

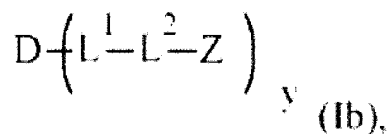
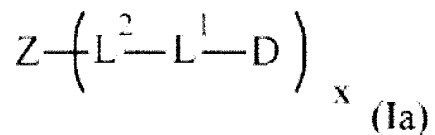
## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46343 B1**
- (43) Date de publication : **31.10.2023**
- (51) Cl. internationale :  
**A61K 38/29; A61K 47/34;  
A61K 9/00; A61K 9/16;  
A61P 17/14; A61P 7/04;  
A61P 19/08; A61P 19/10;  
A61P 29/00; A61P 5/18;  
A61P 7/00; A61P 19/02**

- 
- (21) N° Dépôt :  
**46343**
- (22) Date de Dépôt :  
**28.09.2017**
- (30) Données de Priorité :  
**29.09.2016 EP 16191451**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2017/074592 28.09.2017**
- (71) Demandeur(s) :  
**Ascendis Pharma Bone Diseases A/S, Tuborg Boulevard 12 2900 Hellerup (DK)**
- (72) Inventeur(s) :  
**SPROGØE, Kennett ; HOLTEN-ANDERSEN, Lars ; KARPf, David Brian**
- (74) Mandataire :  
**SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 17781425.8
- 
- (54) Titre : **SCHÉMA POSOLOGIQUE POUR COMPOSÉ PTH À LIBÉRATION CONTROLÉE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de parathormone (PTH) à libération contrôlée ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate ou solvate de celui-ci, destiné à être utilisé dans le traitement, le contrôle, le retard ou la prévention d'une condition qui peut être traitée, contrôlée, retardée ou empêchée avec la PTH, ladite composition pharmaceutique n'étant administrée pas plus fréquemment qu'une fois toutes les 24 heures avec un dosage du composé de PTH à libération contrôlée qui correspond à pas plus de 70 % de la dose équivalente molaire de PTH 1-84 administrée toutes les 24 heures requises pour maintenir le calcium sérique dans des niveaux normaux pendant ladite 24 heures chez l'homme.

## Revendications

1. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé PTH à libération contrôlée ou un sel, un hydrate ou un solvate pharmaceutiquement acceptable correspondant, pour une utilisation dans le traitement de l'hypoparathyroïdisme, ladite composition pharmaceutique étant administrée par injection sous-cutanée à une fréquence non supérieure à une fois toutes les 24 heures avec un dosage du composé PTH à libération contrôlée qui correspond à pas plus de 40 % de la dose équivalente molaire de PTH 1-84 de SEQ ID NO: 1 administrée de manière sous-cutanée toutes les 24 heures requise pour maintenir un taux de calcium sérique dans des taux normaux sur ladite période de 24 heures chez des humains, lesquels taux normaux de calcium sérique faisant référence à un taux de calcium ajusté à l'albumine sérique supérieur à 8,5 mg/dL et inférieur à 10,5 mg/dL, et le PTH à libération contrôlée étant un conjugué soluble dans l'eau de formule (Ia) ou (Ib)



-D étant un groupement PTH ;

-L<sup>1</sup>- étant un groupement lieu de promédicament réversible relié de manière réversible et de manière

covalente au groupement PTH -D par le biais d'un groupe fonctionnel de PTH ;

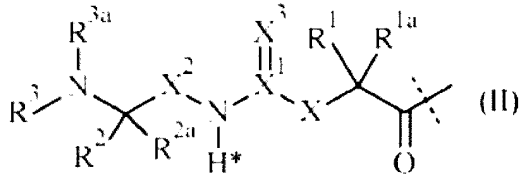
-L<sup>2</sup>- étant une simple liaison chimique ou un groupement espaceur ;

5 -Z étant un polymère à base de PEG ;

x étant un entier choisi dans le groupe constitué par 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 et 16 ;  
et

y étant un entier choisi dans le groupe constitué par 1, 2, 3, 4 et 5 ;

-L<sup>1</sup>- étant de formule (II)



la ligne en pointillés indiquant la fixation à un azote de -D ;

15 -X- étant choisi dans le groupe constitué par

-C(R<sup>4</sup>R<sup>4a</sup>)-; -N(R<sup>4</sup>)-; -O-; -C(R<sup>4</sup>R<sup>4a</sup>)-C(R<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>)-;  
-C(R<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>)-C(R<sup>4</sup>R<sup>4a</sup>)-; -C(R<sup>4</sup>R<sup>4a</sup>)-N(R<sup>6</sup>)-; -N(R<sup>6</sup>)-C(R<sup>4</sup>R<sup>4a</sup>)-;  
-C(R<sup>4</sup>R<sup>4a</sup>)-O-; -O-C(R<sup>4</sup>R<sup>4a</sup>)-; et -C(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)-.

X<sup>1</sup> étant choisi dans le groupe constitué par C ; et S(O) ;

20 -X<sup>2</sup>- étant choisi dans le groupe constitué par  
-C(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>)-, et -C(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>)-C(R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)-;

=X<sup>3</sup> étant choisi dans le groupe constitué par =O ; =S ;  
et =N-CN ;

-R<sup>1</sup>, -R<sup>1a</sup>, -R<sup>2</sup>, -R<sup>2a</sup>, -R<sup>4</sup>, -R<sup>4a</sup>, -R<sup>5</sup>, -R<sup>5a</sup>, -R<sup>6</sup>, -R<sup>8</sup>, -R<sup>8a</sup>, -R<sup>9</sup> et -R<sup>9a</sup>

25 étant indépendamment choisis dans le groupe constitué par  
-H ; et C<sub>1-6</sub> alkyle ;

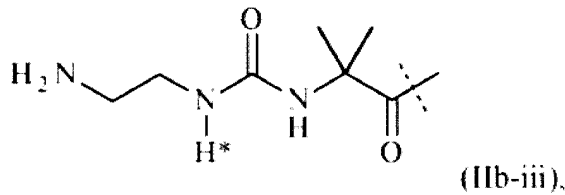
-R<sup>3</sup> et -R<sup>3a</sup> étant indépendamment choisis dans le groupe constitué par -H ; et C<sub>1-6</sub> alkyle, à condition que dans le cas où l'un parmi -R<sup>3</sup> et -R<sup>3a</sup> ou les deux sont différents de -H, ils soient reliés au N auquel ils sont  
30 fixés par le biais d'un atome de carbone hybridé sp<sup>3</sup> ;

- R<sup>7</sup> étant choisi dans le groupe constitué par -N(R<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>);  
 et -NR<sup>10</sup>-(C=O)-R<sup>11</sup> ;  
 -R<sup>7a</sup>, -R<sup>10</sup>, -R<sup>10a</sup> et -R<sup>11</sup> étant indépendamment les uns des autres  
 choisis dans le groupe constitué par -H ; et C<sub>1-6</sub> alkyle ;  
 5 éventuellement, l'une ou plusieurs parmi les paires  
 -R<sup>1a</sup>/-R<sup>4a</sup>, -R<sup>1a</sup>/-R<sup>5a</sup>, -R<sup>1a</sup>/-R<sup>7a</sup>, -R<sup>4a</sup>/-R<sup>5a</sup> et -R<sup>8a</sup>/-R<sup>9a</sup> formant une  
 liaison chimique ;  
 éventuellement, l'une ou plusieurs parmi les paires  
 -R<sup>1</sup>/-R<sup>1a</sup>, -R<sup>2</sup>/-R<sup>2a</sup>, -R<sup>4</sup>/-R<sup>4a</sup>, -R<sup>5</sup>/-R<sup>5a</sup>, -R<sup>8</sup>/-R<sup>8a</sup> et -R<sup>9</sup>/-R<sup>9a</sup> étant  
 10 jointes conjointement avec l'atome auquel elles sont  
 fixées pour former un C<sub>3-10</sub> cycloalkyle ; ou un  
 hétérocyclyle à 3 à 10 chaînons ;  
 éventuellement, l'une ou plusieurs parmi les paires  
 -R<sup>1</sup>/-R<sup>4</sup>, -R<sup>1</sup>/-R<sup>5</sup>, -R<sup>1</sup>/-R<sup>6</sup>, -R<sup>1</sup>/-R<sup>7a</sup>, -R<sup>4</sup>/-R<sup>5</sup>, -R<sup>4</sup>/-R<sup>6</sup>, -R<sup>8</sup>/-R<sup>9</sup> et -R<sup>3</sup>/-R<sup>3a</sup>  
 15 étant jointes conjointement avec les atomes auxquels  
 elles sont fixées pour former un cycle A ;  
 éventuellement, R<sup>3</sup>/R<sup>3a</sup> étant joints conjointement avec  
 l'atome d'azote auquel ils sont fixés pour former un  
 hétérocycle à 3 à 10 chaînons ;  
 20 A étant choisi dans le groupe constitué par phényle ;  
 naphtyle ; indényle ; indanyle ; tétralinyne ; C<sub>3-10</sub>  
 cycloalkyle ; hétérocyclyle à 3 à 10 chaînons ; et  
 hétérobicyclyle à 8 à 11 chaînons ; et  
 -L<sup>1</sup>- étant substitué par -L<sup>2</sup>-Z et -L<sup>1</sup>- étant  
 25 éventuellement substitué davantage, à condition que  
 l'hydrogène marqué avec l'astérisque dans la formule (II)  
 ne soit pas remplacé par -L<sup>2</sup>-Z ou un substituant ;  
 de laquelle l'au moins un groupement PTH est libéré avec  
 une demi-vie de libération dans un tampon aqueux doté  
 30 d'un pH de 7,4 et à 37 °C d'au moins 12 heures.

2. Composition pharmaceutique pour une utilisation  
 selon la revendication 1, la composition pharmaceutique  
 étant administrée une fois toutes les 24 heures.

3. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 1, la composition pharmaceutique étant administrée une fois toutes les 48 heures.
- 5 4. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 1, la composition pharmaceutique étant administrée une fois par semaine.
- 10 5. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, le dosage du composé PTH à libération contrôlée ne correspondant pas à plus de 30 % de la dose équivalente molaire de PTH 1-84.
- 15 6. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, la composition pharmaceutique étant administrée avec un stylo injecteur.
- 20 7. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, -D possédant la séquence parmi la SEQ ID NO: 47, la SEQ ID NO: 48, la SEQ ID NO: 49, la SEQ ID NO: 50, la SEQ ID NO: 51, la SEQ ID NO: 52, la SEQ ID NO: 53, la SEQ ID NO: 54, 25 la SEQ ID NO: 55, la SEQ ID NO: 107, la SEQ ID NO: 108, la SEQ ID NO: 109, la SEQ ID NO: 110, la SEQ ID NO: 111, la SEQ ID NO: 112, la SEQ ID NO: 113, la SEQ ID NO: 114 ou la SEQ ID NO: 115.
- 30 8. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, -D possédant la séquence de la SEQ ID NO: 51.
- 35 9. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, -L<sup>1</sup>- étant conjugué au groupe fonctionnel amine N-terminal de -D.

10. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, -L<sup>1</sup>- étant de formule (IIb-iii) :



5

la ligne en pointillés indiquant la fixation à un azote de -D qui est un groupement PTH en formant une liaison amide ; et

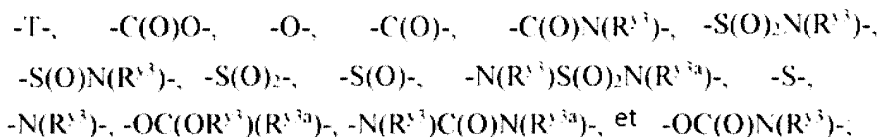
-L<sup>1</sup>- étant substitué par -L<sup>2</sup>-Z et -L<sup>1</sup>- étant éventuellement substitué davantage, à condition que l'hydrogène marqué avec l'astérisque dans la formule (IIb-iii) ne soit pas remplacé par -L<sup>2</sup>-Z ou un substituant.

15 11. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, -L<sup>2</sup>- étant choisi dans le groupe constitué par -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R<sup>1</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)-, -S(O)N(R<sup>1</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -N(R<sup>1</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1a</sup>)-, -S-, -N(R<sup>1</sup>)-, -OC(OR<sup>1</sup>)(R<sup>1a</sup>)-, -N(R<sup>1</sup>)C(O)N(R<sup>1a</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>1</sup>)-, C<sub>1-50</sub> alkyle, C<sub>2-50</sub> alcényle, C<sub>2-50</sub> alcynyle ; -T-, C<sub>1-50</sub> alkyle, C<sub>2-50</sub> alcényle, C<sub>2-50</sub> alcynyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs -R<sup>y2</sup>, qui sont identiques ou différents et C<sub>1-50</sub> alkyle, C<sub>2-50</sub> alcényle, C<sub>2-50</sub> alcynyle étant éventuellement interrompus par un ou plusieurs groupes choisis dans le

20

25

groupe constitué par



-R<sup>y1</sup> et -R<sup>y1a</sup> étant indépendamment l'un de l'autre choisis dans le groupe constitué par -H, -T, C<sub>1-50</sub> alkyle, C<sub>2-50</sub>

alcényle, C<sub>2-50</sub> alcynyle ; -T, C<sub>1-50</sub> alkyle, C<sub>2-50</sub> alcényle, C<sub>2-50</sub> alcynyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs -R<sup>v2</sup>, qui sont identiques ou différents et C<sub>1-50</sub> alkyle, C<sub>2-50</sub> alcényle, et C<sub>2-50</sub> alcynyle étant  
 5 éventuellement interrompus par un ou plusieurs groupes choisis dans le groupe constitué par -T-,  
 -(C(O)O)-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R<sup>1</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)-, -S(O)N(R<sup>1</sup>)-, -S(O)-, -S(O)-,  
 -N(R<sup>1</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1a</sup>)-, -S-, -N(R<sup>1</sup>)-, -OC(OR<sup>1</sup>)(R<sup>1a</sup>)-,  
 -N(R<sup>1</sup>)C(O)N(R<sup>1a</sup>)-, et -OC(O)N(R<sup>1</sup>)-;

chaque T étant indépendamment choisi dans le groupe constitué par phényle, naphtyle, indényle, indanyle,  
 10 tétralinyne, C<sub>3-10</sub> cycloalkyle, hétérocyclyle à 3 à 10 chaînons, hétérobicyclyle à 8 à 11 chaînons, carbopolycyclyle à 8 à 30 chaînons et hétéropolycyclyle à 8 à 30 chaînons ; chaque T étant indépendamment éventuellement substitué par un ou plusieurs -R<sup>v2</sup>, qui  
 15 sont identiques ou différents ;

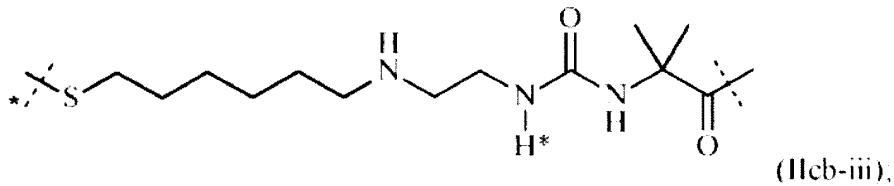
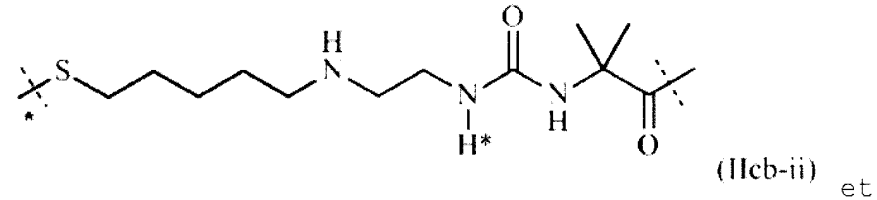
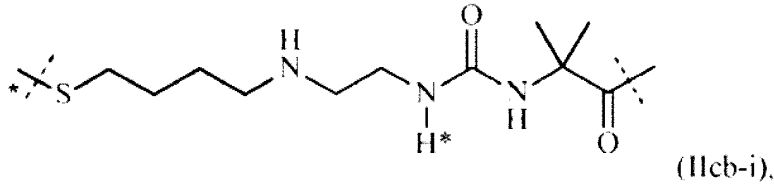
chaque -R<sup>v2</sup> étant indépendamment choisi dans le groupe constitué par halogène, -CN, oxo (=O),

-COOR<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>),  
 -S(O)N(R<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>), -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>), -SR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>),  
 -NO<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>5a</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)R<sup>5a</sup>,  
 -N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>5a</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)N(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>), -OC(O)N(R<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>), et C<sub>1-6</sub> alkyle;

C<sub>1-6</sub> alkyle étant éventuellement substitué par un ou  
 20 plusieurs halogènes, qui sont identiques ou différents ;  
 et

chaque -R<sup>1</sup>, -R<sup>1a</sup>, -R<sup>1</sup>, -R<sup>1a</sup>, -R<sup>5</sup>, -R<sup>5a</sup> et -R<sup>5b</sup> étant  
 indépendamment choisi dans le groupe constitué par -H,  
 et C<sub>1-6</sub> alkyle, C<sub>1-6</sub> alkyle étant éventuellement substitué  
 25 par un ou plusieurs halogènes, qui sont identiques ou  
 différents.

12. Composition pharmaceutique pour une utilisation  
 selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-  
 30 étant choisi dans le groupe constitué par



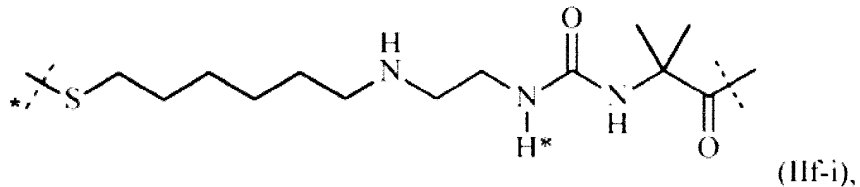
la ligne en pointillés non marquée indiquant la fixation  
5 à un azote de -D qui est un groupement PTH en formant une  
liaison amide ; et

la ligne en pointillés marquée avec l'astérisque  
indiquant la fixation à -Z.

10 13. Composition pharmaceutique pour une utilisation  
selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, -Z  
étant un polymère à base de PEG ramifié.

14. Composition pharmaceutique pour une utilisation  
15 selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, la  
composition pharmaceutique possédant un pH dans la plage  
de pH 3 à pH 8 inclus.

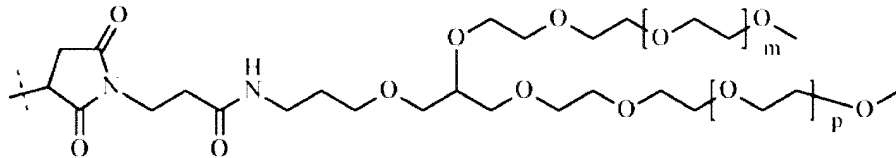
15. Composition pharmaceutique pour une utilisation  
20 selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, le  
promédicament de PTH étant de formule (IIIf-i) :





la ligne en pointillés non marquée indiquant la fixation à un azote de -D qui est un groupement PTH en formant une liaison amide ; et

la ligne en pointillés marquée avec l'astérisque  
5 indiquant la fixation à un groupement



m et p étant indépendamment un entier dans la plage de 400 à 500 inclus.