



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 009**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 38/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01985368 .8**
96 Fecha de presentación : **05.12.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1341526**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2003**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para la administración oral de calcitonina.**

30 Prioridad: **06.12.2000 US 251729 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.10.2011

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

72 Inventor/es: **Ault, Joseph, M.;**
Azria, Moise;
Bateman, Simon, David;
Sikora, Joseph;
Sparta, Gregory;
Yang, Rebecca, Fai-Ying y
Xiao, Jie

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

ES 2 367 009 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

Composiciones farmacéuticas para la administración oral de calcitonina

Antecedentes de la invención

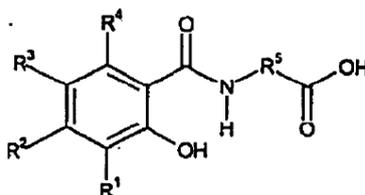
1. Campo de la invención

5 **[0001]** La presente invención se refiere a composiciones orales para la administración de agentes farmacológicamente activos, a métodos para acentuar la biodisponibilidad de agentes farmacológicamente activos administrados por vía oral, y a métodos de tratamiento y/o prevención de enfermedades en mamíferos, particularmente en humanos, por administración oral de un agente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención.

10 2. Descripción del estado de la técnica

[0002] La administración oral de agentes farmacológicamente activos es en general la vía de administración a elegir puesto que la misma resulta conveniente, relativamente fácil y en general sin dolor, dando ello como resultado una mayor aceptación del paciente con respecto a otros métodos de administración. Sin embargo, barreras biológicas, químicas y físicas, tales como variación del pH en el tracto gastrointestinal, potentes enzimas digestivas y membranas gastrointestinales impermeables al agente activo, hacen que la administración oral de algunos agentes farmacológicamente activos a mamíferos resulte problemática, por ejemplo, la administración oral de calcitoninas, que son hormonas polipeptídicas de cadena larga secretadas por las células parafoliculares de la glándula tiroides en mamíferos y por la glándula ultimobranquial de aves y peces, ha resultado ser difícil debido, al menos en parte, a la insuficiente estabilidad de la calcitonina en el tracto gastrointestinal así como a la incapacidad de la calcitonina para ser transportada fácilmente a través de las paredes intestinales al interior de la corriente sanguínea.

[0003] Las Patentes US Nos. 5.773.647 y 5.866.536 describen composiciones para la administración oral de agentes activos, tales como heparina y calcitonina, con aminoácidos modificados, tales como ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico (SNAD) y ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC). Además, la WO 00/059863 describe las sales disódicas de fórmula I



Fórmula I

en donde

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, -OH, -NR⁶R⁷, halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

30 R⁵ es alquileo C₅-C₁₆ sustituido o insustituido, alquilenilo C₁₂-C₁₆ sustituido o insustituido, alquil(C₁-C₁₂)arileno sustituido o insustituido o aril(alquileo C₁-C₁₂); y

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, oxígeno o alquilo C₁-C₄; e hidratos y solvatos de las mismas, como particularmente eficientes para la administración oral de agentes activos, tales como calcitonina, ciclosporina y heparina.

35 **[0004]** La presente descripción describe composiciones farmacéuticas que proporcionan una biodisponibilidad oral todavía más grande de agentes farmacológicamente activos, por ejemplo péptidos tales como calcitonina.

Resumen de la invención

40 **[0005]** En consecuencia, la presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que, de manera muy sorprendente, acentúan en gran medida la biodisponibilidad oral de agentes activos, en particular péptidos. Concretamente, la invención proporciona una composición farmacéutica oral sólida en forma de un comprimido o caplet, que comprende calcitonina, el agente de administración 5-CNAC y crospovidona como un excipiente.

[0006] Según otra modalidad, la invención está dirigida a un método para acentuar la biodisponibilidad oral de una calcitonina, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto necesitado de dicha calcitonina una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

[0007] De acuerdo con otra modalidad más, la invención está dirigida a un método de tratamiento de

enfermedades relacionadas con los huesos y trastornos de calcio, que comprende administrar a un paciente necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con la presente invención. En una modalidad relacionada, la presente invención proporciona la composición de la invención para su uso en un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos y trastornos de calcio.

- 5 **[0008]** Otras características y ventajas de la invención llegarán a ser evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Descripción detallada de la invención

10 **[0009]** Los agentes farmacológicamente activos adecuados para utilizarse en la presente invención son calcitoninas. Las calcitoninas presentan una utilidad farmacéutica variable y comúnmente se utilizan en el tratamiento de, por ejemplo, enfermedad de Paget, hipercalcemia y osteoporosis postmenopáusicas. En el comercio pueden encontrarse diversas calcitoninas, incluyendo calcitoninas de salmón, cerdo y anguila, y comúnmente se utilizan para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedad de Paget, hipercalcemia de malignidad y osteoporosis. La calcitonina puede ser cualquier calcitonina, incluyendo fuentes naturales, sintéticas o recombinantes de la misma, así como derivados de calcitonina tal como 1,7-Asu-calcitonina de salmón. Las composiciones pueden comprender una sola calcitonina o cualquier combinación de dos o más calcitoninas. La calcitonina preferida es calcitonina de salmón sintética.

[0010] Las calcitoninas son comercialmente disponibles o pueden ser sintetizadas por métodos conocidos.

20 **[0011]** La cantidad de agente farmacológicamente activo es en general una cantidad eficaz para llevar a cabo la finalidad proyectada, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva. Sin embargo, la cantidad puede ser menor de esa cantidad cuando ha de administrarse una pluralidad de las composiciones, es decir, la cantidad eficaz total puede ser administrada en unidades de dosificación acumulativa. La cantidad de agente activo puede también ser mayor que la cantidad eficaz cuando la composición proporciona una liberación sostenida del agente farmacológicamente activo. La cantidad total de agente activo a utilizar puede ser determinada por métodos conocidos para los expertos en la materia. Sin embargo, debido a que las composiciones pueden suministrar el agente activo de un modo más eficiente que las composiciones del estado de la técnica, se pueden administrar a un sujeto cantidades de agente activo menores de aquellas utilizadas en las formas de unidades de dosificación o sistemas de suministro anteriores, al tiempo que se consigue todavía los mismos niveles en sangre y/o efectos terapéuticos.

30 **[0012]** Cuando el agente farmacológicamente activo es calcitonina de salmón, la dosificación adecuada variará, como es lógico, en función, por ejemplo, del hospedante y de la naturaleza y severidad del estado a tratar. Sin embargo, en general, se obtendrán resultados satisfactorios sistémicamente en dosificaciones diarias de alrededor de 0,5 µg/kg a 10 µg/kg de peso corporal del animal, preferentemente de 1 µg/kg a 6 µg/kg de peso corporal del animal.

35 **[0013]** El agente farmacológicamente activo comprende en general de 0,05 a 70% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica global, con preferencia una cantidad de 0,01 a 50% en peso, más preferentemente de 0,3 a 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica global.

40 **[0014]** La crosprovidona puede ser cualquier crosprovidona. La crosprovidona 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. Crosprovidonas comercialmente disponibles incluyen Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, Polyplasdone INF-10 de ISP, KollidonCL, de BASF Corporation. La crosprovidona preferida es Polyplasdone XL.

[0015] Como se ha indicado anteriormente, las crosprovidonas se encuentran disponibles en el comercio. Alternativamente, pueden ser sintetizadas por procedimientos conocidos.

45 **[0016]** La crosprovidona está presente 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.

50 **[0017]** El agente de administración útil en la presente descripción es ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico (SNAD) y ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC) y sus sales monosódicas y disódicas, solvatos etanólicos de sus sales sódicas y los monohidratos de sus sales sódicas y cualesquiera combinaciones de los mismos. El agente de administración más preferido es la sal disódica de 5-CNAC y los monohidratos de las mismas.

[0018] El 5-CNAC así como sus sales disódicas y solvatos alcohólicos e hidratos de las mismas se describen en WO 00/059863, junto con métodos para su preparación.

- 5 [0019] La sal disódica se puede preparar a partir del solvato etanólico por evaporación o secado del solvato etanólico mediante métodos conocidos en la técnica, para formar la sal disódica anhidra. El secado se efectúa en general a una temperatura de alrededor de 80 a 120° C, con preferencia de alrededor de 85 a 90° C y con suma preferencia a 85° C aproximadamente. La etapa de secado se efectúa en general a una presión de 26" Hg o mayor. La sal disódica anhidra contiene en general menos de 5% en peso aproximadamente de etanol y con preferencia menos de 2% en peso de aproximadamente de etanol, basado en un peso total de 100% de sal disódica anhidra.
- 10 [0020] La sal disódica del agente de administración también se puede obtener preparando una suspensión espesa del agente de administración en agua y añadiendo 2 equivalentes molares de hidróxido sódico acuoso, alcóxido sódico o similar. Los alcóxidos de sodio adecuados incluyen, pero no de forma limitativa, metóxido sódico, etóxido sódico y combinaciones de los mismos.
- [0021] Otro método más de preparación de la sal disódica es por reacción del agente de administración con un equivalente molar de hidróxido sódico para proporcionar así la sal disódica.
- 15 [0022] La sal disódica puede ser aislada como un sólido por concentración de la solución que contiene la sal disódica a una pasta espesa por destilación en vacío. Esta pasta puede ser secada en un horno de vacío para obtener la sal disódica del agente de administración como un sólido. El sólido también puede ser aislado mediante secado por aspersión de una solución acuosa de la sal disódica.
- [0023] Los agentes de administración pueden ser preparados por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo como se ha mencionado anteriormente, por métodos descritos en las Patentes US Nos. 5.773.647 y 5.866.536.
- 20 [0024] Los solvatos etanólicos, como se describe en la WO 00/059863 antes mencionada, incluyen, pero no de forma limitativa, un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de etanol disolvente con moléculas o iones de la sal disódica del agente de administración. Habitualmente, el solvato etanólico contiene aproximadamente una molécula de etanol o ión por cada molécula de sal disódica del agente de administración.
- 25 [0025] El solvato etanólico de la sal disódica del agente de administración se puede preparar disolviendo el agente de administración en etanol. Normalmente, cada gramo de agente de administración se disuelve en 1 a 50 ml aproximadamente de etanol y generalmente en 2 a 10 ml aproximadamente de etanol. La solución de agente de administración/etanol se hace reaccionar entonces con un exceso molar de una sal que contiene sodio, tal como una sal que contiene monosodio, con respecto al agente de administración, es decir, por cada mol de agente de administración existe más de un mol de cationes sodio, proporcionando así el solvato etanólico. Las sales monosódicas adecuadas incluyen, pero no de forma limitativa, hidróxido sódico; alcóxidos de sodio, tales como metóxido sódico y etóxido sódico; y cualquier combinación de los anteriores. Con preferencia, a la solución etanólica se añaden al menos aproximadamente 2 equivalentes molares de la sal que contiene monosodio, es decir, por cada mol de agente de administración existen al menos aproximadamente 2 moles de cationes sodio. En general, la reacción se efectúa en o por debajo de la temperatura de reflujo de la mezcla, tal como a temperatura ambiente. El solvato etanólico se recupera entonces por métodos conocidos en la técnica, tal como concentración de la suspensión espesa resultante a destilación atmosférica, enfriamiento de la suspensión concentrada y filtración del sólido. El sólido recuperado puede ser entonces secado en vacío para obtener así el solvato etanólico.
- 30 [0026] Los hidratos de las sales disódicas de los agentes de administración se pueden preparar añadiendo el solvato etanólico para formar una sal disódica anhidra, como se ha descrito anteriormente, e hidratación de la sal disódica anhidra. Con preferencia, se forma el monohidrato de la sal disódica. Dado que la sal disódica anhidra es muy higroscópica, el hidrato se forma tras la exposición a la humedad atmosférica. Generalmente, la etapa de hidratación se efectúa a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 50° C aproximadamente, con preferencia a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 30° C aproximadamente y en un entorno que tiene una humedad relativa de al menos 50%. Alternativamente, la sal disódica anhidra puede ser hidratada con vapor de agua.
- 35 [0027] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen habitualmente una cantidad efectiva de uno o más de los agentes de administración, es decir, una cantidad suficiente para administrar el agente activo para lograr el efecto deseado. Generalmente, el agente de administración está presente en una cantidad de 2,5% a 99,4% en peso, más preferentemente de 25% a 50% en peso.
- 40 [0028] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se proporcionan como un comprimido o caplet, cuyas formas se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica.
- 45 [0029] 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
- 50

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.

5 **[0030]** La composición puede también incluir uno o más inhibidores de enzimas, tal como actinonina o epiactinonina y derivados de las mismas, aprotinina, Trasylol e inhibidor Bowman-Birk.

[0031] Además, en las composiciones de la presente invención puede estar presente un inhibidor del transporte, es decir, una p-glicoproteína tal como Ketoprofin.

[0032] Con preferencia, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen un diluyente, tal como Avicel, y un lubricante, tal como estearato de magnesio.

10 **[0033]** Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención se pueden preparar por métodos convencionales, por ejemplo combinando una mezcla del agente activo, agente de administración, crospovidona y otros ingredientes, amasando y moldeando, seguido por una operación de formación de comprimidos o de moldeado por compresión para proporcionar comprimidos. Además, se puede formar una dispersión sólida por métodos conocidos seguido por una elaboración adicional para formar un comprimido.

15 **[0034]** Con preferencia, los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se mezclan de manera homogénea o uniforme para obtener la forma de dosificación sólida.

[0035] Las composiciones de la presente invención se pueden administrar para suministrar un agente activo a cualquier animal necesitado del mismo, incluyendo, pero no de forma limitativa, mamíferos, tales como roedores, vacas, cerdos, perros, gatos y primates, en particular seres humanos.

20 **[0036]** Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la invención.

EJEMPLO 1

25 **[0037]** Se prepararon comprimidos de acuerdo con la presente invención (EJEMPLO A) así como EJEMPLOS COMPARATIVOS B Y C que utilizan Ac-Di-Sol en lugar de la crospovidona (Ac-Di-Sol es una solución de carboximetilcelulosa reticulada) y EJEMPLO COMPARATIVO D, que consiste en una cápsula coliofilizada que contiene 5-CNAC y calcitonina de salmón.

[0038] Concretamente, los comprimidos se preparan como sigue:

Ejemplo de preparación A

30 **[0039]** En una jarra de 500 ml se combinan 0,52 g de calcitonina de salmón, 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 comparativo B

40 **[0040]** Una mezcla de 14 g de la sal disódica de 5-CNAC y 0,56 g de CabOSil se tamiza a través de un tamiz de malla 40. En una taza mezcladora en V de 1 cuarto se combinan 0,3 g de la mezcla de sal disódica de 5-CNAC/CabOSil, 0,028 g de calcitonina de salmón, 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 alrededor de 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 comparativo C

[0041] En una jarra Pyrex® de 500 ml se colocan 0,1224 g de calcitonina de salmón, 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 CabOSil 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 CabOSil-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 comparativo D

[0042] 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.

[0043] 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 peso 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.

[0044] Se prepara una solución tamponada de calcitonina de salmón por adición de 1,6 g de calcitonina de salmón 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.

[0045] Se añaden gota a gota 0,800 kg de la solución tamponada de calcitonina de salmón 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.

[0046] Se introducen aproximadamente 0,75 litros de la solución de calcitonina de salmón/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 calcitonina de salmón/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.

[0047] La solución coliofilizada de calcitonina de salmón/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 AA) para administración.

EJEMPLO 2

5 Administración a primates

[0048] Los comprimidos o cápsulas se prepararon en el ejemplo 1 se administran a monos Rhesus como sigue: cuatro a seis monos en un grupo fueron dosificados cada uno de ellos bien con una cápsula o bien con dos comprimidos del ejemplo 1 como sigue:

10 **[0049]** Los monos Rhesus que permanecieron en ayunas durante la noche antes de la dosificación son retenidos en sillas en estado totalmente consciente durante el periodo de estudio. Las cápsulas o comprimidos se administran por vía de un tubo de sonda seguido por 10 ml de agua.

15 **[0050]** Se recogen muestras de sangre a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5 y 6 horas después de la administración. La calcitonina de salmón en plasma se determina por radioinmunoanálisis. Los resultados de calcitonina de salmón (sCT) en plasma de primate de cada grupo de monos son promediados y se calculan y registran en la tabla 1 la concentración media máxima de calcitonina de plasma y el área bajo la curva (AUC).

TABLA 1

Forma de dosificación	Cmax sCT (pg/ml)	AUC sCT
EJEMPLO COMPARATIVO D	415	792,4
EJEMPLO COMPARATIVO B	457	992,5
EJEMPLO COMPARATIVO C	329	797
EJEMPLO A	2420	4400

20 **[0051]** Como puede verse a partir de los datos de la tabla 1, la Cmax de calcitonina de salmón y el área AUC de calcitonina de salmón son mucho mayores para la composición de acuerdo con la presente invención que contiene la crosprovidona (ejemplo A) versus las composiciones comparativas que no contienen crosprovidona, dando ello como resultado una biodisponibilidad oral muy acentuada de las formulaciones de acuerdo con la presente invención.

EJEMPLO 3

Ensayo acelerado de la estabilidad

25 **[0052]** Se preparan comprimidos conteniendo 0,065 mg, 0,400 mg y 2,500 mg sCT de acuerdo con el ejemplo comparativo C y ejemplo A, respectivamente, ajustándose la sCT y el Avicel con el fin de obtener las concentraciones diana. Los comprimidos son colocados en una botella de HDPE con un desecante, cuya botella es sellada por inducción y tapada con un tapón. Los ensayos acelerados de la estabilidad se llevan a cabo colocando las muestras a determinar su estabilidad en cámaras ambientales a 25° C y una humedad relativa del 60%. Las muestras son retiradas en los momentos de tiempo especificados, es decir, a 3, 4 y 6 semanas, y analizadas respecto a sCT por HPLC. Los resultados se muestran en la tabla 2.

TABLA 2

Análisis sCT 25° C/60% HR	Comprimidos de 0,065 mg		Comprimido de 0,400 mg		Comprimido de 2,500 mg	
	Ejemplo comparativo C	Ejemplo A	Ejemplo comparativo C	Ejemplo A	Ejemplo comparativo C	Ejemplo A
Tiempo 0	93,5%	100,9%	94,3%	103,0%	100,3%	98,0%
3 semanas	-	97,4%	-	98,8%	-	-
4 semanas	84,2%	-	88,8%	-	91,5%	100,2%
6 semanas	-	95,2%	-	96,9%	-	-

35 **[0053]** La comparación del ejemplo comparativo C después de 4 semanas (aproximadamente un descenso de 10% en el análisis de sCT) con el ejemplo A de acuerdo con la presente invención después de 6 semanas (aproximadamente un descenso de 5% en el análisis de sCT), ambos a temperatura ambiente, demuestra que la formulación de acuerdo con la presente invención se traduce en una estabilidad mejorada de los comprimidos

preparados de acuerdo con la presente invención.

EJEMPLO 4

- 5 **[0054]** La desintegración de los comprimidos de las formulaciones sólidas se determinó preparando comprimidos como en el ejemplo 1 y conteniendo 60% de sal disódica de 5-CNAC, 29% de Avicel, 1% de estearato de magnesio, pero excluyendo la sCT. La desintegración de los comprimidos se determinó de acuerdo con el Ensayo de Desintegración USP <701>, mientras que la dureza de los comprimidos se determinó empleando un aparato de ensayo calibrado de la dureza de comprimidos Vector/Schleuniger 6D. Los resultados de muestran en la tabla 3.

TABLA 3

Excipiente	Contenido	Dureza	Desintegración	Dureza	Desintegración
Ac-Di-Sol	10%	5,7 Kp*	1,1-1,4min	10,1 Kp	5,6-6,5 min
Explotab	10%	6,9 Kp	2,6-3,3 min	10,3 Kp	6,5-7,5 min
Polyplasdona XL	10%	7,3 Kp	0,6-0,8 min	10,5 Kp	2,4-2,7 min
Ac-Di-Sol(Cab-O-Sil)*	10%	6,3 Kp	4,3-5,3 min	10,3 Kp	7,3-8,0 min

*Kp = Kilopascales

- 10 **[0055]** Los resultados de la tabla 3 indican que el uso de Polyplasdona XL (crospovidona) en combinación con el 5-CNAC produjo la desintegración más rápida con respecto a los comprimidos preparados empleando 5-CNAC en combinación con otros excipientes, indicando ello una liberación mejorada del agente farmacológicamente activo a partir de las formulaciones sólidas de acuerdo con la presente invención.

EJEMPLO 5

- 15 Estabilidad química

- 20 **[0056]** Se preparan muestras para el ensayo de estabilidad bajo condiciones extremas de estrés (preparados de manera análoga a aquellos del ejemplo 1, anterior, empleando la relación de ingredientes que se indica en la tabla 4, en una botella de color ámbar tapada. Se efectúan ensayos acelerados de estabilidad colocando las muestras en un horno calibrado a 60° C. Las muestras son analizadas respecto a sCT inicialmente y después de 3 o 4 días como se especifica mediante HPLC. Los resultados se muestran en la tabla 4.

TABLA 4

Excipientes (0,4 mg sCT/200 mg 5-CNAC disódico)	60° C	Análisis inicial sCT	Análisis sCT con estrés	% cambio
Ac-Di-Sol, Cab-O-Sil, Avicel, estearato Mg (EJEMPLO COMPARATIVO C)	3 días	94,0%	12,3%	-81,7%
10% Polyplasdona XL-10, Avicel, estearato Mg (EJEMPLO A)	4 días	98,3%	86,5%	-11,8%

- 25 **[0057]** Como puede verse a partir de la tabla 4, la estabilidad química de sCT bajo condiciones extremas de estrés se mejoró con la formulación de la presente invención (ejemplo F) que contiene crospovidona (Polyplasdona XL-10), en comparación con la formulación comparativa sin crospovidona.

[0058] Lo anterior demuestra claramente que las composiciones de acuerdo con la presente invención tienen una biodisponibilidad oral de calcitonina considerablemente mejorada, con respecto a otras formulaciones orales, buenas velocidades de desintegración y excelente estabilidad.

- 30 **[0059]** Las modalidades y ejemplos anteriores se ofrecen meramente para ilustrar la presente invención y no han de considerarse que limitan la misma. Numerosas otras modalidades y variaciones quedan dentro del alcance de la invención y serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral sólida en forma de un comprimido o caplet, que comprende calcitonina, el agente de administración 5-CNAC y crospovidona como excipiente.
- 5 2. Una composición según la reivindicación 1, en donde la calcitonina es calcitonina de salmón.
3. Una composición según la reivindicación 1 o reivindicación 2, que comprende además celulosa microcristalina como diluyente.
4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende estearato de magnesio como lubricante.
- 10 5. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente de administración es la sal disódica de 5-CNAC.
6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos y de trastornos de calcio.
- 15 7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un método para acentuar la biodisponibilidad oral de calcitonina administrada a un paciente necesitado de la misma.