

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 152**

51 Int. Cl.:

A61K 38/23 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/16 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2004 E 10177751 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2316473**

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:
27.12.2013

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:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 436 152 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

5 **[0001]** La presente invención se refiere a un nuevo uso de la calcitonina en métodos para tratar o prevenir la osteoartritis en mamíferos, particularmente en humanos.

[0002] Las calcitoninas, por ejemplo, de salmón, (Asu 1-7)-anguila o calcitonina humana, de la invención son compuestos que son hormonas polipeptídicas de cadena larga secretadas por las células parafoliculares de la glándula tiroides en mamíferos y por la glándula ultimobranquial de aves y peces. La calcitonina es conocida principalmente como un potente inhibidor de la reabsorción ósea osteoclástica, lo que implica la fijación ósea de los osteoclastos y la degradación enzimática. Además, se encontró que hay efectos de la Calcitonina de Salmón Intranasal en la Artritis Idiopática Juvenil en humanos (Siamopoulou A. et al, 2001, Calcif Tissue Int 69: 25-30) y en la prevención de la erosión ósea y la pérdida ósea en la artritis reumatoide en humanos (Sileghem A., 1992, Annals of Rheumatic Diseases 51: 761-764). El proceso degradativo asocia la síntesis de diversas proteasas y metaloproteinasas, la activación de proenzimas 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 osteoclastos (Zheng MH, et al., 1992, Exper Mole Pathol, 57.: 105-115) e interfiere con, al menos, algunas etapas del proceso enzimático de la reabsorción ósea (Einhorn TA et al., 1991, Clin Orthop 262: 286-297). Existen algunos estudios publicados sobre los efectos de la calcitonina en el cartílago articular. Se observó que, in vitro, la calcitonina estimula la síntesis de proteoglicanos y colágeno en el cartílago epifisario de animales (Baxter et al, 1984, Endocrinology 114: 1196-1202), así como en el cartílago de conejo y humano (Franchimont P, 1989, J Clin End Metab 69: 259-266). El estudio de la calcitonina en el tratamiento de la osteoartritis experimental dio resultados contradictorios. Por ejemplo, se vio que la calcitonina evita la destrucción del cartílago en conejos tratados con esteroides, la menisectomía parcial o la inmovilización de articulaciones (Badurski JE et al., 1991, Lab Invest 49: 27-34), pero no se observó ningún efecto sobre el cartílago en otro modelo de menisectomía (Colombo et al., 1983, Arthritis Rheum 26: 1132-1139). Por otra parte, la importancia relativa de los cambios en el cartílago y en el hueso en el inicio y el avance de la osteoartritis es aún objeto de debate. Ningún estudio en humanos ha demostrado todavía, hasta donde sabemos, la eficacia de la calcitonina en la osteoartritis.

30 **[0003]** De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado ahora sorprendentemente que las calcitoninas de salmón son útiles en la prevención y el tratamiento de la osteoartritis en mamíferos, particularmente seres humanos. En particular, la administración oral de calcitonina de salmón como se describe en la presente invención muestra dicho efecto. Dicha administración oral de la calcitonina es generalmente la ruta de administración de elección, ya que es conveniente, relativamente fácil y generalmente indolora, lo que resulta en un mayor cumplimiento por parte del paciente
35 en relación a otros modos de administración.

[0004] De acuerdo con los resultados particulares de la presente invención, se proporciona:

- 40 1. Una calcitonina de salmón en forma libre o de sal para su uso en un método para la prevención y/o el tratamiento de la osteoartritis en un paciente que tiene necesidad de ello, en donde la calcitonina se administra por vía oral en una composición que comprende la calcitonina de salmón y 5-CNAC, y en donde dicha composición comprende 1 mg de calcitonina de salmón.
- 45 2. La calcitonina de salmón en forma libre o de sal para su uso según la reivindicación 1, en donde la calcitonina se administra por vía oral en una composición que comprende la calcitonina de salmón y una sal disódica de 5-CNAC, y en donde dicha composición comprende 1 mg de calcitonina de salmón.
- 50 3. Una calcitonina de salmón para su uso según la reivindicación 1, en donde la calcitonina de salmón se administra con una dosis efectiva de una composición farmacéutica oral que comprende calcitonina de salmón, al menos un agente farmacéuticamente aceptable para reducir el pH, al menos un potenciador de la absorción, y un recubrimiento entérico.
- 55 4. Una calcitonina de salmón para su uso según la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende 5-CNAC en forma micronizada.

[0005] La presente invención también se refiere a:

1.1. Un método para la prevención y/o el tratamiento de la osteoartritis en un paciente que tiene necesidad de ello, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina

de salmón en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable;

5 1.2 Un método para la prevención y/o el tratamiento de la osteoartritis en un paciente que tiene necesidad de ello, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de una calcitonina se administra por vía oral en una composición que comprende la calcitonina y un agente portador para la calcitonina.

10 **[0006]** En la presente descripción también se proporciona

1.3 Un método para la prevención y/o el tratamiento de la osteoartritis en un paciente que tiene necesidad de ello, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de una calcitonina se administra por vía oral en una composición que comprende la calcitonina que está conjugada con una molécula polimérica.

15 1.4 Un método para inhibir la reabsorción y normalizar el recambio del hueso subcondral en un paciente que tiene necesidad de ello, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable;

20 1.5 Un método de preservar y estimular el cartílago a través de un efecto directo o indirecto sobre los condrocitos en un paciente que tiene necesidad de ello que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable;

25 1.6 Un método para inhibir la actividad de la fosfolipasa A2 y/o de la colagenasa en un paciente que tiene necesidad de ello que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable;

30 1.7 Un método de efecto estimulante sobre la síntesis de glicosaminoglucano y/o de proteoglicano en un paciente que tiene necesidad de ello que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable;

35 1.8 Un método para actuar sobre la inhomogeneidad en la densidad o la rigidez del hueso subcondral en un paciente que tiene necesidad de ello, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable;

40 1.9 Un método para actuar sobre el proceso inflamatorio, que conduce a atenuaciones del dolor en 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 tiene necesidad de ello, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable;

45 2.0 Un método para reducir el cambio degenerativo en la articulación en un paciente que tiene necesidad de ello que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable;

50 2.1 Un método tal como se ha definido anteriormente, que comprende la co-administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable, y un segundo fármaco, siendo dicho segundo fármaco un inhibidor de la reabsorción ósea, un fármaco formador de hueso, o un fármaco para la reducción del dolor, en forma libre o en forma de sal.

[0007] En otro aspecto, se describe también un intervalo particular de dosificación para una calcitonina, por ejemplo,

calcitonina de salmón, que es eficaz y bien tolerado, es decir, seguro para ser tomado por el paciente. Es preferido un intervalo entre 0,4 y 2,5 mg de calcitonina de salmón para un paciente, por ejemplo, humano, por ejemplo, un humano medio de alrededor de 70 kg. Más preferidas son dosis de aproximadamente 1 mg, por ejemplo entre 0,8 y 1,2 mg. También son preferidas dosis de menos de 1 mg pero superiores a 0,4 mg. Aún más preferida es una dosis de aproximadamente 1 mg, por ejemplo 1 mg. La más preferida es una dosis de aproximadamente 1 mg, por ejemplo entre 0,8 y 1,2 mg, administrada una vez al día a un paciente que tiene necesidad de ello. Las composiciones farmacéuticas que comprenden dichas dosis de acuerdo con la invención pueden ser las composiciones descritas en los Ejemplos, pero pueden ser preferiblemente composiciones orales, por ejemplo, composiciones tal como se definen en el Ejemplo 8. El régimen de dosificación puede ser una vez al día o dos veces al día, preferiblemente una vez por la mañana y otra por la noche.

2.2 Un método para la prevención y/o el tratamiento de la osteoartritis en un paciente que tiene necesidad de ello, que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéutica que comprende entre 0,4 y 2,5 mg, preferiblemente entre 0,8 y 1,2 mg, más preferiblemente aproximadamente 1 mg, de una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón.

2.3 Una composición farmacéutica que comprende entre 0,4 y 2,5 mg, preferiblemente entre 0,8 y 1,2 mg, y más preferiblemente aproximadamente 1 mg de una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón.

2.4 El uso de una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la osteoartritis, en donde dicha calcitonina se proporciona en una composición farmacéutica que comprende entre 0,4 y 2,5 mg, preferiblemente entre 0,8 y 1,2 mg, y más preferiblemente aproximadamente 1 mg, de una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón.

2.5 Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la osteoartritis que comprende entre 0,4 y 2,5 mg, preferiblemente entre 0,8 y 1,2 mg, y más preferiblemente aproximadamente 1 mg, de una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón.

[0008] Segundos fármacos adecuados pueden incluir una calcitonina de diferente origen, por ejemplo, calcitonina de salmón, de (Asu 1-7)-anguila o humana, un análogo de calcitonina o un derivado de los mismos, una hormona esteroide, por ejemplo, un estrógeno, un agonista parcial de estrógeno o una combinación de estrógeno-gestágeno, un MSRE (Modulador Selectivo del Receptor de Estrógeno) por ejemplo, raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, FC1271, Tibolona (Livial®), vitamina D o un análogo de la misma, 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, bifosfonatos (por ejemplo, alendronato, risedronato, ácido zoledrónico, ibandronato); inhibidores de proteasas, por ejemplo, inhibidor de la catepsina, preferiblemente un inhibidor de la catepsina K; liberadores de PTH; MSRAs (moduladores selectivos del receptor de andrógenos); inhibidores de MMP (inhibidores de metaloproteasas), 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 COX-2, por ejemplo, diclofenaco.

[0009] Los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares, tal como se utilizan en este documento, se entiende que incluyen la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y con ellos se quieren incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

[0010] En la presente descripción, también se proporciona

3. Una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, de (Asu 1-7)-anguila o humana en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable, para su uso en cualquiera de los métodos según se han definido anteriormente, de 1.1 a 2.2, o

4. Una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, de (Asu 1-7)-anguila o humana en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable, para su uso en la preparación de un medicamento en cualquiera de las indicaciones según se han definido anteriormente de 1.1 a 2.2; o

5. Una composición farmacéutica para su uso en cualquiera de las indicaciones según se han definido anteriormente de 1.1 a 2.2, que comprende una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, de (Asu 1-7)-anguila o humana en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más diluyentes o portadores para la misma, farmacéuticamente aceptables.

6. Una combinación farmacéutica que comprende:

- 5 a) un primer agente que es una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, de (Asu 1-7)-anguila o humana en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable, y
 b) un co-agente, que es un inhibidor de la reabsorción ósea, un fármaco formador de hueso o un agente reductor del dolor, por ejemplo, como los descritos anteriormente.

10 7. Un kit de partes para su uso en la prevención y/o en el tratamiento de la osteoartritis, comprendiendo dicho kit:

- a) un primer agente que es una calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón, de (Asu 1-7)-anguila o humana en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable, y
 b) un co-agente, que es un inhibidor de la reabsorción ósea, un fármaco formador de hueso o un agente reductor del dolor, por ejemplo, como los descritos anteriormente.

15 **[0011]** El término "paciente", tal como se usa en este documento, significa un paciente en necesidad de ser tratado o prevenido de la osteoartritis, o cualquier método según se ha definido anteriormente en 1.1 a 2.2, mientras que paciente significa mamíferos, tales como roedores, vacas, cerdos, perros, gatos, y primates, particularmente los seres humanos.

20 **[0012]** El término "combinación farmacéutica" tal como se usa en este documento, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no-fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo la calcitonina de salmón y un co-agente, se administran ambos simultáneamente al paciente en forma de una entidad o dosificación única. El término "combinación no-fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo la calcitonina de salmón y un
 25 co-agente, se administran ambos al paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente, sin límites de tiempo específicos, en donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente.

30 **[0013]** Preferiblemente, la calcitonina, por ejemplo, la calcitonina de salmón en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, se coadministra con un inhibidor de proteasas, por ejemplo, un inhibidor de catepsina, por ejemplo, un inhibidor de la catepsina K.

35 **[0014]** La utilidad de la calcitonina, por ejemplo, la calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, preferiblemente en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable para su uso en cualquier método como se define en 1.1 a 1.9, puede demostrarse en métodos experimentales en animales, así como en clínica, por ejemplo de acuerdo con el método descrito posteriormente en el Ejemplo B.

[0015] Cuando el agente farmacológicamente activo es calcitonina de salmón, la dosis apropiada variará, por supuesto, dependiendo de, por ejemplo, el huésped y la naturaleza y gravedad de la condición que se está tratando. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios sistemáticamente a dosis diarias de entre aproximadamente 0,5 µg/kg y aproximadamente 10 µg/kg de peso corporal del animal, preferiblemente de 1 µg/kg a aproximadamente 6 µg/kg de peso corporal. Los excipientes inactivos farmacéuticamente aceptables que se usan en la formulación de la calcitonina, por ejemplo, en la formulación oral de calcitonina, pueden incluir polímeros y compuestos inactivos que, por ejemplo, ayudan a la formulación o la fabricación de la forma de dosificación oral sólida contemplada por la presente invención o
 45 que ayudan a la liberación de la composición oral sólida en el medio gastrointestinal. Los ingredientes farmacéuticamente inactivos, mencionados anteriormente, por ejemplo incluyen opcionalmente crosopovidonas y povidonas, que pueden ser cualquier crosopovidona y povidona. La crosopovidona es un homopolímero sintético reticulado de N-vinil-2-pirrolidona, también denominada 1-etenil-2-pirrolidinona, que tiene un peso molecular de 1.000.000 o más. Las crosopovidonas disponibles comercialmente incluyen Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, Polyplasdone INF-10 disponibles de ISP, Kollidon CL, disponible de BASF Corporation. La crosopovidona preferida es Polyplasdone XL. La povidona es un polímero sintético que consiste en grupos de 1-vinil-2-pirrolidinona lineales que tienen un peso molecular generalmente entre 2.500 y 3.000.000. Las povidonas disponibles comercialmente incluyen Kollidon K-30, Kollidon K-90F disponibles de BASF Corporation y Plasdone K-30 y Plasdone K-29/32, disponibles de
 50 ISP. Como se mencionó anteriormente, las crosopovidonas y las povidonas se encuentran disponibles de forma comercial. Alternativamente, se pueden sintetizar según procedimientos conocidos. La crosopovidona, la povidona o una combinación de las mismas están generalmente presentes en las composiciones en una cantidad de entre el 0,5 y 50 por ciento en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica total, preferiblemente en una cantidad de entre el 2 y 25 por ciento, más preferiblemente entre el 5 y 20 por ciento en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

[0016] Un agente portador útil en la presente formulación oral es el ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC).

[0017] La sal disódica se puede preparar a partir del solvato de etanol por evaporación o secado del solvato de etanol por métodos conocidos en el estado de la técnica para formar la sal disódica anhidra. El secado se lleva a cabo generalmente a una temperatura de desde aproximadamente 80 a aproximadamente 120 °C, preferiblemente desde aproximadamente 85 a aproximadamente 90 °C, y más preferiblemente a aproximadamente 85 °C. La etapa de secado se realiza generalmente a una presión de 26" Hg o superior. La sal disódica anhidra generalmente contiene menos de aproximadamente un 5% en peso de etanol y preferiblemente menos de aproximadamente un 2% en peso de etanol, en relación al 100% del peso total de la sal disódica anhidra. La sal disódica del agente portador se puede preparar también haciendo una suspensión del agente portador en agua y añadiendo dos equivalentes molares de hidróxido de sodio acuoso, alcóxido de sodio o similares. Entre los alcóxidos de sodio adecuados se incluyen, pero no se limitan a, metóxido de sodio, etóxido de sodio, y combinaciones de los mismos. Aún puede utilizarse otro método adicional para la preparación de la sal disódica, por reacción del agente portador con un equivalente molar de hidróxido de sodio para obtener la sal disódica. La sal disódica se puede aislar como sólido mediante la concentración de la solución que contiene la sal disódica hasta obtener una pasta espesa por destilación al vacío. Esta pasta se puede secar en un horno de vacío para obtener la sal disódica del agente portador como un sólido. El sólido también puede aislarse mediante secado por atomización de una solución acuosa la sal disódica. Los agentes portadores pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se mencionó anteriormente, según los métodos descritos en las patentes estadounidenses números 5,773,647 y 5,866,536. Los solvatos de etanol, como se describe en la antes mencionada WO 00/059863, incluyen, pero no se limitan a, un complejo molecular o iónico de moléculas o iones del disolvente etanol con moléculas o iones de la sal disódica del agente portador. Típicamente, el solvato de etanol contiene aproximadamente una molécula o ión de etanol por cada molécula de sal disódica del agente portador. El solvato de etanol de la sal disódica del agente portador puede prepararse disolviendo el agente portador en etanol. Típicamente, cada gramo de agente portador se disuelve en desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mL de etanol y, en general, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 10 mL de etanol. La solución de agente portador/etanol se hace reaccionar a continuación con un exceso molar de una sal de sodio, tal como una sal monosódica, con relación al agente portador, es decir, por cada mol de agente portador hay más de un mol de cationes de sodio, dando lugar al solvato de etanol. Sales monosódicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio; alcóxidos de sodio, tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio; y cualquier combinación de los anteriores. Preferiblemente, se añaden al menos aproximadamente dos equivalentes molares de la sal monosódica a la solución de etanol, es decir, por cada mol de agente portador hay al menos aproximadamente dos moles de cationes de sodio. Generalmente, la reacción se realiza a o por debajo de la temperatura de reflujo de la mezcla, por ejemplo a temperatura ambiente. El solvato de etanol se recupera a continuación por métodos conocidos en el estado de la técnica, tales como la concentración de la suspensión resultante a destilación atmosférica, enfriamiento de la suspensión concentrada y filtración del sólido. El sólido recuperado puede entonces secarse al vacío para obtener el solvato de etanol. Los hidratos de las sales disódicas de los agentes portadores se pueden preparar mediante secado del solvato de etanol para formar una sal disódica anhidra, como se describió anteriormente, e hidratando la sal disódica anhidra. Preferiblemente, se forma el monohidrato de la sal disódica. Debido a que la sal disódica anhidra es muy higroscópica, el hidrato se forma tras la exposición a la humedad atmosférica. Generalmente, la etapa de hidratación se realiza a desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 50 °C, preferiblemente desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 30 °C y en un ambiente que tiene al menos un 50% de humedad relativa. Alternativamente, la sal disódica anhidra puede hidratarse con vapor de agua. Los agentes portadores preferidos son el ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), y sus sales monosódica y disódica, solvatos de etanol de sus sales sódicas, y los monohidratos de sus sales sódicas, y cualquier combinación de los anteriores. El agente portador más preferido es la sal disódica de 5-CNAC y el monohidrato de la misma. Preferiblemente, la sal disódica está presente en una cantidad de más del 90% en peso respecto al peso total del 5-CNAC presente en la composición. El agente portador, 5-CNAC, es muy soluble en agua y es absorbido casi completamente, es decir en más del 90%, por el tracto gastrointestinal tanto si se ingiere en forma micronizada como en forma gruesa. Sin embargo, se ha encontrado que, sorprendentemente, cuando en la composición se emplea una forma micronizada de uno de dichos agentes portadores, la absorción del agente farmacológicamente activo de la presente composición se absorbe más completamente en el torrente sanguíneo. Por lo tanto, el uso de un agente portador micronizado es un elemento requerido de la presente invención. Una forma micronizada del agente portador, que se utiliza en la preparación de la forma de dosificación oral sólida de la presente invención, se define como un agente portador que, cuando se añade a la presente composición mezcla de un agente farmacológicamente activo e ingredientes farmacéuticamente inactivos, tiene un tamaño medio de partícula inferior a 40 micrómetros. Deseablemente, el agente portador de la presente invención tiene una forma micronizada que se define como un tamaño medio de partícula inferior a 20 micras. De forma más interesante, el agente portador para la presente invención tiene una forma micronizada que se define como un tamaño medio de partícula inferior a 10 micras. Las formas micronizadas del agente portador de la presente invención se pueden preparar

moliéndolo en un molino de trituración que es aceptable para moler ingredientes farmacéuticos y que se es capaz de moler los ingredientes farmacéuticos y/o agente portador hasta un tamaño de partícula micronizado fino y uniforme. Un ejemplo de dicho molino de triturado es un Air Jet Mill Gem T® (Copley Scientific, Ltd., Nottingham, Reino Unido). El agente portador finamente molido ya sea por separado o bien el agente portador finamente molido más cualquier combinación de ingredientes adicionales finamente molidos de la presente invención, puede tamizarse a continuación, por ejemplo, a través de un tamiz de malla con las aberturas apropiadas, con el fin de permitir el paso a su través únicamente de aquellos ingredientes que tienen el tamaño de partícula requerido, para ser recogidos a continuación para su uso en la presente invención. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención típicamente contienen una cantidad transportadoramente efectiva de uno o más de los agentes portadores, es decir, una cantidad suficiente para transportar el agente activo para el efecto deseado. Generalmente, el agente portador está presente en una cantidad del 2,5% al 99,4% en peso, más preferiblemente del 25% al 50% en peso.

[0018] Tal como se expone en las reivindicaciones, se proporciona un uso médico de la calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, administrada como una composición farmacéutica que comprende calcitonina de salmón y un agente portador para calcitonina. El agente portador de la presente invención es 5-CNAC. Más preferiblemente, dicha composición farmacéutica comprende un agente portador seleccionado del grupo que consiste en una sal disódica de 5-CNAC. Más preferiblemente, dicha composición farmacéutica comprende un agente portador en forma micronizada.

[0019] Alternativamente, la calcitonina puede administrarse por vía oral también mediante otras tecnologías, tales como las descritas 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 6,479,692. Brevemente, dichas formulaciones orales se refieren en general a composiciones de (poli) péptidos y proteínas estabilizadas por conjugación.

[0020] Más concretamente, dichas formas de administración oral se refieren en un aspecto amplio de composición, a complejos de calcitonina conjugados covalentemente en donde la calcitonina está unida covalentemente a una o más moléculas de un polímero que incorpora como una parte integral del mismo un resto hidrófilo, por ejemplo, un polialquilenglicol lineal, y en donde dicho polímero incorpora un resto lipófilo como una parte integral del mismo. En un aspecto particular, dichas formas de administración oral se refieren a una composición de calcitonina fisiológicamente activa que comprende un péptido fisiológicamente activo unido covalentemente a un polímero que comprende (i) un resto de polialquilenglicol lineal y (ii) un resto lipófilo, en donde el péptido, el resto de polialquilenglicol lineal y el resto lipófilo están dispuestos conformacionalmente en relación de unos con otros de tal manera que el péptido fisiológicamente activo en la composición fisiológicamente activa de calcitonina tiene una mayor resistencia in vivo a la degradación enzimática, en relación con la calcitonina fisiológicamente activa sola (es decir, en una forma no conjugada, desprovista del polímero unido a la misma). En otro aspecto, dichas formas de administración oral se refieren a una composición de calcitonina fisiológicamente activa de conformación tridimensional que comprende una calcitonina fisiológicamente activa unida covalentemente a un complejo de polisorbato que comprende (i) un resto de polialquilenglicol lineal y (ii) un resto lipófilo, en donde la calcitonina fisiológicamente activa, el resto de polialquilenglicol lineal y el resto lipófilo están dispuestos conformacionalmente en relación de unos con otros de tal manera que (a) el resto lipófilo está disponible exteriormente en la conformación tridimensional, y (b) la calcitonina fisiológicamente activa en la composición de calcitonina fisiológicamente activa tiene una mayor resistencia in vivo a la degradación enzimática, en relación con la calcitonina fisiológicamente activa sola. En otro aspecto, dichas formas de administración oral se refieren a un complejo de calcitonina conjugado con multiligandos que comprende un resto con esqueleto de triglicérido, que tiene: una calcitonina bioactiva unida covalentemente al resto con esqueleto de triglicérido a través de un grupo espaciador de polialquilenglicol enlazado a un átomo de carbono del resto con esqueleto de triglicérido, y al menos un resto de ácido graso unido covalentemente bien directamente a un átomo de carbono del resto con esqueleto de triglicérido o bien unido covalentemente a través de un resto espaciador de polialquilenglicol. En dicho complejo de calcitonina conjugada con multiligandos, los átomos de carbono d y B del resto bioactivo de triglicérido puede tener restos de ácidos grasos unidos mediante unión covalente bien directamente al mismo, o bien indirectamente, unido covalentemente al mismo a través de restos espaciadores de polialquilenglicol. Alternativamente, un resto de ácido graso puede estar unido covalentemente, bien directamente o bien a través de un resto espaciador de polialquilenglicol a los carbonos a y d del resto con esqueleto de triglicérido, estando la calcitonina bioactiva unida covalentemente con el carbono-13 del grupo con esqueleto de triglicérido, ya sea estando directamente enlazado covalentemente al mismo o indirectamente enlazado al mismo a través de un resto espaciador de polialquileno. En dicho complejo de calcitonina conjugada a multiligandos, la calcitonina bioactiva ventajosamente puede estar unida covalentemente con el resto con esqueleto de triglicérido modificado a través de grupos espaciadores alquilo, o alternativamente, otros grupos espaciadores aceptables, dentro del amplio alcance de la invención. Tal como se utiliza en este contexto, la aceptabilidad del grupo espaciador se refiere a las características de aceptabilidad específicas estéricas, de composición y de aplicación de uso final. En aún otro aspecto, dichas formas de administración oral se refieren a un complejo de polisorbato que comprende un resto de polisorbato que incluye un esqueleto de triglicérido y grupos funcionalizantes, que incluyen: (i) un grupo ácido graso; y (ii) un grupo polietilenglicol que tiene un resto fisiológicamente

activo unido covalentemente al mismo, por ejemplo, un resto fisiológicamente activo está unido covalentemente a una funcionalidad apropiada del grupo polietilenglicol.

[0021] Dicho enlace covalente puede ser directo, por ejemplo, a una funcionalidad hidroxil terminal del grupo polietilenglicol, o, alternativamente, el enlace covalente puede ser indirecto, por ejemplo, bloqueando reactivamente el hidroxil terminal del grupo polietilenglicol con un grupo espaciador con una función carboxil terminal, de manera que el grupo polietilenglicol protegido resultante tiene una funcionalidad carboxil terminal a la cual puede unirse covalentemente el resto fisiológicamente activo. Dichas formas de administración oral se refieren en otro aspecto a un complejo de calcitonina conjugado estable, soluble en agua que comprende una calcitonina fisiológicamente activa unida covalentemente a un resto de glicolípido modificado con polietilenglicol fisiológicamente compatible. En dicho complejo, la calcitonina fisiológicamente activa puede estar unida covalentemente al resto de glicolípido modificado con polietilenglicol fisiológicamente compatible mediante un enlace covalente lábil a un grupo aminoácido del polipéptido. El resto de glicolípido modificado con polietilenglicol fisiológicamente compatible puede ventajosamente comprender un polímero polisorbato, por ejemplo, un polímero polisorbato que comprende grupos éster de ácidos grasos seleccionados del grupo que consiste en monopalmitato, dipalmitato, monolaurato, dilaurato, trilaurato, monooleato, dioleato, trioleato, monoestearato, diestearato, y triestearato. En dicho complejo, el resto de glicolípido modificado con polietilenglicol fisiológicamente compatible puede adecuadamente comprender un polímero seleccionado del grupo que consiste en éteres de polietilenglicol de ácidos grasos, y ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, en donde los ácidos grasos, por ejemplo, comprenden un ácido graso seleccionado del grupo que consiste en ácido láurico, palmítico, oleico y esteárico. En el complejo anterior, la calcitonina fisiológicamente activa puede, a modo de ilustración, comprender una calcitonina seleccionada del grupo que consiste en insulina, calcitonina, ACTH, glucagón, somatostatina, somatotropina, somatomedina, hormona paratiroidea, eritropoyetina, factores de liberación hipotalámicos, prolactina, hormonas estimuladoras de la tiroides, endorfinas, encefalinas, vasopresina, opiáceos de origen no natural, superóxido dismutasa, interferón, asparaginasa, arginasa, arginina desaminasa, ribonucleasa adenosina desaminasa, tripsina, quimiotripsina, y papaína. En otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma de dosificación para administración oral para la mediación de la deficiencia de insulina, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un complejo de insulina conjugado estable y soluble en agua que comprende insulina o proinsulina unida covalentemente a un resto de glicolípido modificado con polietilenglicol fisiológicamente compatible.

[0022] Adicionalmente, una segunda forma de dosificación para administración oral alternativa adicional que se puede usar de acuerdo con la invención es una tecnología descrita en WO 97/33531; US 5,912,014 y US 608618. Brevemente, dicha forma de administración oral adicional protege la calcitonina del entorno 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 con seguridad en el torrente sanguíneo, la calcitonina puede ejercer su efecto terapéutico. Dicha forma de administración oral es, por ejemplo, una composición farmacéutica para la administración oral de calcitonina de salmón que comprende: (A) una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha calcitonina de salmón; (B) al menos un agente farmacéuticamente aceptable para reducir el pH; (C) al menos un potenciador de la absorción efectivo para promover la biodisponibilidad de dicha calcitonina de salmón, y (D) un recubrimiento entérico; en donde dicho agente para reducir el pH está presente en dicha composición farmacéutica en una cantidad que, si se añade a 10 mililitros de solución acuosa de bicarbonato sódico 0,1 M, sería suficiente para bajar el pH de dicha solución a no más de 5,5. La composición farmacéutica, en la que dicho recubrimiento entérico está presente en un peso que es no más del 20% del peso del resto de dicha composición farmacéutica excluyendo dicho recubrimiento entérico. La composición farmacéutica anterior, en donde dicho recubrimiento entérico está presente en un peso que es no más del 5-15% del peso del resto de dicha composición farmacéutica excluyendo dicho recubrimiento entérico.

[0023] Las composiciones farmacéuticas con las que se muestra la utilidad de la calcitonina en el tratamiento de la osteoartritis, se pueden proporcionar como una cápsula incluyendo una cápsula de gelatina blanda, comprimido, comprimido oblongo (*caplet*), supositorio u otra forma de dosificación oral sólida, todas las cuales se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica.

[0024] Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención se pueden preparar moliendo el agente portador o bien el agente portador con cualquier combinación de los ingredientes adicionales de la presente composición hasta 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 después procesados adicionalmente según métodos convencionales, por ejemplo, mezclando una mezcla del agente activo o agentes activos, el agente portador, la crospovidona o povidona y otros ingredientes, amasando, y llenado cápsulas o, en vez de llenar cápsulas, por moldeado seguido compresión o por moldeado por compresión, para dar comprimidos. Adicionalmente, se puede formar una dispersión sólida por métodos conocidos, seguido de procesamiento adicional para formar un comprimido o una cápsula.

[0025] Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar más extensamente la invención y serán fácilmente comprendidos por aquellos con un conocimiento ordinario de la materia. No se pretende que los ejemplos sean limitativos de la presente invención en modo alguno.

5

Ejemplos

A. Ejemplos de Formulación

10 EJEMPLO 1: Formulación 1 (3 lotes)

[0026] Preparación de 5-CNAC micronizado: Se añade 5-CNAC grueso, que va a ser micronizado, a un molino de chorro (Air Jet Mill Gem T ® Copley Scientific, Ltd., Nottingham, Reino Unido) utilizando un molino de chorro para pastillas de cazuela cerámica 80, de 8 cm de diámetro, 6 bar N2, boquillas de 0,5 mm con alimentación manual de aproximadamente 700 g/h. El 5-CNAC grueso se muele a chorro y se toman muestras periódicamente bajo el microscopio con mediciones con regla de referencia para identificar cuándo se obtiene el tamaño medio de partícula micronizado deseado. Se muelen tres lotes diferentes para crear lotes de 6 µm 35 µm y 46 µm. Se realiza entonces un tamizado individual de los lotes micronizados separados, mediante el uso de un molino de tamiz cónico (Quadro Comil, Quadro Engineering Incorporated 613 Colby Drive, Waterloo, Ontario, Canadá N2V 1A1) con un tamiz cónico U 10, 813 µm, batidor redondo, que opera a 1500 rpm con un rendimiento de alrededor de 150 kg/h.

20

Formulación 1-3. Formulación de calcitonina de salmón con 5-CNAC de diferente tamaño de partícula.

[0027]

Ingrediente	Cantidad (mg)	Porcentaje (%)
Calcitonina de salmón	1	0,25
5-CNAC micronizado	228	57
Avicel PH 102 ®	147	36,75
Crospovidona, NF	20	5
Estearato de magnesio	4	1
Total	400	100

25

[0028] Preparación de la Formulación 1: Se preparan tres lotes diferentes de comprimidos utilizando los tres diferentes lotes de 5-CNAC disódico micronizado, un lote de comprimidos con un tamaño medio de partícula de 5-CNAC disódico de 46 micras (Lote A), un segundo lote de comprimidos con un tamaño medio de partícula de 5-CNAC disódico de 6 micras (Lote B), y un tercer lote de comprimidos con un tamaño medio de partícula de 5-CNAC disódico de 35 micras (Lote C).

30

[0029] Se combinan 0,50 g de calcitonina de salmón, previamente tamizada a través de un tamiz de malla 40, 57 g de sal disódica de 5-CNAC micronizada, tamizada 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, USA) en un recipiente de 500 ml y se mezclan utilizando un mezclador Turbula durante 100 revoluciones a una velocidad de 46 RPM. Se añaden al recipiente 57 g adicionales de sal disódica de 5-CNAC micronizada, tamizada a través de un tamiz de malla 35, y 36,75 g de Avicel PH 102 ® y se mezclan durante 500 revoluciones a una velocidad de 46 RPM. Se añaden otros 36,75 g de Avicel PH 102 ® al recipiente y se mezcla durante un período adicional de 100 revoluciones a una velocidad de 46 RPM. Se tamizan 4,0 g de estearato de magnesio al recipiente utilizando un tamiz de malla 35 y se mezcla durante 1 minuto a una velocidad de 46 RPM. La mezcla final se comprime en comprimidos usando una prensa para comprimidos Manesty B3B. El peso del comprimido es de aproximadamente 400 mg.

40

[0030] La biodisponibilidad de los comprimidos creados en el Ejemplo 1 se puede ensayar como sigue:

45 EJEMPLO 2

Administración a primates

[0031] Los comprimidos se preparan como en el Ejemplo 1 utilizando tres lotes diferentes de 5-CNAC disódico micronizado, un lote de comprimidos con un tamaño medio de partícula de 5-CNAC disódico de 46 micras (Lote A), un segundo lote de comprimidos con un tamaño medio de partícula de 5-CNAC disódico de 6 micras (Lote B), y un tercer lote de comprimidos con un tamaño medio de partícula de 5-CNAC disódico de 35 micras (Lote C). Los comprimidos preparados a partir de cada uno de los tres diferentes lotes son administrados a los mismos cuatro monos Rhesus por

50

separado en diferentes días de la siguiente manera:

[0032] Los monos Rhesus se mantienen en ayunas durante la noche anterior a la administración y son sujetos en sillas, plenamente conscientes, durante el período de duración del estudio. Se administra un comprimido del Lote A o del Lote B o del Lote C a cada mono a través de una sonda nasogástrica, seguido de 10 mL de agua.

[0033] Se recogen muestras de sangre de los monos Rhesus inmediatamente antes de la administración y a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, y 6 horas después de la administración. Se administra un comprimido de cada uno de los dos lotes de comprimidos restantes y se recogen muestras de sangre de una manera similar pero en días separados para cada uno de los lotes de comprimidos restantes. Se determina la calcitonina de salmón en plasma resultante para cada dosis y para cada mono mediante radioinmunoanálisis. Para cada mono, se calcula la calcitonina de salmón (SCt) en el plasma del primate para un lote y un período de tiempo, las concentraciones medias de SCt en plasma para todos los monos para un lote y un período de tiempo, la desviación estándar (DE) de las concentraciones plasmáticas de SCt para un lote y un período de tiempo, y el Error Estándar de la Media (EEM) para las concentraciones plasmáticas de SCt para todos los monos para un lote y un período de tiempo, y los resultados se presentan en las Tablas 1, 2, y 3, como sigue.

TABLA 1 LOTE A: TAMAÑO MEDIO DE PARTÍCULA DE 5-CNAC DE 46 MICRAS

Concentraciones plasmáticas de Calcitonina de Salmón (SCt) [pg/mL] (Un solo comprimido oral (200 mg 5-CNAC + 1 mg SCt) al mono Rhesus)											
Animal No.	Tiempo [horas]										
	0	0,25	0,50	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	156,5
4	0,0	46,0	127,0	425,5	765,8	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
DE	0,0	49,7	322,2	566,0	838,4	783,8	1182,1	558,1	271,6	116,6	68,9
EEM	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 (LIC) = 2,5 pg/mL, las concentraciones inferiores al LIC fueron asignadas como cero en la Tabla 1											

20

TABLA 2 LOTE B: TAMAÑO MEDIO DE PARTÍCULA DE 5-CNAC DE 6 MICRAS

Concentraciones plasmáticas de Calcitonina de Salmón (SCt) [pg/mL] (Un solo comprimido oral (200 mg 5-CNAC + 1 mg SCt) al mono Rhesus)											
Animal No.	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	3010,0	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
DE	0,0	218,5	280,2	534,7	617,2	1619,6	2986,3	1253,5	184,8	17,8	14,8
EEM	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 (LIC) = 2,5 pg/mL, las concentraciones inferiores al LIC fueron asignadas como cero en la Tabla 2

5 **TABLA 3 LOTE C: TAMAÑO MEDIO DE PARTÍCULA DE 5-CNAC DE 35 MICRAS**

Concentraciones plasmáticas de Calcitonina de Salmón (Sct) [pg/mL] (Un solo comprimido oral (200 mg 5-CNAC + 1 mg Sct) al mono Rhesus)											
Animal No.	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
DE	0,0	78,0	137,1	134,1	215,8	853,5	1382,1	481,6	161,7	82,7	37,8
EEM	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 (LIC) = 2,5 pg/mL, las concentraciones inferiores al LIC fueron asignadas como cero en la Tabla 3

[0034]

EJEMPLO 3: Preparación de las Formulaciones 2-4 (solamente a modo de referencia)

Alternativamente, se proporcionan otras formulaciones

10

Formulación 2:

[0035]

Ingrediente	Cantidad (mg)
sCT	0,25
5-CNAC (micronizado)	28,5
Avicel PH 102	238,25
Crospovidona XL	15
Pluronic F68	3
Cab-O-Sil	3
Talco	6
Estearato de Mg	6
Total	300

15

Formulación 3:

[0036]

Ingrediente	Cantidad (mg)
sCT	0,5

5-CNAC (micronizado)	28,5
Avicel PH102	238
Crospovidona XL	15
Pluronic F68	3
Cab-O-Sil	3
Talco	6
Estearato de Mg	6
Total	300

Formulación 4:

5 [0037]

Ingrediente	Cantidad (mg)
sCT	0,5
5-CNAC (no-micronizado)	28,5
Avicel PH102	238
Crospovidona XL	15
Pluronic F68	3
Cab-O-Sil	3
Talco	6
Estearato de Mg	6
Total	300

[0038] El proceso para la preparación de las formulaciones anteriores es similar al descrito en el Ejemplo 1. Sin embargo, debido a que hay algunos componentes más en estas formulas, hay algunas variaciones, que se describen a continuación:

- 10
- 1 Pesar previamente 0,3 g de sCT, y pasar la sCT a través de un tamiz de malla 60
 - 2 Pesar 0,25 g de la sCT DS tamizada
 - 3 Mezclar sCT y crospovidona en un recipiente adecuado usando Turbula Mixer, mezclar durante 10 minutos
 - 4 Pasar por un tamiz de malla 45
 - 15 5 Agregar 5-CNAC a la mezcla de la etapa No.3 y mezclar durante 10 minutos
 - 6 Pasar por un tamiz de malla 35
 - 7 Añadir la mitad de Avicel a la mezcla No.5 y mezclar durante 10 minutos
 - 8 Pasar por un tamiz de malla 35
 - 9 Agregar el resto de Avicel, Pluronic F68, y Cab-O-Sil, y mezclar durante 20 minutos
 - 20 10 Agregar talco y estearato de Mg a la mezcla anterior y mezclar durante 2 minutos

[0039] Todos los equipos utilizados son los mismos que los descritos en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 4: Preparación de la Formulación 5:

- 25
- [0040] A continuación se describe brevemente una formulación alternativa: se combinan 0,502 g de calcitonina de salmón, previamente tamizada a través de un tamiz de malla 40, 120 g de sal disódica de 5-CNAC, previamente tamizada a través de un tamiz de malla 35, y 20 g de Polyplasdone XL (crospovidona, NF) en un recipiente de 500 mL y se mezclan utilizando un mezclador Turbula durante 2 minutos a una velocidad de 46 RPM. Se añaden al recipiente
- 30 125,4 g adicionales de sal disódica de 5-CNAC, previamente tamizada a través de un tamiz de malla 35, y 32,5 g de

Avicel PH 102, y se mezcla durante un período de 8 minutos a una velocidad de 46 RPM. Se añaden otros 32,5 g de Avicel al recipiente y se mezcla durante 5 minutos a una velocidad de 46 RPM. Se tamizan 4,0 g de estearato de magnesio al recipiente utilizando un tamiz de malla 35 y se mezcla durante 1 minuto a una velocidad de 46 RPM. La mezcla final se comprime en comprimidos usando una prensa para comprimidos Manesty B3B. El peso del comprimido es de aproximadamente 400 mg.

EJEMPLO 5: Preparación de la Formulación 6 (solamente a modo de referencia)

10 **[0041]** Una formulación alternativa que comprende calcitonina de salmón adecuada para la administración nasal:

Ingrediente	Cantidad (por ml)
1) Calcitonina de salmón (ingrediente activo)	0,1375 mg
10% de exceso	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	
5) Agua destilada hasta un volumen final de 1,0 ml.	

15 **[0042]** Los componentes 1 a 3 se combinan bajo protección de gas de nitrógeno (a una escala para producir un volumen final de 2500 ml) de manera convencional, añadiéndose un 10% de calcitonina de salmón para compensar la pérdida en la filtración. Se añade a continuación 4) para llevar el pH a 3,7 y se añade agua destilada hasta un volumen final de 2500 ml. La solución obtenida se filtra (por ejemplo, utilizando un filtro de 0,2.µm) para obtener una composición adecuada para la aplicación nasal y para el llenado de un dispensador en forma de pulverizador nasal con un volumen de solución de 2 ml.

20 **EJEMPLO 6: Preparación de la Formulación 7 (solamente a modo de referencia)**

[0043] Se preparan supositorios que contienen 300 U.I. (Unidades Internacionales) de calcitonina de salmón de acuerdo con, por ejemplo, US 5149537 (cuyo contenido se incorpora aquí en su totalidad) 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. (promedio del 10% usado)
Ácido cítrico anhidro	0,78
Citrato trisódico dihidrato	0,50
Manitol	48,651
Taurocolato de sodio	30,0
Base de supositorios A	1420,0
	1500 mg

25 **[0044]** Como base para supositorios A puede utilizarse manteca de cacao. Se prefiere el uso de bases para supositorio sintéticas o semisintéticas. Éstas pueden ser grasas insolubles en agua, por ejemplo, glicéridos (mono-, di- y/o tri-) de ácidos grasos, por ejemplo preparados a partir de aceite de coco o aceite de palmiste.

30 **[0045]** Son preferidos los glicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de C10-18, convenientemente saturados. Algunos ejemplos son Witepsol (marca registrada), por ejemplo, la serie Witepsol H disponible de Dynamit Nobel, Alemania; Suppocire (marca registrada), por ejemplo, Suppocire AM o AS2, disponible de Gattefosse, Francia y Novata (marca registrada), por ejemplo, Novata BD, disponible de Henkel GmbH, Alemania.

35 **[0046]** Alternativamente, pueden usarse los alcoholes de Guerbet y bases para supositorios solubles en agua tales como polietilenglicol.

[0047] Preferiblemente, la base para supositorios tiene un intervalo de fusión bajo, por ejemplo, 30 a 36 °C.

Procedimiento de preparación

a) Preparación de granulado (para 3.500 dosis)

5 **[0048]** Se mezclan 0,2423 g de calcitonina, 2,73 g de ácido cítrico, 1,75 g de la sal trisódica en seco y se disuelven en 14,0 g de agua. Se añaden 170,3 g de manitol tamizado (AS 700 micras, WD 120 micras). La masa se amasa y se tamiza (AS 1.600 micras, WD 450 micras). El polvo desaglomerado se seca a 40 °C durante 25 minutos, y se tamiza (AS 450 micras, AS 120 micras) para dar 167 g de un polvo.

10 b) Adición del potenciador y moldeo (para 3.000 dosis)

[0049] Se mezclan 150 g del polvo obtenido en la etapa a) y 90 g de taurocolato de sodio, se tamiza (AS 250; WD 100 micras), y se mezcla de nuevo. La mezcla se añade a 4260 g de base para supositorios A fundida a 38 °C. Se efectúa una homogeneización (aparato Polyton, ajuste de velocidad 4) durante 3 minutos. La masa se transfiere a 33 °C a un recipiente previamente calentado en una máquina para la preparación de supositorios (BONAPACE).

15 **[0050]** Los supositorios se moldean a desde 33 hasta 33,5 °C en una lámina de cloruro de polivinilo neutro (o en una lámina de aluminio) en dosis de aproximadamente 1,5 ml y 1,5 g de peso. El enfriamiento se efectúa con una corriente de aire a 20 °C. Rendimiento 2.590 supositorios. Tiempo de desintegración 6 minutos. Punto de fusión 34,9 °C. Dureza 20 81N a 20 °C, pH en agua 4,2.

B. Ejemplo que muestra la eficacia de la calcitonina en la osteoartritis:

EJEMPLO 7: Ensayo Clínico

25

[0051] Se incluyen 36 pacientes con osteoartritis que completaron el ensayo según un estudio paralelo, monocéntrico, controlado por placebo, doble ciego, de 12 semanas (84 días) de duración. El objetivo es determinar in vivo los efectos de una formulación oral de calcitonina sobre los marcadores bioquímicos del metabolismo del hueso, cartílago y membrana sinovial en la osteoartritis humana. Los pacientes se dividen en tres grupos: dos grupos tratados con calcitonina oral con una dosis de 0,5 mg ó 1 mg una vez al día y un grupo control que recibió un placebo.

30

[0052] Los criterios de inclusión son (tabla 4):

- Mujeres de más de 55 años de edad o bien de más de 50 años de edad y por lo menos 5 años de menopausia (natural o quirúrgica).
- Hombres de más de 50 años de edad. Los que tienen relaciones con una mujer que no es post-menopáusica tendrán que utilizar un método anticonceptivo de barrera durante todo el período de tiempo del estudio y durante 4 semanas más después de la finalización del estudio.
- Pacientes que sufren de osteoartritis activa de la cadera y/o de la rodilla. Es imprescindible que la hiperactividad de la articulación afectada haya sido documentada en gammagrafías óseas recientes (= 6 meses antes del inicio del estudio).
- Pacientes con dolor al menos moderado en el movimiento activo (mayor que o igual a 10 en la escala de LEQUESNE (véase MG Lequesne, 1997, J Rheumatology 24: 779-781)
- Los pacientes han leído la hoja de información y han firmado el formulario de consentimiento

45

[0053] Los criterios de exclusión son (tabla 5):

- Pacientes que sufren de osteoartritis aguda y que requieren la intervención de artroplastia durante el curso del estudio o que requieren la inmovilización de la articulación durante varias semanas antes o durante el período de estudio.
- Pacientes que sufren de artropatía por depósito de cristales o con defectos hereditarios o congénitos conocidos.
- Pacientes que sufren de enfermedades hepáticas, renales, cardiovasculares, psiquiátricas, endocrinas y/o hematológicas clínicamente significativas.
- Pacientes que sufren de cualquier otra enfermedad sistémica o local que sea considerada incompatible con el presente protocolo por el investigador.
- Pacientes con valores de laboratorio anormales que se juzguen clínicamente significativos
- Pacientes que hayan recibido cualquier inyección intra-articular o cualquier administración sistémica de corticosteroides durante las 8 semanas anteriores al inicio del estudio.
- Pacientes con historia conocida de abuso de alcohol y/o de drogas o aquellos que probablemente no colaborarán con

55

el investigador de acuerdo con el protocolo del estudio.

[0054] Las variables de valoración del estudio son (tabla 6):

- 5 • Las variables de valoración primarias del estudio son los niveles circulantes de los marcadores humanos del metabolismo del cartílago, membrana sinovial y del hueso.
- Las variables de valoración secundarias del estudio son la eficacia y la tolerabilidad de tratamiento con el fármaco, evaluados por el paciente y el investigador.
 - Las valoraciones adicionales de seguridad consisten en monitorizar y registrar todos los eventos adversos y eventos
- 10 adversos graves, la monitorización regular de los valores hematológicos, de la química sanguínea y de la orina, determinaciones regulares de los signos vitales y la realización de exámenes físicos.

[0055] Procedimiento del estudio: Después un período de lavado de 2 semanas previamente al tratamiento, durante el cual sólo se permite tomar paracetamol en una dosis diaria máxima de 3000 mg, cada paciente es asignado aleatoriamente a tomar placebo o una de las dos dosis de la formulación oral de calcitonina. Durante las 12 semanas del período de tratamiento, al paciente se le permite tomar paracetamol en caso de necesidad, en una dosis diaria máxima de 3000 mg.

[0056] Los puntos temporales para la evaluación de los pacientes son (tabla 7):

- 20
- Visita 1: día -14: Visita de selección. Inicio del período de lavado.
 - Visita 2: día 0: Visita basal. Inicio del tratamiento.
 - Visita 3: día 14: 2 semanas del tratamiento completadas.
 - Visita 4: día 42: 6 semanas del tratamiento completadas.
- 25 • Visita 5: día 84: Visita final. 12 semanas del tratamiento completadas.

[0057] Tipo de evaluaciones (tabla 8):

- En las visitas 2, 3, 4 y 5, se muestrean y analizan la segunda orina en ayunas de la mañana, así como plasma, suero y líquido sinovial (si lo hay) para determinar los marcadores de cartílago, sinoviales y óseos mediante inmunoanálisis específicos.
- 1) Se registran los eventos adversos en las visitas 3, 4 y 5.
- En la visita 1 (visita de selección) se evalúan una o más articulaciones (rodilla o cadera) según el cuestionario LEQUESNE, y se documentan como elegibles para selección en la próxima visita, en función de la intensidad del dolor bajo movimiento activo. En la visita 2 (visita basal) estas articulaciones elegibles se revisan de nuevo y la articulación más dolorosa para la cual la intensidad del dolor es igual o superior a 10 en el cuestionario LEQUESNE, se selecciona como la articulación diana.
 - La eficacia del fármaco en la articulación diana se estipula sobre la base de la evolución de la intensidad del dolor entre las visitas 2 y 5 (en relación con la intensidad del dolor en la visita 1) por un examen clínico y el cuestionario LEQUESNE.
 - En cuanto a la evaluación de la eficacia del tratamiento, se considera la cantidad de medicación de rescate (paracetamol) tomada por el paciente durante las 12 semanas del período de tratamiento.
 - La eficacia y la tolerabilidad del fármaco se evalúan adicionalmente en el paciente en las visitas 3, 4 y 5 por medio de 2 escalas VAS separadas (véase Huskinson E.C., 1974, The Lancet : 1127-1131)

Ejemplo 8: El tratamiento durante 3 meses con calcitonina de salmón oral suprime los productos de degradación del colágeno tipo II urinario en mujeres post-menopáusicas

[0058] Sujetos y métodos: La población de estudio consta de 152 mujeres post-menopáusicas danesas generalmente sanas de 55-85 años de edad, que han sido post-menopáusicas durante al menos 5 años. Las mujeres reciben un tratamiento bien con sCT administrada diariamente (0,15, 0,4, 1,0, o 2,5 mg) por vía oral (ver más abajo las composiciones farmacéuticas) combinada con una molécula portadora basada en la tecnología eligen (200 mg), o bien con placebo durante 3 meses. Todas las participantes reciben diariamente un suplemento de calcio de 1000 mg más 400 UI de vitamina D durante todo el estudio. Los parámetros de eficacia son el telopéptido C-terminal urinario de 24 horas del colágeno tipo I (CTX-I) y CTX-II corregido para la excreción de creatinina, evaluado en el momento inicial y después 3 meses de tratamiento.

Composiciones farmacéuticas que comprenden calcitonina de salmón usadas en el estudio

[0059]

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)			
Calcitonina de salmón	0,15	0,4	1	2,5
5-CNAC sal disódica (no-micronizada)	228	228	228	228
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH-102)	147,85	147,6	147	145,5
Crospovidona, NF	20	20	20	20
Estearato de magnesio, NF, EP	4	4	4	4
Total	400	400	400	400

5 Proceso de fabricación:

[0060]

- i) Pesar 5-CNAC y dividirlo en 2 partes iguales y etiquetarlas como A y B.
 10 ii) Pesar Avicel y dividirlo en 2 partes iguales y etiquetarlas como A y B.

- 1) Colocar la crospovidona sobre un tamiz de malla 35. Disponer la calcitonina previamente pesada sobre la crospovidona, y a continuación añadir la parte A del 5-CNAC.
- 2) Tamizar la crospovidona/calcitonina/5-CNAC y transferir a continuación a una mezcladora de tamaño adecuado y mezclar durante 500 revoluciones.
- 3) Tamizar la parte B del 5-CNAC a través de un tamiz de malla 35.
- 4) Añadir la parte B del 5-CNAC tamizado y la parte A de Avicel a la combinación mezclada del paso 2) y mezclar durante 800 revoluciones.
- 5) Agregar la parte B de Avicel a la mezcla anterior del paso 4) y mezclar durante 500 revoluciones.
- 6) Tamizar el estearato de magnesio a través de tamiz de malla 35 y añadir a los polvos mezclados de la etapa 5) y mezclar durante 100 revoluciones.

[0061] Resultados: No hay diferencias significativas en los diferentes grupos de intervención de sCT, en términos de edad, IMC, concentración urinaria inicial de CTX-I y CTX-II. Existe una clara y significativa relación dependiente 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 mayor disminución de CTX-II urinario después de 3 meses de tratamiento (-19,7%, p=0,009). Las mujeres que reciben 0,4 mg y 2,5 mg de sCT también presentan disminuciones significativas de CTX-II urinario (-15,2%, p=0,04, y -17,5%, p=0,02, respectivamente). Se encontraron respuestas dependientes de la dosis similares en el CTX-I urinario de 24 horas en el tratamiento de 3 meses. Las mujeres que recibieron 1,0 mg de sCT tienen también la mayor reducción de CTX-I urinario de 24 horas (-41,0%, p<0,001) comparado con las mujeres del grupo placebo. Cuando se estratifica la población de estudio por terciles de CTX-II urinario basal, la media del CTX-II urinario en los diferentes terciles fue de 114,6, 197,9 y 385,4 ng/mmol, respectivamente. Las mujeres en el tercil más alto de CTX-II urinario al inicio muestran las mayores respuestas a la sCT oral en una forma dependiente de la dosis. Las mujeres, que recibieron 1,0 mg de sCT, y que están en mayor recambio del cartílago en el período inicial, tienen los mayores descensos de CTX-II urinario después de 3 meses de tratamiento en comparación con las mujeres en el tercil más bajo (-36,6% frente a -9,9%, p=0,005). Una tendencia similar se observa con 0,4 mg de sCT al comparar las mujeres en el tercil más alto de CTX-II urinario respecto a las del tercil más bajo. Se considera que el telopéptido C del colágeno tipo I (CTX I) es un marcador específico sensible a la reabsorción ósea; por el contrario, se considera que el telopéptido C del colágeno tipo II (CTX-II) es útil como marcador de cartílago.

[0062] Conclusión: Nuestro estudio sugiere fuertemente que la CT de salmón puede reducir la degradación del cartílago y por lo tanto podría proporcionar beneficios terapéuticos para la osteoartritis en un intervalo de dosis de 0,4 a 2,5 mg de calcitonina de salmón, más preferiblemente alrededor de 1 mg de calcitonina de salmón.

REIVINDICACIONES

1. Una calcitonina de salmón en forma libre o de sal para su uso en un método para la prevención y/o el tratamiento de la osteoartritis en un paciente que tiene necesidad de ello, en donde la calcitonina se administra por vía oral en una composición que comprende la calcitonina de salmón y 5-CNAC, y en donde dicha composición comprende 1 mg de calcitonina de salmón.
2. La calcitonina de salmón en forma libre o de sal para su uso según la reivindicación 1, en donde la calcitonina se administra por vía oral en una composición que comprende la calcitonina de salmón y una sal disódica de 5-CNAC, y en donde dicha composición comprende 1 mg de calcitonina de salmón.
3. Una calcitonina de salmón para su uso según la reivindicación 1, en donde la calcitonina de salmón se administra con una dosis efectiva de una composición farmacéutica oral que comprende calcitonina de salmón, al menos un agente farmacéuticamente aceptable para reducir el pH, al menos un potenciador de la absorción, y un recubrimiento entérico.
4. Una calcitonina de salmón para su uso según la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende 5-CNAC en forma micronizada.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es solamente para la conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha tenido un gran cuidado en la compilación de las referencias, no se puede excluir que haya errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad en este aspecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- US 5773647 A [0017]
- 10 • US 5866536 A [0017]
- WO 00059863 A [0017]
- WO 9426778 A [0019]
- US 5359030 A [0019]
- US 5438040 A [0019]
- 15 • US 5681811 A [0019]
- US 6191105 B [0019]
- US 6309633 B [0019]
- US 6380405 B [0019]
- US 6436990 B [0019]
- 20 • US 6458776 B [0019]
- US 6479692 B [0019]
- WO 9733531 A [0022]
- US 5912014 A [0022]
- US 608618 A [0022]
- 25 • US 5149537 A [0043]

Referencias no-patentes citadas en la descripción

- SIAMOPOULOU A. et al. *Calcif Tissue Int*, 2001, vol. 69, 25-30 [0002]
- SILEGHEM A. *Annals of Rheumatic Diseases*. 1992, vol. 51, 761-764 [0002]
- 30 • LELOUP G. *J Bone Miner Res*, 1994, vol. 9, 891-902 [0002]
- ZHENG MH et al. *Exper Mole Pathol*, 1992, vol. 57, 105-115 [0002]
- EINHORN TA et al. *Clin Orthop*, 1991, vol. 262, 286-297 [0002]
- BAXTER et al. *Endocrinology*, 1984, vol. 114, 1196-1202 [0002]
- FRANCHIMONT P. *J Clin End Metab*, 1989, vol. 69, 259-266 [0002]
- 35 • BADURSKI JE et al. *Lab Invest*, 1991, vol. 49, 27-34 [0002]
- COLOMBO et al. *Arthritis Rheum*, 1983, vol. 26, 1132-1139 [0002]