

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 485**

51 Int. Cl.:

A61K 47/00 (2006.01)
A61P 5/06 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01)
A61K 38/27 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2007 E 07841440 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 2059260**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden hGH para administración oral**

30 Prioridad:

31.08.2006 US 824140 P

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

23.10.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**AZRIA, MOISE;
JOSHI, YATINDRA;
LOBRUTTO, ROSARIO;
MINDEHOLM, LINDA y
PATEL, ASHISH BIPIN**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 426 485 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden hGH para administración oral.

Antecedentes de la invención

- 5 [0001] La hormona del crecimiento (GH, del inglés "*growth hormone*") es una hormona polipeptídica normalmente sintetizada y secretada por las células somatotropas del lóbulo anterior de la glándula pituitaria. La secreción de GH está estrechamente regulada por un sistema integrado por factores neurales, metabólicos y hormonales. Aunque la GH está presente a lo largo de toda la vida, su secreción es dependiente de la edad y del sexo.
- 10 [0002] La GH se une a receptores específicos de hepatocitos, fibroblastos y células linfoides. Las conocidas funciones fisiológicas de la GH son debidas probablemente tanto a acciones directas como indirectas que están mediadas por factores de crecimiento insulínicos, IGFs (del inglés "*insulin-like growth factors*"). Los IGFs son también hormonas peptídicas cuya secreción está estimulada predominantemente por la acción de la GH, e incluyen IGF-I e IGF-II. El principal sitio de producción de IGF es el hígado, pero también puede haber síntesis en sitios periféricos.
- 15 [0003] La GH tiene profundos efectos no sólo en el crecimiento, sino también en la composición corporal y en el metabolismo. A través de los IGFs, la GH aumenta la síntesis proteica mediante el aumento de la absorción de los aminoácidos y la aceleración directa de la transcripción y traducción del ARNm. Además, la GH tiende a disminuir el catabolismo de proteínas mediante la movilización de la grasa como una fuente de combustible más eficiente. Este efecto ahorrador de proteínas puede ser el mecanismo más importante a través del cual la GH promueve el crecimiento y el desarrollo. La GH también afecta al metabolismo de los carbohidratos. Hay indicios de que la infusión constante a corto plazo de GH tiene efectos semejantes a la insulina, mientras que la GH en exceso disminuye el uso de carbohidratos y perjudica la absorción de la glucosa en las células, mostrando un efecto anti-insulínico. Esta resistencia a la insulina inducida por la GH parece ser causada por una deficiencia post-receptor de la acción de la insulina, que produce intolerancia a la glucosa que a su vez estimula la secreción de insulina. En un desarrollo normal, la GH y los IGFs son responsables de muchas de las manifestaciones del crecimiento normal. La deficiencia de hormona del crecimiento (GHD) se manifiesta por una acentuada baja estatura.
- 20 [0004] El tratamiento de la GHD se inició en 1958. Debido a la especificidad de especie de la GH, el tratamiento sólo se puede realizar usando hormona del crecimiento humana (hGH), que en aquel tiempo sólo podía obtenerse mediante la purificación de glándulas pituitarias recogidas en necropsia. Debido al limitado número de glándulas pituitarias disponibles, se produjo una escasez mundial de hGH y su uso fue restringido a niños con GHD con retraso severo del crecimiento. La tecnología de ADN recombinante hizo posible la producción de GH biosintética, idéntica a la hGH. Los estudios clínicos con hGH recombinada (r-hGH) empezaron en 1981 y la respuesta de los niños con GHD a la terapia con r-hGH está bien documentada. Además, la producción de r-hGH ha permitido nuevas investigaciones del potencial anabólico de este compuesto. Estudios recientes con r-hGH han mostrado que dosis supra-fisiológicas promueven un balance nitrogenado positivo, mejoran la homeostasis proteica corporal bajo condiciones catabólicas y pueden acelerar la recuperación durante enfermedades críticas en muchos grupos de sujetos.
- 30 [0005] La administración subcutánea (s.c.) de la hGH está dificultada ocasionalmente por problemas en la administración y de irritación local. El uso continuado de hGH s.c. en niños es particularmente problemático. Una forma oral de hGH mejoraría la aceptación por parte del paciente y facilitaría la mejora del cumplimiento de los pacientes al aportar una vía de administración más aceptable para la terapia con péptidos.
- 35 [0006] Han habido muchos intentos de promover la absorción de poli (aminoácidos) como péptidos y proteínas, por ejemplo hormonas. En general se cree que los péptidos y las proteínas tienen que estar protegidos del ambiente gástrico e intestinal, donde se encuentran muchas peptidasas y podría producirse una degradación significativa. El recubrimiento entérico y la adición de inhibidores de peptidasas a las composiciones farmacéuticas han demostrado ser efectivas para mejorar la absorción de poli (aminoácidos), por ejemplo proteínas y péptidos, vía administración oral. Sin embargo, estos métodos por sí solos no ofrecen suficiente protección para conseguir un nivel plasmático satisfactorio de un péptido o una proteína, como por ejemplo la hormona del crecimiento.
- 40 [0007] Se ha sugerido el uso de compuestos que actúan como vehículos y de composiciones que son útiles como portadoras de agentes activos, entre otros, para la administración de agentes activos peptídicos o proteicos.
- 45 [0008] WO 1998 034632 A1 (Emisphere) describe derivados de aminoácidos como compuestos que actúan de vehículo que son adecuados para formar mezclas no covalentes con agentes activos biológicos. Entre dichos compuestos está el ácido 8-(N-2-hidroxi-5-clorobenzoil)aminocaprílico (compuesto # 109). Este compuesto también puede denominarse ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico y aquí será abreviado como 5-CNAC. Dicho documento también describe soluciones que contienen un compuesto que actúa como vehículo y hormona del crecimiento humana recombinante (Ejemplo 4). Se investigan varios vehículos, entre ellos el 5-CNAC (es decir, el ácido 8-(N-2-hidroxi-5-clorobenzoil)aminocaprílico, compuesto # 109). El compuesto está contenido en una composición de dosificación intracolónica según una relación en peso de vehículo respecto a la hormona del crecimiento de 25:1. La composición de dosificación intracolónica es administrada a ratas anestesiadas mediante instilación intracolónica (Ejemplo 5), y se

determina el nivel de hormona del crecimiento humana en el suero después de la administración. Para algunos otros vehículos, esta referencia describe soluciones orales con una relación en peso de vehículo respecto a la hormona del crecimiento de 200:1, que también son ensayadas en ratas. El documento no contiene ninguna información relativa a la administración de hormona del crecimiento en humanos ni tampoco contiene ninguna evidencia de la actividad biológica de la hormona del crecimiento administrada. No se describe ninguna forma de dosificación oral sólida, como por ejemplo una cápsula o un comprimido.

[0009] WO 2000 059863 A1 (MHR) describe sales disódicas, monohidratos y solvatos de etanol de ciertos agentes portadores, entre ellos el ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC). El documento también sugiere composiciones que contienen diversos agentes activos. La hormona del crecimiento humana se menciona en una larga lista de agentes activos, pero no hay ningún ejemplo de una formulación con hormona del crecimiento ni tampoco hay datos referentes a la administración de ninguna formulación de hormona del crecimiento. Para una composición que contiene un agente activo preferido, en particular la calcitonina, se sugieren relaciones en peso de agente activo respecto a 5-CNAC de aproximadamente entre 1:300 y 1:700 (ver página 8).

[0010] US 5.773.647 (Leone-Bay) describe composiciones que contienen 5-CNAC y un agente activo biológico, incluida la hormona del crecimiento humana, para administración oral en animales. El objetivo es establecer niveles significativos de hGH en sangre.

[0011] WO 2005 004900 A1 (Novartis) describe composiciones farmacéuticas de dosificación oral que comprenden un agente portador en forma micronizada. El 5-CNAC se encuentra entre los agentes portadores mencionados. El documento, además, menciona la hormona del crecimiento como agente activo, pero no hay descritos detalles para la combinación específica, ni tampoco hay datos referentes a la administración de hormona del crecimiento a pacientes. La única formulación ejemplificada comprende calcitonina de salmón y 5-CNAC en una relación ponderal de 1:228.

[0012] Si bien el estado de la técnica sugiere en términos generales la combinación de agentes activos como por ejemplo hGH con un compuesto que actúa como vehículo, como por ejemplo 5-CNAC, no hay datos que demuestren que una forma de dosificación oral de hGH presente efectos biológicos, como la estimulación de la producción de IGF. Además, el estado de la técnica parece indicar que para la absorción es necesario un exceso significativo del vehículo respecto al ingrediente biológicamente activo, como la hormona del crecimiento humana. Sin embargo, no queda claro si el material absorbido muestra las actividades biológicas de la hormona del crecimiento humana, como por ejemplo la estimulación de una respuesta IGF-I.

[0013] A pesar de las propuestas anteriores para la administración de agentes activos peptídicos y proteicos, actualmente se sigue administrando la hGH por inyección. Existe pues una sentida necesidad de disponer de una forma de dosificación oral, en particular, de una forma de dosificación oral sólida, como una cápsula o un comprimido.

[0014] Así, es un objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas útiles para la administración oral de hGH.

[0015] Además, podría ser ventajoso usar cantidades relativamente pequeñas de vehículo o agente portador en relación al agente activo, particularmente para las formas de dosificación que contienen hormona del crecimiento humana en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo del orden de 100 mg, ya que tales formas de dosificación tendrían ventajas en la administración, por ejemplo, serían más fáciles de tragar para el paciente.

[0016] Así, es también un objeto de la invención proporcionar formas de dosificación oral sólidas útiles que contengan cantidades terapéuticamente efectivas de hormona del crecimiento humana.

[0017] Aunque el 5-CNAC es generalmente bien tolerado, existe un deseo de evitar la exposición a excesivas cantidades de este agente, particularmente durante la administración a largo plazo.

[0018] Así, es también otro objeto de la invención proporcionar formas de dosificación de la hormona del crecimiento humana que sean adecuadas para la administración oral del agente activo, pero que eviten la exposición del paciente a grandes cantidades de agentes portadores, tales como el 5-CNAC.

Resumen de la invención

[0019] La presente invención, por lo tanto, proporciona una composición farmacéutica que permite una buena administración de la hormona del crecimiento humana (hGH) a un sujeto vía la administración oral.

[0020] En particular, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden hormona del crecimiento humana (hGH) y ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), opcionalmente en forma de una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable, en una relación en peso de hGH respecto a 5-CNAC de 1:0,5 a 1:5, calculada sobre la base del 5-CNAC en forma de ácido libre, en donde la hGH está presente en forma liofilizada.

[0021] Las composiciones farmacéuticas que contienen hormona del crecimiento humana según la presente invención pueden ser usadas para tratar trastornos relacionados con una deficiencia de la hormona del crecimiento así como condiciones en las que puedan ser beneficiosos unos niveles supra-fisiológicos de hGH.

Descripción detallada de la invención

5 **Hormona del crecimiento humana**

[0022] La hormona del crecimiento humana (hGH) (o hormona somatotrófica o somatotropina) es una hormona polipeptídica secretada por el lóbulo anterior de la glándula pituitaria que promueve el crecimiento del cuerpo, especialmente mediante la estimulación de la liberación de somatomedina, y que influye en el metabolismo de las proteínas, carbohidratos y lípidos.

[0023] Bajo la definición de hGH también pueden incluirse cualquiera de las diversas sustancias naturales o sintéticas que regulan el crecimiento de animales o plantas, tales como la hormona pituitaria de crecimiento en vertebrados y las auxinas en las plantas. Más concretamente, en este contexto, los términos "hormona del crecimiento humana" o "hGH" denotan la hormona del crecimiento humana producida por métodos que incluyen la extracción y purificación a partir de fuentes naturales, y mediante sistemas de cultivo de células recombinantes. La secuencia y características de la hGH están descritas, por ejemplo, en Hormone Drugs, Gueriguian et al., U.S.P. Convention, Rockville, MD (1982).

[0024] Los términos "hormona del crecimiento humana" o "hGH" pretenden incluir también equivalentes de la hormona del crecimiento humana biológicamente activos, por ejemplo, que difieren en uno o más aminoácidos respecto a la secuencia total. Además, dichos términos pretenden cubrir variantes de la hGH por sustitución, delección e inserción de aminoácidos, o modificaciones postraduccionales. Dos especies bien conocidas son la especie nativa de 191 aminoácidos (somatotropina) y la especie de 192 aminoácidos con metionina (met) N-terminal (somatrem) comúnmente obtenida por métodos recombinantes. La forma de 191 aminoácidos que tiene la secuencia nativa (somatotropina) es la forma preferida de hGH según la presente invención. Esto significa que, para todas las composiciones aquí descritas, es preferido que contengan somatotropina.

[0025] Otra forma preferida de la hormona del crecimiento humana es una forma de hGH modificada con polímeros, por ejemplo una somatotropina modificada con polímeros. Por "modificada con polímeros" se entiende que una o más cadenas poliméricas están covalentemente unidas a la molécula de hGH, por ejemplo a la molécula de somatotropina. Varios polímeros han sido propuestos para la modificación de proteínas con polímeros, en particular polímeros solubles en agua. El PEG (polietilenglicol) es uno de los polímeros más frecuentemente usados para la modificación de proteínas, y las formas pegiladas de la hormona del crecimiento humana, por ejemplo formas pegiladas de somatotropina, son consideradas particularmente útiles. Las propiedades así como los métodos de preparación de agentes activos pegilados incluyendo proteínas como la hGH han sido revisados por G. Pasut et al. en Expert. Opin. Ther. Patents (2004) 14(6) pp. 859-894.

[0026] Para todas las composiciones aquí descritas, el uso de hGH modificada con polímeros como se ha indicado anteriormente, en particular de hGH pegilada, como somatotropina pegilada, constituye una realización preferida.

[0027] La hormona del crecimiento humana puede emplearse en forma liofilizada. La liofilización de la hGH es conocida en el estado de la técnica. Se hace referencia a M. Pikal et al.: Pharmaceutical Research, vol. 8, no. 4, 1991, pp. 427-436 y a M. Pikal et al.: Develop. Biol. Standard, vol. 74, 1991, pp. 21-38.

Agente portador

[0028] Las composiciones farmacéuticas según la presente invención contienen 5-CNAC como agente portador. 5-CNAC se usa como abreviación del ácido N-(5-clorosaliciloil)-deltaaminocaprílico. El compuesto también se conoce como ácido 8-(N-2-hidroxi-5-clorobenzoil)aminocaprílico.

[0029] El 5-CNAC es un compuesto conocido. Este compuesto se describe por ejemplo en WO 1998 034632 A1 (ácido 8-(N-2-hidroxi-5-clorobenzoil)aminocaprílico, compuesto # 109). El 5-CNAC puede prepararse según métodos conocidos. Se hace referencia de nuevo a WO 1998 034632 A1.

[0030] Puede encontrarse información adicional referida a los agentes portadores y a su preparación en US 5.773.647 y en US 5.866.536 (ambas Emisphere).

[0031] Normalmente en las composiciones de la presente invención el 5-CNAC se usará en forma de una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable, esto es, una sal, un solvato del ácido libre o un solvato de una sal. Estas formas de 5-CNAC incluyen las mono y di-sales, por ejemplo, sales de monosodio y disodio, solvatos de etanol de las sales y monohidratos de las sales y cualquier combinación de los anteriores, tales como solvatos de etanol de las sales de sodio y monohidratos de las sales de sodio. También se contemplan otras sales con restos catiónicos farmacéuticamente aceptables, tales como potasio, litio y calcio. Preferiblemente, la sal de 5-CNAC comprende un resto catiónico divalente y un resto aniónico divalente de 5-CNAC.

[0032] En realizaciones especialmente preferidas, el agente portador es la sal disódica de 5-CNAC (5-CNAC dss), posiblemente en forma de un solvato o hidrato del mismo. Esto significa que para todas las composiciones aquí descritas es preferible que contengan 5-CNAC dss.

5 [0033] La forma de 5-CNAC dss incluye todos los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, en particular el monohidrato así como hidratos con diferente contenido de agua. Además, pueden usarse todas las formas sólidas, por ejemplo todas las formas cristalinas, de 5-CNAC dss y de sus solvatos o hidratos.

10 [0034] Respecto a las sales y/o solvatos de 5-CNAC como se ha indicado anteriormente, en particular la sal disódica, y su preparación, se hace referencia a WO 00/59863 A1.

15 [0035] El 5-CNAC y las formas particulares de 5-CNAC como se han descrito anteriormente, tales como las sales, incluida la sal disódica, pueden usarse en forma micronizada en las composiciones farmacéuticas según la presente invención.

20 [0036] En una clase de composiciones farmacéuticas particularmente preferidas, el agente portador es el 5-CNAC. El 5-CNAC puede estar en forma libre o de sal y puede constar de un amplio rango de tamaños de partículas, por ejemplo, de tamaño medio de partícula comprendido entre 50 y 5 μm . Preferiblemente, el agente portador está en forma micronizada. El tamaño medio de partícula del agente portador micronizado, por ejemplo 5-CNAC, puede determinarse moliendo 5-CNAC grueso y muestreándolo periódicamente con unas mediciones de tamaño de partícula de referencia, para identificar cuándo se alcanza el tamaño medio de partícula deseado. Un proceso para micronizar 5-CNAC se describe en WO 2005 014031 (Novartis); ver en particular la página 10 y el ejemplo 1, que describe los efectos de diferentes tamaños de partículas de 5-CNAC.

Composiciones farmacéuticas

25 [0037] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionarse como una cápsula, incluyendo una cápsula de gelatina blanda, comprimido, caplet u otra forma de dosificación oral sólida, todas las cuales pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en el estado de la técnica. Son preferidas las cápsulas y particularmente los comprimidos.

30 [0038] Según un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende hormona del crecimiento humana (hGH) y ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), opcionalmente en forma de una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable, en una relación en peso de hGH respecto a 5-CNAC comprendida entre 1:0,5 y 1:5. La relación más preferida es aproximadamente 1:2.

35 [0039] La cantidad absoluta (en peso) de la hormona del crecimiento en las presentes composiciones depende de un número de factores bien conocidos para el experto en la materia. La cantidad de agente farmacológicamente activo es generalmente una cantidad efectiva para lograr el propósito deseado, por ejemplo una cantidad terapéuticamente efectiva.

40 [0040] Típicamente, una composición farmacéutica según la presente invención, tal como una forma de dosificación unitaria, comprende una cantidad de hGH comprendida entre 10 y 300 mg, preferiblemente comprendida entre 50 y 200 mg. Una cantidad preferida de hGH es aproximadamente 100 mg.

45 [0041] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, en forma de dosificación unitaria, típicamente comprenden 5-CNAC (opcionalmente en forma de una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable) en una cantidad comprendida entre 50 y 400 mg, preferiblemente comprendida entre 100 y 300 mg, calculada sobre la base del 5-CNAC en forma de ácido libre. Una cantidad preferida de 5-CNAC es aproximadamente 200 mg, calculada sobre la base del 5-CNAC en forma de ácido libre.

50 [0042] Las cantidades adecuadas de hGH y/o 5-CNAC pueden determinarse, por ejemplo, mediante la comparación de los niveles plasmáticos obtenidos después de la administración de composiciones farmacéuticas según la presente invención con aquellos obtenidos tras la administración de formas inyectables conocidas, tales como las formulaciones inyectables de hGH disponibles comercialmente, teniendo en cuenta la dosis recomendada.

55 [0043] El peso total de una forma de dosificación unitaria, como una cápsula o un comprimido, en general no es de más de 1600 mg, preferiblemente no más de 1200 mg, en particular no más de 1000 mg y aún más preferiblemente no más de 800 mg.

60 [0044] Una composición farmacéutica según la presente invención típicamente contiene uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables además de hGH y 5-CNAC. Estos excipientes son convencionales y típicamente incluyen un disgregante, un diluyente, un deslizante y/o un lubricante.

[0045] Las composiciones pueden contener adicionalmente aditivos en las cantidades habitualmente empleadas, incluyendo, pero no limitados a, un regulador del pH, un conservante, un aromatizante, un agente de enmascaramiento

del sabor, una fragancia, un humectante, un tónico, un colorante, un tensioactivo, un plastificante, un solubilizante, o cualquier combinación de los mismos. Otros aditivos pueden incluir sales de tampones fosfato, ácido cítrico, glicoles, y otros agentes dispersantes.

5 **[0046]** En una realización preferida de la presente invención, el diluyente es una celulosa microcristalina, por ejemplo Avicel[®] PH 101 (suministrada por FMC corporation 1735 Market Street Philadelphia, PA 19103, USA).

[0047] También en una realización preferida de la presente invención, el lubricante es estearato de magnesio.

10 **[0048]** El disgregante puede seleccionarse preferiblemente entre cualquier superdisgregante, entre los cuales pueden mencionarse en particular las crospovidonas y povidonas. La crospovidona es un homopolímero sintético reticulado de N-vinil-2-pirrolidona. Las crospovidonas comercialmente disponibles incluyen Polyplasdone XL disponible de ISP.

15 **[0049]** En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica comprende celulosa microcristalina, crospovidona y estearato de magnesio, además de hGH, especialmente en forma liofilizada, y 5-CNAC, especialmente en forma de su sal disódica.

[0050] Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden ser preparadas de forma convencional.

20 **[0051]** Las composiciones farmacéuticas sólidas pueden prepararse moliendo en primer lugar los ingredientes de la presente composición, si se desea hasta un tamaño de partícula micronizado. Los ingredientes pueden entonces ser procesados adicionalmente siguiendo métodos convencionales, por ejemplo, mezclando una combinación del agente activo, el agente portador, y otros ingredientes, amasando, y llenando cápsulas o, en vez de llenar cápsulas, moldeando con posterior compresión, o mediante compresión-moldeado para obtener comprimidos.

25 **[0052]** Según la presente invención, las formas sólidas de dosificación oral también pueden proporcionarse en forma de polvo o granulado. Una suspensión, que puede prepararse por ejemplo a partir de dicho polvo o granulado, también forma parte de la presente invención.

30 **[0053]** Las formas sólidas de dosificación oral de la presente invención preferiblemente tienen un recubrimiento entérico. Los recubrimientos entéricos son conocidos en el estado de la técnica. Algunos de los recubrimientos entéricos conocidos están basados en resinas acrílicas que están disponibles comercialmente en forma de diferentes marcas Eudragit (nombre comercial de Rohm Pharma Polymers). Pueden emplearse dichos conocidos recubrimientos. También existen ensayos convencionales disponibles que permiten determinar si alguna forma de dosificación es resistente al jugo gástrico pero se disuelve al entrar al intestino. Pueden emplearse ensayos como por ejemplo los definidos en la US Pharmacopoeia. También son preferidas las formulaciones de liberación sostenida para las composiciones farmacéuticas de la presente invención, y las formulaciones que usan OROS[®] o hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) son particularmente apropiadas para ser usadas según la invención.

40 **[0054]** La dosificación apropiada, evidentemente, variará dependiendo de, por ejemplo, el huésped y la naturaleza y severidad de la condición que se está tratando. La dosis particular administrada, que es eficaz y bien tolerada, es decir, segura para ser tomada por el paciente, será determinada por el médico. La dosis total diaria, que puede ser administrada en forma de dosis divididas, estará normalmente comprendida entre 10 y 2.000 mg de hGH cuando las composiciones farmacéuticas según la presente invención son administradas de forma oral.

45 **Ejemplos**

[0055] Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar adicionalmente la invención y serán fácilmente entendidos por una persona con una experiencia ordinaria en la materia.

EJEMPLO 1

Composición farmacéutica

50 **[0056]** El ejemplo se refiere a un comprimido de liberación inmediata que contiene un liofilizado de hGH. El liofilizado contiene hGH (Somatropina) : manitol : glicina: hidrógeno fosfato disódico : dihidrógeno fosfato sódico en una relación en peso de 1:2:1:0,3:0,1. Para la preparación de la composición farmacéutica, se usaron los siguientes ingredientes en las cantidades que se indican en la Tabla 1:

Tabla 1

Ingredientes y cantidades	
Ingrediente	Cantidad (mg)
lío filizado de hGH	440
5-CNAC dss	228
Celulosa microcristalina (Avicel [®] PH 101)	80
Crospovidona [®] XL	40
Estearato de magnesio	12
Total	800

[0057] Los ingredientes fueron procesados según un método convencional. La mezcla final fue comprimida en un comprimido de 800 mg.

5 EJEMPLO 2

Estudio clínico

[0058] Este fue un estudio de fase I de un solo brazo realizado en hombres adultos con déficit de hormona del crecimiento que estaban en tratamiento con hGH. El tratamiento estándar con hGH fue temporalmente interrumpido durante las 2 semanas de duración del ensayo. Hubo un período de lavado de una semana seguido de una semana de tratamiento. Todos los pacientes recibieron cuatro comprimidos al día de Somatropina 100 mg durante 7 días (un comprimido por la mañana, un comprimido por la tarde y dos comprimidos por la noche). Los pacientes acudieron al centro en 3 ocasiones, durante las cuales permanecieron una vez durante 48 horas y una vez durante 24 horas. A los pacientes se les permitió dividir la Visita 2 y 3 (48 horas) en dos visitas separadas de 24 horas cada una. Los pacientes fueron requeridos a interrumpir su tratamiento con r-hGH durante la duración del ensayo, empezando 7 días antes de la Visita 2. Si la Visita 2 y la Visita 3 habían sido divididas, los pacientes continuaron sin el tratamiento normal de r-hGH. No transcurrieron más de 3 días entre las Visitas 2 y 3. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 2:

Tabla 2

Características de los pacientes		
		Pacientes (N=8)
Edad/años	Media (DE)	48,8 (8,41)
	Mediana (intervalo)	50,5 (36-59)
Sexo	Hombres	8 (100 %)
Raza	Caucásica	8 (100 %)
Peso (Kg)	Media (DE)	96,43 (17,68)
	Mediana (intervalo)	92,70 (74,4-1333,5)
DE = Desviación estándar		

20

[0059] Las evaluaciones incluyeron la valoración de la respuesta farmacocinética y farmacodinámica a la Somatropina mediante la medida de la hGH sérica y la IGF-I sérica. Los resultados obtenidos para la farmacocinética de hGH sérica (valores de AUC_{0-t} y C_{max} para la hGH sérica) se muestran en la Tabla 3 como la media geométrica de los valores obtenidos para los 8 pacientes individuales.

Tabla 3

Resultados de la farmacocinética de hGH sérica						
Media geométrica	Día 7 de lavado		Día 1 de tratamiento		Día 7 de tratamiento	
	AUC _{0-t}	C _{max}	AUC _{0-t}	C _{max}	AUC _{0-t}	C _{max}
Mañana	0,01	0,55	1,38	2,17	0,75	1,32
Tarde	0,00	0,28	0,04	0,64	0,01	0,49
Noche	0,03	0,43	2,00	2,80	0,51	1,09

AUC_{0-t} está en mcgs x h/L y C_{max} en microgramos/L.

5 [0060] Cinco pacientes mostraron valores de AUC_{0-t} superiores y cuatro mostraron valores de C_{max} superiores para la hGH sérica medidos después de la última dosis tomada por la tarde del día 7 del periodo de tratamiento en comparación con el día 7 del periodo de lavado. De los perfiles de concentración de la hGH de los pacientes individuales queda claro que la Somatropina fue rápidamente absorbida y excretada, normalmente en 2 horas, en la mayoría de los pacientes. Los niveles sistémicos de hGH fueron generalmente más altos en el día 1 del periodo de tratamiento en comparación con el día 7 del periodo de tratamiento. Los niveles sistémicos de hGH fueron generalmente más bajos después de la dosis de la tarde en comparación con las dosis de la mañana y la noche. En el día 7 del tratamiento, los niveles de IGF-I por la mañana antes de la dosis se habían incrementado desde un valor de 135,8 µg/L en el día 1 de tratamiento, hasta 146,3 µg/L, aumentando hasta un valor de 160,8 µg/L antes de la dosis de la tarde y hasta 150 µg/L antes de la dosis de la noche. Hubo una variación considerable entre pacientes en los niveles de IGF-I. Los sujetos 1, 3, 4, 5 y 6 experimentaron un incremento desde el lavado para la mayoría de las medidas en el día 7. Los sujetos 2 y 8 tuvieron principalmente disminuciones en los niveles de IGF-I a lo largo del periodo de medida. El sujeto 7 tuvo un aumento de los valores de IGF-I en aproximadamente la mitad de los puntos temporales y disminuciones en la IGF-I para el resto de los puntos. Estos 3 pacientes mostraron picos de hGH endógena relevantes.

20 [0061] El estudio mostró que la Somatropina fue rápidamente absorbida y rápidamente excretada, normalmente en 2 horas, en la mayoría de los pacientes. En general el nivel sistémico de Somatropina era mayor el día 1 del periodo de tratamiento en comparación con el día 7 del periodo de tratamiento. En la mayoría de los pacientes, los niveles sistémicos de Somatropina fueron inferiores después de la dosis de la tarde en comparación con las dosis de la mañana y de la noche. Después del tratamiento con Somatropina hubo un aumento de los niveles de IGF-I estadísticamente significativo el día 7 del tratamiento comparado con los valores al final del periodo de 7 días de lavado. Los pacientes que experimentaron las respuestas de IGF-I fueron aquellos que no tuvieron secreción de GH endógena y/o tuvieron los niveles sistémicos más altos. La Somatropina fue bien tolerada y el estudio no suscitó ninguna preocupación específica respecto a la seguridad, aunque solo se incluyeron 8 pacientes.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende hormona del crecimiento humana (hGH) y ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), opcionalmente en forma de una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable, en una relación en peso de hGH respecto a 5-CNAC de 1:0,5 a 1:5, calculada sobre la base del 5-CNAC en forma de ácido libre, en donde la hGH está presente en forma liofilizada.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la hGH presente comprende 191 aminoácidos y tiene la secuencia de aminoácidos de la hormona del crecimiento humana nativa.
- 10 3. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el 5-CNAC está presente en forma de una sal.
- 15 4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en donde la sal del 5-CNAC comprende un resto catiónico divalente y un resto aniónico divalente de 5-CNAC.
- 20 5. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, en donde la sal de 5-CNAC es la sal disódica (5-CNAC dss).
- 25 6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el 5-CNAC está presente en forma micronizada.
7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, como una forma de dosificación unitaria que comprende 5-CNAC (opcionalmente en forma de una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable) y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad de hGH está en el intervalo de 10 a 300 mg.
- 30 8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde la cantidad de hGH está en el intervalo de 50 a 200 mg.
- 35 9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, como una forma de dosificación unitaria que comprende 5-CNAC (opcionalmente en forma de una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable) y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad de 5-CNAC está en el intervalo de 50 a 400 mg, calculados sobre la base del 5-CNAC en forma de ácido libre.
- 40 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde la cantidad de 5-CNAC es de 100 a 300 mg, calculados sobre la base del 5-CNAC en forma de ácido libre.
- 45 11. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una forma de dosificación oral.
12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, en donde la forma de dosificación es una forma de dosificación oral sólida.
13. La composición farmacéutica según la reivindicación 12, en donde la forma de dosificación es una cápsula.
14. La composición farmacéutica según la reivindicación 12, en donde la forma de dosificación es un comprimido.
- 50 15. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde la forma de dosificación está provista de un recubrimiento entérico.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 1998034632 A1 [0008] [0029]
- WO 2000059863 A1 [0009]
- US 5773647 A [0010] [0030]
- WO 2005004900 A1 [0011]
- US 5866536 A [0030]
- WO 0059863 A [0034]
- WO 2005014031 A [0036]

10 **Literatura diferente de patentes citadas en la descripción**

- **GUERIGUIAN et al.** *Hormone Drugs. U.S.P. Convention*, 1982 [0023]
- **G. PASUT et al.** *Expert. Opin. Ther. Patents*, 2004, vol. 14 (6), 859-894 [0025]
- **M. PIKAL et al.** *Pharmaceutical Research*, 1991, vol. 8 (4), 427-436 [0027]
- **M. PIKAL et al.** *Develop. Biol. Standard*, 1991, vol. 74, 21-38 [0027]