

**AGENTE TERAPÉUTICO PARA TRATAR EL SÍNDROME DE HUNTER Y
MÉTODO DE TRATAMIENTO**

Campo técnico

- 5 [001] La presente invención se refiere a una formulación para tratar el síndrome de Hunter, y a un método para tratar el síndrome de Hunter ésta.

Técnica anterior

- 10 [002] El síndrome de Hunter o mucopolisacaridosis tipo II es una de las enfermedades de almacenamiento lisosómico (LSD) en la que los mucopolisacáridos, como el glucosaminoglucano (GAG), no se descomponen para acumularse en los lisosomas debido a una deficiencia de
- 15 iduronato-2-sulfatasa (IDS). Los GAG se acumulan en todas las células del cuerpo y causan diversos síntomas, que incluyen rasgos faciales prominentes, cabeza grande y distensión abdominal debido a la hipertrofia del hígado o el bazo, y se acompañan de pérdida de audición,
- 20 enfermedades de las válvulas cardíacas, enfermedades respiratorias obstructivas y apnea del sueño. También puede implicar una limitación del movimiento articular, así como síntomas del sistema nervioso y retraso en el desarrollo causados por la invasión del sistema nervioso central. Se
- 25 sabe que el síndrome de Hunter ocurre en aproximadamente 1

de cada 162,000 personas, y se hereda como una forma recesiva ligada al cromosoma X, lo que causa grandes sufrimientos, no solo a los pacientes sino también a los miembros de su familia.

5

[003] Hasta el presente se han intentado diversos métodos para tratar el síndrome de Hunter, tales como el trasplante de médula ósea, la administración de suplementos enzimáticos, la terapia génica, y similares. El trasplante
10 de médula ósea tiene la desventaja de que aunque el síntoma mejora significativamente, es difícil encontrar un donante cuyo antígeno leucocitario humano (HLA) sea compatible con el del paciente, y que es alta la tasa de mortalidad antes y después de la cirugía del donante cuyo HLA no es
15 compatible con el del paciente [sic]. La terapia génica se refiere a un método en el que un gen de IDS normal se inyecta en el cuerpo utilizando un vector viral o no viral tal como un adenovirus o un retrovirus. Sin embargo, la terapia génica se mantiene en un nivel experimental y aún
20 no está disponible para uso médico.

[004] Actualmente, el método más ampliamente utilizado es la terapia de reemplazo de enzimas (ERT) en la que se administra una enzima IDS recombinante a un paciente.
25 Normalmente el paciente visita el hospital una vez a la

semana y el personal médico profesional la administra por vía intravenosa. Una sola administración tarda de 3 a 4 horas o más.

- 5 [005] Los pacientes con síndrome de Hunter tienen grandes limitaciones en la vida cotidiana, porque tienen dificultades para atrapar objetos o anomalías de la marcha debido a anomalías del sistema articular, o a menudo tienen trastornos del desarrollo, trastornos cognitivos y
- 10 problemas de conducta debidos a trastornos del sistema nervioso. Por tanto, la terapia de infusión intravenosa convencional, que implica visitas frecuentes al hospital y tiempos de tratamiento prolongados, puede reducir la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores. Más
- 15 importante aún, existe el problema de que el efecto terapéutico se reduce significativamente debido a la disminución del cumplimiento de las patentes [sic] con la medicación. Por las características del método de tratamiento convencional para suplementar la IDS mediante
- 20 una inyección intravenosa una vez por semana, la concentración de IDS en el cuerpo del paciente es la más alta inmediatamente después de la inyección intravenosa, pero disminuye gradualmente con el tiempo, aumentando la concentración de GAG de nuevo en el cuerpo. Un aumento en
- 25 la concentración de GAG ocasiona recrudecimiento de los

síntomas. Además, dada la alta gravedad e irreversibilidad de los síntomas del síndrome de Hunter en general, si el paciente pierde el período de tratamiento apropiado, la agravación resultante de los síntomas puede ser peligrosa y acortar en gran medida la esperanza de vida del paciente.

[006] Como se discutió anteriormente, la administración intravenosa de IDS en el método convencional para tratar el síndrome de Hunter tiene el problema de que el efecto terapéutico es muy restringido, y la esperanza de vida de los pacientes puede acortarse debido al menor cumplimiento de los pacientes con la medicación. Por lo tanto, existe una demanda apremiante de una nueva formulación y un método de tratamiento para resolver el problema mencionado anteriormente.

Problema técnico

[007] Un objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación para tratar el síndrome de Hunter, la cual es capaz de mejorar la conveniencia terapéutica del paciente.

[008] Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación para tratar el Síndrome de

Hunter, la cual puede originar un mejor cumplimiento del paciente con la medicación.

Solución al problema

- 5 [009] 1. Una formulación para tratar el síndrome de Hunter, que comprende una primera composición para una inyección intravenosa y una segunda composición para una inyección subcutánea.
- 10 [010] 2. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 1 anterior, en donde la primera composición se inyecta por vía intravenosa una vez cada dos meses hasta dos veces al mes, y la segunda composición se inyecta
- 15 por vía subcutánea 1 a 7 veces por semana.
- [011] 3. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 1 anterior, en donde la primera composición se inyecta por vía
- 20 intravenosa una vez al mes, y la segunda composición se inyecta por vía subcutánea una vez por semana.
- [012] 4. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 1 anterior, en donde la
- 25 primera composición se inyecta en la primera

semana del mes, y la segunda composición se inyecta 1 a 7 veces por semana desde la semana siguiente hasta la última semana.

5 [013] 5. La formulación para tratar el síndrome de Hunter
de acuerdo con el inciso 1 anterior, en donde la
primera composición se inyecta en la primera
semana de los dos meses, y la segunda composición
se inyecta 1 a 7 veces por semana desde la semana
10 siguiente hasta la última semana de los dos
meses.

 [014] 6. La formulación para tratar el síndrome de Hunter
de acuerdo con el inciso 1 anterior, en donde la
15 primera composición comprende iduronato-2-
sulfatasa que consiste en al menos una de las
secuencias de aminoácidos de las ID SEC No.: 1 y
2.

20 [015] 7. La formulación para tratar el síndrome de Hunter
de acuerdo con el inciso 1 anterior, en donde la
segunda composición comprende iduronato-2-
sulfatasa que consiste en al menos una de las
secuencias de aminoácidos de las ID SEC No.: 1 y
25 2.

[016] 8. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 1 anterior, en donde la primera composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.05 mg/kg a 20 mg/kg por semana.

[017] 9. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 1 anterior, en donde la primera composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.1 mg/kg a 5 mg/kg por semana.

[018] 10. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 1 anterior, en donde la segunda composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.1 mg/kg a 40 mg/kg por semana.

[019] 11. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 1 anterior, en donde la segunda composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.2 mg/kg a 10 mg/kg por semana.

[020] 12. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 1 anterior, en donde la segunda composición comprende al menos un

amortiguador seleccionado del grupo que consiste en fosfato de sodio y L-histidina.

5 [021] 13. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 1 anterior, en donde la segunda composición comprende al menos un estabilizador seleccionado del grupo que consiste en polisorbato 20 y arginina.

10 [022] 14. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 1 anterior, en donde la segunda composición comprende un potenciador de la absorción, que es hialuronidasa.

15 [023] 15. Un método para tratar el síndrome de Hunter, que comprende inyectar por vía intravenosa una primera composición e inyectar por vía subcutánea una segunda composición.

20 [024] 16. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 15 anterior, en el que la primera composición se inyecta por vía intravenosa una vez cada dos meses a dos veces al mes, y la segunda composición se inyecta por vía subcutánea 1 a 7 veces por semana.

[025] 17. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 15 anterior, en el que la primera composición se inyecta por vía intravenosa una vez al mes, y la segunda composición se inyecta por vía subcutánea una vez a la semana.

[026] 18. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 15 anterior, en el que la primera composición se inyecta en la primera semana del mes, y la segunda composición se inyecta de 1 a 7 veces por semana desde la semana siguiente hasta la última semana.

[027] 19. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 15 anterior, en el que la primera composición se inyecta en la primera semana de los dos meses, y la segunda composición se inyecta 1 a 7 veces por semana desde la semana siguiente hasta la última semana de los dos meses.

[028] 20. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 15 anterior, en el que la primera composición comprende iduronato-2-

sulfatasa que consiste en al menos una de las secuencias de aminoácidos de ID SEC NOS: 1 y 2.

5 [029] 21. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 15 anterior, en el que la segunda composición comprende iduronato-2-sulfatasa que consiste en al menos una de las secuencias de aminoácidos de ID SEC NOS: 1 y 2.

10 [030] 22. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 15 anterior, en el que la primera composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.05 mg/kg a 20 mg/kg por semana.

15 [031] 23. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 15 anterior, en el que la primera composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.1 mg/kg a 5 mg/kg por semana.

20 [032] 24. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 15 anterior, en el que la segunda composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.1 mg/kg a 40 mg/kg por semana.

25 [033] 25. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con el inciso 15 anterior, en el que la

segunda composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.2 mg/kg a 10 mg/kg por semana.

[034] 26. Una formulación para tratar el síndrome de Hunter, que comprende una composición terapéutica administrada por vía subcutánea a un paciente a una dosis de 0.001 mL/hora a 100 mL/hora.

Efectos ventajosos de la invención

[034] La formulación terapéutica y el método terapéutico de la presente invención muestran una eficacia del fármaco equivalente o superior en comparación con la administración IV una vez a la semana.

[035] La formulación terapéutica y el método terapéutico de la presente invención muestran una eficacia del fármaco equivalente o superior en comparación con la administración intravenosa convencional una vez a la semana, mientras que reduce el número de visitas de los pacientes con síndrome de Hunter al hospital a dos veces al mes o menos.

[036] La formulación terapéutica y el método terapéutico de la presente invención pueden reducir el número de inyecciones intravenosas a los pacientes que padecen el síndrome de Hunter.

[037] La formulación terapéutica y el método terapéutico de la presente invención pueden mejorar la conveniencia terapéutica para los pacientes que padecen el síndrome de
5 Hunter y que tienen dificultades para visitar el hospital.

[038] La formulación terapéutica y el método terapéutico de la presente invención mejoran el cumplimiento de los pacientes que padecen síndrome de Hunter respecto a la
10 medicación con el medicamento, mejorando de ese modo el efecto terapéutico.

[039] La formulación terapéutica y el método terapéutico de la presente invención son adecuados para inyectar
15 eficazmente iduronato-2-sulfatasa que consiste en una secuencia de aminoácidos predeterminada.

La presente invención puede proporcionar una formulación para tratar el síndrome de Hunter, la cual mejora su estabilidad *in vivo* porque comprende un
20 amortiguador tal como fosfato de sodio y L-histidina en la segunda composición.

[040] La presente invención puede proporcionar una formulación para tratar el síndrome de Hunter, la cual
25 mejora su estabilidad durante el almacenamiento y

manipulación porque comprender un estabilizador tal como polisorbato 20 y arginina en la segunda composición.

[041] La presente invención puede proporcionar una
5 formulación para tratar el síndrome de Hunter, la cual tiene una mejor tasa de absorción en el cuerpo porque comprende un potenciador de la absorción, tal como hialuronidasa, en la segunda composición.

10 **Breve descripción de los dibujos**

[042] La Fig. 1 muestra la concentración sérica de IDS con una sola administración IV o SC de la formulación para tratar el síndrome de Hunter en el Ejemplo de Prueba 1.

15 [043] La Fig. 2 muestra la concentración de GAG en la muestra de orina con una sola administración IV o SC de la formulación para tratar el síndrome de Hunter en el Ejemplo de Prueba 2.

20 [044] La Fig. 3 muestra la concentración de GAG en la muestra del bazo con una sola administración vía intravenosa o SC de la formulación para tratar el síndrome de Hunter en el Ejemplo de Prueba 2.

[045] La Fig. 4 muestra la concentración de GAG en la muestra de corazón con una sola administración IV o SC de la formulación para tratar el síndrome de Hunter en el Ejemplo de Prueba 2.

5

[046] La Fig. 5 muestra la concentración de GAG en la muestra de riñón con una sola IV o administración SC de la formulación para tratar el síndrome de Hunter en el Ejemplo de Prueba 2.

10

[047] La Fig. 6 muestra la concentración de GAG en la muestra de hígado con una sola administración IV o SC de la formulación para tratar el síndrome de Hunter en el Ejemplo de Prueba 2.

15

[048] La Fig. 7 muestra la concentración de GAG en la muestra de pulmón con una sola administración IV o SC de la formulación para tratar el síndrome de Hunter en el Ejemplo de Prueba 2.

20

[049] La Fig. 8 muestra la concentración de GAG en la muestra de cerebro con una sola administración IV o SC de la formulación para tratar el síndrome de Hunter en el Ejemplo de Prueba 2.

15

[050] La Fig. 9 muestra la concentración de GAG en la muestra de riñón, con administraciones IV y SC, repetidas y combinadas, de la formulación para tratar el síndrome de Hunter en el Ejemplo de Prueba 4.

5

[051] La Fig. 10 muestra la concentración de GAG en la muestra de hígado, con administraciones IV y SC, repetidas y combinadas, de la formulación para tratar el síndrome de Hunter en el Ejemplo de Prueba 4.

10

[052] La figura 11 muestra la concentración de GAG en la muestra de bazo con y SC repetidas y combinadas de la formulación para tratar el síndrome de Hunter en el Ejemplo de Prueba 4.

15

[053] La Fig. 12 muestra la concentración de GAG en la muestra de orina con administraciones IV y SC, repetidas y combinadas, de la formulación para tratar el síndrome de Hunter en el Ejemplo de Prueba 4.

20

Modo de llevar a cabo la invención

[054] La presente invención se refiere a una formulación para tratar el síndrome de Hunter, y más específicamente, a una formulación, para tratar el síndrome de Hunter, que

25 comprende una primera composición para una inyección

intravenosa y una segunda composición para una inyección subcutánea, y es capaz de mostrar eficacia del fármaco equivalente o mejor en comparación con la administración intravenosa convencional una vez a la semana, mientras que

5 reduce a dos veces al mes o menos el número de visitas al hospital, de los pacientes que sufren síndrome de Hunter; mejora el cumplimiento de los pacientes que padecen el síndrome de Hunter con el medicamento en comparación con la formulación y el método terapéuticos convencionales; y

10 mejora el bienestar y la comodidad de los pacientes que sufren del síndrome de Hunter. El método de las administraciones IV/SC combinadas, de acuerdo con la presente invención, reemplaza un cierto número de administraciones intravenosas en el método convencional de

15 administración intravenosa una vez a la semana, lo que requiere que los pacientes visiten el hospital cada semana, con administraciones SC que pueden realizar los propios pacientes [sic] en casa. El método de la presente invención requiere que los pacientes [sic] visiten el hospital con

20 menos frecuencia que el método convencional de administración intravenosa una vez a la semana, mientras que exhibe una eficacia del fármaco equivalente o mejor en comparación con la administración intravenosa convencional una vez a la semana. Por tanto, la presente invención

25 contradice decididamente la idea común tradicional de que

el efecto terapéutico de las administraciones SC no será superior al efecto terapéutico de las administraciones IV. En consecuencia, la presente invención se refiere a una formulación, y a un método, que mejoran eficazmente el
5 efecto terapéutico sobre el síndrome de Hunter en comparación con la terapia convencional.

[055] La presente invención se refiere a una formulación para tratar el síndrome de Hunter la cual comprende una
10 primera composición para una inyección intravenosa y una segunda composición para una inyección subcutánea; y un método para tratar el síndrome de Hunter, que comprende administraciones combinadas de inyección intravenosa de una primera composición e inyección subcutánea de una
15 segunda composición.

[056] A continuación, la presente invención se describirá en detalle.

20 [057] La formulación para tratar el síndrome de Hunter, de acuerdo con la presente invención, comprende una primera composición para una inyección intravenosa y una segunda composición para una inyección subcutánea.

[058] La primera composición es una composición para una inyección intravenosa. El término composición para inyección intravenosa se refiere a una composición estéril, que hace posible que un fármaco en fase líquida se inyecte directamente en la vena para que éste actúe. El término una composición para inyección cubre todas las composiciones que pueden usarse en la preparación de una inyección habitual, e incluye, mas no se limita a, inyecciones acuosas, inyecciones no acuosas, inyecciones en suspensión e inyecciones liofilizadas.

[059] La primera composición se inyecta por vía intravenosa una vez cada dos meses a dos veces al mes.

[060] El término administración una vez al mes significa que el intervalo entre la inyección intravenosa previa y la siguiente inyección intravenosa es de aproximadamente un mes. Por ejemplo, el intervalo entre las inyecciones intravenosas puede ser de 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días, 30 días, 31 días, 32 días o 33 días, dependiendo de las condiciones del paciente o las del tratamiento.

[061] La primera composición comprende un ingrediente activo que es eficaz en el tratamiento del síndrome de Hunter.

- 5 [062] En la primera composición puede usarse iduronato-2-sulfatasa (IDS o I2S) como ingrediente activo.

[063] IDS en la presente invención comprende, por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de ID SEC No.: 1 o 2. La proteína que consiste en la
10 secuencia de aminoácidos de ID SEC No.: 2 tiene la 59a. cisteína (Cys) de la proteína, que consiste en la secuencia de aminoácidos de la ID SEC No.: 1 sustituida por formilglicina (FGly).

15

[064] La IDS comprende proteínas en las que se han insertado, eliminado, sustituido o similares, algunos aminoácidos de la proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de ID SEC No.: 1 o 2, siempre que se mantenga
20 la actividad terapéutica para tratar el síndrome de Hunter.

[065] IDS puede ser una proteína obtenida de un animal, como un ser humano, o puede ser una proteína recombinante.

[066] IDS puede ser una mezcla de dos o más proteínas. Por ejemplo, IDS puede ser una mezcla de una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de ID SEC No.: 1 y una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de ID SEC No.:2. Además, IDS puede ser, por ejemplo, una mezcla de 35% (en moles) o menos de una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de ID SEC No.: 1 y 65% o más, 70% o más, 75% o más, u 80% (en moles en cada aparición) o más de una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de ID SEC No.: 2.

[067] Si la proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de la ID SEC No.: 2 está contenida en una cantidad de 65% (en moles) o más, se mejora el efecto terapéutico sobre el síndrome de Hunter.

[068] La proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de ID SEC No.:1 o 2 puede tener manosa-6-fosfato (M6P) en una cantidad de 2.0 a 4.0 moles, preferiblemente de 2.3 a 3.5 moles, más preferiblemente de 2.5 a 3.0 moles, por 1 mol de la proteína. Dado que la M6P contribuye a la absorción de IDS en las células y a la orientación de los lisosomas, es posible descomponer eficazmente el glicosaminoglicano acumulado en los lisosomas si el contenido de M6P es alto.

[069] La primera composición puede comprender diversos ingredientes inactivos requeridos para la composición de la inyección intravenosa diferentes del ingrediente activo
5 (es decir, ingrediente eficaz).

[070] Por ejemplo, la primera composición puede comprender además amortiguadores (tales como fosfato de sodio y L-histidina), carbohidratos (tales como glucosa, manosa,
10 sacarosa y dextrano), estabilizantes (tales como hidrogenosulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, Polisorbato 20 y arginina), antioxidantes, agentes bacteriostáticos, agentes quelantes (como EDTA y glutatión), adyuvantes (como hidróxido de aluminio),
15 suspensiones, espesantes y / o conservantes (como cloruro de benzalconio, metil o propil-parabeno y clorobutanol). Además, puede comprender además diversos agentes antibacterianos y agentes antifúngicos, tales como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y timerosal.

20

[071] La primera composición puede comprender un líquido adecuado para una inyección intravenosa. Este líquido puede ser, mas no se limita a, disolventes o medios de dispersión que comprenden agua, etanol, polioles (tales como glicerol,
25 propilenglicol y polietilenglicol líquido), 30 mezclas de

los mismos y / o aceites vegetales. Más preferiblemente, se puede usar una solución isotónica tal como solución salina, una solución de Hanks, una solución de Ringer, PBS (solución salina amortiguada con fosfato) que contenga
5 trietanolamina o agua esterilizada para inyección, etanol al 10 %, propilenglicol al 40% y dextrosa al 5%. Además, también se hace referencia a otros líquidos adecuados para administración intravenosa en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19a. Ed. Mack Publishing Company, Easton, PA,
10 1995.

[072] La segunda composición es una composición para inyección subcutánea. Una composición para inyección subcutánea se refiere a una composición estéril, que
15 permite que un fármaco en fase líquida se inyecte en los tejidos conectivos sueltos debajo de la dermis y se absorba a través de los vasos sanguíneos capilares para llevar a cabo su acción.

20 [073] La segunda composición se inyecta por vía subcutánea de una a siete veces por semana.

[074] La administración de una a siete veces por semana significa que la administración se realiza desde una vez
25 hasta siete veces por semana a intervalos regulares. Por

ejemplo, la administración dos veces por semana se puede llevar a cabo los lunes y jueves, los martes y viernes, los miércoles y sábados, los jueves y los domingos, los viernes y los lunes, los sábados y los martes, los domingos
5 y los miércoles. Además, por ejemplo, la administración tres veces a la semana se puede realizar los lunes, miércoles y viernes; los martes, jueves y sábados; los miércoles, viernes y domingos; los jueves, sábados y lunes; los viernes, domingos y martes; o el sábado, lunes y
10 miércoles.

[075] La segunda composición se puede preparar comprendiendo básicamente componentes iguales o similares a los de la primera composición (por ejemplo, el
15 ingrediente activo (es decir, ingrediente eficaz) y los ingredientes inactivos). Estos componentes pueden cambiarse para usarlos según sea necesario.

[076] La segunda composición puede comprender un líquido
20 adecuado para inyección subcutánea. Este líquido puede ser igual o similar al contenido en la primera composición, y puede cambiarse para usarlo según sea necesario.

[077] La segunda composición puede comprender fosfato de
25 sodio y L-histidina (20 mM, pH 6.0) como amortiguador. La

adición de un amortiguador puede contribuir a la estabilización del ingrediente farmacéutico activo (API) *in vivo*, incluso a un cambio de pH transitorio.

5 [078] La segunda composición puede comprender polisorbato 20 y arginina como estabilizador. La concentración de polisorbato 20 puede ser de aproximadamente 0.05 a 0.22 mg/mL.

10 [079] La arginina puede servir como estabilizador y solubilizante además de un amortiguador.

[080] La segunda composición puede comprender hialuronidasa como potenciador de la absorción, que puede
15 mejorar la velocidad de absorción del ingrediente activo en el cuerpo.

[081] La segunda composición puede comprender solución salina. La concentración de cloruro de sodio puede ser del
20 2% o menos, y la acidez (pH) puede ser de 3 a 8.

[082] El orden de inyección de la primera y la segunda composiciones puede ser tal que la primera composición se inyecte primero, seguido de la inyección de la segunda
25 composición; o que la segunda composición se inyecte

primero, seguido de la inyección de la primera composición. Por ejemplo, una inyección intravenosa se puede administrar en la semana 1, y las inyecciones subcutáneas se pueden administrar en las semanas 2 a 4; una inyección subcutánea se puede administrar en la semana 1, una inyección intravenosa se puede administrar en la semana 2, y las inyecciones subcutáneas se pueden administrar en las semanas 3 y 4; las inyecciones subcutáneas se pueden administrar en las semanas 1 y 2, se puede administrar una inyección intravenosa en la semana 3, y se puede administrar una inyección subcutánea en la semana 4; o pueden administrarse inyecciones subcutáneas en las semanas 1-3 y una inyección intravenosa se puede administrar en la semana 4.

15

[083] La primera composición puede administrarse a diferentes dosis eficaces (es decir, el peso del ingrediente activo administrado por 1 kilogramo de peso corporal a tratar en la unidad de mg/kg o mpk) dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Por lo general, se puede administrar con una dosis de efecto [sic] de 0.05 mg/kg a 20 mg/kg por semana (por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 5 mg/kg por semana, de 0.5 mg/kg a 2 mg/kg por semana, o desde 0.5 mg/kg a 1 mg/kg por semana). De acuerdo con un ejemplo más

específico, se puede administrar a una dosis eficaz de 0.5 mg/kg por semana.

[084] La segunda composición puede administrarse en
5 diversas dosis eficaces, dependiendo de la gravedad de la
enfermedad. Por lo general, se puede administrar con una
dosis de efecto de 0.1 mg/kg a 40 mg/kg por semana (por
ejemplo, de 0.2 mg/kg a 20 mg/kg por 20 semanas, de 0.5
mg/kg a 10 mg/kg por semana, o de 0.5 mg/kg a 5 mg/kg por
10 semana). De acuerdo con un ejemplo más específico, se puede
administrar a una dosis eficaz de 1 mg/kg a 5 mg/kg por
semana (por ejemplo, de 2.5 mg/kg a 5 mg/kg por semana).
Además, el volumen de dosis única de la segunda composición
puede ser de 2 mL/sitio o menos (por ejemplo, 1 mL/sitio o
15 menos), y la concentración de IDS puede ser de 1 a 300 mg
/ mL.

[085] La dosis semanal de la segunda composición puede ser
tal que la concentración de IDS en el suero del paciente
20 sea de 10 a 10,000 ng/mL al cabo de 24 horas después de la
administración; que la concentración sérica máxima
promedio (C_{max}) sea 1.5 pg/mL o más; y que el área bajo la
curva de concentración-tiempo (AUC) sea de 200 a 1,000 min
* µg/mL o más.

[086] La administración de la segunda composición puede ser tal que la IDS se administre a los tejidos seleccionados del grupo que consiste en músculo, piel, hígado, riñón, bazo, articulación, hueso, pulmón, vías
5 aérea, lengua, vías respiratorias superiores, ojo, oído, tejido conectivo y corazón; o que la concentración de IDS en los tejidos mencionados anteriormente pueda aumentarse. La administración de la segunda composición puede provocar que la actividad de la IDS en los tejidos aumente en al
10 menos 1 a 10 veces o más respecto al grupo de control; que el la actividad aumentada sea de 10 a 600 nmol/h/mg o más; y que la actividad aumentada sea del 10 al 95% o más respecto a la actividad normal de la IDS.

15 [087] La administración de la segunda composición puede ser tal que la concentración de GAG en el suero, plasma, orina y tejidos mencionados anteriormente se reduzca en 10 a 100% de la diferencia en la concentración de GAG entre el grupo testigo (es decir, el grupo testigo antes de la
20 administración o no tratado) y el grupo normal (es decir, los tejidos normales que no están afectados por el síndrome de Hunter); y que el tamaño del hígado o bazo pueda reducirse entre 10 y 100% de la diferencia de tamaño entre el grupo testigo (es decir, grupo testigo antes de la
25 administración o no tratado) y el grupo normal (es decir,

los tejidos normales que no se ven afectados por el síndrome de Hunter).

[088] La administración de la segunda composición puede ser tal que el resultado en una prueba de marcha de 6 minutos mejore de 10 a 250 metros o más en el grupo testigo (es decir, grupo testigo antes de la administración o no tratado) y de 10 a 1,000% o más sobre el grupo testigo (es decir, el grupo testigo antes de la administración o no tratado).

[089] A continuación la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos y los ejemplos de prueba. Sin embargo, estos ejemplos y ejemplos de prueba se exponen para ilustrar la presente invención en detalle, y el alcance de la presente invención no está limitado a éstos.

[090] En los siguientes ejemplos de prueba, las siglas IV o I.V. significan inyección intravenosa. SC o S.C. significan inyección subcutánea. PK se refiere a la farmacocinética. PD significa farmacodinamia. Además, WT significa tipo silvestre, y KO significa silenciamiento del gen de IDS.

Ejemplo de prueba 1: estudio farmacocinético sobre el tratamiento del síndrome de Hunter con una sola administración IV o SC

[091] Una composición IV y una composición SC se administraron a ratones para medir la concentración sérica de IDS, y se llevaron a cabo análisis farmacocinéticos tales como AUC y biodisponibilidad. En este caso se usaron ratones machos de 6 a 8 semanas de nacidos. El diseño del experimento se resume en la Tabla 1.

10

Tabla 1

[092] Diseño farmacocinético experimental con administración única

Grupo (edad inicio)	Subgrupo (3/intervalo)	Vía	Régimen dosificación (mg/kg)	Intervalos PK
WT macho	N=18	I.V	5	5 min, 30 min, 1 h, 3 h, 6 h, 8 h
(n=72) (6-8 semanas de nacidos)	N=18	S.C	5	1 h, 2 h, 8 h, 12 h, 16 h, 24 h
	N=18	S.C	10	1 h, 2 h, 8 h, 12 h, 16 hr, 24 h
	N=18	S.C	20	1 h, 2 h, 8 h, 12 hr, 16 hr, 24 hr

15

[093] Setenta y dos ratones normales se dividieron en cuatro grupos. A un grupo se administró una inyección

intravenosa de 5 mg/kg que corresponde a 10 veces la dosis clínica (0.5 mg/kg) de una inyección intravenosa (IV), y a los otros tres grupos se administró una inyección subcutánea de 5, 10, y 20 mg/kg, respectivamente. La concentración sérica de IDS se analizó mediante ELISA. Los resultados se muestran en la Fig. 1. Para el análisis de PK se utilizó Phoenix™ WinNonlin® (ver 6.4, Pharsight)/NCA (análisis no compartimental). Los resultados del análisis farmacocinético se resumen en la Tabla 2.

10

[Tabla 2]

[094] Resultados del análisis farmacocinético con administración única

Parámetros PK	Inyección intravenosa	Inyección subcutánea		
	5 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
C _{max} (µg/mL)	66.8 ± 1.57	1.41 ± 0.30	2.90 ± 0.687	8.48 ± 1.27
C _{max} /D (kg · µg/mL/mg)	-	0.281 ± 0.06	0.290 ± 0.0687	0.424 ± 0.0636
C ₀ (µg/mL)	82.4 ± 1.28	-	-	-
C _{última} (µg/mL)	0.176 ± 0.0187	0.116 ± 0.002	0.113 ± 0.0474	0.393 ± 0.0459
T _{máx} (h)	-	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
T _{1/2} (h, fase terminal)	1.80 ± 0.218	6.89 ± 0.952	5.25 ± 0.501	5.60 ± 0.567
AUC _{INF} (h · µg/mL)	48.2 ± 3.61	10.6 ± 0.958	19.2 ± 4.02	53.9 ± 0.444
AUC _{INF} /D (h · kg · µg/mL/mg)	-	2.12 ± 0.192	1.92 ± 0.402	2.69 ± 0.0222
AUC%_Extrap (%)	0.969 ± 0.279	11.0 ± 2.24	4.37 ± 1.39	5.94 ± 1.27

Descripción
PCT/KR2016/007203
Enero 11, 2018

31

C1 (mL/h/kg)	104.1 ±7.97	-	-	-
Vss (mL/kg)	83.3 ± 3.99	-	-	-
MRT _{INF} (h)	0.801 ±0.0235	10.0 ±1.16	7.29 ±0.362	7.52 ±0.765
BA (%)	-	22.0	19.9	27.9

[095] Como se muestra en la tabla anterior, la IDS alcanzó la concentración sérica máxima (C_{max}, µg/mL) a una velocidad rápida al cabo de 1 hora en el caso de la administración SC. La vida media (T_{1/2}, h) fue de 1.80 horas en la fase terminal en el caso de la administración intravenosa, mientras que la vida media aumentó de 5.25 a 6.89 horas en el caso de la administración SC. El tiempo medio de retención (MRT, h) fue de 0.801 h en el grupo administrado con una sola inyección IV y de 7.29 a 10.0 h en el grupo administrado con una sola inyección SC. La concentración (C₀, µg/mL) inmediatamente después de una administración intravenosa fue de 82.4 µg/mL, lo que confirmó que se recuperó la mayor parte de la dosis (5 mg/kg). Los valores de C_{máx} y AUC_{INF}, que muestran la exposición del cuerpo a fármacos en una sola administración SC, aumentaron de forma dependiente de la dosis. Sin embargo, el aumento fue ligeramente mayor en el grupo administrado con 20 mg/kg que en los grupos administrados con 5 y 10 mg/kg. El valor AUC%_Extrap fue del 0.969 al 11.0% en todos los grupos de tratamiento.

[096] Los valores de la biodisponibilidad (BA,%) fueron 22.0%, 19.9% y 27.9% en los grupos SC administrados con 5, 10 y 20 mg/kg (con referencia al AUC cuando se administraron 5 mg/kg y con una suposición de PK lineal),
5 respectivamente. En general, los valores de la BA fueron aproximadamente del 20% en comparación con el caso de una administración intravenosa. Por tanto, se espera que una administración SC a una dosis de aproximadamente 5 veces (2.5 mg/kg) de la dosis IV muestre un efecto terapéutico
10 similar al de una administración intravenosa.

Ejemplo de prueba 2: Estudio farmacodinámico sobre el tratamiento del síndrome de Hunter con una sola administración IV o SC

15

[097] De acuerdo con el análisis farmacocinético (es decir, el valor de BA de una inyección SC fue aproximadamente el 20% del valor de una inyección IV), la dosis eficaz de una inyección SC se estableció en 2.5 mg/kg. Después de una
20 sola inyección IV o SC se comparó el efecto de la misma sobre la reducción de la concentración de GAG durante 4 semanas. Se recogieron muestras de orina el último día de la semana 2 (es decir, el día 14) y el último día de la semana 4 (es decir, el día 28) contando desde el día de la
25 dosificación (día 0). También se recogieron muestras de

tejido (hígado, cerebro, corazón, riñón, bazo y pulmón) el último día de la semana 4 (es decir, el día 28) para la medición de las concentraciones de GAG. Se recolectaron muestras de orina una vez durante tres días antes de la administración del fármaco para hacer la comparación. El diseño del experimento farmacodinámico se resume en la Tabla 3.

[Tabla 3]

10 Diseño de experimento farmacodinámico con una sola administración

Grupo (edad inicio)	Artículo a ensayar	Subgrupo	Vía	Régimen de dosificación (mg/kg)
WT (n=6)	Vehículo	N=6	S.C	-
KO (n=30) (6-8- semanas de nacidos)	Vehículo	N=6	S.C	-
	Formulación para tratar el síndrome de Hunter	N=6	S.C	0.5
		N=6	S.C	2.5
		N=6	S.C	12.5
	Formulación para tratar el síndrome de	N=6	I.V	0.5

[098] Los resultados del análisis de la concentración de GAG de las muestras de orina, según el diseño del experimento que se muestra en la Tabla 3, se resumen en la Tabla 4 y la Fig. 2.

[Tabla 4]

Resultados del análisis de la concentración de GAG de las muestras de orina con una sola administración (Día 28)

Grupo		GAG ($\mu\text{g}/\mu\text{g}$ de creatinina)	Valor P	Resumen
WT (n=6)		0.577 $\pm$ 0.155	<0.001	***
KO (n=6)		1.29 $\pm$ 0.0958	–	–
SC	0.5 mg/kg (n=6)	1.07 $\pm$ 0.0975	<0.05	*
	2.5 mg/kg (n=6)	0.867 $\pm$ 0.101	<0.001	***
	12.5 mg/kg (n=6)	0.815 $\pm$ 0.113	<0.001	* * *
IV	0.5 mg/kg (n=6)	0.923 $\pm$ 0.136	<0.001	***

Los valores de la concentración de GAG se expresaron como Media $\pm$ SEM.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ frente a KO.

5 ANOVA de una vía y Prueba de Comparación Múltiple de Dunnett (GraphPad Prism)

[099] Los resultados del análisis de la concentración de GAG de las muestras de bazo, de acuerdo con el diseño del experimento que se muestra en la Tabla 3, se resumen en la Tabla 5 y la Fig. 3.

10

[Tabla 5]

Resultados del análisis de la concentración de GAG de las muestras de bazo con una sola administración (día 28)

Grupo		GAG ($\mu\text{g}/\text{mg}$ de proteína)	Valor P	Resumen
WT (n=6)		1.41 $\pm$ 0.121	<0.001	***
KO (n=6)		8.55 $\pm$ 0.619	–	–
SC	0.5 mg/kg (n=6)	5.88 $\pm$ 0.329	<0.001	***
	2.5 mg/kg (n=6)	5.89 $\pm$ 0.524	<0.001	***
IV	12.5 mg/kg (n=6)	4.03 $\pm$ 0.362	<0.001	***

Descripción
PCT/KR2016/007203
Enero 11, 2018

35

	0.5 mg/kg (n=6)	4.80 ±0.470	<0.001	***
--	-----------------	-------------	--------	-----

Los valores de la concentración de GAG se expresaron como Media ± SEM.

*: p <0.05, **: p <0.01, ***: p <0.001 frente a KO.

ANOVA de una vía y prueba de comparación múltiple de Dunnett (GraphPad Prism)

- 5 [100] Los resultados del análisis de la concentración de GAG de las muestras de corazón según el diseño del experimento que se muestra en la Tabla 3 se resumen en la Tabla 6 y la Fig. 4.

10 [Tabla 6]

Resultados del análisis de la concentración de GAG en las muestras de corazón con una sola administración (día 28)

Grupo		GAG (µg/mg de proteína)	Valor P	Resumen
WT (n=6)		0.390 ± 0.0594	<0.001	###
KO (n=6)		11.1 ±0.560	--	--
SC	0.5 mg/kg (n=6)	10.7 ±0.799	>0.05	--
	2.5 mg/kg (n=6)	6.75 ±0.405	>0.05	--
	12.5 mg/kg (n=6)	3.49 ±0.212	<0.01	##
IV	0.5 mg/kg (n=6)	5.96 ±0.0613	>0.05	-

Los valores de la concentración de GAG se expresaron como Media ± SEM.

#: p <0.05, ##: p <0.01, ###: p <0.001 frente a KO.

15 Prueba de Kruskal-Wallis y Prueba de Comparación Múltiple de Dunnett (GraphPad Prism)

[101] Los resultados del análisis de la concentración de GAG de las muestras de riñón, de acuerdo con el diseño del experimento mostrado en la Tabla 3, se resumen en la Tabla 7 y la Figura 5.

5

[Tabla 7]

Resultados del análisis de la concentración de GAG en las muestras de riñón con una sola administración (día 28)

Grupo		GAG ($\mu\text{g}/\text{mg}$ de proteína)	Valor P	Resumen
WT (n=6)		0.639 $\pm$ 0.0593	<0.01	##
KO (n=6)		25.0 $\pm$ 0.957	-	-
SC	0.5 mg/kg (n=6)	25.9 $\pm$ 0.645	>0.05	-
	2.5 mg/kg (n=6)	23.8 $\pm$ 0.821	>0.05	-
	12.5 mg/kg (n=6)	16.4 $\pm$ 0.740	>0.05	-
IV	0.5 mg/kg (n=6)	23.5 $\pm$ 1.34	>0.05	-

Los valores de la concentración de GAG se expresaron como Media $\pm$ SEM.

10 #: p < 0.05, ##: p < 0.01, ###: p < 0.001 frente a KO.

Prueba de Kruskal-Wallis y Prueba de Comparación Múltiple de Dunnett (GraphPad Prism)

15 [102] Los resultados del análisis de la concentración de GAG en las muestras de hígado de acuerdo con el diseño del experimento que se muestra en la Tabla 3 se resumen en la Tabla 8 y la Fig. 6.

[Tabla 8]

Resultados del análisis de la concentración de GAG en las muestras de hígado con una sola administración (día 28)

Grupo		GAG ($\mu\text{g}/\text{mg}$ de proteína)	Valor P	Resumen
WT (n=6)		0.676 $\pm$ 0.0143	<0.001	###
KO (n=6)		50.5 $\pm$ 1.19	-	-
SC	0.5 mg/kg (n=6)	23.7 $\pm$ 0.159	>0.05	-
	2.5 mg/kg (n=6)	18.6 $\pm$ 0.815	>0.05	-
	12.5 mg/kg (n=6)	10.3 $\pm$ 0.799	<0.01	##
IV	0.5 mg/kg (n=6)	16.0 $\pm$ 0.762	>0.05	-

Los valores de la concentración de GAG se expresaron como Media $\pm$ SEM.

#: p < 0.05, ##: p < 0.01, ###: p < 0.001 frente a KO.

5 Prueba de Kruskal-Wallis y Prueba de Comparación Múltiple de Dunnett (GraphPad Prism)

[103] Los resultados del análisis de la concentración de GAG en las muestras de pulmón, de acuerdo con el diseño del experimento que se muestra en la Tabla 3, se resumen en la Tabla 9 y la Fig. 7.

10

[Tabla 9]

Resultados del análisis de la concentración de GAG en las muestras de pulmón con una sola administración (día 28)

Grupo		GAG ($\mu\text{g}/\text{mg}$ de proteína)	Valor P	Resumen
WT (n=6)		0.992 $\pm$ 0.0951	<0.001	###
KO (n=6)		34.4 $\pm$ 2.43	-	-
SC	0.5 mg/kg (n=6)	31.3 $\pm$ 2.42	>0.05	-
	2.5 mg/kg (n=6)	28.8 $\pm$ 2.10	>0.05	-
	12.5 mg/kg (n=6)	19.2 $\pm$ 0.955	<0.05	#
IV	0.5 mg/kg (n=6)	29.1 $\pm$ 2.11	>0.05	-

Los valores de la concentración de GAG se expresaron como Media $\pm$ SEM.

#: $p < 0.05$, ##: $p < 0.01$, ###: $p < 0.001$ frente a KO.

Prueba de Kruskal-Wallis y Prueba de Comparación Múltiple de Dunnett (GraphPad Prism)

[104] Los resultados del análisis de la concentración de GAG en las muestras de cerebro, de acuerdo con el diseño del experimento que se muestra en la Tabla 3, se resumen en la Tabla 10 y la Fig. 8.

[Tabla 10]

10 Resultados del análisis de la concentración de GAG en las muestras de cerebro con una sola administración (día 28)

Grupo		GAG ($\mu\text{g}/\text{mg}$ de proteína)	Valor P	Resumen
WT (n=6)		0.558 ± 0.0369	<0.001	***
KO (n=6)		1.27 ± 0.0651	-	-
SC	0.5 mg/kg (n=6)	1.27 ± 0.0868	>0.05	-
	2.5 mg/kg (n=6)	1.19 ± 0.0602	>0.05	-
	12.5 mg/kg (n=6)	1.16 ± 0.0756	>0.05	-
IV	0.5 mg/kg (n=6)	1.12 ± 0.0798	>0.05	-

Los valores de la concentración de GAG se expresaron como Media $\pm$ SEM.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ frente a KO.

ANOVA de una vía y Prueba de Comparación Múltiple de Dunnett (GraphPad Prism)

15

[105] Tomando en consideración todos los resultados mostrados en las Tablas 4 a 10, se puede ver que la formulación para tratar el síndrome de Hunter de la presente invención generalmente muestra el efecto de

reducir los GAG de forma dependiente de la dosis cuando se administra mediante una sola inyección subcutánea (SC). Además, cuando se administran 2.5 mg/kg mediante una inyección subcutánea (SC), el efecto de la reducción de los GAG es similar al de la dosis clínica de 0.5 mg/kg de una inyección intravenosa (IV).

Ejemplo de prueba 3: Determinación de la velocidad de infusión SC de la formulación para tratar el síndrome de

10 **Hunter**

[106] Un vial comercializado para inyección intravenosa de IDS tiene un tamaño de 3.0 mL, contiene una solución que comprende 6.0 mg de una enzima IDS en una concentración de 2.0 mg / mL. Este medicamento es para utilizarlo una sola vez. La dosis recomendada para los pacientes es de 0.5 mg por kg del peso corporal, y se administra gradualmente a los pacientes por vía intravenosa cuando el paciente visita el hospital una vez cada 25 semanas. La cantidad correspondiente al peso corporal del paciente se diluye en 100 mL de cloruro sódico al 0.9% agua para inyección [sic], que se administra por vía intravenosa. La dosis total debe administrarse poco a poco durante 1 a 3 horas o más. El tiempo de infusión puede prolongarse por cualquier reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, el tiempo de infusión no será superior a las 8 horas. La velocidad de

infusión inicial debe ser de 8 mL/hora durante 15 minutos desde el comienzo de la infusión, y la velocidad de infusión se puede aumentar en 8 mL/hora a intervalos de 15 minutos para permitir que la dosis total se administre dentro del tiempo esperado si no se observa toxicidad. Sin embargo, los médicos y las enfermeras reciben instrucciones de que la velocidad de infusión no supere un máximo de 100 mL/hora.

10 [107] Para una inyección subcutánea generalmente se administra un volumen relativamente pequeño a la vez. Sin embargo, un medicamento puede administrarse en una infusión SC o SC continua si hay un límite de concentración del fármaco para reducir el volumen total del fármaco. En el

15 caso donde se cambie un fármaco desarrollado originalmente para inyección intravenosa para una inyección subcutánea como en la presente invención, se debe confirmar claramente si el fármaco es adecuado para infusión SC o SC continua. De acuerdo con la presente invención, se puede llevar a

20 cabo una administración subcutánea a un volumen de 2 mL/sitio o menos. Según un ejemplo más específico, la dosis puede ser de 1 mL/sitio o menos.

Ejemplo de prueba 4: Estudio farmacodinámico sobre el tratamiento del síndrome de Hunter con administraciones IV y SC repetidas y combinadas

[108] Se usó el ingrediente activo de Idursulfase beta, de acuerdo con una modalidad de la presente invención. La dosis eficaz para la vía IV fue de 0.5 mg/kg, y la dosis eficaz para la vía SC fue de 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 2.5 mg/kg ó 5 mg/kg. Los ratones fueron sometidos a administraciones IV repetidas, administraciones SC repetidas y administraciones IV y SC repetidas, de acuerdo con el diseño del experimento, como se muestra en la Tabla 11 a continuación. En el caso donde la dosis eficaz para la vía IV y SC es 0 mg/kg en la Tabla 11, significa un grupo testigo en el que solo se administró solución salina.

15

[Tabla 11]

Ratón	Sustancia	Esquema de dosificación semanal							
		Día 0	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 35	Día 42	Día 49
WT	Salina	IV (0)	SC (0)	SC (0)	SC (0)	IV (0)	SC (0)	SC (0)	SC (0)
IDS KO	Salina	IV (0)	SC (0)	SC (0)	SC (0)	IV (0)	SC (0)	SC (0)	SC (0)
Idursul fase beta	IV (0.5)	SC (0.5)	SC (0.5)	SC (0.5)	IV (0.5)	SC (0.5)	SC (0.5)	SC (0.5)	IV (0.5)
	IV (0.5)	SC (1)	SC (1)	SC (1)	IV (0.5)	SC (1)	SC (1)	SC (1)	IV (0.5)
	IV (0.5)	SC (2.5)	SC (2.5)	SC (2.5)	IV (0.5)	SC (2.5)	SC (2.5)	SC (2.5)	IV (0.5)
	IV (0.5)	SC (5)	SC (5)	SC (5)	IV (0.5)	sc (5)	SC (5)	SC (5)	IV (0.5)

	IV (0.5)	IV (0.5)	IV (0.5)	IV (0.5)	IV (0.5)	IV (0.5)	IV (0.5)	IV (0.5)	IV (0.5)
	SC (2.5)	SC (2.5)	SC (2.5)	SC (2.5)	SC (2.5)	SC (2.5)	SC (2.5)	SC (2.5)	SC (2.5)
Idursulfase	IV (0.5)	IV (0.5)	IV (0.5)	IV (0.5)	IV (0.5)	IV (0.5)	IV (0.5)	IV (0.5)	IV (0.5)

* Día 0 se refiere al primer día de la administración, y Día 7, Día 14, Día 21, Día 28, Día 35, Día 42 y Día 49 se refieren a los días 7, 14, 21, 28, 35, 42 y 49 a partir del primer día de administración, respectivamente.

5 * Las muestras de orina se recolectaron el Día -3, el Día 14, el Día 28 y el Día 56; y el día -3 se refiere a 3 días antes del primer día de administración.

* Las muestras de tejido se recogieron el día 56.

* IV o SC representa la vía de administración en el día de administración correspondiente (IV: inyección intravenosa, SC: inyección subcutánea).

10 * El número entre paréntesis después de IV o SC indica la dosis eficaz de la formulación para tratar el síndrome de Hunter por administración en unidades de mg/kg.

* Idursulfase beta es el ingrediente activo de acuerdo con una modalidad de la presente invención.

* Idursulfase se usó como un grupo testigo.

15

[109] De acuerdo con el diseño del experimento anterior, las administraciones IV repetidas, las administraciones SC repetidas y las administraciones IV y SC repetidas se llevaron a cabo un total de 8 veces en cada prueba a intervalos de una semana. Las muestras de orina se recogieron tres días antes del primer día de administración, el día 14, el día 28 y el día 56 a partir del primer día de administración, respectivamente. Las muestras de tejido se recogieron el día 56 (D 56). Después se comparó el efecto reductor del GAG.

20

25

[110] Los resultados del análisis de la concentración de GAG de las muestras de riñón, hígado y bazo de acuerdo con el diseño del experimento mostrado en la Tabla 11 se resumen en las tablas 12 a 14 y las Figs. 9 a 11.

5

[Tabla 12]

Resultados del análisis de la concentración de GAG en las muestras de riñón con administraciones combinadas (Día 56)					
Ratón	Sustancia	Concentración	GAG (µg/mg de proteína)	Valor P	Resumen
WT (n=4)	Salina	-	0.25±0.25	<0.001	***
IDS KO (n=4)	Salina	-	20.65±0.30	-	-
	Idursul fase beta	0.5 IV → 0.5 SC	13.66±1.40	<0.05	*
		0.5 IV → 1.0 SC	13.98±0.94	<0.05	*
		0.5 IV → 2.5 SC	10.86±1.22	<0.01	**
		0.5 IV → 5.0 SC	6.61±2.66	<0.001	*
		2.5 SC	14.83±0.90	>0.05	-
		0.5 IV	8.01±2.92	<0.001	***
	Idursul fase	0.5 IV	10.47±1.92	<0.001	***
Los valores de la concentración de GAG se expresaron como Media ± SEM. *: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001 frente a KO. ANOVA de una vía y prueba de comparación múltiple de Dunnett (GraphPad Prism)					

[111] Como se muestra en la Tabla 12 y la Fig. 9, cuando la formulación para tratar el síndrome de Hunter se administró en combinación con una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg y una dosis SC eficaz de 2.5 mg/kg (consulte "0.5 IV → 2.5 SC" en la Tabla 12 y la Fig. 9) y cuando la

10

formulación para tratar el síndrome de Hunter se administró en combinación con una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg y una dosis SC eficaz de 5.0 mg/kg (consulte "0.5 IV → 5.0 SC" en la Tabla 12 y la Fig. 9), las concentraciones de GAG en el riñón fueron equivalentes o menores que las obtenidas con las administraciones repetidas de la formulación a una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg (ver "0.5 IV" en la Tabla 12 y la Fig. 9).

10 [Tabla 13]

Resultados del análisis de la concentración de GAG en las muestras de hígado con administraciones combinadas (Día 56)					
Ratón	Sustancia	Concentración	GAG (µg/mg de proteína)	Valor P	Resumen
WT (n=4)	Salina	-	0.94±0.09	<0.001	***
IDS KO (n=4)	Salina	-	30.05±0.65	-	-
	Idursulfase beta	0.5 IV → 0.5 SC	1.60±0.43	<0.001	***
		0.5 IV → 1.0 SC	1.3±0.38	<0.001	***
		0.5 IV → 2.5 SC	1.58±0.42	<0.001	***
		0.5 IV → 5.0 SC	0.8±0.18	<0.001	***
		2.5 SC	2.75±0.66	<0.001	***
		0.5 IV	0.91±0.17	<0.001	***
	Idursulfase	0.5 IV	1.07±0.21	<0.001	***
Los valores de la concentración de GAG se expresaron como Media ± SEM. *: p <0.05, **: p <0.01, ***: p <0.001 frente a KO. ANOVA de una vía y prueba de comparación múltiple de Dunnett (GraphPad Prism)					

[112] Como se muestra en la Tabla 13 y la Fig. 10, cuando la formulación para tratar el síndrome de Hunter se

administró en combinación con una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg y una dosis eficaz SC de 0.5 mg/kg (ver "0.5 IV → 0.5 SC" en la Tabla 13 y la Fig. 10), cuando la formulación para tratar el síndrome de Hunter se administró en combinación con una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg y una dosis eficaz de SC de 1.0 mg/kg (ver "0.5 IV → 1.0 SC" en la Tabla 13 y la Fig. 10), cuando la formulación para tratar el síndrome de Hunter se administró en combinación con una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg y una dosis SC eficaz de 2.5 mg/kg (ver "0.5 IV → 2.5 SC" en la Tabla 13 y la Fig. 10), y cuando la formulación para tratar el síndrome de Hunter se administró en combinación con una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg y una dosis SC eficaz de 5.0 mg/kg (ver "0.5 IV → 5.0 SC" en la Tabla 13 y la Fig. 10), las concentraciones de GAG en el hígado fueron equivalentes o inferiores a las observadas con administraciones repetidas de la formulación a una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg (ver "0.5 IV" en la Tabla 13 y la Fig. 10).

[Tabla 14]

Resultados del análisis de la concentración de GAG en las muestras de bazo con administraciones combinadas (Día 56)					
Ratón	Sustancia	Concentración	GAG (µg/mg de proteína)	Valor P	Resumen
WT (n=4)	Salina	-	0.00±0.00	<0.001	***
IDS KO (n=4)	Salina	-	4.64±0.43	-	-
	Idursulfase	0.5 IV → 0.5 SC	1.20±0.44	<0.001	***
		0.5 IV → 1.0 SC	0.77±0.27	<0.001	***

46

	beta	0.5 IV → 2.5 SC	0.85±0.53	<0.001	***
		0.5 IV → 5.0 SC	0.45±0.27	<0.001	***
		2.5 SC	1.43±0.15	<0.001	***
		0.5 IV	0.68±0.31	<0.001	***
	Idursulfase	0.5 IV	0.65±0.23	<0.001	***

Los valores de la concentración de GAG se expresaron como Media ± SEM.

*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001 frente a KO.

ANOVA de una vía y prueba de comparación múltiple de Dunnett (GraphPad Prism)

[113] Como se muestra en la Tabla 14 y la Fig. 11, cuando la formulación para el tratamiento del síndrome de Hunter se administró en combinación con una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg y una dosis SC eficaz de 1.0 mg/kg (consulte "0.5 IV → 1.0 SC" en la Tabla 14 y la Fig. 11), cuando la formulación para el tratamiento del síndrome de Hunter se administró en combinación con una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg y una dosis SC eficaz de 2.5 mg/kg (consulte "0.5 IV → 2.5 SC" en la Tabla 14 y la Fig. 11), y cuando la formulación para el tratamiento del síndrome de Hunter se administró en combinación con una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg y una dosis eficaz SC de 5.0 mg/kg (véase "0.5 IV → 5.0 SC" en la Tabla 14 y Fig. 11), las concentraciones de GAG en el bazo fueron equivalentes, o menores que, las administraciones repetidas de la formulación a una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg (ver "0.5 IV" en la Tabla 14 y Fig. 11).

[114] De acuerdo con el diseño del experimento que se presenta en la Tabla 11, las muestras de orina se recogieron el Día 0, el Día 14, el Día 28 y el Día 56. Los resultados del análisis de la concentración de GAG se resumen en la Tabla 15 y la Fig. 12.

[Tabla 15]

Resultados del análisis de la concentración de GAG en las muestras de orina con administraciones combinadas (Día 56)					
Ratón	Sustancia	Concentración	GAG (µg/mg de proteína)	Valor P	Resumen
WT (n=4)	Salina	-	0.14±0.02	<0.01	**
IDS KO (n=4)	Salina	-	0.49±0.04	-	-
	Idursul fase beta	0.5 IV → 0.5 SC	0.27±0.06	>0.05	-
		0.5 IV → 1.0 SC	0.26±0.07	<0.05	*
		0.5 IV → 2.5 SC	0.3±0.06	>0.05	-
		0.5 IV → 5.0 SC	0.24±0.02	<0.05	*
		2.5 SC	0.39±0.09	>0.05	-
		0.5 IV	0.32±0.01	>0.05	-
	Idursul fase	0.5 IV	0.25±0.03	<0.05	*
Los valores de la concentración de GAG se expresaron como Media ± SEM. *: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001 frente a KO. ANOVA de una vía y prueba de comparación múltiple de Dunnett (GraphPad Prism)					

[115] Como se muestra en la Tabla 15 y la Fig. 12, cuando la formulación para tratar el síndrome de Hunter se administró en combinación con una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg y una dosis SC eficaz de 1.0 mg/kg (ver "0.5 IV → 1.0 SC" En la Tabla 15 y la Fig. 12), cuando la formulación

para tratar el síndrome de Hunter se administró en combinación con dosis IV eficaces de 0.5 mg/kg y una dosis SC eficaz de 2.5 mg/kg (ver "0.5 IV → 2.5 SC" en la Tabla 15 y Fig. 12), y cuando la formulación para tratar el

5 síndrome de Hunter se administró en combinación con una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg y una dosis SC eficaz de 5.0 mg/kg (ver " 0.5 IV → 5.0 SC" en la Tabla 15 y la Fig. 12), las concentraciones de GAG en todas las muestras de orina recogidas el Día 14, el Día 28 y el Día 56 fueron

10 equivalentes o menores que las observadas con administraciones repetidas de la formulación a una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg (ver "0.5 IV" en la Tabla 15 y la Fig. 12).

15 [116] Teniendo en cuenta todos los resultados de los experimentos realizados, de acuerdo con el diseño del experimento mostrado en la Tabla 11, se puede ver que el método de las administraciones IV / SC combinadas de acuerdo con la presente invención, particularmente las

20 administraciones combinadas de una dosis IV eficaz de 0.5 mg/kg y una dosis SC eficaz de 2.5 mg/kg a 5 mg/kg, tuvieron un efecto en el tratamiento del síndrome de Hunter equivalente o mejor que el observado con la administración intravenosa convencional (es decir, administraciones

25 intravenosas a intervalos de 7 días)).

[117] Por tanto, la formulación para las administraciones IV/SC combinadas y el método de las administraciones IV/SC combinadas de acuerdo con la presente invención reemplazan un cierto número de administraciones IV en el método tradicional de administración IV una vez a la semana, lo que requiere que los pacientes visiten el hospital cada semana y tarda de 3 a 4 horas o más por administración, con administraciones SC que pueden ser aplicadas por los propios patentes [sic] en casa. La formulación y el método de la presente invención requieren que los patentes [sic] visiten el hospital con menos frecuencia que el método tradicional de administración IV una vez a la semana, eliminando así las posibilidades de que los pacientes no visiten el hospital para recibir tratamiento, lo que mejora definitivamente el cumplimiento con el medicamento de los pacientes que sufren del síndrome de Hunter. Además, dado que la formulación y el método de la presente invención exhiben una eficacia del fármaco equivalente o mejor que la administración IV convencional una vez a la semana, es posible tratar el síndrome de Hunter más eficazmente en comparación con la terapia convencional.

Ejemplo de prueba 5: Ingrediente activo de la formulación para tratar el síndrome de Hunter

Descripción
PCT/KR2016/007203
Enero 11, 2018

50

[118] El ingrediente activo que puede emplearse en la formulación y el método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con una modalidad de la presente invención puede comprender, por ejemplo, la ID SEC NO: 1 y la ID SEC NO:

5 2.

Descripción
PCT/KR2016/007203
Enero 11, 2018

51

Texto libre del listado de secuencias

ID SEC NO.: 1

IDS Secuencia de aminoácidos

525 a.a.

SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLG CYG DKLVRS PNID QLASHSLLFQ
NAFAQQAVCA PSRVSFLTGR RPD TTRLYDF NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE
NGYVTMSVGK VFHPGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEKY ENTKT CRGPD
GELHANLLCP VDVLDVPEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS ASPFFLAVGY
HKPHIPFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV PDGLPPVAYN PWMDIRQRED
VQALNISVPY GPIPVD FQRK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDLQLAN
STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG RTASLPEAGE
KLFPYLD PFD SASQLMEPGR QSMDLVELVS LFPTLAGLAG LQVPPRC PVP
SFHVELCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW
NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV
5 DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMP

ID SEC NO.: 2

IDS Secuencia de aminoácidos

525 a.a.

Descripción
PCT/KR2016/007203
Enero 11, 2018

52

SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYD DKLVRSPNID QLASHSLLFQ
NAFAQQAVG*A PSRVSFLTGR RPDTRRLYDF NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE
NGYVTMSVGK VFHPGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD
GELHANLLCP VDVLDVPEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS ASPFFLAVGY
HKPHIPFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV PDGLPPVAYN PWMDIRQRED
VQALNISVPY GPIPVDFQRK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDLQLAN
STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG RTASLPEAGE
KLFPYLDPDFD SASQLMEPGR QSMDLVELVS LFPTLAGLAG LQVPPRCPPV
SFHVELCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW
NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV
DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMP

(G* en la posición 59 de la ID SEC NO.: 2 anterior se
5 refiere a formilglicina (FGly).)

REIVINDICACIONES

1. Una formulación para tratar el síndrome de Hunter, que comprende una primera composición para una inyección intravenosa y una segunda composición para una inyección subcutánea.
2. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la primera composición se inyecta por vía intravenosa una vez cada dos meses a dos veces al mes, y la segunda composición se inyecta por vía subcutánea de una a siete veces por semana.
3. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la primera composición se inyecta por vía intravenosa una vez al mes, y la segunda composición se inyecta por vía subcutánea una vez por semana.
4. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la primera composición se inyecta en la primera semana del mes, y la segunda composición se inyecta 1 a 7 veces por semana desde la semana siguiente hasta la última semana.

5. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la primera composición se inyecta en la primera semana de los dos meses, y la segunda composición se inyecta 1 a 7 veces por
5 semana desde la semana siguiente hasta la última semana de los dos meses.

6. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la primera
10 composición comprende iduronato-2-sulfatasa que consiste en al menos una de las secuencias de aminoácidos de las ID SEC No.: 1 y 2.

7. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la segunda
15 composición comprende iduronato-2-sulfatasa que consiste en al menos una de las secuencias de aminoácidos de las ID SEC No.: 1 y 2.

20 8. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la primera composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.05 mg/kg a 20 mg/kg por semana.

9. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la primera composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.1 mg/kg a 5 mg/kg por semana.

5

10. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la segunda composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.1 mg/kg a 40 mg/kg por semana.

10

11. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la segunda composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.2 mg/kg a 10 mg/kg por semana.

15

12. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la segunda composición comprende al menos una solución amortiguadora seleccionada del grupo que consiste en fosfato de sodio y L-histidina.

20

13. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la segunda composición comprende al menos un estabilizante

seleccionado del grupo que consiste en Polisorbato 20 y arginina.

14. La formulación para tratar el síndrome de Hunter de
5 acuerdo con la reivindicación 1, en la que la segunda
composición comprende un potenciador de la absorción, que
es hialuronidasa.

15. Un método para tratar el síndrome de Hunter, que
10 comprende inyectar por vía intravenosa una primera
composición e inyectar por vía subcutánea una segunda
composición.

16. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo
15 con la reivindicación 15, en el que la primera composición
se inyecta por vía intravenosa una vez cada dos meses a
dos veces al mes, y la segunda composición se inyecta por
vía subcutánea 1 a 7 veces por semana.

20 17. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo
con la reivindicación 15, en el que la primera composición
se inyecta por vía intravenosa una vez al mes, y la segunda
composición se inyecta por vía subcutánea una vez por
semana.

18. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la primera composición se inyecta en la primera semana del mes, y la segunda composición se inyecta 1 a 7 veces por semana desde la
5 semana siguiente hasta la última semana.

19. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 15, donde la primera composición se inyecta en la primera semana de los dos meses, y la segunda
10 composición se inyecta 1 a 7 veces por semana desde la semana siguiente hasta la última semana de los dos meses.

20. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la primera composición
15 comprende iduronato-2-sulfatasa que consiste en al menos una de las secuencias de aminoácidos de las ID SEC No.: 1 y 2.

21. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo
20 con la reivindicación 15, en el que la segunda composición comprende iduronato-2-sulfatasa que consiste en al menos una de las secuencias de aminoácidos de las ID SEC No.: 1 y 2.

22. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la primera composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.05 mg/kg a 20 mg/kg por semana.

5

23. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la primera composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.1 mg/kg a 5 mg/kg por semana.

10

24. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la segunda composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.1 mg/kg a 40 mg/kg por semana.

15

25. El método para tratar el síndrome de Hunter de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la segunda composición se inyecta a una dosis eficaz de 0.2 mg/kg a 10 mg/kg por semana.

20

26. Una formulación para tratar el síndrome de Hunter, que comprende una composición terapéutica administrada por vía subcutánea a un paciente a una dosis de 0.001 mL/hora a 100 mL/hora.

25

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un agente
5 terapéutico del síndrome de Hunter y, más específicamente,
a un agente terapéutico del síndrome de Hunter que puede
reducir el número de visitas al hospital de pacientes con
síndrome de Hunter a dos veces al mes o menos, al contener
una primera composición para inyectarse por vía intravenosa
10 y una segunda composición para inyectarse por vía
subcutánea, que presenta un efecto medicinal equivalente o
mayor al de una inyección por vía intravenosa convencional
una vez a la semana, los pacientes aumentan el cumplimiento
de la toma de medicamentos en comparación con los agentes
15 terapéuticos y los métodos de tratamiento convencionales,
y permite un mayor bienestar y conveniencia para el
paciente. De acuerdo con la presente invención, el método
de co-inyección por vía IV/SC muestra un efecto terapéutico
equivalente o superior comparado con el de una inyección
20 por vía IV convencional una vez a la semana, mientras que
permite a un paciente visitar el hospital con una
frecuencia menor que una vez a la semana, como en visitas
convencionales, reemplazando el método convencional de
inyección por vía IV una vez a la semana, que requiere que
25 el paciente visite el hospital una vez a la semana, por

inyecciones por vía SC mediante las cuales un cuidador del paciente puede realizar directamente en casa una cantidad predeterminada de inyecciones por vía intravenosa. Esto va en contra de un concepto convencional de que el efecto terapéutico logrado por una inyección por vía SC no sería superior al efecto terapéutico logrado por una inyección por vía IV. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un agente terapéutico y a un método de tratamiento del cual mejora espectacularmente un efecto del tratamiento del síndrome de Hunter con respecto al de una tecnología convencional.