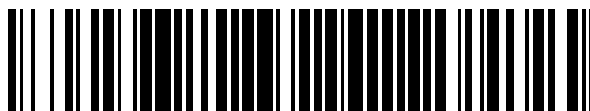


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 237**

51 Int. Cl.:

A61K 38/23 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/16 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2004 E 04741224 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2012 EP 1651249**

54 Título: **Uso de calcitonina en osteoartritis**

30 Prioridad:

23.07.2003 US 489400 P

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

14.03.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (50.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH y
NORDIC BIOSCIENCE A/S (50.0%)**

72 Inventor/es:

**AZRIA, MOISE;
CHRISTIANSEN, CLAUS;
BATEMAN, SIMON DAVID y
LI, SHOUFENG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 398 237 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de calcitonina en osteoartritis

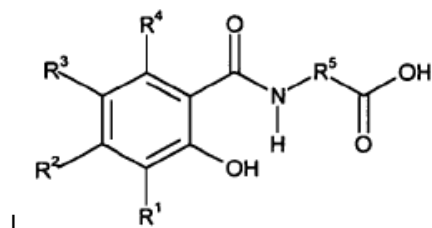
La presente invención se refiere a un uso novedoso de calcitonina en osteoartritis, y a métodos para tratar y/o prevenir la osteoartritis en mamíferos, particularmente en humanos.

5 Las calcitoninas, por ejemplo, la calcitonina de salmón, de (Asu1-7)-anguila o humana, de la invención, son compuestos que son hormonas polipeptídicas de cadena larga, secretadas por las células parafoliculares de la glándula tiroides en los mamíferos, y por la glándula ultimobranquial de las aves y los peces. La calcitonina se conoce principalmente como un inhibidor potente de la reabsorción de hueso osteoclástica, que implica la fijación al hueso de osteoclastos y degradación enzimática. Adicionalmente, se encontró que hay efectos de calcitonina de salmón intranasal en la artritis idiopática juvenil, en humanos (Siamopoulou A. y coautores, 2001, *Calcio. Tissue Int.*, 59: 25-30) y en la prevención de la erosión ósea y la pérdida de hueso en la artritis reumatoide en humanos (Sileghem A., 1992, *Annals of Rheumatic Diseases*, 51: 761-764). El proceso de degradación se asocia con la síntesis de diversas proteasas y metaloproteinasas, la activación de proenimas inactivas y la inhibición de enzimas activas (Leloup G., 1994, *J. Bone Miner. Res.*, 9, 891-902). Se sabe que la calcitonina induce la retracción de los osteoclastos (Zheng MH y coautores, 1992, *Exper. Mole. Pathol.*, 57: 105-115) y que interfiere por lo menos en algunos pasos del proceso enzimático de la reabsorción ósea (Einhorn TA y coautores, 1991, *Clin. Orthop.* 262: 266-297). Hay algunos estudios reportados sobre los efectos de la calcitonina sobre el cartílago articular. Se encontró que la calcitonina, *in vitro*, estimula la síntesis de proteoglicano y colágeno en el cartílago epifiseo de los animales (Baxter y coautores, 1984, *Endocrinology*, 114: 1196-1202), así como en el cartílago de conejos y de humanos (Franchimont P., 1989, *J. Clin. End. Metab.*, 69: 259-266). El estudio de la calcitonina en el tratamiento de osteoartritis experimental, dio resultados conflictivos. Por ejemplo, se encontró que la calcitonina previene la destrucción del cartílago en conejos tratados con esteroides, menisectomía parcial o inmovilización de articulación (Badurski JE y coautores, 1991, *Lab. Invest.*, 49: 27-34); pero no se observó efecto alguno sobre el cartílago en otro modelo de menisectomía (Colombo y coautores, 1983, *Arthritis Rheum.*, 26: 1132-1139). Además, la importancia relativa del cartílago y los cambios en el hueso, en el inicio y el avance de la osteoartritis, todavía se están debatiendo. Ningún estudio en humanos ha mostrado, a nuestro conocimiento, la eficacia de la calcitonina en la osteoartritis.

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado, sorprendentemente, que la calcitonina, por ejemplo, la calcitonina de salmón, de (Asu 1-7)-anguila o humana, es útil en la prevención y el tratamiento de la osteoartritis en los mamíferos, en particular en los humanos. En particular, el suministro oral de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón o calcitonina de (Asu 1-7)-anguila, como se describe en la presente invención, muestra dicho efecto. Ese suministro oral de calcitonina generalmente es la ruta de suministro que se debe seleccionar, puesto que es conveniente, relativamente fácil y por lo general indolora, lo que da por resultado mayor cumplimiento del paciente, con respecto a otros modos de suministro.

De conformidad con los descubrimientos particulares de la presente invención, se provee:

1. Una composición farmacéutica que comprende calcitonina y un agente de administración oral para uso en el tratamiento o/y prevención de osteoartritis en un paciente humano que así lo requiere, en donde la calcitonina es administrada oralmente.
2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha calcitonina es calcitonina de salmón.
3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el agente de administración es seleccionado del grupo consistente de agentes de administración de la fórmula Fórmula Fórmula



en donde

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente: hidrógeno, -OH
-NR⁶R⁷, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

5 R⁵ es un alquileo de 2 a 16 átomos de carbono, sustituido o no sustituido, un alqueniilo de 2 a 16 átomos de carbono, sustituido o no sustituido, un alquil de 1 a 12 átomos de carbono(arileno) sustituido o no sustituido o un aril(alquileo de 1 a 12 átomos de carbono, sustituido o no sustituido); y

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, oxígeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y sus hidratos y solvatos de alcohol.

10 4. La composición para uso de la reivindicación 3 en donde el agente de administración es ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]amino) decanoico (SNAD), N-(8-[2-hidroxibenzoil] amino) caprílico (SNAC) y sus sales de monosodio y disodio, solvatos en etanol o sus sales de sodio y los monohidratos de sus sales de sodio y cualquier combinación de los mismos.

5. La composición para uso de la reivindicación 4 en donde el agente de administración es la sal de disodio de 5-CNAC.

15 6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicha calcitonina de la composición está conjugada con una molécula de polímero.

7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicha calcitonina es administrada en una composición farmacéutica oral que comprende al menos un agente para la disminución del pH farmacéuticamente aceptable, al menos un potenciador de la absorción, y un recubrimiento entérico.

20 8. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende adicionalmente crosprovidona.

9. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 que comprende entre 0.4 y 2.5 mg de la calcitonina.

10. La composición para uso de la reivindicación 9 que comprende entre 0.8 y 1.2 mg de la calcitonina.

25 11. La composición para uso de la reivindicación 9 o reivindicación 10 en donde una dosis es administrada en la mañana y una dosis es administrada en la tarde.

12. Una composición farmacéutica que comprende calcitonina y un agente de administración para uso en un método para inhibir e movimiento de resorción y/o normalización de hueso subcondral en un paciente humano que así lo quiere, en donde la calcitonina se administra oralmente.

30 13. Una composición farmacéutica que comprende calcitonina y un agente de administración para uso en un método para preservar o estimular los cartílagos mediante un efecto directo o indirecto sobre los condrocitos en un paciente humano que así lo requiere, en donde la calcitonina se administra oralmente.

14. El uso de la calcitonina y un agente de administración oral en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de osteoartritis, en donde la calcitonina se administra oralmente.

También en la presente divulgación se encuentran pero sin ser parte de la invención reivindicada:

35 1.1.- Un método para prevenir y/o tratar la osteoartritis en un paciente que tenga necesidad de ello, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, en forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma para suministro oral, aceptable para uso farmacéutico.

40 1.2.- Un método para prevenir y/o tratar la osteoartritis en un paciente que tenga necesidad de ello, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, en forma libre o en forma de sal; de preferencia, en una forma para suministro oral aceptable para uso farmacéutico; donde la cantidad terapéuticamente efectiva de una calcitonina es suministrada oralmente en una composición que comprende la calcitonina y un agente de suministro para la calcitonina.

1.3.- Un método para prevenir y/o tratar la osteoartritis en un paciente que tenga necesidad de ello, que comprende

administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, en forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma para suministro oral aceptable para uso farmacéutico; donde la cantidad terapéuticamente efectiva de una calcitonina es suministrada oralmente en una composición que comprende la calcitonina, que está conjugada con una molécula de polímero.

- 5 1.4.- Un método para inhibir la reabsorción y normalizar el cambio del hueso subcondrial en un paciente que tenga necesidad de ello, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, en la forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma para suministro oral aceptable para uso farmacéutico.
- 10 1.5.- Un método para preservar y estimular el cartílago, a través de un efecto directo o indirecto sobre los condriocitos en un paciente que tenga necesidad de ello, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, en forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma para suministro oral, aceptable para uso farmacéutico.
- 15 1.6.- Un método para inhibir la actividad de fosfolipasa A2 y/o de colagenasa en un paciente que necesite de ello, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, en forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma para suministro oral aceptable para uso farmacéutico.
- 20 1.7.- Un método de efecto estimulante sobre la síntesis de glicosaminoglicano y/o de proteoglicano, en un paciente que tenga necesidad de ello, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, en forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma para suministro oral aceptable para uso farmacéutico.
- 25 1.8.- Un método para actuar sobre la falta de homogeneidad en la densidad o la rigidez del hueso subcondrial en un paciente que tenga necesidad de ello, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, en forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma para suministro oral aceptable para uso farmacéutico.
- 30 1.9.- Un método para actuar sobre el proceso inflamatorio, que conduce a atenuaciones del dolor durante el movimiento, y síntomas relacionados (por ejemplo, la circunferencia de la rodilla, el ángulo de flexión de la rodilla, la rigidez de la inflamación), en un paciente que tenga necesidad de ello, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, en forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma para suministro oral aceptable para uso farmacéutico.
- 35 2.0.- Un método para reducir el cambio degenerativo en la articulación de un paciente que tenga necesidad de ello, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, en forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma aceptable para uso farmacéutico.
- 40 2.1.- Un método como se definió antes, que comprende la coadministración de una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, en forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma para suministro oral aceptable farmacéuticamente, y una segunda sustancia de fármaco; siendo dicha segunda sustancia de fármaco un inhibidor de la reabsorción del hueso, un fármaco formador de hueso o un fármaco reductor de dolor, en forma libre o en forma de sal.
- 45 En otro aspecto, la invención provee una escala de dosis particular para una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, que es eficaz y bien tolerada, es decir, segura para que la tome un paciente. Se prefiere una escala entre 0.4 y 2.5 mg de calcitonina de salmón para un paciente, por ejemplo, un humano, por ejemplo, un humano promedio de alrededor de 70 kg. Se prefieren más las dosis de alrededor de 1 mg, por ejemplo, entre 0.8 y 1.2 mg. Se prefieren también las dosis menores que 1 mg, pero mayores que 0.4 mg. Se prefiere todavía más una dosis de alrededor de 1 mg, por ejemplo 1 mg. Lo que más se prefiere, es una dosis de alrededor de 1 mg, por ejemplo, entre 0.8 y 1.2 mg., administrada una vez al día, a un paciente que tenga necesidad de ello. Las composiciones farmacéuticas que comprenden esas dosis de acuerdo con la invención, pueden ser las composiciones que están provistas en los ejemplos; pero pueden ser composiciones orales de preferencia, por ejemplo, las composiciones que están definidas en el ejemplo 8. El régimen de dosis puede ser de una vez al día o dos veces al día; de preferencia una por la mañana y una por la noche.
- 50 También de interés en la presente divulgación son:

- 2.2.- Un método para prevenir y/o tratar la osteoartritis en un paciente que tenga necesidad de ello, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende entre 0.4 y 2.5 mg, de preferencia entre 0.8 y 1.2 mg, muy preferible aproximadamente 1 mg de una calcitonina, por ejemplo calcitonina de salmón.
- 5 2.3.- Una composición farmacéutica que comprende entre 0.4 y 2.5 mg, de preferencia entre 0.8 y 1.2 mg, muy preferible alrededor de 1 mg, de una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón.
- 2.4.- El uso de una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de osteoartritis; donde se provee la calcitonina en una composición farmacéutica que comprende entre 0.4 y 2.5 mg, de preferencia entre 0.8 y 1.2 mg, muy preferible, alrededor de 1 mg, de una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón.
- 10 2.5.- Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento y/o la prevención de la osteoartritis, que comprende entre 0.4 y 2.5 mg, de preferencia entre 0.8 y 1.2 mg, muy preferible, alrededor de 1 mg, de una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón.
- Las segundas sustancias de fármaco, adecuadas, pueden incluir una calcitonina de diferente origen, por ejemplo, una calcitonina de salmón, de (Asu 1-7)-anguila o humana, un análogo de calcitonina o un derivado de ellos; una hormona esferoidal, por ejemplo, un estrógeno, un agonista parcial de estrógeno o una combinación de estrógeno-gestágeno, un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM, acrónimo por su designación en inglés: Selective Estrogen Receptor Modulator), por ejemplo, raloxifene, lasofoxifene, TSE-424, FC1271, Tibolone (Livial®), vitamina D o un análogo de ellos, o PTH, un fragmento de PTH o un derivado de PTH, por ejemplo, PTH (1-84), PTH (1.34), PTH (1-36, PTH (1-38), PTH (1-31)NH₂ O PTS 893; bisfosfonatos (por ejemplo, alendronate, risedronate, ácido zoledrónico, ibandronate); inhibidores de proteasa, por ejemplo un inhibidor de catepsina, de preferencia un inhibidor de catepsina K; liberadores de PTH; moléculas receptoras selectivas de andrógeno (SARM, acrónimo por su designación en inglés: Selective Androgen Receptor Molecules); inhibidores de MMP (inhibidores de metaloproteasa), ranelato de estroncio, inhibidores de COX-2, por ejemplo, lumiracoxib (Prexige®), celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), valdecoxib (Bextra®), etoricoxib (Arcoxia®) o inhibidores mixtos de COX-1 y de COX-2, por ejemplo, diclofenac.
- 15 20 25
- Los términos “coadministración” o “administración combinada” o similares, cuando son utilizados aquí, están destinados a comprender la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente; y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no necesariamente son administrados por la misma ruta de administración, o al mismo tiempo.
- 30 También de interés en la presente divulgación son:
3. Una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, de (Asu 1-7)-anguila o humana, en forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma para suministro oral aceptable para uso farmacéutico, para uso en cualquier método como se definió en 1.1 o 2.2 anteriores; o
- 35 4. Una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, de (Asu 1-7)-anguila o humana en forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma para suministro oral aceptable para uso farmacéutico, para uso en la fabricación de un medicamento en cualesquiera indicaciones como las definidas en 1.1 o 2.2 anteriores; o
- 40 5. Una composición farmacéutica para uso en cualesquiera indicaciones, como se define en 1.1 o 2.2 anteriores, que comprende una calcitonina, por ejemplo, una calcitonina de salmón, de (Asu 1-7)-anguila o humana, en forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma para suministro oral, aceptable para uso farmacéutico, junto con uno o más diluyentes o portadores para ella, aceptables para uso farmacéutico.
6. Una combinación farmacéutica que comprende:
- a) un primer agente que es una calcitonina, por ejemplo, una calcitonina de salmón, de (Asu 1-7)-anguila o humana, en forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma para suministro oral aceptable para uso farmacéutico; y
- 45 b) un coagente que es un inhibidor de la reabsorción ósea, un fármaco formador de hueso o un agente reductor del dolor, por ejemplo, como los descritos más arriba.
7. Un conjunto de partes para uso en la prevención y/o el tratamiento de la osteoartritis; comprendiendo el conjunto:

a) un primer agente que es una calcitonina, por ejemplo, una calcitonina de salmón, de (Asu 1-7)-anguila o humana, en forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma para suministro oral aceptable para uso farmacéutico; y

5 b) un coagente que es un inhibidor de la reabsorción ósea, un fármaco formador de hueso o un agente reductor del dolor, por ejemplo, como los descritos más arriba.

El término "paciente", cuando se usa en la presente, significa un paciente que tiene necesidad de ser tratado o prevenido de la osteoartritis, o de cualquier método como se definió en 1.1 o 2.2 anterior; mientras que paciente significa mamíferos, tales como roedores, ganado vacuno, cerdos, perros, gatos y primates, en particular, humanos.

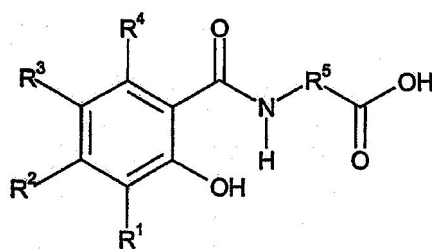
10 El término "combinación farmacéutica", cuando se usa en la presente, significa un producto que es el resultado de mezclar o combinar más de un ingrediente activo, e incluye combinaciones fijas y no fijas de ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, la calcitonina de salmón y un coagente, son administrados ambos a un paciente simultáneamente, en la forma de una sola entidad o dosis. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, la calcitonina de salmón y un coagente, son administrados ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea simultáneamente, de manera concurrente o secuencialmente, sin límites específicos de tiempo; donde dicha administración provee niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente.

De preferencia la calcitonina, por ejemplo, la calcitonina de salmón, en forma libre o en forma de una sal aceptable para uso farmacéutico, se coadministra con un inhibidor de proteasa, por ejemplo, un inhibidor de catepsina, por ejemplo, un inhibidor de catepsina K.

20 La utilidad de la calcitonina, por ejemplo, la calcitonina de salmón, en forma libre o en la forma de sal, de preferencia en una forma para suministro oral aceptable para uso farmacéutico, para usarla en cualquier método como los definidos en 1.1 hasta 1.10, se puede demostrar en métodos de prueba en animales, así como en clínica, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito más adelante en el ejemplo B.

25 Cuando el agente farmacológicamente activo es calcitonina de salmón, la dosis apropiada, por supuesto, variará dependiendo, por ejemplo, del receptor y de la naturaleza y la severidad de la condición que se está tratando. Sin embargo, en general, se obtendrán resultados satisfactorios sistémicamente a dosis diarias de alrededor de 0.5 µg/kg a alrededor de 10 µg/kg de peso de cuerpo del animal; de preferencia de 1 µg/kg a 6 µg/kg de peso del cuerpo. Los excipientes inactivos, aceptables para uso farmacéutico, que se usan en la formulación de calcitonina, por ejemplo, en la formulación oral de la calcitonina, pueden incluir polímeros y compuestos inactivos que, por ejemplo, ayuden a la formación o fabricación de la forma sólida de dosis oral contemplada por la presente invención, o que puedan ayudar a la liberación de la composición sólida oral en el ambiente gastrointestinal. El ingrediente farmacéuticamente activo, al que se hace referencia arriba, incluye, por ejemplo, opcionalmente, las crospovidonas y las povidonas, que pueden ser cualquier crospovidona y povidona. La crospovidona es un homopolímero sintéticamente entrelazado de N-vinil-2-pirrolidona, también denominada 1-etenil-2-pirrolidinona, que tiene un peso molecular de 1,000,000 o más. Las crospovidonas obtenibles en el comercio incluyen: Polyplastone XL, Polypladone XL-10, Polypladone INF-10, obtenible de ISP, Kollidon CL, obtenible de BASF Corporation. La crospovidona preferida es Polypladone XL. La povidona es un polímero sintético que consiste de grupos 1-vinil-2-pirrolidinona lineales, que tienen un peso molecular generalmente entre 2,500 y 3,000,000. Las povidonas obtenibles en el comercio incluyen: Kollidon K-30, Kollidon K-90F, obtenibles de BASF Corporation y Plasdone K-30 y Plasdone K-29/32, obtenibles de ISP. Como se mencionó con anterioridad, las crospovidonas y las povidonas pueden ser obtenidas en el comercio. Alternativamente pueden ser sintetizadas mediante procesos conocidos. La crospovidona, la povidona o sus combinaciones están presentes en general en las composiciones en una cantidad de 0.5 a 50 por ciento en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica total, de preferencia, en una cantidad de 2 a 25 por ciento, más preferible, de 5 a 20 por ciento en peso, con relación al peso total de la composición farmacéutica.

Los agentes de suministro útiles en la formulación, por ejemplo, la formulación oral, son cualesquiera agentes útiles para suministrar el agente farmacológicamente activo particular. Los agentes de suministro adecuados son cualquiera de los aminoácidos modificados descritos en la patente estadounidense No. 5,886,536, anteriormente mencionada, o cualquiera de los aminoácidos modificados descritos en la patente estadounidense No. 5,773,647 anteriormente mencionada, o cualquier combinación de ellos. Los contenidos de las patentes estadounidenses No. 5,773,647 y 5,886,536 anteriormente mencionadas, quedan incorporadas aquí por medio de esta referencia, en su totalidad. Además, el agente de suministro puede ser la sal de sodio de cualquiera de los aminoácidos modificados mencionados con anterioridad aquí, así como los solvatos de etanol y sus hidratos. Los compuestos adecuados incluyen compuestos de la siguiente fórmula I:



(Fórmula I)

5 en la que:

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente: hidrógeno, -OH, -NR⁶R⁷, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

10 R^5 es un alquileo de 2 a 16 átomos de carbono, sustituido o no sustituido, un alquilenilo de 2 a 16 átomos de carbono, sustituido o no sustituido, un alquil de 1 a 12 átomos de carbono(arileno) sustituido o no sustituido o un aril(alquileo de 1 a 12 átomos de carbono, sustituido o no sustituido); y

15 R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, oxígeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y sus hidratos y solvatos de alcohol. Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales de disodio y sus solvatos de alcohol y sus hidratos, están descritos en WO 00/059863, junto con los métodos para prepararlos.

20 Se puede preparar la sal de disodio a partir del solvato de etanol, evaporando o secando el solvato de etanol mediante métodos conocidos en la técnica, para formar la sal de disodio anhidra. Generalmente se lleva a cabo el secado a una temperatura de alrededor de 80 a alrededor de 120°C, de preferencia de alrededor de 85 a alrededor de 90°C y, muy preferible, a alrededor de 85°C. Generalmente se lleva a cabo el paso de secado a una presión de 660.4 mm de Hg o más. Por lo general la sal de disodio anhidra contiene menos de alrededor de 5 por ciento en peso de etanol y de preferencia menos de alrededor de 2 por ciento en peso de etanol, con base en el 100 por ciento del peso total de la sal de disodio anhidra. También se puede preparar la sal de disodio del agente de suministro formando una suspensión del agente de suministro en agua y añadiendo dos equivalentes molares de hidróxido de sodio acuoso, alcóxido de sodio o similares. Los alcóxidos de sodio adecuados incluyen, pero sin limitación a ellos: metóxido de sodio, etóxido de sodio y sus combinaciones. Otro método más para preparar la sal de disodio es haciendo reaccionar el agente de suministro con un equivalente molar de hidróxido de sodio, para producir la sal de disodio. Se puede aislar la sal de disodio como un sólido, concentrando la solución que contiene la sal de disodio a una pasta espesa, mediante destilación al vacío.

30 Se puede secar esa pasta en un horno al vacío, para obtener la sal de disodio del agente de suministro, como un sólido. También se puede aislar el sólido secando por aspersion una solución acuosa de la sal de disodio. Se puede preparar los agentes de suministro mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se mencionó anteriormente, mediante métodos descritos en las patentes estadounidenses No. 5,773,647 y 5,866,536. Los solvatos de etanol, como los descritos en WO 00/059863 anteriormente mencionada, incluyen, pero sin limitación a ellos: un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de solvente etanol, con moléculas o iones de la sal de disodio del agente de suministro. Típicamente, el solvato de etanol contiene aproximadamente una molécula de etanol o ion de etanol por cada molécula de sal de disodio del agente de suministro. El solvato de etanol de la sal de disodio del agente de suministro puede ser preparado disolviendo el agente de suministro en etanol. Típicamente, cada gramo de agente de suministro es disuelto en alrededor de 1 a alrededor de 50 mL de etanol y, en general, alrededor de 2 a alrededor de 10 mL de etanol. Se hace reaccionar a continuación la solución de agente de suministro/etanol con un exceso molar de una sal que contiene sodio, tal como una sal que contiene monosodio, con relación al agente de suministro, es decir, por cada mol de agente de suministro hay más de una mol de cationes sodio, lo que produce el solvato de etanol. Las sales monosódicas adecuadas incluyen, pero sin limitación a ellas: hidróxido de sodio, alcóxidos de sodio, tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio; y cualquier combinación de los anteriores. De preferencia, por lo menos se añaden alrededor de dos equivalentes molares de la sal que contiene monosodio a la solución de etanol, es decir, por cada mol de agente de suministro hay por lo menos alrededor de dos moles de cationes de sodio. En general, se lleva a cabo la reacción a la temperatura de reflujo de la mezcla o por debajo de ella, tal como a la temperatura ambiente. A continuación se recupera el solvato de etanol por medio de métodos conocidos en la técnica, tales como la concentración de la suspensión resultante en destilación atmosférica, el enfriamiento de la suspensión concentrada y la filtración del sólido. A continuación se puede secar al vacío el sólido recuperado para obtener el solvato de etanol. Se pueden

preparar los hidratos de las sales de disodio de los agentes de suministro, secando el solvato de etanol para formar una sal de disodio anhidra, como se describió aquí con anterioridad, e hidratando la sal de disodio anhidra. De preferencia se forma el monohidrato de la sal de disodio. Puesto que la sal de disodio anhidra es muy hidróscopica, se forma el hidrato por exposición a la humedad atmosférica. Por lo general se lleva a cabo el paso de hidratación a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta alrededor de 50°C, de preferencia, desde la temperatura ambiente hasta alrededor de 30°C, y en un ambiente que tenga por lo menos 50 por ciento de humedad relativa. Alternativamente se puede hidratar la sal de disodio anhidra con vapor. Los agentes de suministro preferidos son el ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), el ácido N-(10[2-hidroxibenzoil]amino)decanoico (SNAD), el ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC) y sus sales de monosodio y disodio, sus solvatos de etanol y sus sales de sodio y los monohidratos de sus sales de sodio, y cualesquiera combinaciones de ellos. El agente de suministro que se prefiere más que todos es la sal de disodio de 5-CNAC y su monohidrato. De preferencia la sal de disodio está presente en una cantidad de más del 90 por ciento en peso, respecto al peso total del 5-CNAC presente en la composición. El agente de suministro 5-CNAC, SNAD y SNAC son muy solubles en agua y casi por completo, es decir, en más del 90 por ciento, son absorbidos por el tracto gastrointestinal, ya sea que se ingieran en forma micronizada o en forma gruesa. Sin embargo, se ha encontrado, sorprendentemente, que cuando se emplea una forma micronizada de uno de estos agentes portadores en la composición, la absorción del agente farmacológicamente activo de la presente composición es absorbida más completamente en el torrente sanguíneo. Por lo tanto, el uso de un agente portador micronizado es un elemento requerido en la presente invención. Una forma micronizada del agente portador, que se utiliza en la preparación de la forma de dosis oral sólida de la presente invención, se define como un agente portador que, cuando se añade a la presente mezcla de composición del agente farmacológicamente activo e ingredientes farmacéuticamente inactivos, tiene un tamaño promedio de partícula de menos de 40 micrómetros. Convenientemente, el agente portador de la presente invención tiene una forma micronizada que se define como un tamaño promedio de partícula de menos de 20 micras. Es más interesante que el agente portador para la presente invención tenga una forma micronizada que se define como un tamaño promedio de partícula de menos de 10 micras. Las formas micronizadas del agente portador de la presente invención pueden ser preparadas moliéndolo en un molino rebajador, que es capaz de moler ingredientes farmacéuticos, y que sea capaz de moler los ingredientes farmacéuticos y/o el agente portador a un tamaño de partícula micronizado, fino y uniforme. Un ejemplo de dichos molinos es un molino Air Jet Mill Gem T® (Copley Scientific, Ltd., Nottingham, Reino Unido). El agente portador finamente molido, ya sea separadamente, o el agente portador finamente molido más cualquier combinación de ingredientes adicionales finamente molidos de la presente invención, pueden ser tamizados a continuación, por ejemplo, en un tamiz de mallas que tenga las aberturas apropiadas, a fin de permitir que pasen a través de él solamente aquellos ingredientes que tengan el tamaño de partícula requerido, para ser usados en la presente invención. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención típicamente contienen una cantidad efectiva de suministro de uno o más de los agentes de suministro, es decir, una cantidad suficiente para suministra el agente activo para el efecto deseado. En general está presente el agente de suministro en una cantidad de 2.5 por ciento a 99.4 por ciento en peso; más preferible, de 25 por ciento a 50 por ciento en peso.

De preferencia se suministra una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, en forma libre o en forma de sal, como una composición farmacéutica que comprende calcitonina y un agente de suministro para la calcitonina. Más preferible, dicha composición farmacéutica comprende un agente de suministro, seleccionado del grupo de 5-CNAC, SNAD y SNAC. Es más preferible que dicha composición farmacéutica comprenda un agente de suministro que se selecciona del grupo que consiste de una sal de disodio de 5-CNAC, una sal de disodio de SNAD, y una sal de disodio de SNAC. Se prefiere más que dicha composición farmacéutica comprenda un agente de suministro en forma micronizada.

Alternativamente, se puede suministrar oralmente la calcitonina también con otras tecnologías, tales como la descrita en WO 94/26778; US 5,359,030, US 5,438,040, US 5,681,811, US, 6,191,105, US, 6,309,633, US 6,380,405, US 6,436,990, US, 6,458,776 y US 6.479,6932 (el contenido de todas ellas que da incorporado aquí en su totalidad por medio de esta referencia). Brevemente, dichas formulaciones orales se refieren en general a composiciones de (poli)péptidos y proteína, estabilizadas por conjugación. Más en particular, dichas formas para suministro oral se refieren, en un aspecto amplio de composición, a complejos de calcitonina covalentemente conjugados, en los que la calcitonina está unida covalentemente a una o más moléculas de un polímero que incorpora, como una parte de él, una porción hidrófila, por ejemplo, un polialquilenglicol línea; y donde el polímero incorpora una porción lipófila, como parte integral de él. En un aspecto particular, dichas formas de suministro oral se refieren a una composición de calcitonina fisiológicamente activa que comprende un péptido fisiológicamente activo, acoplado covalentemente con un polímero que comprende: (i) una porción polialquilenglicol lineal; y (ii) una porción lipófila; donde el péptido, la porción polialquilenglicol lineal y la porción lipófila están dispuestas conformacionalmente en relación unas con otras, de tal manera que el péptido fisiológicamente activo en la composición de calcitonina fisiológicamente activa tiene una resistencia incrementada *in vivo* a la degradación enzimática, en relación con la calcitonina fisiológicamente activa sola (es decir, en una forma no conjugada, desprovista del polímero acoplado a ella). En otro aspecto, dichas formas de suministro oral se refieren a una composición de calcitonina fisiológicamente activa, de conformación tridimensional, que comprende una calcitonina fisiológicamente activa, acoplada covalentemente con un complejo de

polisorbato que comprende: (i) una porción polialquilenglicol lineal, y (ii) una porción lipófila; donde la calcitonina fisiológicamente activa, la porción polialquilenglicol lineal y la porción lipófila están dispuestas conformacionalmente en relación unas con otras, de manera que: (a) la porción lipófila esté disponible exteriormente en la conformación tridimensional; y (b) la calcitonina fisiológicamente activa en la composición de calcitonina fisiológicamente activa, tenga una resistencia incrementada *in vivo* a la degradación enzimática, con relación a la calcitonina fisiológicamente activa sola. En otro aspecto, dichas formas de suministro oral se refieren a un complejo de calcitonina conjugado con multiligandos que comprende una porción de esqueleto de triglicérido que tiene: una calcitonina bioactiva, acoplada covalentemente con la porción de esqueleto de triglicérido, a través de un grupo separador de polialquilenglicol, unido a un átomo de carbono de la porción de esqueleto de triglicérido; y por lo menos una porción ácido graso, fijada covalentemente ya sea en forma directa a un átomo de carbono de la porción de esqueleto de triglicérido, o bien unida covalentemente a través de una porción separadora de polialquilenglicol. En dicho complejo de calcitonina conjugado con ligandos múltiples, los átomos de carbono d y B de la porción bioactiva de triglicérido pueden tener porciones ácido graso fijadas mediante unión covalente, ya sea directamente a ellas, o indirectamente unidas a ellas por medio de porciones separadoras. Alternativamente, se puede fijar covalentemente una porción ácido graso, ya sea directamente o a través de una porción separadora de polialquilenglicol, a los carbonos a y d de la porción de esqueleto de triglicérido, acoplándose la calcitonina bioactiva con el átomo de carbono 13 de la porción de esqueleto de triglicérido, ya sea directamente unida covalentemente a ella, o unida a ella indirectamente a través de una porción separadora de polialquileo. En dicho complejo de calcitonina conjugado, con multiligando, se puede acoplar ventajosamente de manera covalente la calcitonina bioactiva con la porción de esqueleto modificada con triglicérido, a través de grupos separadores alquilo o, alternativamente, otros grupos separadores aceptables, dentro del amplio alcance de la invención. Como se usa en dicho contexto, la aceptabilidad del grupo separador se refiere a las características de aceptabilidad específicas estéricas, de composición y para aplicación de uso final. En otro aspecto adicional, dichas formas de suministro oral se refieren a un complejo de polisorbato que comprende una porción polisorbato que incluye un esqueleto de triglicérido y grupos funcionalizadores, que incluyen: (i) un grupo ácido graso; y (ii) un grupo polietilenglicol que tiene una porción fisiológicamente activa unida covalentemente a él, por ejemplo, una porción fisiológicamente activa está unida a una funcionalidad apropiada del grupo polietilenglicol.

Dicha unión covalente puede ser directa, por ejemplo, a una funcionalidad hidroxil terminal del grupo polietilenglicol o, alternativamente, la unión covalente puede ser indirecta, por ejemplo, coronando reactivamente el extremo hidroxil del grupo polietilenglicol, con un grupo separador terminal con funcionalidad carboxi, de modo que el grupo polietilenglicol coronado, resultante, tenga una funcionalidad carboxi terminal, a la que se pueda unir covalentemente la porción fisiológicamente activa. Dichas formas para suministro oral se refieren a otro aspecto de un complejo de calcitonina conjugado, estable, soluble en agua, que comprende una calcitonina fisiológicamente activa, acoplada covalentemente a una porción glicolípida modificada con polietilenglicol, compatible fisiológicamente. En dicho complejo, la calcitonina fisiológicamente activa puede estar acoplada covalentemente a la porción glicolípida modificada con polietilenglicol, compatible fisiológicamente, mediante una unión covalente lábil en un grupo aminoácido de del polipéptido. La porción glicolípida modificada con polietilenglicol, compatible fisiológicamente, puede comprender ventajosamente un polímero polisorbato, por ejemplo, un polímero polisorbato que comprende grupos éster de ácido graso, seleccionados del grupo que consiste de monopalmitato, dipalmitato, monolaurato, dilaurato, trilaurato, monooleato, dioleato, trioleato, monoestearato, diestearato y triestearato. En dicho complejo, la porción glicolípica modificada con polietilenglicol, compatible fisiológicamente, puede comprender adecuadamente un polímero seleccionado del grupo que consiste de éteres polietilenglicólicos de ácidos grasos y ésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos; donde los ácidos grasos comprenden, por ejemplo, un ácido graso seleccionado del grupo que consiste de ácidos láurico, palmítico, oleico y esteárico. En el complejo anterior, la calcitonina fisiológicamente activa, a manera de ilustración, puede comprender una calcitonina seleccionada del grupo que consiste de insulina, calcitonina, ACTH, glucagón, somatostatina, somatotropina, somatomedina, hormona paratiroides, eritropoyetina, factores liberadores hipotalámicos, prolactina, hormonas estimuladoras de la tiroides, endorfinas, encefalinas, vasopresina, opioides que no ocurren en la naturaleza, superóxido-dismutasa, interferón, asparaginasa, arginasa, arginina-desaminasa, adenosina-desaminasa-ribonucleasa, tripsina, quimiotripsina y papaína. En otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma de dosis para administración oral, para la mediación en la deficiencia de insulina, que comprende un portador aceptable para uso farmacéutico y un complejo de insulina conjugado, estable, soluble en agua, que comprende insulina o proinsulina, acopladas covalentemente a una porción glicolípida modificada con polietilenglicol, compatible fisiológicamente.

Adicionalmente, una segunda forma de dosis para suministro oral, alternativa, que puede ser usada de acuerdo con la invención, es una tecnología descrita en WO 97/33531, US 5,912,014 y US 608618 (cuyos contenidos quedan incorporados aquí en su totalidad por medio de esta referencia). Brevemente, dicha otra forma para suministro oral protege la calcitonina contra el ambiente ácido y las enzimas digestivas, cuando pasa a través del estómago y el intestino, y facilita su entrada en el torrente sanguíneo. Una vez que está segura en el torrente sanguíneo, la calcitonina puede ejercer su efecto terapéutico. Dicha forma de suministro oral, por ejemplo, es una composición farmacéutica para suministro oral, de calcitonina de salmón que comprende: (A) una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina de salmón; (B) por lo menos un agente disminuidor de pH, aceptable para uso farmacéutico;

5 (C) por lo menos un incrementador de absorción, efectivo para promover la biodisponibilidad de la calcitonina de salmón; y (D) un revestimiento entérico; donde el agente disminuidor del pH está presente en la composición farmacéutica en una cantidad que, si se añade a 10 mililitros de soluciones acuosas 0.1M de bicarbonato de sodio, sería suficiente para disminuir el pH de la solución a no más de 5.5. La composición farmacéutica, en la que está presente el revestimiento entérico, a un peso que no es mayor que el 20 por ciento del peso del resto de la composición farmacéutica, excluyendo el revestimiento entérico. La composición farmacéutica de arriba, en la que está presente el revestimiento entérico a un peso que no es mayor que 5-15 por ciento del peso del resto de la composición farmacéutica, excluyendo el revestimiento entérico.

10 Las composiciones farmacéuticas con las que se muestra la utilidad de la calcitonina en el tratamiento de la osteoartritis, pueden ser provistas como una cápsula, incluyendo una cápsula de gelatina blanda, una tableta, una capsuleta, un supositorio u otra forma de dosis oral sólida, todas las cuales pueden ser preparadas mediante métodos bien conocidos en la técnica.

15 Se pueden preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención moliendo primero el agente portador o bien el agente portador con cualquier combinación de los ingredientes adicionales de la presente composición, a un tamaño de partícula micronizado. El agente portador micronizado, o el agente portador micronizado más los ingredientes adicionales micronizados de la presente invención, pueden ser procesados adicionalmente entonces, mediante métodos convencionales, por ejemplo, mezclando una mezcla del agente activo o de los agentes activos, el agente de suministro, la crospovidona o la povidona y los demás ingredientes amasando y llenando cápsulas o, en lugar de llenar cápsulas, moldeando, después de lo cual se forman tabletas o se moldea por compresión para dar tabletas. Además, se puede formar una dispersión sólida mediante métodos conocidos, seguida por procesamiento ulterior para formar una tableta o una cápsula.

20 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la invención; y se entenderán fácilmente por quien tenga experiencia ordinaria en la materia. No se pretende que los ejemplos sean una limitación a la presente invención, de ninguna manera.

25 EJEMPLOS

A.- EJEMPLOS DE FORMULACIÓN

EJEMPLO 1

Formulación 1 (3 cargas)

30 Preparación de 5-CNAC micronizado: Se añade el 5-CNAC grueso que se va a micronizar, a un molino de chorro (Air Jet Mill Gem T®, de Copley Scientific, Ltd., Nottingham, Reino Unido), usando un molino de chorro con bandeja de torta de cerámica 80, de 8 cm de diámetro, 6 barías de N₂, boquillas de 0.5 mm, con alimentación manual de alrededor de 700 g/h. Se muele en el chorro el 5-CNAC grueso y se muestrea periódicamente bajo microscopio con mediciones de regla de referencia, para identificar cuando se obtiene el tamaño de partícula micronizado deseado. Se muelen tres cargas diferentes para crear cargas de 6 µm, 35µm y 46 µm. Se tamiza individualmente las cargas micronizadas separadas, utilizando una instalación de tamiz cónica (Quadro Comil, Quadro Engineering Incorporated, 613 Colby Drive, Waterloo, Ontario, Canadá N2V 1A1) con un tamiz cónico U10, 813, un batidor redondo que opera a 1,500 upm, con una producción de alrededor de 150 kg/h.

Formulación I-3

Formulación de calcitonina de salmón con 5-CNAC de diferentes tamaños de partícula

40

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg)</u>	<u>Porcentaje (%)</u>
Calcitonina de salmón	1	0.25
5-CNAC micronizado	228	57
Avicel PH 102®	147	36.75
5 Crospovidone, NF	20	5
<u>Estearato de magnesio</u>	<u>4</u>	<u>1</u>
Total	400	100

10 Preparación de la formulación 1: Se preparan tres diferentes cargas de tabletas usando las tres diferentes cargas de 5-CNAC disódico, una carga de tabletas tiene un tamaño promedio de partículas de 5-CNAC disódico de 46 micras (carga A); una segunda carga de tabletas tiene un tamaño promedio de partículas de 5-CNAC disódico de 6 micras (carga B) y una tercera carga de tabletas tiene un tamaño promedio de partículas de 5-CNAC disódico de 35 micras (carga C).

15 Se combina 0.50 g de calcitonina de salmón, previamente tamizados a través de un tamiz de malla 40, 57 g de sal de sodio de 5-CNAC micronizado, tamizado a través de un tamiz de malla 35, y 10 g de Polyplasdone XL (crospovidona, NF, International Specialty Products, 1361 Alps Road, Wayne, New Jersey 07470, E. U. A.), en un frasco de 500 mL y se mezcla usando un mezclador Turbula para 100 revoluciones, a una velocidad de 46 rpm. Se añade al frasco otros 57 g de la sal de sodio de 5-CNAC micronizada, tamizados a través de un tamiz de malla 35, y se añade 36.75 g de Avicel PH 102® al frasco y se mezcla durante 500 revoluciones, a una velocidad de 46 rpm. Se añade otros 36.75 g de Avicel PH 102® al frasco y se mezcla durante otras 100 revoluciones, a una velocidad de 46 rpm. Se tamiza 4.0 g de estearato de magnesio en el frasco, usando un tamiz de malla 35, y se mezcla durante un minuto a una velocidad de 46 rpm. Se comprime la mezcla final a tabletas, usando una prensa formadora de tabletas Manesty B3B. La tableta pesa aproximadamente 400 mg.

Se puede probar la biodisponibilidad de las tabletas formadas en el ejemplo 1, de la siguiente manera.

EJEMPLO 2

25 Administración a Primates

30 Se preparan las tabletas como en el ejemplo 1, usando tres diferentes cargas de la sal de sodio de 5-CNAC micronizada; una carga de tabletas que tiene un tamaño promedio de partículas de sal de sodio de 5-CNAC de 46 micras (carga A); una segunda carga de tabletas que tiene un tamaño promedio de partículas de la sal de sodio de 5-CNAC, de seis micras (carga B) y una tercera carga de tabletas que tiene un tamaño promedio de partículas de la sal de sodio de 5-CNAC de 35 micras (carga C). Se administran las tabletas preparadas a partir de cada una de las tres diferentes cargas, a los mismos monos Rhesus, separadamente, en diferentes días, de la siguiente manera:

Se dejan en ayunas durante la noche los monos Rhesus antes de la dosis, y se los restringe en sillas totalmente conscientes, durante todo el periodo que dura el estudio. Se administra una tableta de la carga A, o de la carga B o de la carga C a cada mono, a través de un tubo de alimentación, seguida por 10 mL de agua.

35 Se recogen muestras de sangre de los monos Rhesus inmediatamente antes de la administración y a los 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 y 6 horas después de la administración. Se administra una tableta de cada una de las dos cargas restantes, y se recogen muestras de sangre de manera similar, pero en días separados para cada una de las cargas de tableta restantes. Se determina la calcitonina de salmón resultante en el plasma, para cada dosis y para cada mono, mediante radioinmunoanálisis. Para cada mono se calcula la calcitonina de salmón (SCt) en el plasma del mono para una carga y un periodo de tiempo; las concentraciones medias de SCt en el plasma para todos los monos, para una carga y un periodo de tiempo; la desviación de norma (SD) de las concentraciones de SCt en el plasma para una carga y un periodo de tiempo, y el error de norma de la media (SEM) para las concentraciones de SCt en el plasma para todos los monos, para una carga y un periodo de tiempo; y se informa todo esto en las tablas 1, 2 y 3 que siguen.

45

TABLA 1

CARGA A: Tamaño promedio de partículas de 5-CNA, 46 µm

Concentraciones de calcitonina de salmón (SCt) en el plasma (pg/mL).- (Una sola tableta oral (200 mg de 5-CNAC + 1 mg de SCt) al mono Rhesus)

No de animal	Tiempo (horas)										
	0	0.25	050	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6
1	0.0	17.8	91.7	279.7	449.2	278.8	48.0	10.5	5.3	3.3	0.0
2	0.0	117.4	535.0	430.8	981.4	1718.0	2396.4	719.5	253.6	102.1	62.9
3	0.0	113.9	754.5	1502.0	2351.0	2066.0	2684.4	1310.0	649.6	280.6	158.5
4	0.0	46.0	127.0	425.5	76.8	1102.0	1599.0	1022.0	419.3	87.0	23.4
Media	0.0	73.8	377.1	659.5	1136.9	1291.2	1682.0	765.5	332.0	118.3	60.7
SD	0.0	49.7	322.2	566.0	838.4	783.8	1182.1	558.1	271.6	116.6	68.9
SEM	0.0	24.9	161.1	283.0	419.2	391.9	591.0	279.0	135.8	58.3	34.5

Límite inferior de cuantificación (LLOQ) = 2.5 pg/mL; las concentraciones por debajo del LLOQ fueron señaladas con cero para la Tabla 1.

TABLA 2

CARGA B: Tamaño promedio de partícula de 5-CNAC, 6 µm

Concentraciones de calcitonina de salmón (SCt) en el plasma (pg/mL) – (Una sola tableta oral (200 mg de 5-CNAC + 1 mg de SCt) a los monos Rhesus)

No. de animal	Tiempo (horas)										
	0	0.25	0.50	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6
1	0.0	265.6	315.8	245.6	357.2	1927.0	310.0	863.2	139.4	48.5	20.8
2	0.0	607.0	777.0	1336.0	1602.0	4146.0	7521.0	2681.0	420.8	73.9	43.2
3	0.0	80.9	225.5	325.6	655.6	1478.0	3979.0	2775.0	520.2	91.5	41.3
4	0.0	286.4	155.3	237.7	241.0	269.7	294.2	321.0	179.8	67.5	13.6
Media	0.0	310.0	368.4	536.2	714.0	1955.2	3701.1	1660.1	315.1	70.4	29.7
SD	0.0	218.5	280.2	534.7	617.2	1619.6	2986.3	1253.5	184.8	17.8	14.8
SEM	0.0	109.2	140.1	267.3	308.6	809.8	1493.1	626.7	92.4	8.9	7.4

Límite inferior de cuantificación (LLOQ) = 2.5 pg/mL; las concentraciones por debajo del LLOQ fueron señaladas con cero para la Tabla 2

TABLA 3

CARGA C: Tamaño promedio de partícula de 5-CNAC 35 µm

Concentraciones de calcitonina de salmón (Sct) en el plasma (pg/mL) – (una sola tableta oral (200 mg de 5-CNAC + 1 mg de Sct) a los monos Rhesus)

No. de animal	Tiempo (horas)										
	0	0.25	0.50	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6
1	0.0	36.1	94.7	428.0	739.4	2568.0	4025.0	1348.0	499.6	218.4	98.1
2	0.0	10.9	55.0	168.9	248.2	507.3	654.0	434.8	177.3	68.8	38.9
3	0.0	172.3	336.6	409.5	584.9	1487.0	2087.0	1479.0	162.0	52.0	17.2
4	0.0	7.9	46.9	208.1	390.1	1237.0	2347.0	1342.0	192.3	42.3	19.2
Media	0.0	56.8	133.3	303.6	490.7	1449.8	2278.3	1151.0	257.8	95.4	43.4
SD	0.0	78.0	137.1	134.1	215.8	853.5	1382.1	481.6	161.7	82.7	37.8
SEM	0.0	39.0	68.6	67.1	107.9	426.7	691.1	240.8	80.8	41.4	18.9

Límite inferior de cuantificación (LLOQ) = 2.5 pg/mL; las concentraciones por debajo del LLOQ fueron señaladas con cero para la Tabla 3.

EJEMPLO 3

Preparación de las formulaciones 2-4

Formulación 2:

Ingrediente	Cantidad (mg)
sCT	0.25
5-CNAC (micronizado)	28.5
Avicel PH102	238.25
Crospovidone XL	15
Pluronic F68	3
Cab-O-Sil	3
Talco	6
Estearato de Mg	6
Total	300

FORMULACIÓN 3

Ingrediente	Cantidad (mg)
sCT	0.5
5-CNAC (micronizado)	28.5
Avicel PH102	238
Crospovidone XL	15
Pluronic F68	3
Cab-O-Sil	3
Talco	6
Estearato de Mg	6
Total	300

FORMULACIÓN 4

Ingrediente	Cantidad (mg)
sCT	0.5
5-CNAC (no micronizado)	28.5
Avicel PH102	238
Crospovidone XL	15
Pluronic F68	3
Cab-O-Sil	3
Talco	6
Estearato de Mg	6
Total	300

El proceso para preparar las formulaciones anteriores es similar al descrito en el ejemplo 1. Sin embargo, puesto que hay unos cuantos componentes más para la fórmula actual, hay cierta desviación que se describe a

continuación:

1. Se pesa previamente 0.3 g de sCT, se pasa el sCT a través de un tamiz de malla No. 60.
2. Se pesa 0.25 g del sCT DS tamizado.
- 5 3. Se mezcla el sCT y la Crospovidone en un recipiente adecuado, usando un mezclador Turbula, mezclando durante 10 minutos.
4. Se pasa a través de un tamiz de malla No. 45.
5. Se añade 5-CNAC a la mezcla del paso No. 3, mezclando durante 10 minutos.
6. Se pasa a través de un tamiz de malla No. 35.
7. Se añade la mitad del Avicel en la mezcla #5, y se mezcla durante 10 min.
- 10 8. Se pasa a través de un tamiz de malla #35.
9. Se añade el resto del Avicel, Pluronic F68 y Carb-O-Sil, y se mezcla durante 20 min.
10. Se añade talco y estearato de magnesio a la mezcla anterior,
y se mezcla durante 2 minutos.

Todos los equipos usados son iguales a los descritos en el ejemplo 1.

15 **EJEMPLO 4**

Preparación de la formulación 5

Se presenta a continuación brevemente una formulación alternativa: Se combina 0.502 g de calcitonina de salmón, previamente tamizada a través de un tamiz de malla No. 40; 120 g de sal de disodio de 5-CNAC, previamente tamizada a través de un tamiz de malla No. 35; y 20 g de Polyplasdone XL (crospovidona, NF) en un recipiente de 500 mL, usando un mezclador Turbula durante 2 minutos, a una velocidad de 46 rpm. Se añade al recipiente otros 125.4 g de la sal de disodio de 5-CNAC, previamente tamizada a través de un tamiz de malla No. 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 añade al recipiente otros 32.5 g de Avicel y se mezcla durante 5 minutos a una velocidad de 46 rpm. Se tamiza 4.0 g de estearato de magnesio al recipiente, usando un tamiz de malla No. 35 y se combina durante un minuto a una velocidad de 46 rpm. Se comprime la mezcla final a tabletas, usando una prensa formadora de tabletas Manesty B3B. La tableta pesa aproximadamente 400 mg.

25 **EJEMPLO 5**

Preparación de la formulación 6

Una formulación alternativa que comprende calcitonina de salmón, adecuada para administración nasal:

30

Ingrediente	Cantidad por mL
1) Calcitonina de salmón (ingrediente activo) 10% de exceso	0.1375 mg 0.01375 mg 0.15125 mg
2) NaCl	7.5 mg
3) Cloruro de benzalconio	0.1 mg
4) HCl (1N) añadido hasta	pH 3.7
Agua destilada a un volumen final de	1.0 mL

Se combinan los componentes 1 a 3 bajo protección de gas nitrógeno (a una escala que produzca un volumen final de 2,500 mL), de manera convencional, añadiéndose 10% de calcitonina de salmón para reponer la pérdida en la filtración. Luego se añade 4) para llevar el pH hasta 3.7, y se añade agua destilada para hacer un volumen final de 2,500 mL. Se filtra la solución obtenida (por ejemplo, usando un filtro con mallas de 0.2 µm) para dar una composición adecuada para aplicación nasal y para llenar en un dispensador de rocío nasal, con un volumen de solución de 2 mL.

EJEMPLO 6Preparación de la formulación 7

Se preparan supositorios que contienen 300 unidades internacionales (U. I.) de calcitonina de salmón, de acuerdo, por ejemplo, con US 5,149,537 (cuyo contenido queda incorporado en su totalidad aquí, por medio de esta referencia), que contienen la siguiente composición por supositorio:

Ingrediente	mg/supositorio
Calcitonina de salmón (300 U. I.)	0.0692 sup.+ (1 mg de sustancia contiene 4767 U.I. (exceso de 10% usado))
Ácido cítrico anhidro	0.78
Dihidrato de citrato de trisodio	0.50
Mannitol	48.651
Taurocolato de sodio	30.0
Base A para supositorio	1420.0
	1500 mg

Se puede usar manteca de cacao como base A para supositorio. Se prefiere usar bases para supositorio sintéticas o semisintéticas. Estas pueden ser grasas insolubles en agua, por ejemplo, glicéridos (mono-, di- y/o tri-) de ácidos grasos, por ejemplo, hechos de aceite de coco o de aceite de palmiste.

5 Se prefiere los glicéricos de ácido graso de 10 a 18 átomos de carbono, de cadena recta, convenientemente saturados. Son ejemplos: Witepsol (marca registrada), por ejemplo, la serie Witepsol H, obtenible de Dynamit Nobel, Alemania Occidental; Suppocire (marca registrada), por ejemplo, Suppocire AM o AS2, obtenible de Gattefosse, Francia; y Novata (marca registrada), por ejemplo, Novata BD, obtenible de Henkel GmbH, Alemania Occidental.

10 Alternativamente se pueden usar los alcoholes Guebert y las bases para supositorio solubles en agua, tales como polietilenglicol.

De preferencia la base para supositorio tiene una escala de fusión baja, por ejemplo, de 30 a 36°C.

Procedimiento de preparación

a) Preparación de granulado (para 3,500 dosis)

15 Se mezclan 0.2423 g de calcitonina, 2.73 g de ácido cítrico, 1.75 g de la sal de trisodio, en estado seco, y se disuelven en 14.0 g de agua. Se añade 170.3 g de manitol tamizado (AS 700 micras, WD 120 micras). Se amasa la masa y se tamiza (AS 1,600 micras, WD 450 micras). Se seca el polvo desaglomerado a 40°C durante 25 minutos, y se tamiza (AS 450 micras, AS 120 micras) para dar 157 g de un polvo.

b) Adición de incrementador y moldeo (para 3,000 dosis).

20 Se mezcla 150 g del polvo obtenido en el paso a) y 90 g de taurocolato de sodio molido, se tamizan (AS 250; WE 100 micras) y se vuelve a mezclar. Se añade la mezcla a 4260 g de base A para supositorio, fundida a 38°C. Se lleva a cabo la homogenización (aparato Polyto, reglaje de velocidad 4) durante 3 minutos. Se transfiere la masa a 33°C a un recipiente previamente calentado, en una máquina formadora de supositorios (BONAPACE).

25 Se moldean los supositorios a 33 – 33.5°C en una hoja de cloruro de polivinilo neutro (o en una hoja de aluminio) en dosis de alrededor de 1.5 mL y un peso de .5 g. Se lleva a cabo el enfriamiento con una corriente de aire a 20°C. Rendimiento: 2590 supositorios. Tiempo de desintegración, 6 minutos. Punto de fusión: 34.9°C. Dureza 81N a 20°C, pH en agua, 4.2.

B. EJEMPLO QUE MUESTRA LA EFICACIA DE LA CALCITONINA EN OSTEOARTRITIS

EJEMPLO 7

Ensayo clínico

30 Están incluidos en el ensayo 36 pacientes osteoarthríticos que completaron el ensayo en un estudio paralelo, monocentral, de 12 semanas (84 días) doblemente ciego, controlado con placebo. El objetivo es determinar *in vivo* los efectos de una formulación oral de calcitonina sobre los marcadores bioquímicos de hueso, cartilago y el metabolismo sinovial en osteoarthritis humana. Se dividen los pacientes en tres grupos: dos grupos tratados con calcitonina oral, ya sea 0.5 mg o 1 mg, una vez al día, y un grupo de control que recibe un placebo.

35 Los criterios de inclusión son: (tabla 4):

- pacientes femeninos de más de 55 años de edad o más de 50 años de edad y por lo menos con 5 años de menopausia (natural o quirúrgica).
- pacientes masculinos de más de 50 años de edad. Los que Los que tienen relaciones con una mujer que no sea post-menopáusica, tendrán que usar barrera anticonceptiva durante todo el periodo de tiempo del estudio, y continuar durante cuatro semanas después de completar el estudio.
- pacientes que sufren de osteoarthritis activa de la cadera y/o de la rodilla. Es obligatoria la hiperactividad de la articulación enferma documentada en cintigrama reciente del hueso (seis meses antes al inicio del estudio).

- pacientes con al menos dolor moderado por movimiento activo (mayor que o igual a 10 en la escala de LEQUESNE (véase MG Lequesne, 1997, *J. of Rheumatology*, 24: 779-781).

- pacientes que tengan la hoja de información y firmen la forma de consentimiento.

Los criterios de exclusión son (tabla 5):

- 5 • Pacientes que sufren de osteoartritis aguda y que requieren intervención de artroplastía durante el curso del estudio, o que requieren de inmovilización de la articulación durante varias semanas, antes de, o durante el periodo de estudio.
- Pacientes que sufren de enfermedades de depósito cristalino o con defectos hereditarios o congénitos conocidos.
- 10 • Pacientes que sufren de enfermedades clínicas importantes hepática, renal, cardiovascular, psiquiátrica, endocrina y/o hematológica.
- Pacientes que sufren de cualquier otra enfermedad sistémica o local, que se juzgue incompatible con el presente protocolo, por el investigador.
- Pacientes con valores anormales de laboratorio, que se consideren clínicamente importantes.
- 15 • Pacientes que hayan recibido alguna inyección intra-articular o la administración sistémica de corticosteroides durante 8 semanas antes del inicio del estudio.
- Pacientes con un historial conocido de alcohol y/o abuso de drogas, o los que no sea probable que cooperen con el investigador, de acuerdo con el protocolo de estudio.

Los puntos finales de estudio son (tabla 6):

- 20 • Los puntos finales de estudio primarios son los niveles de circulación de los marcadores humanos de metabolismo de cartílago, sinovial y de hueso.
- Los puntos finales de estudio secundarios son la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con el fármaco, como se determina por el paciente y por el investigador.
- 25 • Las determinaciones de seguridad adicionales consisten en vigilar y registrar todos los eventos adversos y los eventos adversos serios; vigilar regularmente la hematología, la química sanguínea y los valores de orina; la medición regular de los signos vitales y efectuar exámenes físicos.

30 *El procedimiento de estudio:* Después de un periodo de limpieza por tratamiento previo, de dos semanas, durante el cual únicamente se permite que se tome paracetamol, a una dosis máxima diaria de 3000 mg, se selecciona aleatoriamente cada paciente para que tome el placebo o una de las dos dosis de la formulación oral de calcitonina. Durante el periodo de tratamiento de 12 semanas se deja que el paciente tome paracetamol en caso de necesidad, a una dosis máxima diaria de 3,000 mg.

Los puntos de tiempo para la evaluación de los pacientes son (tabla 7):

- Visita 1: día -14; Visita de discriminación. Inicio del periodo de limpieza.
- Visita 2: día 0: Visita de línea básica. Inicio del tratamiento.
- Visita 3: día 14: Dos semanas de tratamiento completadas.
- 35 • Visita 4: día 42: Seis semanas de tratamiento completadas.
- Visita 5: día 84: Visita final. 12 semanas de tratamiento completadas.

El tipo de evaluaciones (tabla 8):

- En las visitas 2, 3, 4 y 5, Se muestrea y analiza la segunda orina en ayunas de la mañana, así como el plasma, el suero y el fluido sinovial (si lo hay), para los marcadores del metabolismo de cartílago, sinovial y óseo, mediante inmunoanálisis específicos.
 - Se registran los eventos adversos en las visitas 3, 4 y 5.
- 5
- Se valoran una o más articulaciones (rodilla o cadera) mediante el cuestionario de LEQUESNE en la visita 1 (visita de discriminación) y se documenta como elegible para selección en la siguiente visita, sobre la base de la intensidad del dolor bajo movimiento activo. En la segunda visita (visita de línea básica) se vuelven a determinar estas articulaciones elegibles y la articulación con más dolor, para la que la intensidad del dolor es igual a 10 o más, en el cuestionario de LEQUESNE, se selecciona como la articulación de blanco.
- 10
- Se determina la eficacia del fármaco sobre la articulación de blanco, sobre la base de la evolución de la intensidad del dolor entre las visitas 2 y 5 (relacionada con la intensidad del dolor en la visita 1), mediante examen clínico y el cuestionario de LEQUESNE.
 - En relación con la evaluación de la eficacia del tratamiento, se considera la cantidad de medicación de rescate (paracetamol) tomada por el paciente durante el periodo de tratamiento de doce semanas.
- 15
- Se determinan la eficacia del fármaco y su posibilidad de tolerancia adicionalmente en el paciente en las visitas 3, 4 y 5, por medio de dos escalas VAS separadas (véase Huskinson E. C., 1974, *The Lancet*, 1127-1131).

EJEMPLO 8

El tratamiento de tres meses con calcitonina de salmón oralmente suprime los productos de degradación del colágeno urinario tipo II, en mujeres postmenopáusicas

20 Sujetos y Métodos

La población del estudio consiste de 152 mujeres postmenopáusicas danesas, generalmente saludables, de 55 a 85 años de edad, quienes han estado post-menopausias durante al menos cinco años. Las mujeres reciben tratamiento con cualquier sCT en dosis orales diarias (0.15, 0.4, 1.0 o 2.5 mg) (véase más abajo para la composición farmacéutica), combinada con molécula portadora basada en la tecnología eligen (200 mg) o placebo, durante tres meses. Todos los participantes reciben un suplemento de calcio de 1000 mg más 400 UI de vitamina D diariamente, durante todo el estudio. Los parámetros de eficacia son el telopéptido C-terminal urinario de 24 horas, del colágeno tipo I (CTX-1) y CTX-II corregido para la excreción de creatinina, determinado en la línea básica y después de 3 meses de terapia.

Composiciones farmacéutica que comprenden calcitonina de salmón, usadas en el estudio

30

Ingrediente	Cantidad por tableta (mg)			
Calcitonina de salmón	0.15	0.4	1	2.5
Sal de sodio de 5-CNAC (no micronizada)	228	228	228	228
Celulosa microcristalina, (Avicel PH-102)	147.85	147.6	147	145.5
Crospovidone, NF	20	20	20	20
Estearato de magnesio, NF EP	4	4	4	4
Total	400	400	400	400

35

Proceso de fabricación:

i.) Se pesa el 5-CNAC y se divide en dos partes iguales, y se marcan como A y B.

ii.) Se pesa el Avicel y se divide en dos partes iguales, y se marcan como A y B.

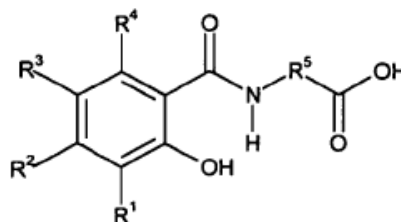
- 5 1) Se coloca la crospovidona en un tamiz de malla No. 35. Se coloca la calcitonina previamente pesada encima de la crospovidona, luego se añade la parte A de 5-CNAC.
- 2) Se tamiza la crospovidona/calcitonina/5-CNAC y se transfiere a un mezclador de tamaño adecuado y se mezcla durante 500 revoluciones.
- 3) Se tamiza la parte B de 5-CNAC a través de un tamiz de malla No. 35.
- 10 4) Se añade la parte B del 5-CNAC tamizado y la parte A de Avicel, a la mezcla que se está mezclando, del paso 2, y se mezcla durante 800 revoluciones.
- 5) Se añade la parte B del Avicel a la mezcla anterior del paso 4) y se mezcla durante 500 revoluciones.
- 6) Se tamiza estearato de magnesio a través del tamiz de malla No. 35 y se añade a los polvos mezclados del paso 5) y se mezcla durante 100 revoluciones.
- 15 Resultados: No hay diferencias significativas en los diferentes grupos de intervención de sCT en términos de edad, BMI, concentración urinaria en la línea de base de CTX-I y CTX-II. Hay una relación clara y significativa que depende de la dosis, en la respuesta de CTX-II urinaria de 24 horas, a sCT oral (ANOVA=0.012). En comparación con el placebo, el grupo de 1.0 mg diarios revela la máxima disminución en el CTX-II urinario después de tres meses de tratamiento (-19.7%, $p = 0.009$). Las mujeres que recibieron 0.4 mg y 2.5 mg de sCT también tuvieron disminuciones de importancia en el CT-II urinario (-15.2 por ciento, $p = 0.05$ y -17.5 por ciento, $p = 0.02$, respectivamente). Se encontró que las respuestas dependientes de la dosis similares en el CTX-I urinario de 24 horas en el tratamiento de tres meses. Las mujeres que recibieron 1.0 mg de sCT también tienen una reducción máxima en el CTX-I urinario de 24 horas (-41.0 por ciento, $p < 0.001$), en comparación con las mujeres del grupo de placebo. Cuando se estratifica la población en estudio en tertiles de CTX-II urinario de línea básica, la media del CTX-II urinario en los diferentes tertiles fue de 114.6, 197.9 y 385.4 ng/mmol, respectivamente. Las mujeres con el tercil más alto de CTX-II urinario en la línea de base mostraron las máximas respuestas a la sCT oral de una manera que depende de la dosis. Las mujeres que recibieron 1.0 mg de sCT y que están en el cambio de cartílago máximo en la línea de base, tienen la máxima disminución en CTX-II urinario después del tratamiento de tres meses, en comparación con las mujeres del tercil más bajo (-36.6 por ciento contra -9.9 por ciento, $p = 0.005$). Se observan tendencias similares con 0.4 mg de sCT, cuando se comparan las mujeres del tercil máximo de CTX-II urinario con el tercil más bajo.
- 20
- 25
- 30
- Se considera que el colágeno C-telopéptido del tipo I (CTX I) es un marcados específico sensible a la reabsorción ósea; inversamente, se considera que el C-telopéptido de colágeno del tipo II (CTX-II) es un marcador de cartílago útil.
- 35 Conclusión: Nuestro estudio de la presente sugiere fuertemente que la CT de salmón puede reducir la degradación del cartílago y, de esa manera, podría proveer beneficios terapéuticos para la osteoartritis, en una escala de dosis de 0.4 a 2.5 mg de calcitonina de salmón; más preferible, alrededor de 1 mg de calcitonina de salmón.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende calcitonina y un agente de administración oral para uso en el tratamiento o/y prevención de osteoartritis en un paciente humano que así lo requiere, en donde la calcitonina es administrada oralmente.

5 2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha calcitonina es calcitonina de salmón.

3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el agente de administración es seleccionado del grupo consistente de agentes de administración de la fórmula



Fórmula I

10 en donde

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente: hidrógeno, -OH, -NR⁶R⁷, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

15 R^5 es un alquileo de 2 a 16 átomos de carbono, sustituido o no sustituido, un alquenileno de 2 a 16 átomos de carbono, sustituido o no sustituido, un alquil de 1 a 12 átomos de carbono(arileno) sustituido o no sustituido o un aril(alquileo de 1 a 12 átomos de carbono, sustituido o no sustituido); y

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, oxígeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y sus hidratos y solvatos de alcohol.

20 4. La composición para uso de la reivindicación 3 en donde el agente de administración es ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]amino) decanoico (SNAD), N-(8-[2-hidroxibenzoil] amino) caprílico (SNAC) y sus sales de monosodio y disodio, solvatos en etanol o sus sales de sodio y los monohidratos de sus sales de sodio y cualquier combinación de los mismos.

5. La composición para uso de la reivindicación 4 en donde el agente de administración es la sal de disodio de 5-CNAC.

25 6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicha calcitonina de la composición está conjugada con una molécula de polímero.

7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicha calcitonina es administrada en una composición farmacéutica oral que comprende al menos un agente para la disminución del pH farmacéuticamente aceptable, al menos un potenciador de la absorción, y un recubrimiento entérico.

30 8. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende adicionalmente crospovidona.

9. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 que comprende entre 0.4 y 2.5 mg de la calcitonina.

10. La composición para uso de la reivindicación 9 que comprende entre 0.8 y 1.2 mg de la calcitonina.

35 11. La composición para uso de la reivindicación 9 o reivindicación 10 en donde una dosis es administrada en la mañana y una dosis es administrada en la tarde.

- 5
12. Una composición farmacéutica que comprende calcitonina y un agente de administración para uso en un método para inhibir e movimiento de resorción y/o normalización de uesto subcondral en un paciente humano que así lo quiere, en donde la calcitonina se administra oralmente.
 13. Una composición farmacéutica que comprende calcitonina y un agente de administración para uso en un método para preservar o estimular los cartílagos mediante un efecto directo o indirecto sobre los condrocitos en un paciente humano que así lo requiere, en donde la calcitonina se administra oralmente.
 14. El uso de la calcitonina y un agente de administración oral en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de osteoartritis, en donde la calcitonina se administra oralmente.