacientes a los que se les administraban los siguientes agentes terapéuticos en el momento del consentimiento (sin embargo, estos se pueden seleccionar como sujetos si es posible un periodo de lavado de 8 semanas (56 días) o más antes de empezar el tratamiento): preparaciones de calcitonina, preparaciones de vitamina D₃ activa, preparaciones de vitamina K, preparaciones de ipriflavona, preparaciones de estrógeno, preparaciones de SERM, preparaciones de hormonas anabólicas proteicas.
- 10 (7) Pacientes con asma bronquial o una tendencia a la erupción (eritema, urticaria, y similares), y otros síntomas de hipersensibilidad.
- (8) Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a preparaciones de PTH.
- (9) Pacientes con enfermedad de Paget del hueso,
- (10) Pacientes con tumores óseos malignos existentes o que han tenido tumores malignos en los pasados cinco años.
- 15 (11) Pacientes con mieloma múltiple.
- (12) Pacientes con antecedentes de terapia de radiación interna o externa del esqueleto.
- (13) Pacientes con un valor de calcio en el suero de 11,0 mg/ml o mayor.
- (14) Pacientes con un valor de fosfatasa alcalina dos o más veces el límite superior del valor estándar.
- 20 (15) Pacientes con enfermedad renal grave, enfermedad hepática o enfermedad cardíaca. Los criterios para cada enfermedad son los siguientes:
- Enfermedad renal: valor de creatinina en el suero de 2 mg/ml o mayor.
- Enfermedad hepática: valor de AST (GOT) o ALT (GPT) de 2,5 veces el límite superior del valor estándar o mayor o 100 UI/l o mayor.
- 25 Enfermedad cardíaca: Evaluada usando el grado 2 mostrado en "Severity classification criteria for side effects of pharmaceutical products (Junio 29, 1992 Drug Safety Notification No. 80)" como referencia.
- (16) Pacientes que se considera que tienen una fiabilidad baja en la entrevista médica (se excluyen definitivamente al menos los pacientes con demencia).
- (17) Pacientes a los que se ha administrado otros fármacos de ensayo en las 26 semanas (182 días) antes del consentimiento.
- 30 (18) Pacientes a los que se ha administrado preparaciones de PTH en ensayos anteriores.
- (19) Otros pacientes considerados inadecuados para el ensayo por el investigador.
- La administración de cualquiera de los siguientes fármacos de (1) a (6) a los pacientes anteriores estaba prohibida desde el momento del consentimiento al ensayo hasta el final del ensayo.
- 35 (1) Agentes terapéuticos para la osteoporosis distintos del acetato de teriparatida (específicamente, preparaciones de bisfosfonato, preparaciones de calcitonina, preparaciones de vitamina D₃ activa, preparaciones de calcio (excluyendo, no obstante, el agente de calcio anterior administrado una vez al día después de cenar), preparaciones de vitamina K, preparaciones de ipriflavona, preparaciones de estrógenos, preparaciones de SERM, preparaciones de hormonas anabólicas)
- 40 (2) Preparaciones de hormonas adrenocorticales (no obstante, cuando la dosis semanal media es superior a 5 mg/día, la dosis diaria es superior a 10 mg/día o la dosis total es superior a 450 mg, calculado para prednisona, administrada por vía intramuscular, intravenosa y oral)
- (3) Inhibidores de aromatasa
- (4) Agonistas de GnRH
- (5) Otros fármacos de ensayo
- 45 El número de pacientes a los que se administró el fármaco de ensayo y de referencia era 290 (a veces denominado

también el grupo del fármaco de ensayo en el ejemplo de trabajo) y 288 (a veces denominado también el grupo de referencia en el ejemplo de trabajo), respectivamente. El número total a los que se administró fue 578. Sin embargo, el número en cada grupo a veces difiere dependiendo del tipo de ensayo, y se expresa, por ejemplo, por (n = **) o el número evaluado, o similares.

5 La densidad ósea, geometría ósea e incidencia de fracturas óseas se comprobaron como evaluaciones óseas.

Para la densidad ósea de la columna lumbar, se midió la densidad de la segunda a la cuarta vértebra lumbar al inicio y después cada 24 semanas usando absorciometría de rayos X de doble energía (DXA).

Para la densidad ósea del fémur, solo se midió el lado izquierdo de la parte proximal del fémur, rotado 20°, al inicio y después cada 24 semanas usando absorciometría de rayos X de doble energía (DXA).

10 La geometría por DXA el investigador la evaluó por los datos de densidad ósea del fémur al inicio y después cada 24 semanas.

Para la geometría por CT, se midió la parte proximal del fémur al inicio y después de 48 y 72 semanas usando barrido de CT multicorte.

15 La incidencia de fracturas óseas se comprobó por rayos x frontal y lateral de la cuarta vértebra dorsal a la cuarta vértebra lumbar, tomados al inicio y después cada 24 horas. Después se compararon las películas radiográficas al inicio y en cada tiempo de medición, usando el método de Genant et al. (referencia no patente 14) como una referencia, y se evaluaron las fracturas vertebrales nuevas y las que empeoraban. Se evaluaron otras situaciones distintas de las vértebras comprobando la película radiográfica (DXA, la geometría ósea y las fracturas vertebrales nuevas y que empeoran se evaluaron colectivamente en el centro; el investigador evaluó las fracturas distintas de las vértebras basándose en las películas radiográficas).

20 (A) Eficacia del fármaco de ensayo frente fracturas vertebrales múltiples

Aquí, "fracturas vertebrales múltiples" se definió como dos o más nuevas fracturas vertebrales. Cuando la incidencia de las fracturas vertebrales múltiples (número de casos) se comparaba en el grupo del fármaco de ensayo (n = 261) y el grupo de referencia (n = 281) después de 72 semanas de administración, había 2,1% (6 casos) en el grupo de referencia y 0,8% (2 casos) en el grupo del fármaco de ensayo. En otras palabras, el fármaco de ensayo demostró un efecto inhibitor y de prevención frente a las fracturas vertebrales múltiples.

25 El número de casos con cada número de fracturas aparece en la siguiente tabla.

[Tabla 12]

Nº de fracturas	Fracturas vertebrales nuevas			
	Grupo del fármaco de ensayo (n = 261)		Grupo de referencia (n = 281)	
	Nº de sujetos	Incidencia (%)	Nº de sujetos	Incidencia (%)
Ninguna	254	97,3	244	86,8
Una	5	1,9	31	11
Dos	2	0,8	4	1,4
Tres	0	0,0	1	0,4
Cuatro	0	0,0	1	0,4
Cinco o más	0	0,0	0	0,0

30 (B) Eficacia del fármaco de ensayo en pacientes con osteoporosis primaria que tomaban glucocorticoides

Se estudió la administración del fármaco de ensayo a pacientes con osteoporosis primaria que tomaban glucocorticoides. Los resultados fueron como indica la siguiente tabla. Se mostró que el fármaco de ensayo era eficaz en los pacientes con osteoporosis primaria que tomaban glucocorticoides.

[Tabla 13]

Glucocorticoide	Cambio en la densidad ósea (%)											
	Columna lumbar				Cuello del fémur				Fémur proximal			
Tiempo después de administración	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S
Grupo del fármaco de ensayo (n = 14, 18, 18)	0,00	3,50	5,97	6,82	0,00	2,53	2,79	2,44	0,00	2,46	3,39	3,06
Grupo de referencia (n = 17, 21, 21)	0,00	1,26	1,91	1,23	0,00	-2,51	-1,52	-1,74	0,00	-0,86	-0,8	0,81

[Tabla 14]

Glucocorticoide	Existencia de nuevas fracturas vertebrales			Total
	Suspendido	Fractura: si	Fractura: no	
Grupo del fármaco de ensayo	4	0	29	33
Grupo de referencia	3	3	24	30

- 5 Puesto que los glucocorticoides son fármacos que producen osteoporosis secundaria, los resultados anteriores sugieren que el fármaco de ensayo puede ser eficaz contra la osteoporosis secundaria causada por fármacos que producen osteoporosis secundaria tales como los glucocorticoides.

(C) Eficacia del fármaco de ensayo en tres partes del fémur

- 10 Los efectos del fármaco de ensayo en tres partes del fémur (cabeza del fémur, trocánter y eje del fémur) se estudiaron usando barridos de CT normales. Los resultados fueron como se indica en la siguiente tabla. Se mostró que el fármaco de ensayo era eficaz en cada parte del fémur.

[Tabla 15]

(C-1) Efecto en el cuello del fémur

Cuello del fémur	(Al inicio → 48 S →72 S)	Valor inicial	Cambio desde el valor inicial después de 48 semanas (%)	p-valor (entre grupos (*P < 0,05))	Cambio desde el valor inicial después de 72 semanas (%)	p-valor (entre grupos (*P < 0,05))
Densidad mineral ósea volumétrica (total) [vDMO total]	Grupo fármaco de ensayo (n = 30→28→22)	221,38	0,92	0,1155	0,15	0,1658
	Grupo de referencia (n = 37→33→30)	227,98	-0,72		-1,23	
Densidad mineral ósea volumétrica (hueso cortical) [vDMO cortical]	Grupo fármaco de ensayo (n = 30→28→22)	665,02	-0,77	0,5638	-1,14	0,6852
	Grupo de referencia (n = 37→33→30)	676,84	-0,22		-0,82	
Relación de deformación	Grupo fármaco de ensayo (n = 30→28→22)	14,01	-3,48	*0,0084	-3,40	*0,012
	Grupo de referencia (n = 37→33→30)	13,44	1,27		1,85	

Módulo de elasticidad máximo (SM (Z min))	Grupo fármaco de ensayo (n = 30→28→22)	0,3851	3,43	0,0819	1,87	0,5837
	Grupo de referencia (n = 37→33→30)	0,3793	-0,27		0,62	

[Tabla 16]

(C-2) Efecto en el trocánter

Trocánter	(Al inicio →48 S →72 S)	Valor inicial	Cambio desde el valor inicial después de 48 semanas (%)	p-valor (entre grupos (*P < 0,05))	Cambio desde el valor inicial después de 72 semanas (%)	p-valor (entre grupos (*P < 0,05))
Densidad mineral ósea volumétrica (total) [vDMO total]	Grupo fármaco de ensayo (n = 30→28→22)	186,45	1,36	*0,0086	0,95	0,0802
	Grupo de referencia (n = 36→32→30)	196,10	-1,50		-1,47	
Densidad mineral ósea volumétrica (hueso cortical) [vDMO cortical]	Grupo fármaco de ensayo (n = 30→28→22)	638,98	-0,49	0,8300	-1,49	0,1653
	Grupo de referencia (n = 36→32→30)	646,03	-0,34		-0,61	
Relación de deformación	Grupo fármaco de ensayo (n = 30→28→22)	19,64	1,59	0,3015	1,27	0,7681
	Grupo de referencia (n = 36→32→30)	19,26	4,26		2,13	
Módulo de elasticidad máximo (SM (Z min))	Grupo fármaco de ensayo (n = 30→28→22)	0,6989	5,19	0,4324	3,20	0,6567
	Grupo de referencia (n = 36→32→30)	0,7295	2,38		1,81	

5 [Tabla 17]

(C-3) Efecto en el eje del fémur

Eje del fémur	(Al inicio →48 S →72 S)	Valor inicial	Cambio desde el valor inicial después de 48 semanas (%)	p-valor (entre grupos (*P < 0,05))	Cambio desde el valor inicial después de 72 semanas (%)	p-valor (entre grupos (*P < 0,05))
Densidad mineral ósea volumétrica (total) [vDMO total]	Grupo fármaco de ensayo (n = 29→28→21)	463,59	1,03	0,3521	1,25	0,0613

	Grupo de referencia (n = 37→33→30)	482,05	-0,22		-1,43	
Densidad mineral ósea volumétrica (hueso cortical) [vDMO cortical]	Grupo fármaco de ensayo (n = 29→28→21)	880,91	0,59	0,7796	0,18	0,2703
	Grupo de referencia (n = 37→33→30)	892,97	0,33		-0,87	
Relación de deformación	Grupo fármaco de ensayo (n = 29→28→21)	3,64	-0,66	0,3977	-3,54	*0,0008
	Grupo de referencia (n = 37→33→30)	3,39	0,92		1,91	
Módulo de elasticidad máximo (SM (Z min))	Grupo fármaco de ensayo (n = 29→28→21)	0,9015	1,28	0,1499	2,69	0,1604
	Grupo de referencia (n = 37→33→30)	0,9343	-0,78		0,32	

(D) Estudio de prescripciones para náuseas y vómitos asociados con la administración del fármaco de ensayo

Se estudiaron el periodo de administración y la eficacia de diferentes fármacos para tratar náuseas y vómitos asociados con la administración del fármaco de ensayo.

5 [Tabla 18]

Suceso	Tratados (nº de sujetos totales)	Nombre del fármaco usado en el tratamiento	Antes o después del fármaco de ensayo	Eficaz o ineficaz
Náuseas	20	Gaster D	Desconocido	Eficaz
		Gaster D, Nauzelin	Desconocido	Eficaz
		Nauzelin	Antes	Desconocido (algunos días eficaz, otros días no)
		Novamine	Antes	Ineficaz
		Primperan comprimido	Antes	Ineficaz
		Primperan	Antes	Ineficaz
		Primperan	Antes	Algo de efecto
		Nauzelin (tomado después del desayuno, comida y cena)	Antes	Eficaz
		Takepron OD comprimido	Después	Ineficaz
		Gaster D comprimido	Después	Ineficaz
		Gasmotin comprimido	Después	Eficaz
		Nauzelin	Después	Eficaz
		Primperan	Después	Algo de efecto
		Primperan	Después	Eficaz
Primperan comprimido	Después	Eficaz		
Takepron OD	Después	Eficaz		

		Primperan comprimido, primperan inyección	Después	Eficaz
		Primperan, Takepron OD	Después	Eficaz
		Gaster D20, Nauzelin	Después	Eficaz
		Rokushingan	Después	Eficaz
Vómitos		Nauzelin (tomado después de desayuno, comida y cena)	Antes	Eficaz

Como se ha mostrado antes, el primperan, Nauzelin, Gaster D, Gasmotin, Tekepron OD y Rokushingan eran eficaces. Eran especialmente preferidos Nauzelin, Gasmotin y Rokushingan.

(E) Evaluación de los efectos de los tipos y existencia de complicaciones en los efectos del fármaco de ensayo

- 5 Algunos de los pacientes anteriores tenían complicaciones. Se evaluaron por consiguiente los efectos del tipo (diabetes, hipertensión, hiperlipidemia) y existencia de complicaciones en los efectos del fármaco de ensayo. Los efectos eran como se indica en la siguiente tabla. Se aclaró que el fármaco de ensayo inhibía el desarrollo de nuevas fracturas vertebrales después de 24 semanas de administración independientemente del tipo o existencia de complicaciones.

10 [Tabla 19]

			Nº evaluados	Nº suspendidos	Nº con fracturas	Incidencia de nuevas fracturas vertebrales (%)		
						Después de 24 S	Después de 48 S	Después de 72 S
Complicación (diabetes)	No	Fármaco de ensayo	243	54	7	2,8	3,3	3,3
		Control	257	29	35	5,8	11,0	15,0
	Si	Fármaco de ensayo	18	4	0	0,0	0,0	0,0
		Control	24	2	2	0,0	4,3	8,9
Complicación (hipertensión)	No	Fármaco de ensayo	117	29	3	2,1	3,1	3,1
		Control	150	16	26	6,3	13,0	19,0
	Si	Fármaco de ensayo	144	29	4	3,1	3,1	3,1
		Control	131	15	11	4,0	7,5	9,2
Complicación (hiperlipidemia)	No	Fármaco de ensayo	156	34	4	2,2	3,0	3,0
		Control	169	17	26	5,6	10,2	16,8
	Si	Fármaco de ensayo	105	24	3	3,2	3,2	3,2
		Control	112	14	11	4,8	10,9	10,9

- 15 En la osteoporosis diabética en la que la diabetes como la enfermedad subyacente es una forma de osteoporosis secundaria, el hecho de que se haya encontrado que el fármaco de ensayo tiene un efecto en pacientes con osteoporosis primaria que tienen diabetes como una complicación, sugiere la posibilidad de que el fármaco de ensayo también tenga un efecto terapéutico en la osteoporosis diabética.

(F) Eficacia del fármaco de ensayo en las fracturas óseas que empeoran

Se estudió la eficacia del fármaco de ensayo en fracturas óseas que empeoran. Los resultados eran como se indica

en la siguientes tabla. Se mostró que el fármaco de ensayo era eficaz en las fracturas óseas que empeoran

[Tabla 20]

	Nº evaluados	Nº suspendidos	Nº con fracturas	Incidencia de fracturas que empeoran (%)			Diferencia entre el grupo del fármaco de ensayo y el grupo de control después de 72 S (%)			Prueba log-rank
				Después de 24 S	Después de 48 S	Después de 72 S	Diferencia	Intervalo de confianza al 90%		
								Límite inferior	Límite superior	
Grupo del fármaco de ensayo	261	60	1	0,4	0,4	0,4	1,8	0,2	3,5	0,0860
Grupo de control	281	37	6	2,3	2,3	2,3				

5 (G) Evaluación del efecto de un antecedente de tomar otros agentes terapéuticos para la osteoporosis en la eficacia del fármaco de ensayo

Como se ha expuesto antes, los pacientes anteriores tenían prohibido por lo general que se les administrara cualquier agente terapéutico para la osteoporosis distinto del acetato de teriparatida desde el momento del consentimiento al ensayo hasta el final del ensayo. Sin embargo, había también pacientes que tomaban otros agentes terapéuticos para la osteoporosis en condiciones específicas antes de dar el consentimiento al ensayo. Por consiguiente se evaluaron los efectos de un antecedente de tomar otros agentes terapéuticos para la osteoporosis en la eficacia del fármaco de ensayo, desde los puntos de vista de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y el porcentaje de cambio en la densidad ósea.

15 La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos evaluando la incidencia de nuevas fracturas vertebrales. En la tabla, la incidencia de fracturas era 2,9% en el grupo del fármaco de ensayo y de 16,1% en el grupo de referencia después de 72 semanas de administración en pacientes con un antecedente de tomar otros agentes terapéuticos para la osteoporosis. La incidencia de fracturas óseas era 3,2% en el grupo del fármaco de ensayo y de 12,9% en el grupo de referencia en pacientes que no tenían dicho antecedente. En otras palabras, se aclaró que el fármaco de ensayo tiene mayor eficacia en pacientes con un antecedente de tomar otros agentes terapéuticos para la osteoporosis que en los que no tenían dicho antecedente.

20 [Tabla 21]

		Nº evaluados	Nº suspendidos	Nº con fracturas	Incidencia de nuevas fracturas vertebrales (%)		
					Después de 24 S	Después de 48 S	Después de 72 S
Tratamiento para osteoporosis previo (no)	Grupo del fármaco de ensayo	139	31	4	2,4	3,2	3,2
	Grupo de referencia	142	13	17	6,7	9,8	12,9
Tratamiento para osteoporosis previo (si)	Grupo del fármaco de ensayo	122	27	3	2,9	2,9	2,9
	Grupo de referencia	139	18	20	3,8	11,2	16,1

25 La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos evaluando el porcentaje de cambio en la densidad ósea. En la tabla, el aumento de la densidad mineral ósea de la columna lumbar después de 48 semanas de administración del fármaco de ensayo, era notable incluso en pacientes con un antecedente de tomar otros agentes terapéuticos para la osteoporosis. En particular, se vio un aumento notable de la densidad mineral ósea de la columna lumbar tan pronto como después de 24 semanas de administración en el grupo del fármaco de ensayo, cuando los otros agentes terapéuticos para la osteoporosis eran L-aspartato de calcio, elcatonina, alfacalcidol, menatetreona y

5 calcitriol. Cabe destacar en particular, que se vieron aumentos notables en la densidad ósea del cuello del fémur y el fémur proximal después de 72 semanas de administración del fármaco de ensayo cuando los otros agentes terapéuticos para la osteoporosis eran L-aspartato de calcio y elcatonina. En particular, cuando el otro agente terapéutico para la osteoporosis era elcatonina, merece una especial atención que se vio un gran aumento de la densidad ósea del fémur proximal tan pronto como después de 24 semanas de administración del fármaco de ensayo.

[Tabla 22]

	Porcentaje de cambio en la densidad ósea (%)											
L-aspartato de calcio	Columna lumbar				Cuello del fémur				Fémur proximal			
Semana	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S
Grupo PTH200 (n = 17, 23, 23)	0,00	3,78	6,16	5,85	0,00	1,44	1,88	4,17	0,00	1,76	2,28	3,69
Grupo P (n = 20, 24, 24)	0,00	-0,31	-1,01	-1,52	0,00	0,57	0,83	1,61	0,00	0,71	-0,18	-0,17
Alfacalcidol	Columna lumbar				Cuello del fémur				Fémur proximal			
Semana	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S
Grupo PTH200 (n = 41, 51, 51)	0,00	3,11	5,47	6,47	0,00	1,64	0,85	2,19	0,00	2,77	2,31	2,31
Grupo P (n = 37, 46, 45)	0,00	-0,65	-1,01	-0,69	0,00	-0,28	-0,16	-0,96	0,00	0,11	-0,89	-1,05
Hidrocloruro de raloxifeno	Columna lumbar				Cuello del fémur				Fémur proximal			
Semana	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S
Grupo PTH200 (n = 18, 21, 21)	0,00	1,77	4,96	4,59	0,00	0,21	1,03	-0,51	0,00	2,44	2,26	3,03
Grupo P (n = 22, 24, 24)	0,00	-0,33	-1,74	-1,89	0,00	-0,61	-0,61	0,58	0,00	0,04	0,45	0,62
Elcatonina	Columna lumbar				Cuello del fémur				Fémur proximal			
Semana	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S
Grupo PTH200 (n = 22, 28, 28)	0,00	3,95	3,59	5,36	0,00	1,62	0,72	3,15	0,00	3,86	3,44	4,41
Grupo P (n = 20, 26, 26)	0,00	-0,29	0,20	0,95	0,00	-1,35	0,95	0,29	0,00	-0,73	-0,95	0,10
	Porcentaje de cambio en la densidad ósea (%)											
Menatetretona	Columna lumbar				Cuello del fémur				Fémur proximal			
Semana	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S
Grupo PTH200 (n = 5, 5, 5)	0,00	2,70	3,04	4,32	0,00	0,72	-3,18	-0,78	0,00	0,60	-0,56	-1,40
Grupo P (n = 4, 6, 6)	0,00	-1,03	2,47	-1,53	0,00	-1,16	1,03	-4,70	0,00	-0,34	-2,43	-3,78
Lactato de calcio	Columna lumbar				Cuello del fémur				Fémur proximal			
Semana	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S
Grupo PTH200 (n = 7, 5, 5)	0,00	1,96	3,45	4,93	0,00	0,30	-4,35	-2,53	0,00	1,78	-1,68	-3,20
Grupo P (n = 6, 9, 9)	0,00	-0,88	-0,17	0,43	0,00	-2,19	0,83	-3,00	0,00	0,39	1,15	-1,58

ES 2 663 322 T3

Calcitriol	Columna lumbar				Cuello del fémur				Fémur proximal			
	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S	0 S	24 S	48 S	72 S
Grupo PTH200 (n = 5, 6, 6)	0,00	3,50	4,40	6,38	0,00	-0,60	-4,03	-3,53	0,00	-1,40	-1,05	-0,04
Grupo P (n = 11, 13, 13)	0,00	0,70	0,49	-0,72	0,00	-1,26	-1,25	-3,81	0,00	0,55	-0,01	-0,43

5 Los efectos de un antecedente de tomar otros agentes terapéuticos para la osteoporosis en la eficacia del fármaco de ensayo, también se evaluaron con detalle desde el punto de vista de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales para cada uno de los otros agentes terapéuticos para la osteoporosis. Los resultados se muestran en la siguiente tabla. Como se entiende a partir de la tabla, se observó una inhibición notable de las nuevas fracturas debido a la administración del fármaco de ensayo en pacientes con un antecedente de tomar otros agentes terapéuticos para la osteoporosis distintos del calcitriol.

[Tabla 23]

L-aspartato de calcio	Nuevas fracturas vertebrales: si o no			Total
	Suspendido	Si	No	
Grupo del fármaco de ensayo	9	1	28	38
Grupo de control	2	5	27	34
Alfacalcidol	Nuevas fracturas vertebrales: si o no			Total
	Suspendido	Si	No	
Grupo del fármaco de ensayo	16	1	62	79
Grupo de control	12	11	50	73
Hidrocloruro de raloxifeno	Nuevas fracturas vertebrales: si o no			Total
	Suspendido	Si	No	
Grupo del fármaco de ensayo	9	0	20	29
Grupo de control	8	5	24	37
Elcatonina	Nuevas fracturas vertebrales: si o no			Total
	Suspendido	Si	No	
Grupo del fármaco de ensayo	10	2	35	47
Grupo de control	9	5	34	48
Menatetretona	Nuevas fracturas vertebrales: si o no			Total
	Suspendido	Si	No	
Grupo del fármaco de ensayo	1	0	6	7
Grupo de control	3	3	4	10
Lactato de calcio	Nuevas fracturas vertebrales: si o no			Total
	Suspendido	Si	No	
Grupo del fármaco de ensayo	1	0	8	9
Grupo de control	1	2	7	10
Calcitriol	Nuevas fracturas vertebrales: si o no			Total
	Suspendido	Si	No	
Grupo del fármaco de ensayo	2	1	7	10
Grupo de control	1	2	13	16

(H) Eficacia y seguridad del fármaco de ensayo para pacientes con osteoporosis que tienen disfunción renal

Se estudió la eficacia y seguridad del fármaco de ensayo en un grupo de pacientes con osteoporosis que tenían función renal normal, un grupo de pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal leve y un grupo de pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal moderada.

5 (H-1) Distribución de los factores previos de cada grupo (detalles)

10 El grupo de pacientes con osteoporosis que tenían función renal normal se indicaron como “normal (≥ 80)”, el grupo de pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal leve como “disfunción leve (≥ 50 a < 80)”, y el grupo de pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal moderada como “disfunción moderada (< 50)”. El grupo del fármaco de ensayo se indicó como el “grupo PTH200” y el grupo de referencia como “grupo P”. El grupo de pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal leve y el grupo de pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal moderada a veces también se indican juntos como “anómalo (< 80)”. Cada paciente se clasificó en los grupos anteriores basándose en su aclaramiento de creatinina. Específicamente, el aclaramiento de creatinina de 80 ml/min o mayor se consideró como función renal normal, de 50 a menos de 80 ml/min como disfunción renal leve, y de 30 a menos de 50 ml/min como disfunción renal moderada.

15 (H-1) Distribución de los factores previos de cada grupo

La distribución de los factores previos de cada grupo era como sigue.

[Tabla 24]

Acr al inicio	Conjunto de análisis de seguridad	Grupo	Nº de casos	Valor medio	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor mediano	Valor máximo
Normal (≥ 80)	Edad	PTH200	49	70,2	3,8	65	70,0	78
		P	49	70,4	3,9	65	70,0	82
	Altura (cm)	PTH200	49	150,56	5,65	138,5	151,50	162,5
		P	49	151,11	4,46	140,0	151,20	162,5
	Peso (kg)	PTH200	49	57,81	5,42	47,5	57,30	70,5
		P	49	57,51	7,73	41,5	56,50	80,1
	IMC (kg/m^2)	PTH200	49	25,57	2,77	20,5	25,70	35,5
		P	49	25,22	3,57	17,7	24,80	37,2
	Time después de menopausia (años)	PTH200	49	19,7	4,8	11	19,0	30
		P	49	20,6	6,0	10	20,0	42
	Fracturas vertebrales prevalentes en la incorporación (nº)	PTH200	49	2,0	1,2	1	1,0	5
		P	49	1,7	0,8	1	1,0	4
	Fracturas vertebrales prevalentes antes de administración (nº)	PTH200	49	1,8	1,3	0	1,0	5
		P	49	1,3	0,9	0	1,0	4
	Densidad mineral ósea de la columna vertebral antes de administración (convertido respecto a YAM) (%)	PTH200	33	68,9	8,4	51	69,1	82
		P	38	70,6	9,0	50	70,4	91
	Densidad mineral ósea del cuello del fémur antes de administración (convertido respecto a YAM) (%)	PTH200	37	73,3	8,7	57	74,4	94
		P	37	72,6	9,3	48	73,3	92
	Densidad mineral ósea total del fémur proximal antes de administración (convertido respecto a YAM) (%)	PTH200	37	75,4	11,4	51	76,0	96
		P	36	79,5	9,0	57	80,6	97

ES 2 663 322 T3

Disfunción leve (≥ 50 - < 80)	Edad	PTH200	160	74,3	4,7	65	74,0	85	
		P	151	74,5	4,6	65	74,0	90	
	Altura (cm)	PTH200	160	147,57	5,14	136,2	147,35	166,0	
		P	151	147,41	5,15	134,5	147,0	160,4	
	Peso (kg)	PTH200	160	50,57	6,19	37,2	50,40	69,0	
		P	151	49,73	6,56	34,2	49,80	66,0	
	IMC (kg/m^2)	PTH200	160	23,26	2,85	15,9	23,20	31,3	
		P	151	22,89	2,82	15,3	22,80	30,1	
	Time después de menopausia (años)	PTH200	160	24,9	5,6	11	24,0	39	
		P	151	25,2	5,6	12	25,0	43	
	Disfunción moderada (< 50)	Fracturas vertebrales prevalentes en la incorporación (n°)	PTH200	160	1,9	1,1	1	1,5	5
			P	151	2,0	1,2	1	2,0	5
Fracturas vertebrales prevalentes antes de administración (n°)		PTH200	160	1,8	1,4	0	1,0	8	
		P	151	1,7	1,3	0	1,0	6	
Densidad mineral ósea de la columna vertebral antes de administración (convertido respecto a YAM) (%)		PTH200	91	68,4	9,4	51	67,7	99	
		P	84	67,2	11,4	42	67,9	98	
Densidad mineral ósea del cuello del fémur antes de administración (convertido respecto a YAM) (%)		PTH200	104	67,3	8,7	46	67,0	96	
		P	95	65,6	10,0	38	66,1	91	
Densidad mineral ósea del fémur proximal antes de administración (convertido respecto a YAM) (%)		PTH200	103	72,2	11,3	44	70,5	102	
		P	95	69,7	11,2	42	70,2	91	
Edad		PTH200	68	80,5	5,5	65	80,0	93	
		P	78	80,3	5,5	65	81,0	95	
Altura (cm)	PTH200	68	144,79	6,57	124,3	145,00	158,0		
	P	78	143,99	6,14	133,0	143,50	159,0		
Peso (kg)	PTH200	68	44,48	6,65	30,4	43,65	60,5		
	P	78	44,59	6,74	31,0	44,25	67,0		
IMC (kg/m^2)	PTH200	68	21,28	3,28	14,5	21,30	29,5		
	P	78	21,54	3,21	16,2	21,40	32,7		
Time después de menopausia (años)	PTH200	68	31,0	6,7	12	30,0	46		
	P	78	30,5	6,7	12	31,0	48		
Fracturas vertebrales prevalentes en la incorporación (n°)	PTH200	68	2,3	1,3	1	2,0	5		
	P	78	2,1	1,3	1	2,0	5		
Fracturas vertebrales prevalentes antes de administración (n°)	PTH200	68	2,3	1,5	0	2,0	6		
	P	78	1,8	1,3	0	1,5	5		
Densidad mineral ósea	PTH200	30	65,9	13,5	31	64,3	102		

	de la columna vertebral antes de administración (convertido respecto a YAM) (%)	P	39	71,1	11,6	51	72,8	102
	Densidad mineral ósea del cuello del fémur antes de administración (convertido respecto a YAM) (%)	PTH200	40	62,8	12,1	39	62,0	91
		P	46	63,5	10,4	42	63,1	88
	Densidad mineral ósea total del fémur proximal antes de administración (convertido respecto a YAM) (%)	PTH200	40	65,6	13,2	33	62,9	90
		P	46	67,9	12,7	43	66,8	93

(H-2) Eficacia del fármaco de ensayo en cada grupo (inhibición de fracturas óseas)

Se aclaró que el fármaco de ensayo tiene un efecto inhibitor en nuevas fracturas vertebrales en el grupo de pacientes con osteoporosis que tenían función renal normal y los grupos de pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal (leve y moderada).

5

[Tabla 25]

			Nº evaluados	Nº suspendidos	Nº con fracturas	Incidencia de nuevas facturas vertebrales (%)		
						Después de 24 S	Después de 48 S	Después de 72 S
Valor de aclaramiento de creatinina al inicio	Normal (≥80)	PTH200	46	9	0	0,0	0,0	0,0
		P	48	5	4	2,2	4,4	9,1
	Anómalo(<80)	PTH200	202	47	6	2,8	3,4	3,4
		P	223	25	31	6,2	12,2	15,3

(H-3) Eficacia del fármaco de ensayo en cada grupo (aumento de densidad ósea)

Se aclaró que el fármaco de ensayo tiene un efecto de aumento de la densidad vertebral lumbar en el grupo de pacientes con osteoporosis que tenían función renal normal, grupo de pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal leve y grupo de pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal moderada.

10

[Tabla 26]

Cambio en la densidad vertebral lumbar (%)		Grupo PTH200						Grupo P					
		Nº de casos	Media	DE	Mín	Mediana	Máx	Nº de casos	Media	DE	Mín	Mediana	Máx
Normal (≥280)	Después de 24 S	28	4,3	4,7	-5,0	5,1	13,7	36	1,2	3,2	-5,3	1,0	8,9
	Después de 48 S	25	5,4	3,7	-1,1	5,6	11,9	30	1,4	3,4	-4,7	0,8	6,7
	Después de 72 S	24	8,1	5,3	-1,0	8,0	20,2	29	1,9	4,8	-4,9	0,8	12,6
	Final	29	7,5	5,4	-1,0	5,6	20,2	36	1,4	4,6	-4,9	0,8	12,6
Distinción leve (≥50-<80)	Después de 24 S	66	3,9	3,8	-4,7	3,7	15,4	73	0,3	2,9	-6,6	0,6	6,8
	Después de 48 S	60	6,0	4,9	-7,0	5,7	18,0	72	0,1	3,5	-8,7	0,7	7,2

	Después de 72 S	56	6,3	5,3	-4,6	6,6	18,3	67	-0,4	4,3	-10,2	-0,9	9,3
	Final	74	5,8	5,0	-4,6	5,4	18,3	79	-0,2	4,1	-10,2	-0,5	9,3
Disfunción moderada (<50)	Después de 24 S	24	3,7	5,8	-8,5	3,5	15,4	33	0,4	3,5	-5,6	0,7	7,5
	Después de 48 S	22	4,9	4,4	-4,5	3,8	14,1	31	0,7	4,2	-8,8	0,7	9,2
	Después de 72 S	21	6,1	5,0	-1,3	6,3	21,5	30	0,2	4,4	-9,1	0,5	8,0
	Final	27	5,6	5,3	-2,4	4,9	21,5	36	0,0	4,1	-9,1	0,1	8,0

(H-4) Seguridad del fármaco de ensayo en cada grupo (calcio en el suero corregido)

5 No se pudieron encontrar diferencias significativas entre ningún grupo al que se administró el fármaco de ensayo y el grupo de referencia como resultado de administrar el fármaco de ensayo a un grupo de pacientes con osteoporosis que tenían función renal normal, un grupo de pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal leve y un grupo de pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal moderada. Más específicamente, se aclaró que el fármaco de ensayo tenía seguridad equivalente en términos de calcio en el suero en todos los grupos.

[Tabla 27]

Calcio en el suero corregido (mg/dl)		Grupo PTH200						Grupo P					
		Nº de casos	Media	DE	Mín	Mediana	Máx	Nº de casos	Media	DE	Mín	Mediana	Máx
Normal (≥ 280)	Al inicio	49	9,5	0,3	8,8	9,5	10,6	49	9,5	0,4	8,9	9,5	10,4
	Después de 4 S	45	9,5	0,4	8,8	9,5	10,6	48	9,6	0,3	8,9	9,6	10,5
	Después de 12 S	45	9,6	0,4	8,6	9,5	10,5	48	9,5	0,3	8,6	9,5	10,3
	Después de 24 S	43	9,5	0,4	8,9	9,5	10,7	48	9,5	0,4	8,9	9,5	10,9
	Después de 48 S	39	9,3	0,3	8,8	9,2	10,0	44	9,4	0,3	8,8	9,4	10,3
	Después de 72 S	37	9,4	0,3	8,9	9,3	10,1	43	9,3	0,3	8,6	9,3	10,2
	Final	49	9,4	0,3	8,9	9,4	10,4	48	9,3	0,3	8,6	9,3	10,2
Disfunción leve (≥ 50 -<80)	Al inicio	160	9,5	0,4	8,8	9,5	10,9	151	9,5	0,4	8,8	9,5	10,8
	Después de 4 S	155	9,5	0,4	8,6	9,5	11,6	151	9,6	0,4	8,8	9,6	11,7
	Después de 12 S	137	9,6	0,3	8,8	9,5	10,5	149	9,5	0,4	8,7	9,5	12,1
	Después de 24 S	121	9,5	0,4	8,7	9,5	10,7	143	9,5	0,3	8,7	9,4	11,6
	Después de 48 S	112	9,3	0,3	8,5	9,3	10,8	135	9,3	0,3	8,7	9,3	10,2
	Después de 72 S	107	9,3	0,3	8,5	9,3	10,7	128	9,3	0,3	8,7	9,3	10,2
	Final	157	9,4	0,3	8,5	9,4	10,7	151	9,4	0,3	8,5	9,3	10,9

Disfunción moderada (<50)	Al inicio	68	9,6	0,4	8,6	9,5	10,6	78	9,6	0,4	8,9	9,5	10,8
	Después de 4 S	66	9,5	0,3	9,0	9,5	10,8	78	9,6	0,4	8,5	9,6	10,7
	Después de 12 S	62	9,5	0,4	8,8	9,5	10,4	75	9,6	0,4	8,9	9,6	10,7
	Después de 24 S	59	9,5	0,4	8,8	9,5	10,5	71	9,6	0,4	8,8	9,5	10,5
	Después de 48 S	51	9,3	0,3	8,7	9,3	10,2	67	9,4	0,4	8,7	9,4	10,5
	Después de 72 S	45	9,4	0,3	8,8	9,4	10,2	63	9,4	0,4	8,7	9,3	10,3
	Final	67	9,4	0,4	8,7	9,4	10,4	78	9,4	0,4	8,5	9,3	10,4

(H-5) Seguridad del fármaco de ensayo en cada grupo (incidencia de acontecimientos adversos)

Se estudió la incidencia de acontecimientos adversos después de administrar el fármaco de ensayo a un grupo de pacientes con osteoporosis que tenían función renal normal, un grupo de pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal leve y un grupo de pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal moderada.

5

[Tabla 28]

Normal (≥80)	Acontecimientos adversos				Total	Intervalo de confianza al 95% de cada grupo (exacto)		Prueba exacta de Fischer p-valor (bilateral)	Estimación puntual de la diferencia	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia (asintota) (con corrección de continuidad)	
	Si		No			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
	Nº de casos	(%)	Nº de casos	(%)							
Grupo PTH200	46	93,9	3	6,1	49	83,1	98,7	1,0000	2,0	-10,2	14,3
Grupo P	45	91,8	4	8,2	49	80,4	97,7				

10 [Tabla 29]

Disfunción leve (≥50-<80))	Acontecimientos adversos				Total	Intervalo de confianza al 95% de cada grupo (exacto)		Prueba exacta de Fischer p-valor (bilateral)	Estimación puntual de la diferencia	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia (asintota) (con corrección de continuidad)	
	Si		No			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
	Nº de casos	(%)	Nº de casos	(%)							
Grupo PTH200	147	91,9	13	8,1	160	86,5	95,6	0,6689	-1,5	-7,9	4,9
Grupo P	141	93,4	10	6,6	151	88,2	96,8				

[Tabla 30]

Disfunción moderada (<50)	Acontecimientos adversos				Total	Intervalo de confianza al 95% de cada grupo (exacto)		Prueba exacta de Fischer p-valor (bilateral)	Estimación puntual de la diferencia	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia (asíntota) (con corrección de continuidad)	
	Si		No			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
	Nº de casos	(%)	Nº de casos	(%)							
Grupo PTH200	65	95,6	2	4,4	68	87,6	99,1	0,3385	4,6	-4,8	13,9
Grupo P	71	91,0	7	9,0	78	82,4	96,3				

(H-6) Seguridad del fármaco de ensayo en cada grupo (incidencia de los efectos secundarios)

- 5 La incidencia debida al fármaco de ensayo en cada grupo era aproximadamente el doble que la del grupo de referencia como resultado de administrar el fármaco de ensayo a un grupo de pacientes con osteoporosis que tenían función renal normal, un grupo de pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal leve y un grupo de pacientes con osteoporosis que tenían disfunción renal moderada. En otras palabras, se aclaró que la seguridad del fármaco de ensayo en relación con los efectos secundarios era equivalente en todos los grupos.

10 [Tabla 31]

Normal (≥80)	Acontecimientos adversos				Total	Intervalo de confianza al 95% de cada grupo (exacto)		Prueba exacta de Fischer p-valor (bilateral)	Estimación puntual de la diferencia	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia (asíntota) (con corrección de continuidad)	
	Si		No			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
	Nº de casos	(%)	Nº de casos	(%)							
Grupo PTH200	22	44,9	27	55,1	49	30,7	59,8	0,0318	22,4	2,2	42,7
Grupo P	11	22,4	38	77,6	49	11,8	36,6				

[Tabla 32]

Disfunción leve (≥50-<80))	Acontecimientos adversos				Total	Intervalo de confianza al 95% de cada grupo (exacto)		Prueba exacta de Fischer p-valor (bilateral)	Estimación puntual de la diferencia	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia (asíntota) (con corrección de continuidad)	
	Si		No			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
	Nº de casos	(%)	Nº de casos	(%)							
Grupo PTH200	72	45,0	88	55,0	160	37,1	22,7	<0,00001	29,1	18,8	39,4
Grupo P	24	15,9	127	84,1	151	10,5	53,1				

[Tabla 33]

Disfunción moderada (<50)	Acontecimientos adversos				Total	Intervalo de confianza al 95% de cada grupo (exacto)		Prueba exacta de Fischer p-valor (bilateral)	Estimación puntual de la diferencia	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia (asintota) (con corrección de continuidad)	
	Si		No			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
	Nº de casos	(%)	Nº de casos	(%)							
Grupo PTH200	25	36,8	43	63,2	68	25,4	49,3	0,0251	17,5	1,7	33,3
Grupo P	15	19,2	63	80,8	78	11,2	29,7				

(I) Efectos de la administración del fármaco de ensayo en cambios a lo largo del tiempo en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales

- 5 El grupo del fármaco de ensayo se indicó como el “grupo PTH200” y el grupo de referencia como el “grupo P”.

[Tabla 34]

FAS	Nº evaluados	Nº suspendidos	Nº con fracturas	Incidencia de nuevas fracturas vertebrales (%)			Diferencia entre el grupo PTH200 y el grupo P después de 72 S (%)			Prueba log-rank
				Después de 24 S	Después de 48 S	Después de 72 S	Diferencia	intervalo de confianza al 90%		
								Límite inferior	Límite superior	
PTH200	261	58	7	2,6	3,1	3,1	11,4	7,3	15,4	<0,0001
P	281	31	37	5,3	10,4	14,5				

[Tabla 35]

	Nuevas fracturas vertebrales							
	Grupo PTH200				Grupo P			
Tiempo después de administración	Nº evaluados	Nº con fracturas	Incidencia de fracturas (%)	Nº de fracturas	Nº evaluados	Nº con fracturas	Incidencia de fracturas (%)	Nº de fracturas
≤ 24 S	261	6	2,3	7	281	14	5,0	18
> 24 S - ≤ 48 S	219	2	0,9	2	257	13	5,1	13
> 48 S - ≤ 72 S	206	0	0	0	245	13	5,3	15

- 10 Como se muestra en las tablas anteriores, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales cada seis meses era básicamente constante en aproximadamente 5% en todas las secciones del grupo P. A diferencia de esto, la incidencia en cada sección disminuyó al alargarse el periodo de administración en el grupo de PTH200, y no ocurrieron nuevas fracturas vertebrales después de 48 semanas. La incidencia de nuevas fracturas vertebrales también era menor que la del grupo P en todas las secciones que consistían en 24 semanas, de 24 a 48 semanas y de 48 a 72 semanas, y la reducción de riesgo relativo (RRR) en comparación con el placebo aumentó al continuar la administración. Por lo tanto, la administración semanal de 200 unidades de este fármaco inhibió la aparición de nuevas fracturas vertebrales desde muy temprano, y el riesgo de fracturas había disminuido ya 53,9% frente al placebo después de 24 semanas. El efecto inhibitorio de este fármaco en las fracturas óseas también tendía a intensificarse al continuar la administración.
- 15
- 20 La incidencia de fracturas vertebrales (nuevas + empeoramiento) después de 72 semanas por la estimación de

- Kaplan-Meier en el FAS del estudio de fracturas era 3,5% en el grupo PTH200 y 16,3% en el grupo P. La incidencia con 200 unidades de este fármaco, era menor que en el grupo de placebo (prueba de log-rank, $p < 0,0001$). Doscintas unidades de este fármaco también disminuyeron el riesgo de fracturas vertebrales (nuevas + empeoramiento) en 78,6% en comparación con el placebo, después de 72 semanas. Cuando se comparó la incidencia de fracturas vertebrales (nuevas + empeoramiento) a los seis meses, la incidencia en el grupo PTH200 era menor que la del grupo P en todas las secciones que consistían en 24 semanas, de 24 a 48 semanas, y de 48 a 72 semanas.
- (J) Efectos de la administración del fármaco de ensayo en el calcio en la orina y el calcio en el suero de pacientes con osteoporosis
- 10 El grupo del fármaco de ensayo se indicó como el "grupo PTH200" y el grupo de referencia como el "grupo P". Se muestran los resultados de estudiar los cambios en el valor del calcio en la orina y el valor del calcio en el suero corregido cuando se administraba el fármaco de ensayo o la referencia a pacientes una vez por semana durante 72 semanas (figuras 4 y 5).
- 15 El porcentaje de cambio medio (y mediano) en el valor del calcio en la orina era 3,2% (-14,7%) en el grupo PTH200 y 23,6% (1,6%) en el grupo P después de 72 horas en comparación con el inicio. Se observó una tendencia a la disminución en el grupo PTH200 en comparación con el grupo P.
- 20 El valor de calcio en el suero corregido fluctuaba en un intervalo de promedio de 9,3 a 9,6 mg/dl en ambos grupos. El valor de calcio en el suero corregido del grupo PTH200 después de administración tenía un mínimo de 8,5 mg/dl (después de 48 y 72 semanas) y un máximo de 11,6 mg/dl (después de 4 semanas). En el grupo P, tenía un mínimo de 8,5 mg/dl (después de 4 semanas) y un máximo de 12,1 mg/dl (después de 12 semanas). No se encontraron fluctuaciones grandes en ninguno de los grupos.
- No se encontraron efectos adversos de elevación o disminución del calcio en el suero en este estudio.
- No se encontró manifestación de hipercalcemia o hipercalciuria en el grupo PTH200 en comparación con el grupo P en este estudio.
- 25 **Aplicabilidad industrial**
- 30 El método para tratar/prevenir la osteoporosis y para inhibir/prevenir las fracturas óseas descritas en la presente invención, es excelente en términos tanto de eficacia como de seguridad, y el método para inhibir las fracturas óseas descrito en la presente memoria es muy seguro. Ambos son técnicas médicas innovadoras que contribuyen significativamente al tratamiento de la osteoporosis y similares, y a la inhibición/prevención de fracturas óseas. El agente terapéutico/profiláctico para la osteoporosis y agente para la inhibición/prevención de fracturas óseas de la presente invención son, por consiguiente, extremadamente útiles en la industria farmacéutica para este fin.

REIVINDICACIONES

5 1. Un agente que contiene hormona paratiroidea (PTH) como el principio activo para uso en el tratamiento o prevención de osteoporosis en un paciente, en donde el agente que contiene PTH se va a administrar una vez por semana en una dosis unitaria de 200 unidades a lo largo de una duración superior a 48 semanas, y donde el paciente satisface todas de las siguientes condiciones (1) a (3):

(1) edad de 65 años o más;

(2) fracturas óseas prevalentes;

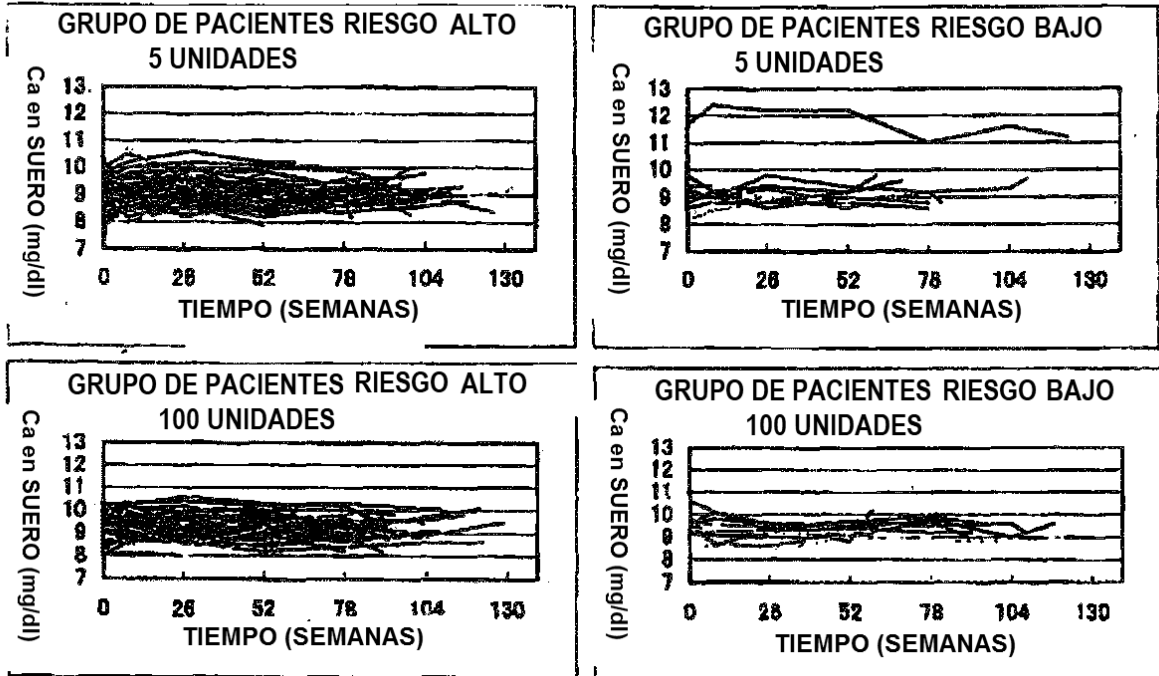
(3) densidad ósea menor que 80% de la media en adultos jóvenes y/o grado de atrofia de I o más alto.

2. El agente para uso según la reivindicación 1, en donde la PTH es la PTH (1-34) humana.

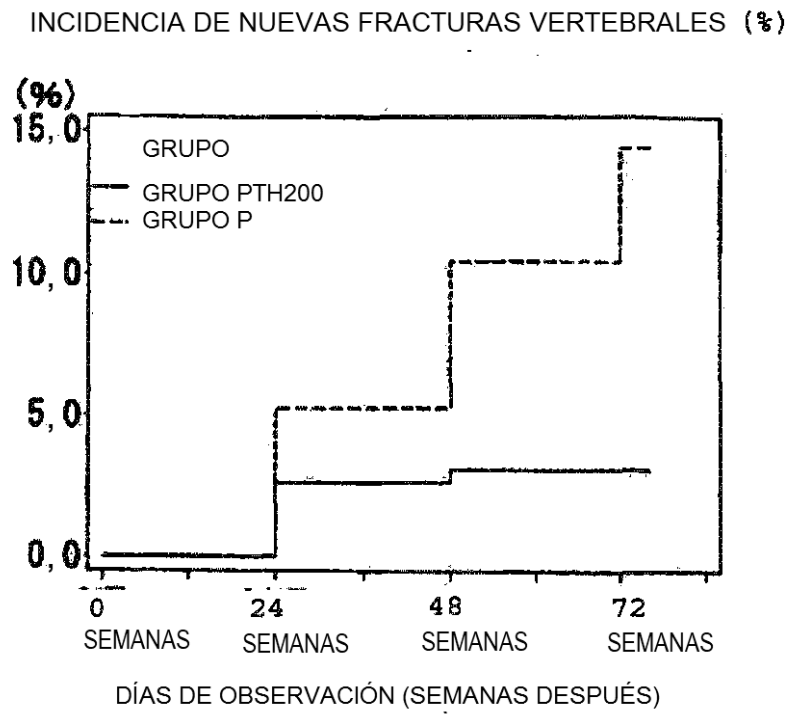
10

[Figura 1]

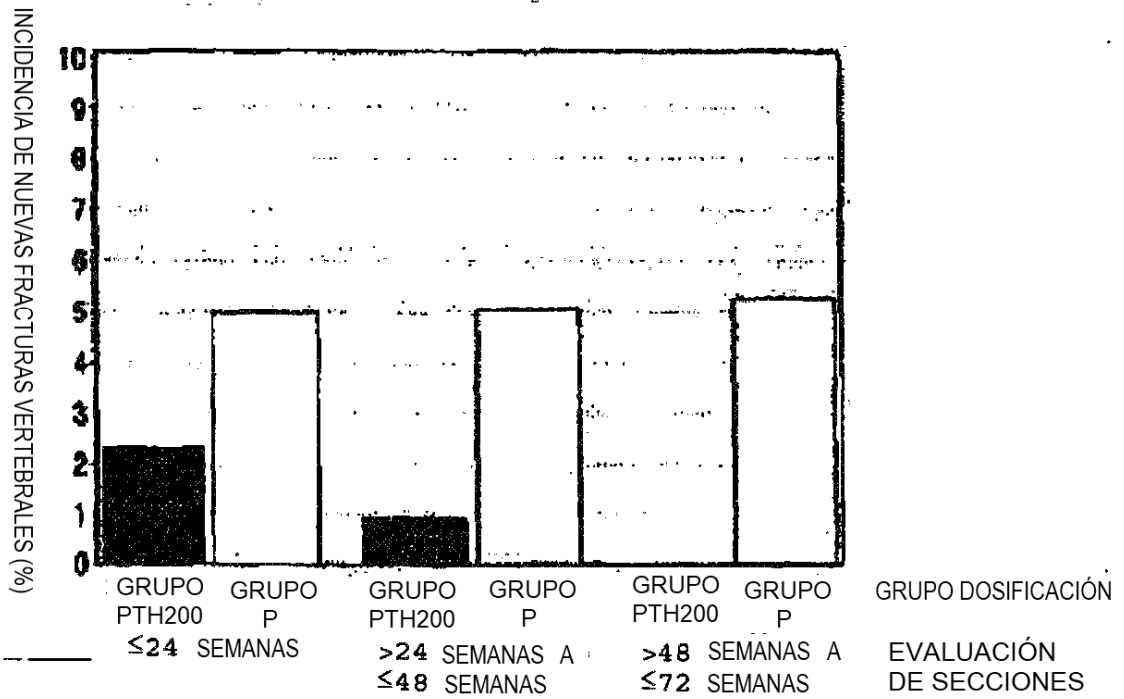
FIGURA 1. CAMBIOS EN LA CONCENTRACIÓN DE CALCIO EN EL SUERO POR RIESGO Y GRUPO



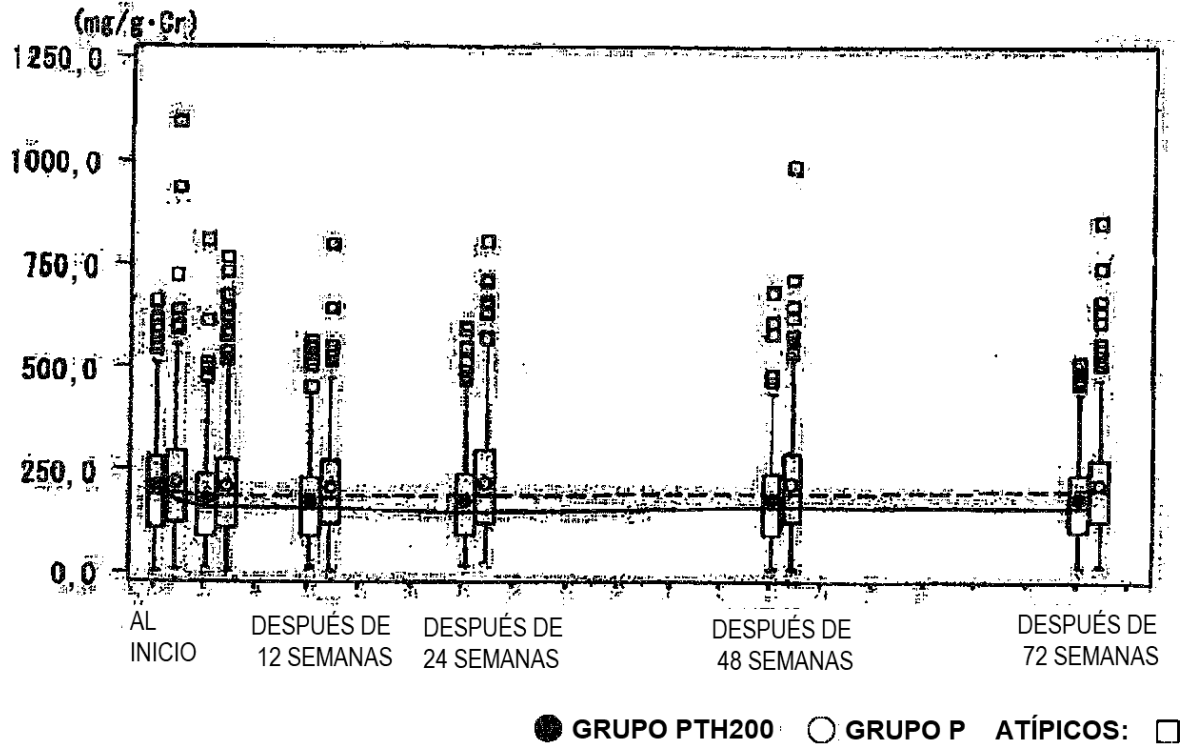
[Figura 2]



[Figura 3]



[Figura 4]



[Figura 5]

