



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 648**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08743617 .6**

96 Fecha de presentación : **29.02.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2131810**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **Administración oral de una calcitonina.**

30 Prioridad: **02.03.2007 US 892594 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.10.2011

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Joshi, Yatindra**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 365 648 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).

DESCRIPCION

Administración oral de una calcitonina

5 La invención está dirigida a un método de administración de composiciones farmacéuticas que comprenden fármacos peptídicos, tal como una calcitonina, en combinación con uno o más agentes de administración oral, junto con una cantidad de un líquido, y a un método de tratamiento de trastornos sensibles a la acción de fármacos peptídicos, tal como una calcitonina, empleando dicho método de administración, con el fin de acentuar la biodisponibilidad oral de una calcitonina. Los métodos de la invención incrementan la absorción oral y la biodisponibilidad sistémica de fármacos peptídicos, tal como una calcitonina.

Antecedentes de la invención

10 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas eficaces por vía oral de fármacos peptídicos, a la administración de las mismas y al tratamiento de trastornos sensibles a la acción de fármacos peptídicos en humanos, en particular calcitonina.

15 Históricamente, la administración de fármacos peptídicos se ha efectuado a través de inyecciones, debido a que la biodisponibilidad de los fármacos peptídicos es demasiado baja para que estos fármacos puedan ser administrados por vía oral.

Resumen de la invención

20 De manera sorprendente, se ha comprobado ahora que la administración oral de una formulación de calcitonina que comprende una calcitonina y un agente de administración oral, por ejemplo, de forma secuencial, por separado o simultáneamente, con un líquido, por ejemplo una cantidad predeterminada de un líquido, incrementa en gran medida la absorción oral y la biodisponibilidad sistémica de dicha calcitonina.

25 Igualmente, se ha comprobado de manera sorprendente que la administración oral de una formulación de calcitonina y de un agente de administración oral por ejemplo, de forma secuencial, por separado o simultáneamente, con un líquido, por ejemplo una cantidad predeterminada de un líquido, incrementa en gran medida la absorción oral y la biodisponibilidad sistémica de dicha calcitonina cuando dicha formulación se administra y/o ingiere en ausencia de alimento.

Descripción detallada de la invención

30 La presente invención está dirigida a un método particular de administración de composiciones farmacéuticas que comprenden calcitonina en combinación con uno o más agentes de administración oral seleccionados del grupo consistente en ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico (SNAD) o ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC), y las sales disódicas e hidratos y solvatos de los mismos, junto con 25 a 100 ml aproximadamente de un líquido acuoso, y a un método de tratamiento de trastornos sensibles a la acción de calcitonina empleando dicho método de administración. Además, el método se refiere a la temporización de la administración de la composición.

35 La administración oral se lleva a cabo en dicha cantidad de un líquido acuoso, por ejemplo una pequeña cantidad, independientemente de la toma de alimento.

La administración oral de acuerdo con la presente invención se efectúa en ausencia de alimento, dentro de un intervalo de 10 minutos a 120 minutos antes del consumo de alimento, con el fin de acentuar la biodisponibilidad oral de una calcitonina.

Los métodos de la invención incrementan la absorción oral y biodisponibilidad sistémica de una calcitonina.

40 En particular, la absorción oral y la biodisponibilidad sistémica de calcitonina se incrementan, por ejemplo se incrementan en gran medida, cuando se administra con un líquido, por ejemplo una pequeña cantidad de líquido, en comparación con la administración sin un líquido.

45 En particular, la absorción oral y la biodisponibilidad sistémica de calcitonina se incrementan, por ejemplo se incrementan en gran medida, cuando se administración con un líquido antes de una comida, en comparación con la administración sin un líquido antes de una comida.

En particular, la absorción oral y la biodisponibilidad sistémica de calcitonina se incrementan, por ejemplo se incrementan en gran medida, cuando se administra con una pequeña cantidad de líquido antes de una comida, en

comparación con la administración sin una cantidad más grande de líquido antes de una comida.

Especialmente, la presente invención está dirigida al tratamiento de trastornos sensibles a la acción de calcitonina, que comprende la administración oral a un anfitrión humano de una composición farmacéutica que comprende calcitonina y un agente de administración oral seleccionado del grupo consistente en ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico (SNAD) o ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC), y las sales disódicas e hidratos y solvatos de los mismos, junto con 25 ml a 100 ml aproximadamente de un líquido acuoso dentro de un intervalo de 10 minutos a 120 minutos antes de una comida. Los trastornos sensibles a la acción de calcitonina, por ejemplo, son la enfermedad de Paget, la hipercalcemia y la osteoporosis.

10 Las calcitoninas son disponibles comercialmente o bien pueden ser sintetizadas por métodos conocidos. La composición farmacéutica oral puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de una calcitonina, en particular una calcitonina seleccionada del grupo consistente en calcitonina de salmón (sCT), calcitonina de (Asu 1-7)-anguila y calcitonina humana, pero más particular una calcitonina de salmón en forma libre o de sal.

15 Según una modalidad, la presente invención proporciona un método de administración oral de una composición farmacéutica que comprende una calcitonina a un anfitrión humano, dentro de un intervalo de 10 minutos a 120 minutos antes del consumo de un alimento, en combinación con uno o más agentes de administración oral seleccionados del grupo consistente en ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico (SNAD) o ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC), y las sales disódicas e hidratos y solvatos de los mismos, en donde la composición farmacéutica se administra junto con una cantidad de 20 25 ml a 100 ml de un líquido acuoso.

Según un aspecto, la invención proporciona un método de acuerdo con lo anterior, en donde la composición farmacéutica se administra dentro de un intervalo de 10 minutos a 120 minutos antes de una comida, pero al menos una hora después de la comida previa.

25 Según otro aspecto, la invención proporciona un método de acuerdo con lo anterior, en donde la cantidad de agua es de 50 ml.

Según un aspecto más, la invención proporciona un método de acuerdo con lo anterior, en donde dicha composición farmacéutica comprende:

30 a) un agente de administración oral consistente en ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico, ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico o ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico, y
b) 0,1-2,5 mg de calcitonina; en donde la relación de la cantidad del agente de administración oral, expresada como la cantidad correspondiente de ácido libre, a la cantidad de calcitonina es del orden de 10 a 250:1 en peso.

35 Según otro aspecto, la invención proporciona un método de acuerdo con lo anterior, en donde el agente de administración oral es la sal disódica de ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico, ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico o ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico, o un hidrato o solvato de dicha sal disódica.

Según un aspecto más, la invención proporciona un método de acuerdo con lo anterior, en donde la cantidad de líquido es de 50 ml y el tiempo antes de una comida es de 60 minutos y la cantidad de calcitonina es de 0,8 mg.

De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un método de acuerdo con lo anterior, en donde la cantidad de líquido es de 50 ml y el tiempo antes de una comida es de 60 minutos y la cantidad de calcitonina es de 0,6 mg.

40 Según otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno sensible a la acción de una calcitonina por administración de una cantidad terapéutica de una calcitonina, en donde la administración se efectúa por un método de acuerdo con lo anterior.

Según un aspecto más, la invención proporciona un método de acuerdo con lo anterior, en donde el trastorno es osteoporosis y/u osteoartritis.

45 Según un aspecto más, la invención proporciona un método de acuerdo con lo anterior para el tratamiento de osteoartritis por administración dos veces al día de una cantidad terapéutica de una calcitonina, en donde la administración se efectúa por un método de acuerdo con lo anterior.

De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un método de acuerdo con lo anterior, en donde la administración se efectúa una vez por la mañana y una vez por la tarde.

En otra modalidad, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica en la preparación de un medicamento adecuado para administración oral, para el tratamiento de un trastorno sensible a la acción de un fármaco peptídico, comprendiendo dicha composición una calcitonina en combinación con uno o más agentes de administración oral seleccionados del grupo consistente en ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico (SNAD) o ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC), y las sales disódicas e hidratos y solvatos de los mismos y en donde dicha composición se administra por vía oral junto con una cantidad de 25 ml a 100 ml de un líquido y en donde la composición farmacéutica se administra dentro de un intervalo de 10 minutos a 120 minutos antes del consumo de alimento.

Según un aspecto más, la invención proporciona el uso de acuerdo con lo anterior, en donde el trastorno es osteoporosis u osteoartritis.

En otra modalidad, la invención proporciona un kit que comprende:

- a) una composición farmacéutica oral que incluye calcitonina y un agente de administración oral que es la sal disódica de ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico, ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico o ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico, o un hidrato o solvato de dicha sal disódica; y
- b) instrucciones escritas para proporcionar dicha composición farmacéutica oral para ser tomada con un líquido acuoso en la cantidad de 25 y 100 ml; o
- c) instrucciones escritas cuyas instrucciones establecen que dicha composición farmacéutica oral puede ser tomada en 10 minutos a 2 horas antes del consumo de alimento; y un líquido acuoso en la cantidad de 5 ml y 100 ml.

El término "aproximadamente" tal y como aquí se emplea representa tanto los números reales de valores citados, así como un intervalo que cae dentro de valores de hasta 10% por debajo y por encima de los números o valores citados.

El término "pequeña cantidad" tal y como aquí se emplea se considera entre 25 ml y 100 ml, tal como 50 ml.

El término "calcitonina" tal y como aquí se emplea puede incluir calcitonina humana, de salmón, cerdo o anguila, tanto natural como sintética o recombinante.

La dosis humana oral adecuada variará dependiendo, por ejemplo, de la edad del sujeto, de la formulación oral y de la naturaleza y severidad del estado a tratar. Una dosis humana oral de sCT es habitualmente del orden de 0,4 mg a 2,5 mg, en particular de 0,6 mg a 1,2 mg, más especialmente de 0,6 mg a 0,8 mg, por ejemplo 0,6 mg, 0,7 mg o 0,8 mg, pero especialmente 0,8 mg para un paciente, por ejemplo un ser humano medio de 70 kg.

Un agente de administración oral útil es 5-CNAC, en particular la sal disódica o el hidrato o solvato del mismo, tal como el solvato etanólico.

Generalmente, el hidrato o solvato etanólico de, por ejemplo, la sal disódica de 5-CNAC contiene aproximadamente una molécula de agua o etanol por molécula del agente de administración oral, siendo así un monohidrato o solvato monoetanólico.

Tal como aquí se emplea "5-CNAC" representa ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico. Salvo que se indique otra cosa, el término "sal disódica" empleado en conexión con 5-CNAC se refiere a la sal disódica en cualquier forma.

El 5-CNAC se describe en la Patente US No. 5.773.647 y se puede preparar por métodos allí descritos. Las sales sódicas y solvatos alcohólicos e hidratos del mismo, junto con métodos para su preparación, se describen en WO 00/59863. Los ejemplos 2 y 7 de WO 00/59863 están dirigidos, respectivamente, a la sal disódica monohidratada de 5-CNAC y al solvato monoetanólico de la sal disódica de 5-CNAC.

En una modalidad preferida de la presente invención, se proporciona un método de administración oral de una composición farmacéutica que comprende una calcitonina en combinación con uno o más agentes de administración oral seleccionados del grupo consistente en ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico (SNAD) o ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC) y las sales disódicas e hidratos y solvatos de los mismos a un anfitrión humano, y en donde la administración se efectúa antes del consumo de alimento, en donde la composición farmacéutica se administra junto con una cantidad de 25 ml a 100 ml aproximadamente de un líquido acuoso y en donde la composición farmacéutica se administra dentro de un intervalo de 10 minutos a 120 minutos aproximadamente antes del consumo de alimento.

La composición farmacéutica puede comprender además un agente de administración por ejemplo 5-CNAC, SNAD y SNAC, y las sales disódicas e hidratos y solvatos de los mismos, tales como los solvatos etanólicos. Agentes de administración oral adecuados son aquellos descritos en las Patentes US Nos. 5.773.647 y 5.866.536, así como en la solicitud internacional WO 00/59863. Modalidades específicas de los mismos son las sales disódicas, los

monohidratos y los solvatos etanólicos como se describen en la solicitud internacional WO 00/59863, incluyendo su preparación.

5 El líquido deberá ser un líquido no tóxico y además compatible con la calcitonina, al objeto de no afectar de manera adversa a la actividad de dicha calcitonina. Por tanto, se proporciona un método de acuerdo con lo anterior, en donde el líquido es agua. Un líquido adecuado es un líquido o solución acuosa, por ejemplo agua. El líquido puede ser cualquier líquido no tóxico que sea compatible con la composición farmacéutica. El líquido puede estar aromatizado.

La cantidad de líquido acuoso, por ejemplo agua, está comprendida entre 25 ml y 100 ml, tal como 50 ml.

10 Si la administración se efectúa un poco antes de una comida, el corto intervalo para la administración antes de una comida es de al menos 10 minutos y puede ser de hasta 2 horas, o bien de 20 minutos a 90 minutos, o bien de 30 a 70 minutos, o bien 60 minutos antes de una comida.

La administración se efectúa también preferentemente al menos 30 minutos, preferentemente al menos 1 hora, por ejemplo al menos 4 horas después de una comida.

15 La comida puede ser cualquier comida convencional, tal como toma de alimento en determinados momentos del día, por ejemplo por la mañana (por ejemplo entre las 07.00 y 08.00 aproximadamente), al mediodía (por ejemplo entre las 12.00 y 13.00 aproximadamente) y por la tarde (por ejemplo entre las 18.00 y 20.00 aproximadamente), por ejemplo en desayuno, comida y cena. Con preferencia, la composición se administra en los intervalos de tiempo anteriores antes de la comida de la tarde. Para el tratamiento de osteoartritis o enfermedades relacionadas, la composición se administra preferentemente dos veces al día, con preferencia dentro de los límites de tiempo
20 anteriores, antes de la comida de la mañana y de la comida de la tarde.

Un aperitivo puede ser consumido aproximadamente 1 hora antes de la dosis antes de la tarde. En una modalidad, antes de la administración de acuerdo con esta invención, no se consume aperitivo alguno.

En otra modalidad, se consume un aperitivo antes de la dosis, por ejemplo aproximadamente 1 hora antes de la dosis anterior a la tarde.

25 En una modalidad, la invención proporciona un método de tratamiento de osteoartritis por administración, dos veces al día, de una cantidad terapéutica de una calcitonina, en donde la administración se efectúa con 50 ml de líquido al menos 30 minutos antes de la comida de la mañana y comida de la tarde.

30 En una modalidad, la invención proporciona un método de tratamiento de osteoporosis por administración de una cantidad terapéutica de una calcitonina, en donde la administración se efectúa con 50 ml de líquido al menos 30 minutos antes de la comida de la tarde.

35 Por tanto, un aspecto particular de la invención reside en un método de acentuar y maximizar la absorción oral y biodisponibilidad sistémica de calcitonina en humanos a partir de una formulación que comprende calcitonina y un agente de sumministrazione oral seleccionado del grupo consistente en ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico (SNAD) o ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC), y las sales disódicas e hidratos de los mismos, por administración de dicha formulación a un anfitrión humano necesitado de dicho tratamiento junto con una cantidad comprendida entre 25 ml y 100 ml aproximadamente de un líquido acuoso. La cantidad de líquido deberá ser lo más pequeña posible, mientras que al mismo tiempo deberá ser suficiente para que el paciente pueda ingerir el comprimido. La cantidad está comprendida entre 25 ml y 100 ml. Una cantidad preferida es de 50 ml aproximadamente.

40 Un efecto beneficioso del método de acuerdo con la invención es que se acentúa la biodisponibilidad oral. A la vista de la biodisponibilidad acentuada, otro aspecto de la invención implica un método de reducir la cantidad de calcitonina requerida para un efecto terapéutico, en una formulación que comprende calcitonina y un agente de sumministrazione oral que ha de ser administrada oralmente a un anfitrión humano necesitado de la misma, cuyo método comprende la administración de dicha formulación en un corto intervalo antes del consumo de alimento,
45 preferentemente entre 30 minutos y 1 hora antes de una comida y con preferencia como anteriormente se ha indicado aquí.

50 La cantidad de agente de sumministrazione oral con respecto a la cantidad de calcitonina en las formulaciones depende de la naturaleza del agente de sumministrazione y generalmente es del orden de 10 a 1.000:1 aproximadamente, con preferencia del orden de 10 a 500:1 aproximadamente, con suma preferencia del orden de 10 a 250:1 aproximadamente. Por ejemplo, la relación en peso de la cantidad de sal disódica de 5-CNAC (expresada como la correspondiente cantidad de 5-CNAC en forma del ácido libre) a la cantidad de sCT es del orden de 10 a 250:1, con preferencia de 25 a 100:1 cuando se utiliza la sal disódica de 5-CNAC como un agente de sumministrazione oral.

Una composición particular para su uso en la invención puede ser una composición farmacéutica oral que comprende:

- 5 a) un agente de administración oral consistente en la sal disódica de 5-CNAC, SNAD o SNAC, o un hidrato o solvato de dicha sal disódica; y
 b) aproximadamente 0,1-2,5 mg de calcitonina; en donde la relación de la cantidad del agente de administración oral, expresada como la correspondiente cantidad de ácido libre, a la cantidad de calcitonina es del orden de 10 a 250:1 en peso.

10 La composición farmacéutica puede comprender la sal disódica de 5-CNAC o un hidrato de la misma y aproximadamente 0,1-2,5 mg de sCT, en donde la relación de la cantidad del agente de administración oral a la cantidad de calcitonina como se ha definido anteriormente es del orden de 10 a 200:1 en peso aproximadamente o de 25 a 100:1 en peso.

Un aspecto particular de la invención está dirigido a un kit que comprende:

- 15 a) una composición farmacéutica oral que comprende calcitonina y un agente de administración oral consistente en la sal disódica de ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico, ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico o ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico, o un hidrato o solvato de dicha sal disódica; y
 b) instrucciones escritas para proporcionar dicha composición farmacéutica oral para que se tome con un líquido acuoso en la cantidad de 25 y 100 ml, preferentemente 50 ml; y
 c) instrucciones escritas con instrucciones para que dicha composición farmacéutica oral pueda ser tomada 2 horas, convenientemente de 20 minutos a 70 minutos, con preferencia de 30 a 70 minutos o con suma preferencia 60
 20 minutos antes del consumo de alimento; y
 un líquido acuoso en la cantidad comprendida entre 25 ml y 100 ml, o incluso más preferentemente 50 ml aproximadamente.

25 El kit puede comprender además de las instrucciones escritas mencionadas anteriormente, 0,1-2,5 mg de calcitonina; en donde la relación de la cantidad del agente de administración oral, expresada como la correspondiente cantidad de ácido libre, a la cantidad de calcitonina es del orden de 10 a 250:1 en peso, se prefiere aún más un kit que comprende sal disódica de 5-CNAC o un hidrato de la misma y 0,1-2,5 mg de sCT en donde la relación de la cantidad del agente de administración oral a la cantidad de calcitonina como se ha definido anteriormente es del orden de 10 a 200:1 en peso.

30 Las composiciones farmacéuticas sólidas usadas para administración oral pueden estar en forma de una cápsula (incluyendo una cápsula de gel blando), comprimido, caplet u otra forma de dosificación oral sólida, todas las cuales se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica.

Con preferencia, las composiciones farmacéuticas sólidas también contienen una crosopovidona y/o povidona, convenientemente crosopovidona.

35 La crosopovidona puede ser cualquier crosopovidona. La crosopovidona es un homopolímero reticulado sintético de N-vinil-2-pirrolidona, también conocida como 1-etnil-2-pirrolidinona, que tiene un peso molecular de 1.000.000 o más. Crosopovidonas comercialmente disponibles incluyen Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, Polyplasdone INF-10 de ISP, KollidonCL, de BASF Corporation. La crosopovidona preferida es Polyplasdone XL.

40 La povidona es un polímero sintético consistente en grupos 1-vinil-pirrolidinona lineales que tienen un peso molecular generalmente entre 2.500 y 3.000.000. Povidonas comercialmente disponibles incluyen Kollidon K-30, Kollidon K-90F de BASF Corporation and Plasdone K-30 y Plasdone K-29/32, de ISP.

Las crosopovidonas y las povidonas se encuentran disponibles en el comercio. Alternativamente, pueden ser sintetizadas por procedimientos conocidos.

45 La crosopovidona, la povidona o combinaciones de las mismas están presentes generalmente en las composiciones en una cantidad de 0,5-50% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica global, con preferencia una cantidad de 2-25%, más preferentemente 5-20% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Un aspecto particular de la invención es una composición farmacéutica para administración oral de sCT a humanos que comprende la sal disódica de 5-CNAC, calcitonina y crosopovidona, siendo la relación en peso de 5-CNAC como ácido libre a sCT del orden de 10 a 200:1 aproximadamente.

50 Alternativamente, las composiciones farmacéuticas sólidas pueden contener croscarmelosa sódica (AC-DI-SOL®) y/o dióxido de silicio coloidal (CAB-O-SIL®).

Igualmente, la calcitonina y el agente de administración oral se pueden emplear en forma de una mezcla coliofilizada, por ejemplo de sCT y la sal disódica de 5-CNAC.

5 Las composiciones pueden comprender además aditivos en cantidades normalmente utilizadas incluyendo, pero no de forma limitativa, un regulador del pH, un conservante, un aromatizante, un agente enmascarante del sabor, una fragancia, un humectante, un tonificador, un colorante, un surfactante, un plastificante, un lubricante, tal como estearato de magnesio, un auxiliar del flujo, un auxiliar de la compresión, un solubilizante, un excipiente, un diluyente, tal como celulosa microcristalina, por ejemplo Avicel PH 102 suministrado por FMC Corporation, o cualquier combinación de los mismos. Otros aditivos pueden incluir sales tampón de fosfato, ácido cítrico, glicoles y otros agentes dispersantes.

10 Las composiciones se administran por vía oral, habitualmente una vez al día, por ejemplo, antes de una comida de la tarde, para suministrar de manera sistémica una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina, en el caso de que la composición esté destinada al tratamiento de osteoporosis.

15 Las composiciones se administran por vía oral, generalmente dos veces al día, por ejemplo, antes de una comida de la mañana y comida de la tarde para suministrar de manera sistémica una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina, en el caso de que la composición esté destinada al tratamiento de osteoartritis.

Si la composición farmacéutica está destinada para utilizarse para el tratamiento de osteoporosis, la composición deberá tomarse preferentemente con una cantidad de agua de 50 a 100 ml de líquido, en los 30 a 60 minutos antes de la comida de la tarde.

20 Si la composición farmacéutica está destinada a utilizarse para el tratamiento de osteoartritis, la composición deberá tomarse preferentemente con una cantidad de agua de 50 a 100 ml de líquido, dos veces al día, en los 30 a 60 minutos antes de la comida de la mañana y comida de la tarde.

25 Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención pueden ser preparadas por métodos convencionales, por ejemplo mezclando una mezcla del agente activo o agentes activos, el agente de administración y otros ingredientes e introduciéndola en cápsulas o, en lugar de introducirla en cápsulas, se puede moldear por compresión para obtener comprimidos. Además, se puede formar una dispersión sólida por métodos conocidos seguido por la elaboración adicional para formar un comprimido o una cápsula.

30 En los ejemplos se ofrecen formulaciones farmacéuticas típicas. En los ejemplos, 5-CNAC representa ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico. Cuando su sal disódica es un ingrediente en los ejemplos, realmente se utiliza la cantidad correspondiente de la sal disódica monohidratada. La cantidad ofrecida en los ejemplos es la cantidad de la sal disódica anhidra.

35 El incremento de la absorción oral y biodisponibilidad sistémica de calcitonina se determina midiendo la concentración de calcitonina en plasma conseguida después de la administración del fármaco junto con cantidades variables de agua y en diversos intervalos antes de una comida y en el momento de la comida. Normalmente, la concentración en plasma se mide en periodos predeterminados después de la administración del fármaco, al objeto de determinar la concentración máxima en plasma (C_{max}) y la cantidad total absorbida tal como se determina por el área por debajo de la curva (AUC).

Ejemplos:

Las composiciones de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1. Formulación en comprimidos

40 En una jarra de 500 ml se combina 0,52 g de sCT, tamizada previamente a través de un tamiz de malla 40, 120 g de sal disódica de 5-CNAC, tamizada previamente a través de un tamiz de malla 35 y 20 g de Polyplasdone XL (crospovidona, NF) y se mezcla empleando un mezclador Turbula durante 2 minutos a una velocidad de 46 RPM. A la jarra se añaden 125,4 g más de sal disódica de 5-CNAC, tamizada previamente a través de un tamiz de malla 35, y 32,5 g de Avicel PH 102 y se mezcla durante un periodo de 8 minutos a una velocidad de 46 RPM. Se añaden a la jarra otros 32,5 g de Avicel y se mezcla durante 5 minutos a una velocidad de 46 RPM. En la jarra se tamizan 4,0 g de estearato de magnesio empleando un tamiz de malla 35 y se mezcla durante 1 minuto a una velocidad de 46 RPM. La mezcla final se comprime en comprimidos empleando una prensa de comprimidos Manesty B32B. el peso del comprimido es de aproximadamente 400 mg.

Ejemplo 2. Formulación en comprimidos

Una mezcla de 14 g de la sal disódica de 5-CNAC y 0,56 g de CAB-O-SIL se tamiza a través de un tamiz de malla 40. En una tabla mezcladora en V de 1 cuarto se combinan 0,3 g de la mezcla de sal disódica de 5-CNAC/CAB-O-SIL, 0,028 g de sCT, tamizada previamente a través de un tamiz de malla 40, y 0,56 g de AC-DI-SOL, previamente tamizado a través de un tamiz de malla 30. La mezcla se combina durante 2 minutos. A la taza mezcladora en V se añaden geoméricamente 14,3 g de la mezcla de sal disódica de 5-CNAC/CAB-O-SIL y se mezcla durante 2 minutos después de cada adición (aproximadamente se añaden de manera sucesiva 0,8, 1,7, 3,2 y 8,6 g a la taza mezcladora en V se añaden 12,43 g de Avicel PH 102 y 0,42 de estearato de magnesio, tamizado previamente a través de un tamiz de malla 40 y se mezcla durante 5 minutos. La mezcla final se tamiza entonces a través de un tamiz de malla 40 y se comprime en comprimidos empleando, por ejemplo, una prensa Manesty F3. Los pesos de los comprimidos son de aproximadamente 400 mg.

Ejemplo 3. Formulación en comprimidos

En una jarra Pyrex® de 500 ml se colocan 0,1224 g de sCT, tamizada previamente a través de un tamiz de malla 40, 30 g de sal disódica de 5-CNAC, tamizada previamente a través de un tamiz de malla 35, y 4 g de AC-DI-SOL y se mezcla empleando un mezclador Turbula durante 2 minutos a una velocidad de 46 RPM. A la jarra se añaden otros 31,35 g de sal disódica de 5-CNAC, tamizada previamente a través de un tamiz de malla 35, y 15 g de Avicel PH 102 y se mezcla durante un periodo de 8 minutos a una velocidad de 46 RPM. Se combinan 2 g de CAB-O-SIL y 16,15 g de Avicel y la mezcla se tamiza a través de un tamiz de malla 18. Se añade a la jarra la mezcla de CAB-O-SIL-Avicel y se mezcla durante 5 minutos a una velocidad de 46 RPM. En la jarra se tamizan 1,5 g de estearato de magnesio empleando un tamiz de malla 35 y se mezcla durante 2 minutos a una velocidad de 46 RPM. La mezcla final se comprime en comprimidos empleando una prensa de comprimidos Manesty B3B. Los pesos de los comprimidos son de 400 mg aproximadamente.

Ejemplo 4. Formulación en cápsulas

Se añaden a un recipiente 18 kg de agua para inyección y 0,16 kg de hidróxido sódico, NF, y se mezcla hasta la disolución. Al recipiente se añaden 0,800 kg del ácido libre de 5-CNAC y se agita a 400-600 RPM durante un mínimo de 10 minutos. El pH del recipiente se ajusta a 8,5 aproximadamente empleando hidróxido sódico 10 N. El recipiente se agita durante un mínimo de 10 minutos después de cada adición de hidróxido sódico 10 N. El hidróxido sódico 10 N se prepara añadiendo 40 g de hidróxido sódico, NF, a 100 ml de agua para inyección. El peso final de la solución combinada se ajusta a 20,320 kg por adición de agua para inyección (densidad 1,016). El recipiente se agita a 400-600 RPM durante un mínimo de 30 minutos. La solución combinada se filtra al interior de otro recipiente empleando una bomba peristáltica, conducto de silicona, y un filtro de cápsula de membrana DuraPore 0,45 Pm MPHL. Se prepara una solución tampón de fosfato añadiendo 13,8 g de fosfato monosódico monohidratado, USP, a 900 g de agua para inyección y ajustando a un pH de 4,0 mediante el uso de una solución de ácido fosfórico 1,0 N. La solución de ácido fosfórico se prepara por adición de 0,96 g de ácido fosfórico, NF, a 25 ml de agua para inyección. El pH final de la solución tampón de fosfato se ajusta a 1007 g (densidad 1,007) empleando agua para inyección y se agita durante 5 minutos.

Se prepara una solución tamponada de sCT por adición de 1,6 g de sCT a 660 g de solución tampón de fosfato. El peso final de la solución se ajusta a un peso final de 806,4 g (densidad 1,008) empleando la solución tampón de fosfato y se mezcla durante un mínimo de 5 minutos a una velocidad de 250 RPM o menos.

Se añaden gota a gota 0,800 kg de la solución tamponada de sCT a 20 kg de solución de 5-CNAC con mezcla constante a una velocidad de 250 RPM o menos durante un mínimo de 5 minutos. Se introducen aproximadamente 0,75 litros de la solución de sCT/5-CNAC en bandejas de liofilización de acero inoxidable (30,5 x 30,5 cm) hasta una profundidad final de la solución de 0,8-0,9 cm. Aproximadamente 29 bandejas se llenan con 21,75 litros de la solución de sCT/5-CNAC. Las bandejas se colocan en un liofilizador Edwards y se liofilizan de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Cuando se cargan las bandejas y el secador Reeze se sella, los estantes se enfrían a una velocidad de 1° C por minuto.
2. Una vez que la temperatura de los estantes alcanza -45° C, la temperatura de los estantes se mantiene a -45° C durante un mínimo de 120 minutos.
3. El condensador se enfría a -50° C o menos.
4. La cámara es evacuada y cuando se mantiene un vacío de 300 micrómetros, la temperatura de los estantes se eleva a -30° C a una velocidad de 1° C por minuto.
5. La temperatura de los estantes se mantiene a -30° C durante 180 minutos.
6. La presión en la cámara se reduce a 200 micrómetros y cuando se mantiene un vacío de 200 micrómetros, la temperatura de los estantes se eleva a -20° C a una velocidad de 1° C por minuto.
7. La temperatura de los estantes se mantiene a -20° C durante 200 minutos.
8. La temperatura de los estantes se sube a -10° C a una velocidad de 1° C por minuto.
9. La temperatura de los estantes se mantiene a -10° C durante 360 minutos.
10. La temperatura de los estantes se sube a 0° C a una velocidad de 1° C por minuto.

11. La temperatura de los estantes se mantiene a 0° C durante 720 minutos.
12. La presión en la cámara se reduce a 100 micrómetros y cuando se mantiene un vacío de 100 micrómetros, la temperatura de los estantes se sube a +10° C a una velocidad de 1° C por minuto.
13. La temperatura de los estantes se mantiene a +10° C durante 540 minutos.
14. La temperatura de los estantes se sube a +25° C a una velocidad de 1° C por minuto.
15. La temperatura de los estantes se mantiene a +25° C durante 440 minutos.
16. Se libera el vacío y se descargan las bandejas.

La solución coliofilizada de sCT/5-CNAC se retira de las bandejas y se guarda en bolsas de polietileno y papel metalizado bajo refrigeración. Se introducen aproximadamente 400 mg de material coliofilizado en cápsulas (tamaño M) para administración.

Ejemplo 5. Formulación en comprimidos

De manera similar al ejemplo 1 se preparan las siguientes formulaciones en comprimidos.

Ingredientes	Cantidad de sCT por comprimido			
	0,15 mg	0,4 mg	1 mg	2,5 mg
Calcitonina de salmón	0,15 mg	0,4 mg	1 mg	2,5 mg
Sal disódica de 5-CNAC*	228 mg	228 mg	228 mg	228 mg
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH-102)	147,85 mg	147,6 mg	147 mg	145,5 mg
Crospovidona, NF	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Estearato de magnesio, NF	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
Total	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg

* El material usado es sal disódica monohidratada de 5-CNAC en una cantidad correspondiente a 228 mg de sal disódica anhidra de 5-CNAC, cuya cantidad es equivalente a 200 mg de 5-CNAC en forma del ácido libre

Se prepara otra formulación de acuerdo con:

Ingredientes	Composición por unidad [%]	Composición por unidad [mg/unidad]
Calcitonina	0,16	0,8
Sal disódica de 5-CNAC	45,6	228,0
Celulosa microcristalina, polvo	48,94	244,7
Crospovidona	5,0	25,0
Aerosil 200 PH	0,3	1,5

Ejemplo 6. Formulación en comprimidos

De manera similar al ejemplo 1 se preparan comprimidos que contienen 0,5 o 1 mg de sCT y sal disódica de 5-CNAC en una cantidad correspondiente a 25, 50, 100, 200 y 400 mg de 5-CNAC en forma del ácido libre.

Ejemplo 7. Datos clínicos, disposición experimental

Se mide en sujetos humanos el efecto de la administración de una formulación en comprimidos de sCT en

combinación con 5-CNAC con diversas cantidades de agua en varios intervalos de tiempo con respecto a las comidas.

5 Se llevó a cabo un estudio cruzado para investigar el efecto del alimento y la toma de agua sobre el perfil PK y PD de calcitonina 0,8 mg, en donde la calcitonina 0,8 mg se administró con 50 ml o 200 ml de toma de agua, en un tiempo de dosificación de 10 minutos, 30 minutos o 60 minutos antes de una comida. Paralelamente se administró placebo con 200 ml de agua en un tiempo de dosificación de 10 minutos, 30 minutos o 60 minutos antes de una comida. La población empleada en el estudio consistió en 56 mujeres post-menopáusicas sanas de 40-70 años de edad.

10 Se llevó a cabo un estudio cruzado parcialmente ciego, aleatorizado, con una sola dosis y controlado por placebo. Cada sujeto fue aleatorizado a una de 56 secuencias pre-definidas, en donde cada secuencia incluía 5 tratamientos de la siguiente lista. Entre cada periodo se efectuó un mínimo de 3 días de lavado. Los resultados se muestran en las tablas IV y V.

Tabla III

Plan de tratamiento			
Tratamiento	Medicación del estudio	Volumen de toma de agua	Tiempo de dosificación pre-comida
1.	calcitonina 0,8 mg	50 ml	10 min
2.	calcitonina 0,8 mg	50 ml	30 min
3.	calcitonina 0,8 mg	50 ml	60 min
4.	calcitonina 0,8 mg	200 ml	10 min
5.	calcitonina 0,8 mg	200 ml	30 min
6.	calcitonina 0,8 mg	200 ml	60 min
7.	Placebo	200 ml	10 min
8.	Placebo	200 ml	30 min
9.	Placebo	200 ml	60 min
10.	Miacalcic 200 IU	N/A	60 min

Resumen demográfico de los sujetos	
	Todas las secuencias (N = 56)
Edad (años) media (SD)	64,2 (3,50)
Raza: caucasiana (%)	56 (100,0 %)
Altura (cm) media (SD)	163,9 (5,91)
Peso (kg) medio (SD)	68,50 (7,84)
Pre-dosis CTX-I (µg/l) en el primer periodo, media (SD)	0,672 (0,229)

15

Ejemplo 8. Datos biológicos, resultados

Se calcularon estimaciones medias geométricas para sCT C_{max} y AUC0-4 en el día 1 de seis combinaciones de calcitonina-volumen de agua-dosificación pre-comida, incluyendo intervalos de coincidencia de 95%. También se calcularon relaciones medias geométricas (ensayo/referencia) e intervalos de coincidencia del 95% para una dosis oral de 0,8 mg de un comprimido de calcitonina.

5

Tabla IV: absorción de calcitonina

Grupo de tratamiento	Media geométrica AUC(0-4) (pg.h/ml)	Media geométrica C_{max} (pg/ml)
Calcitonina, 200 ml, 10 min pre-comida	18,06	51,50
Calcitonina, 200 ml, 30 min pre-comida	23,87	57,22
Calcitonina, 200 ml, 60 min pre-comida	20,84	49,45
Calcitonina, 50 ml, 10 min pre-comida	41,13	100,10
Calcitonina, 50 ml, 30 min pre-comida	59,28	123,90
Calcitonina, 50 ml, 60 min pre-comida	67,84	152,77

Estos resultados demuestran que la administración oral de un comprimido de calcitonina junto con una cantidad de 50 ml de agua proporciona un valor C_{max} 2 a 3 veces mayor que con una cantidad de 200 ml.

Ejemplo 9. Farmacodinámica

- 10 Serum CTX-I o CrossLaps® (Nordic Bioscience Diagnostics A/S, cat. No. 4CRL4000) es un inmunoensayo enzimático para la evaluación cuantitativa de la resorción ósea y ha sido aprobado por la FDA. Está basado en dos anticuerpos monoclonales altamente específicos contra la secuencia de aminoácidos de EKAHD- β -GGR originaria del C-telopéptido de colágeno tipo I. El residuo de ácido aspártico (C) está β -isomerizado. Muestras de suero de referencia, control o desconocidas son pipeteadas en pocillos de microvaloración adecuados revestidos con estreptavidina, seguido por aplicación de una mezcla de un anticuerpo biotinilado y un anticuerpo conjugado a peroxidasa. Se genera entonces un complejo entre los antígenos CTX, anticuerpo biotinilado y anticuerpo conjugado a peroxidasa y este complejo se liga a la superficie de estreptavidina por vía del anticuerpo biotinilado. Después de la incubación en una etapa a temperatura ambiente, los pocillos son vaciados y lavados. Se añade un sustrato cromogénico y se detiene la reacción de color con ácido sulfúrico. Por último, se mide la absorbancia.
- 15
- 20 El perfil farmacodinámico (PD) sobre el biomarcador de suero CTX-I (evaluado por el nadir y AOC0-6) de 0,8 mg de SMC021 combinados con el volumen de toma de agua (50 o 200 ml) y tiempo de dosificación pre-comida (10, 30 o 60 minutos) comparado a placebo con tiempo de dosificación coincidente pre-comida y 200 ml de volumen de toma de agua. El suero CTX-I es un epitopo de telopéptido colágeno y es un marcador de la resorción ósea. La concentración de CTx en suero fue estimada por ELISA (Serum Cross-Laps One Step ELISA; Osteometer Biotech, Herlev, Denmark).
- 25

Tabla V

% cambio Nadir respecto de la referencia (90% CI)

50 ml agua, SMC021 (SMC)

10 min pre-comida: -79,9 (-81,9, -78,0)

30 min pre-comida: -82,6 (-84,6, -80,7)

60 min pre-comida: -83,4 (-85,3, -81,4)

(continuación)

% cambio Nadir respecto de la
referencia (90% CI)

5

200 ml agua, SMC021 (SMC)

10 min pre-comida: -75,3 (-77,2, -73,3)

30 min pre-comida: -77,1 (-79,1, -75,2)

60 min pre-comida: -77,2 (-79,1, -75,3)

200 ml agua, Placebo (PBO)

10 min pre-comida: -57,6 (-61,2, -54,0)

30 min pre-comida: -59,4 (-63,1, -55,8)

60 min pre-comida: -56,9 (-60,6, -53,3)

Estos resultados demuestran que la administración de un comprimido oral de SMC021 junto con una cantidad de 50 ml de agua reduce CTX-I a un valor nadir más bajo que con una cantidad de 200 ml.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de osteoporosis y/o osteoartritis, comprendiendo dicha composición una calcitonina en combinación con uno o más agentes de administración oral seleccionados del grupo consistente en ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico (SNAD) o ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC), y las sales disódicas e hidratos y solvatos de los mismos, y en donde dicha composición ha de ser administrada por vía oral junto con una cantidad de 25 ml a 100 ml de un líquido acuoso y en donde la composición farmacéutica ha de ser administrada dentro de un intervalo de 10 minutos a 120 minutos antes del consumo de alimento.
- 10 2. Una composición según la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica ha de ser administrada dentro de un intervalo de 10 minutos a 120 minutos antes de una comida, pero al menos una hora después de la comida anterior.
3. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad de líquido es de 50 ml.
- 15 4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición farmacéutica comprende:
- a) un agente de administración oral consistente en ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico, ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico o ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico o una sal disódica, hidrato o solvato de los mismos, y
- 20 b) 0,4 a 2,5 mg de calcitonina; en donde la relación de la cantidad del agente de administración oral, expresada como la correspondiente cantidad de acero libre, a la cantidad de calcitonina es del orden de 10 a 250:1 en peso.
5. Una composición según la reivindicación 4, en donde el agente de administración oral es la sal disódica de ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico o un hidrato o solvato de dicha sal disódica.
6. Una composición según la reivindicación 4 o 5, en donde la cantidad de calcitonina es de 0,6 a 1,2 mg.
- 25 7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde la composición farmacéutica ha de ser administrada al menos 30 minutos antes de una comida.
8. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición ha de ser administrada dos veces al día.
9. Una composición según la reivindicación 8, en donde la administración ha de ser efectuada una vez por la mañana y una vez por la tarde.
- 30 10. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en donde la administración ha de ser efectuada 60 minutos antes de una comida.