

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 379**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/23** (2006.01)

**A61K 31/609** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2006 E 06806679 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 1945243**

54 Título: **Utilización de calcitonina para el tratamiento de la AR**

30 Prioridad:

**04.11.2005 GB 0522566**

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

**05.10.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AZRIA, MOISE y  
CHRISTIANSEN, CLAUS**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 547 379 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

Utilización de calcitonina para el tratamiento de la AR

La presente invención se refiere a una nueva utilización de calcitonina en la artritis reumatoide, y a métodos de tratamiento y/o prevención de la artritis reumatoide en mamíferos, especialmente seres humanos.

- 5 Las calcitoninas, p. ej., calcitonina de salmón, (Asu 1-7) de anguila o humana, de la invención son compuestos que son hormonas polipeptídicas de cadena larga segregadas por las células parafoliculares de la glándula tiroides en mamíferos y por la glándula ultimobranquial de las aves y peces. La calcitonina es conocida principalmente como un potente inhibidor de la resorción ósea osteoclástica, lo que implica la unión al hueso de los osteoclastos y la degradación enzimática. Además, se descubrió que existen efectos de la calcitonina intranasal de salmón en la
- 10 artritis idiopática juvenil en seres 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 seres humanos (Sileghem A., 1992, *Annals of Rheumatic Diseases* 51: 761-764). El proceso de degradación 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 a 902). La calcitonina es conocida por inducir la retracción de los osteoclastos (Zheng M.H.,
- 15 *et al.*, 1992, *Exper. Mole. Pathol.*, 57: 105-115) y por interferir al menos con algunas etapas del proceso enzimático de resorción ósea (Einhorn T.A. *et al.*, 1991, *Clin. Orthop.* 262: 286-297). Hay algunos estudios publicados sobre los efectos de la calcitonina sobre el cartílago articular. In vitro, se encontró calcitonina para estimular la síntesis de proteoglicanos y colágeno en el cartílago epifisario animal (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).
- 20 Según la presente invención, se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que la administración oral de calcitonina, p. ej., calcitonina de salmón, (Asu 1-7) de anguila o humana es útil en la prevención y el tratamiento de la artritis reumatoide en mamíferos, especialmente en seres humanos.

- Dicha administración oral de calcitonina muestra sorprendentemente mejores resultados que otras vías de administración y, por tanto, es la vía de administración de elección, ya que se absorbe de manera fiable,
- 25 conveniente, relativamente fácil y generalmente sin dolor, lo que da como resultado una mayor observancia por parte del paciente en relación con otros modos de administración.

Dicha administración oral de calcitonina muestra sorprendentemente una mejor absorción y por tanto una curva farmacocinética más adecuada (curva PK) y menos variabilidad.

- La artritis reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria autoinmunitaria, crónica, general, tiene como objetivo principal
- 30 los tejidos sinoviales. Cuando la enfermedad está incontrolada, conduce a discapacidad considerable y muerte prematura. Afecta aproximadamente a un 0,8 por ciento de los adultos de todo el mundo, es más frecuente en las mujeres (en una proporción de 3 a 1), y tiene un inicio más temprano en las mujeres, comenzando con frecuencia en los años reproductivos.

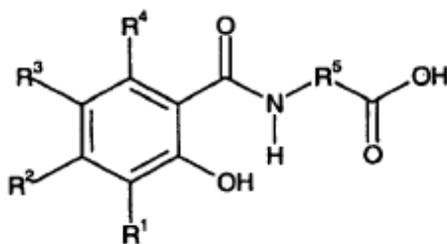
- El daño articular se produce temprano en el curso de la artritis reumatoide; 30 por ciento de los pacientes tienen
- 35 pruebas radiográficas de erosiones óseas en el momento del diagnóstico, y esta proporción aumenta al 60 por ciento en dos años. El diagnóstico no puede basarse en una sola prueba o procedimiento de laboratorio, sino que es ayudado por el uso de siete criterios de diagnóstico que favorecen factores clínicos y, por lo tanto, depende de las preguntas esclarecedoras que hace el médico y el reconocimiento de los hallazgos físicos iniciales a menudo sutiles. Los criterios de diagnóstico son la presencia de rigidez matutina, artritis de tres o más áreas articulares, artritis de las
- 40 articulaciones de la mano, artritis simétrica, nódulos reumatoides, niveles elevados del factor reumatoide sérico y cambios radiográficos. Muchos otros síndromes, incluidas las afecciones víricas autolimitativas que duran varias semanas, imitan la artritis reumatoide.

- La artritis reumatoide es una enfermedad caracterizada por la inflamación y la hinchazón de las articulaciones del esqueleto, especialmente las pequeñas articulaciones de las extremidades, lo que lleva a la erosión y destrucción
- 45 del cartílago y el hueso. La presente invención se puede usar para inhibir, detener o incluso revertir la erosión y destrucción del cartílago y el hueso, y para disminuir el dolor, relacionado con la artritis reumatoide.

El objeto de la invención está definido en las reivindicaciones.

Según determinados descubrimientos de la presente invención, se describe:

- 1.1 Un método de prevención y/o tratamiento de la artritis reumatoide en un paciente que lo necesita que comprende
- 50 administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina, p. ej., calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de una calcitonina se administra por vía oral en una composición que comprende la calcitonina y un agente de administración para la calcitonina, siendo el agente de administración un compuesto de la siguiente fórmula I:



Fórmula I

en donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, -OH, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

5 R<sup>5</sup> es un alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> sustituido o no sustituido, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> sustituido o no sustituido, alquil(arileno) C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o aril(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) sustituido o no sustituido; y

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno, oxígeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y uno de sus hidratos y solvatos alcohólicos.

1.2 Un método para inhibir la inflamación de las articulaciones en un paciente que lo necesita que comprende administrar por vía oral a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina, p. ej., calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de una calcitonina se administra por vía oral en una composición que comprende la calcitonina y un agente de administración para la calcitonina, siendo el agente de administración un compuesto de fórmula I.

1.3 Un método para inhibir la inflamación de las articulaciones del esqueleto en un paciente que lo necesita que comprende administrar por vía oral a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina, p. ej., calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de una calcitonina se administra por vía oral en una composición que comprende la calcitonina y un agente de administración para la calcitonina, siendo el agente de administración un compuesto de fórmula I.

1.4 Un método para inhibir, detener o incluso revertir la erosión y destrucción del cartílago y el hueso en un paciente que lo necesita que comprende administrar por vía oral a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina, p. ej. calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de una calcitonina se administra por vía oral en una composición que comprende la calcitonina y un agente de administración para la calcitonina, siendo el agente de administración un compuesto de fórmula I.

1.5 Un método para disminuir el dolor, relacionado con la artritis reumatoide en un paciente que lo necesita que comprende administrar por vía oral a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina, p. ej. calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de una calcitonina se administra por vía oral en una composición que comprende la calcitonina y un agente de administración para la calcitonina, siendo el agente de administración un compuesto de fórmula I.

1.6 Un método como se definió anteriormente, que comprende la coadministración de una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina, p. ej., calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable y una segunda sustancia farmacéutica.

Las segundas sustancias farmacéuticas adecuadas pueden incluir una calcitonina de origen diferente, p. ej. calcitonina de salmón, (Asu 1-7) de anguila o humana, un análogo de calcitonina o uno de sus derivados, inhibidores de COX-2, p. ej. lumiracoxib (Prexige®), celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), valdecoxib (Bextra®), etoricoxib (Arcoxia®) o inhibidores de COX-1 y COX-2 mezclados, p. ej. diclofenaco, etanercept (Enbrel®), analgésicos (p. ej. Aspirina, Paracetamol), formadores de hueso y antirreabsorbedores óseos.

1.7 Un método como se definió anteriormente, que comprende la coadministración de una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina, p. ej. calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable y una segunda sustancia farmacéutica, siendo dicha segunda sustancia farmacéutica calcitonina de salmón, (Asu 1-7) de anguila o humana, uno de sus análogos o derivados de calcitonina en forma libre o en forma de sal.

1.8 Un método como se definió anteriormente, que comprende la coadministración de una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina, p. ej. calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable y una segunda sustancia farmacéutica, siendo dicha segunda sustancia farmacéutica un inhibidor de COX-2 p. ej. lumiracoxib (Prexige®), celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), valdecoxib (Bextra®), etoricoxib (Arcoxia®), en forma libre o en forma de sal.

2.1 Un método como se definió anteriormente, que comprende la coadministración de una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina, p. ej. calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable y una segunda sustancia farmacéutica, siendo dicha segunda sustancia farmacéutica los inhibidores de COX-1 y COX-2 mezclados, por ejemplo, diclofenaco en forma libre o en forma de sal.

2.2 Un método como se definió anteriormente, que comprende la coadministración de una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina, p. ej. calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable y una segunda sustancia farmacéutica, siendo dicha segunda sustancia farmacéutica un analgésico (p. ej. Aspirina, Paracetamol) en forma libre o en forma de sal.

2.3 Un método como se definió anteriormente, que comprende la coadministración de una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina, p. ej., calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, en una forma de administración oral farmacéuticamente aceptable y una segunda sustancia farmacéutica, siendo dicha segunda sustancia farmacéutica etanercept, (Enbrel®) en forma libre o en forma de sal.

Etanercept (Enbrel®) es una proteína de fusión dimérica consistente en la porción de fijación al ligando extracelular del receptor del factor de necrosis tumoral humano de 75 kilodalton (RFNT). Es un anti-FNT que se une específicamente a receptores de FNT y bloquea su interacción con receptores de FNT de la superficie celular.

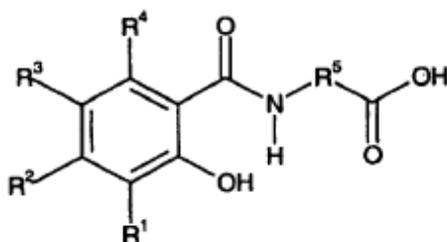
En una realización específica, la invención proporciona un intervalo de administración específico para una calcitonina, p. ej. calcitonina de salmón, que es eficaz y bien tolerado, es decir, seguro para que la tome un paciente. Se prefiere un intervalo entre 0,4 y 2,5 mg de calcitonina de salmón para un paciente, p. ej. un ser humano, p. ej. un ser humano promedio de aproximadamente 70 kg. Más preferidas son las dosis de alrededor de 0,8 mg, p. ej. entre 0,6 y 1,2 mg. También se prefieren las dosis inferiores a 1 mg pero mayores que 0,4 mg. Aún más preferida es una dosis de aproximadamente 0,6 a 0,8 mg, p. ej. 0,8 mg. La más preferida es una dosis de aproximadamente 0,8 mg, p. ej. entre 0,8 y 1,2 mg, administrada una vez al día a un paciente que lo necesita. Las composiciones farmacéuticas que comprenden dichas dosis según la invención son apropiadas para administración oral. La pauta posológica puede ser una vez al día o dos veces al día, preferiblemente una por la mañana y otra por la noche.

La terminología "coadministración" o "administración combinada" o similares como se utiliza en la presente memoria se entiende que abarca la administración de los agentes terapéuticos seleccionados para un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

En particular, la presente invención se refiere a un método para prevenir o tratar la artritis reumatoide o a una afección relacionada con la misma, tales como la inflamación de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones del esqueleto, erosión y destrucción de cartílago y hueso, en un paciente que lo necesita que comprende administrar por vía oral a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una calcitonina, en particular una calcitonina de salmón, una (Asu 1-7) de anguila o calcitonina humana, pero más específicamente una calcitonina de salmón, en forma libre o de sal y un agente de administración para la calcitonina de fórmula I.

En una realización de la invención, se describe un método para disminuir el dolor, relacionado con la artritis reumatoide en un paciente que lo necesita que comprende administrar por vía oral a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una calcitonina en forma libre o de sal y un agente de administración para la calcitonina de fórmula I.

En otra realización, la invención describe un método para prevenir o tratar la artritis reumatoide o una afección relacionada con la misma en un paciente que lo necesita que comprende administrar por vía oral a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una calcitonina, en particular una calcitonina de salmón, en forma libre o de sal y un agente de administración para la calcitonina en donde el agente de administración es un compuesto de la siguiente fórmula I



Fórmula I

en donde

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente hidrógeno, -OH,  $-NR^6R^7$ , halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , o alcoxi  $C_1-C_4$ ;

$R^5$  es un alquileo  $C_2-C_{16}$  sustituido o no sustituido, alquilenilo  $C_2-C_{16}$  sustituido o no sustituido, alquil(arileno)  $C_1-C_{12}$  sustituido o aril(alquileo  $C_1-C_{12}$ ) sustituido o no sustituido; y

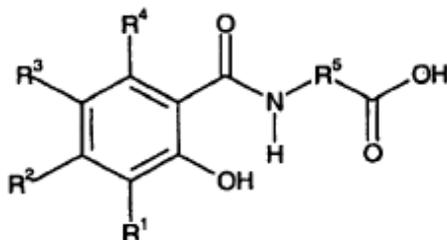
$R^6$  y  $R^7$  son independientemente hidrógeno, oxígeno o alquilo  $C_1-C_4$ ; y una de sus sales disódicas, hidratos y solvatos alcohólicos.

En particular, el agente de administración se selecciona del grupo de 5-CNAC, SNAD y SNAC, y sus sales farmacéuticamente aceptables; pero especialmente una sal disódica de 5-CNAC, una sal disódica del SNAD y una sal disódica del SNAC.

En otra realización, el agente de administración según la invención se proporciona en una forma micronizada, especialmente con un tamaño de partícula promedio inferior a 40, más especialmente inferior a 20 e incluso más especialmente inferior a 10 micrómetros.

En particular, la invención describe un método para prevenir o tratar la artritis reumatoide o una afección relacionada con la misma en un paciente que lo necesita que comprende administrar por vía oral a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una calcitonina, especialmente una calcitonina de salmón, en forma libre o de sal y un agente de administración de la calcitonina de fórmula I en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina está en un intervalo de administración de entre 0,4 mg y 2,5 mg para un paciente, p. ej. un ser humano, p. ej. un ser humano medio de aproximadamente 70 kg junto con un agente de administración de calcitonina. Más especialmente, se pueden usar dosis de alrededor de 0,8 mg, p. ej. entre 0,6 y 1,2 mg en un método según la invención, aún más especialmente dosis inferiores a 1 mg pero mayores que 0,4 mg, tales como, por ejemplo, una dosis de aproximadamente 0,6-0,8 mg, p. ej. 0,8 mg, pero especialmente una dosis de aproximadamente 0,8 mg, p. ej. entre 0,8 y 1,2 mg. Dichas dosis se administran en una forma de dosificación única o múltiple, pero especialmente una vez al día o, como alternativa, dos veces al día.

En otra realización aún, la invención se refiere al uso de una calcitonina para la fabricación de un medicamento para administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una calcitonina, especialmente una calcitonina de salmón, una (Asu 1-7) de anguila o calcitonina humana, pero más especialmente una calcitonina de salmón, en forma libre o de sal y un agente de administración de la calcitonina para la prevención o el tratamiento de la artritis reumatoide en un paciente que lo necesita, especialmente un agente de administración, que es un compuesto de la siguiente fórmula I



Fórmula I

en donde

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente hidrógeno, -OH,  $-NR^6R^7$ , halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , o alcoxi  $C_1-C_4$ ;

$R^5$  es un alquilenos  $C_2-C_{16}$  sustituido o no sustituido, alquilenos  $C_2-C_{16}$  sustituido o no sustituido, alquil(arileno)  $C_1-C_{12}$  sustituido o aril(alquilenos  $C_1-C_{12}$ ) sustituido o no sustituido; y

$R^6$  y  $R^7$  son independientemente hidrógeno, oxígeno o alquilo  $C_1-C_4$ ; y una de sus sales disódicas, hidratos y solvatos alcohólicos.

En particular, el agente de administración se selecciona del grupo de 5-CNAC, SNAD y SNAC, y sus sales farmacéuticamente aceptables; pero especialmente una sal disódica de 5-CNAC, una sal disódica del SNAD y una sal disódica del SNAC.

En otra realización, el agente de administración según la invención se proporciona en una forma micronizada, especialmente con un tamaño de partícula promedio inferior a 40, más especialmente inferior a 20 e incluso más especialmente inferior a 10 micrómetros.

En particular, la calcitonina se utiliza en una cantidad terapéuticamente eficaz en forma libre o de sal en un intervalo de administración entre 0,4 mg y 2,5 mg para un paciente, p. ej. un ser humano, p. ej. un ser humano promedio de aproximadamente 70 kg junto con un agente de administración para la calcitonina. Más específicamente, pueden utilizarse dosis de alrededor de 0,8 mg, p. ej. entre 0,6 y 1,2 mg, en un método según la invención, aún más específicamente dosis inferiores a 1 mg pero mayores que 0,4 mg, tales como, por ejemplo, una dosis de aproximadamente 0,6-0,8 mg, p. ej. 0,8 mg, pero especialmente una dosis de aproximadamente 0,8 mg, p. ej. entre 0,8 y 1,2 mg. Dichas dosis se administran en una forma farmacéutica única o múltiple, pero específicamente una vez al día o, como alternativa, dos veces al día.

Aún otra realización de la invención describe una composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento o prevención oral de la artritis reumatoide, o de una afección relacionada con la misma, en un paciente que la

necesita, que comprende una calcitonina, en particular una calcitonina de salmón, una (Asu 1-7) de anguila o calcitonina humana, pero más específicamente una calcitonina de salmón, en forma libre o de sal y por lo tanto un agente de administración para la calcitonina de fórmula I junto con uno o más diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 Más particularmente, la invención se refiere a una composición farmacéutica según la invención y como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en donde el agente de administración se selecciona entre el grupo de 5-CNAC, SNAD y SNAC, y sus sales farmacéuticamente aceptables; pero particularmente una sal disódica de 5-CNAC, una sal disódica del SNAD y una sal disódica del SNAC.

- 10 En otra realización, el agente de administración utilizado en el método según la invención se proporciona en forma micronizada, particularmente en una forma micronizada con un tamaño de partícula promedio inferior a 40, más particularmente inferior a 20, e incluso más particularmente inferior a 10 micrómetros.

- 15 En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para su utilización en la prevención o el tratamiento de la artritis reumatoide, o una afección relacionada con la misma, en un paciente que lo necesita que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una calcitonina en forma libre o de sal en un intervalo de administración entre 0,4 mg y 2,5 mg junto con un agente de administración para la calcitonina de fórmula I. Más específicamente, la composición farmacéutica comprende calcitonina en un intervalo de administración de alrededor de 0,8 mg, p. ej. entre 0,6 y 1,2 mg, aún más específicamente inferior a 1 mg pero mayor que 0,4 mg tal como, por ejemplo, un intervalo de administración de aproximadamente 0,6- 0,8 mg, p. ej. 0,8 mg, pero especialmente un intervalo de administración de aproximadamente 0,8 mg, p. ej. entre 0,8 y 1,2 mg. Dichas  
20 dosis se administran en una forma farmacéutica única o múltiple, pero particularmente una vez al día o, como alternativa, dos veces al día.

El término "oral", tal como se emplea en la presente memoria comprende cualquier tipo de vía de administración oral (que comprende las vías bucal y sublingual).

- 25 "Agente de administración" tal como se emplea en la presente memoria se refiere a compuestos portadores o moléculas portadoras que son útiles en la administración oral de agentes terapéuticos. "Agente de administración" se puede emplear en la presente memoria indistintamente con "portador".

- 30 Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" de calcitonina tal como se proporciona en las formas farmacéuticas orales según la presente invención debe entenderse una cantidad de calcitonina tal que sea suficiente para conseguir una mejoría clínicamente significativa de una afección relacionada con la artritis reumatoide en un paciente humano o animal, tal como, por ejemplo, la inhibición de la inflamación de las articulaciones o la de la hinchazón de las articulaciones del esqueleto, la inhibición, detención y/o retroceso de la erosión y destrucción del cartílago y hueso, y/o la disminución del dolor o que es suficiente para prevenir la aparición de dichas afecciones.

- 35 El término "paciente", como se emplea en la presente memoria, significa un paciente en necesidad de tratamiento o prevención de la artritis reumatoide o cualquier método como se definió en los apartados 1.1 a 2.3 anteriormente, mientras que paciente significa mamíferos, tales como roedores, vacas, cerdos, perros, gatos, y primates, particularmente seres humanos.

La expresión "combinación farmacéutica" como se emplea en la presente memoria significa un producto que proviene de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los principios activos.

- 40 La expresión "combinación fija" significa que los principios activos, p. ej. calcitonina de salmón y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosis.

- 45 La expresión "combinación no fija" significa que los principios activos, p. ej. calcitonina de salmón y un coagente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de forma simultánea, en paralelo o sucesiva sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona concentraciones terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente.

- "Forma de dosis unitaria oral" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas para el consumo humano y animal y envasadas individualmente como se conoce en la técnica. Para los fines de la presente invención se contempla que las formas farmacéuticas de la presente invención que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de calcitonina y un agente de administración pueden incluir una o más dosis unitarias (p. ej., comprimidos,  
50 cápsulas) para conseguir el efecto terapéutico.

La expresión "dosis múltiple" significa que la composición farmacéutica según la invención que comprende cantidades terapéuticamente eficaces de calcitonina y un agente de administración, en particular en forma de una dosis unitaria oral se puede administrar a un paciente humano o animal en al menos dos dosis según el intervalo de administración apropiado para esa composición.

- 55 La expresión "dosis única" significa que la composición farmacéutica según la invención que comprende cantidades terapéuticamente eficaces de calcitonina y un agente de administración, en particular en forma de una dosis unitaria oral se puede administrar a un paciente humano o animal en una dosis única.

Preferiblemente, la calcitonina, p. ej., calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente

aceptable, se administra junto con un inhibidor de la proteasa, p. ej. inhibidor de catepsina, p. ej. inhibidor de catepsina K.

La utilidad de la calcitonina, por ejemplo, calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, en forma de administración oral farmacéuticamente aceptable para su uso en cualquier método como se define en los apartados 5 1.1 a 1.8 o en cualquier composición farmacéutica como se describió anteriormente en la presente memoria, puede demostrarse en métodos de ensayo con animales, así como en la clínica.

En una realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso según las reivindicaciones en el tratamiento o la prevención oral de la artritis reumatoide, o de una afección relacionada con la misma, en un paciente que lo necesita, que comprende una calcitonina, en particular una calcitonina de salmón, en forma libre o de sal y un agente de administración para la calcitonina de fórmula I, y, opcionalmente, un excipiente convencional farmacéuticamente aceptable. 10

La calcitonina puede ser cualquier calcitonina, incluidas una de sus fuentes natural, sintética o recombinante, así como derivados de calcitonina tales como calcitonina 1,7-Asu de anguila. Las composiciones pueden comprender una sola calcitonina o cualquier combinación de dos o más calcitoninas. La calcitonina preferida es la calcitonina de salmón sintética. 15

Varias calcitoninas, incluidas las calcitoninas de salmón, cerdo y de anguila están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar por métodos conocidos.

Las formas farmacéuticas para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas, píldoras, obleas, gránulos, líquidos orales, tales como jarabes, suspensiones, soluciones, emulsiones, polvos para la disolución.

Para el objeto de la presente invención, una dosis terapéuticamente eficaz será generalmente desde aproximadamente 0,4 mg/día a aproximadamente 2,5 mg/día, particularmente de aproximadamente 0,6 mg/día a aproximadamente 1,2 mg/día, y más particularmente desde aproximadamente 0,6 mg/día a aproximadamente 0,8 mg/día o desde aproximadamente 0,8 mg/día a aproximadamente 1,2 mg/día, que se puede administrar en una o múltiples dosis, en particular una vez o dos veces al día a un paciente, p. ej. un ser humano, p. ej. un ser humano 20 medio de aproximadamente 70 kg.

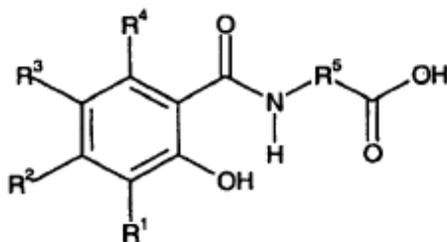
Cuando el agente farmacológicamente activo es calcitonina de salmón, la dosis apropiada, por supuesto, variará dependiendo de, por ejemplo, el anfitrión y la naturaleza y gravedad de la afección que se trata. En particular, el nivel de dosis específico de los compuestos de la invención para cualquier paciente dependerá de una variedad de factores tales como la edad, el sexo, el peso corporal, el estado general de salud, la dieta, la respuesta de cada paciente a tratar, el momento de la administración, la gravedad de la enfermedad a tratar, la actividad del compuesto específico aplicado, la forma farmacéutica, el modo de aplicación y la medicación simultánea. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se determinará fácilmente por experimentación rutinaria y está dentro de las habilidades y el criterio de cualquier internista o médico. 30

Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios de forma general a dosificaciones diarias de aproximadamente 0,5 µg/kg a aproximadamente 10 µg/kg de peso corporal del animal, preferiblemente 1 µg/kg a aproximadamente 6 µg/kg de peso corporal. Para un ser humano medio de alrededor de 70 kg, esto se traduce en una dosis diaria de aproximadamente 0,035 a 0,7 mg, particularmente de aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 0,42 mg. 35

En otra realización de la invención, una dosis terapéuticamente eficaz de calcitonina será generalmente de aproximadamente 0,035 mg/día a 0,7 mg/día, particularmente de aproximadamente 0,07 mg/día a aproximadamente 0,42 mg/día; pero especialmente de aproximadamente 0,42 mg/día a aproximadamente 0,7 mg/día. 40

Los excipientes inactivos farmacéuticamente aceptables que se utilizan en la formulación oral de calcitonina, pueden incluir polímeros y compuestos inactivos que, por ejemplo, ayudan a la formulación o fabricación de la forma farmacéutica oral sólida contemplado por la presente invención o que puede ayudar a la liberación de la composición oral sólida en el medio gastrointestinal. Los ingredientes farmacéuticamente inactivos, mencionados anteriormente, incluyen opcionalmente por ejemplo crospovidonas y povidonas, que pueden ser cualquier crospovidona y povidona. Crospovidona es un homopolímero reticulado sintético de N-vinil-2-pirrolidona, también denominada 1-etnil-2-pirrolidinona, que tiene un peso molecular de 1.000.000 o más. Las crospovidonas disponibles en el mercado incluyen Poliplasdon XL, Poliplasdon XL-10, Poliplasdon INF-10 disponible en ISP, Kollidon CL, disponible en BASF Corporation. La crospovidona preferida es Poliplasdon XL. La povidona es un polímero sintético que consta de grupos 1-vinil-2-pirrolidinona lineales que tienen un peso molecular generalmente entre 2.500 y 3.000.000. Las povidonas disponibles en el mercado incluyen Kollidon K-30, Kollidon K-90F disponible en BASF Corporation y Plasdone K-30 y Plasdone K-29/32, disponible en ISP. Como se mencionó anteriormente, las crospovidonas y povidonas se encuentran disponibles en el mercado. Alternativamente, pueden sintetizarse por procedimientos conocidos. La crospovidona, povidona o una de sus combinaciones está presente generalmente en las composiciones en una cantidad de 0,02 a 50 por ciento en peso, en particular en una cantidad de 0,5 a 50 por ciento en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica total, preferiblemente una cantidad del 2 al 25 por ciento, más preferiblemente del 5 al 20 por ciento en peso, pero especialmente del 3 al 7 por ciento en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica. 45 50 55

Los agentes de administración útiles en la formulación, p. ej. la formulación oral, son compuestos de la siguiente fórmula I



Fórmula I

en donde

- 5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente hidrógeno, -OH, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- $R^5$  es un alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> sustituido o no sustituido, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> sustituido o no sustituido, alquil(arileno) C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o aril(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) sustituido o no sustituido; y
- 10  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente hidrógeno, oxígeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y uno de sus hidratos y solvatos alcohólicos. Los compuestos de fórmula I así como sus sales disódicas y solvatos alcohólicos e hidratos de los mismos se describen en el documento WO 00/059863, junto con los métodos para su preparación.

La sal disódica se puede preparar a partir del solvato de etanol evaporando o secando el solvato de etanol por métodos conocidos en la técnica para formar la sal disódica anhidra. El secado se lleva a cabo generalmente a una temperatura de aproximadamente 80 a aproximadamente 120°C, preferiblemente de aproximadamente 85 a aproximadamente 90°C, y más preferiblemente a aproximadamente 85°C. La etapa de secado se realiza generalmente a una presión de 660,4 mm Hg (26" Hg) o mayor. La sal disódica anhidra contiene generalmente menos de aproximadamente 5% en peso de etanol y preferiblemente menos de aproximadamente 2% en peso de etanol, referido al peso total de 100% de la sal disódica anhidra. La sal disódica del agente de administración también se puede preparar haciendo una suspensión del agente de administración en agua y añadiendo dos equivalentes molares de hidróxido de sodio acuoso, alcóxido de sodio o similares. Los alcóxidos de sodio adecuados incluyen, pero no se limitan a, metóxido de sodio, etóxido de sodio, y una de sus combinaciones. Aún un método más de preparación de la sal disódica es por reacción del agente de administración con un equivalente molar de hidróxido de sodio para producir la sal disódica. La sal disódica se puede aislar como un sólido concentrando la solución que contiene la sal disódica hasta una pasta espesa por destilación al vacío. Esta pasta puede secarse en un horno de vacío para obtener la sal disódica del agente de administración en forma sólida. El sólido puede aislarse también secando por pulverización una solución acuosa de la sal disódica. Los agentes de administración pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, p. ej., como se mencionó anteriormente, por los métodos descritos en las patentes de EE.UU. n° 5.773.647 y n° 5.866.536. Los solvatos de etanol, descritos en el documento WO 00/059863 mencionado anteriormente, incluyen, pero no se limitan a, un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de disolvente etanol con moléculas o iones de la sal disódica del agente de administración. Generalmente, el solvato de etanol contiene aproximadamente una molécula o ión de etanol por cada molécula de sal disódica del agente de administración. El solvato de etanol de la sal disódica del agente de administración se puede preparar disolviendo el agente de administración en etanol. Generalmente, cada gramo de agente de administración se disuelve en desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 ml de etanol y, generalmente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 ml de etanol. La solución de agente de administración/etanol se hace reaccionar a continuación con un exceso molar de una sal que contiene sodio, tal como una sal monosódica, con relación al agente de administración, es decir, por cada mol de agente de administración hay más de un mol de cationes de sodio, produciendo el solvato de etanol. Las 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 de administración hay al menos aproximadamente dos moles de cationes sodio. Generalmente, la reacción se realiza a la temperatura de reflujo de la mezcla o por debajo, tal como a temperatura ambiente. El solvato de etanol se recupera a continuación por métodos conocidos es la técnica, tales como, concentración de la suspensión resultante a destilación atmosférica, enfriamiento de la suspensión concentrada y filtración del sólido. El sólido recuperado a continuación puede secarse al vacío para obtener el solvato de etanol. Los hidratos de las sales disódicas de los agentes de administración pueden prepararse secando el solvato de etanol a partir de una sal disódica anhidra, como se describió anteriormente, e hidratando la sal disódica anhidra. Preferiblemente, se forma el monohidrato de la sal disódica. Dado que la sal disódica anhidra es muy higroscópica, el hidrato se forma tras la exposición a la humedad atmosférica. Generalmente, la etapa de hidratación se realiza desde aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente a aproximadamente 30°C y en un medio que tiene una humedad relativa de al menos 50%. Alternativamente, la sal disódica anhidra puede hidratarse con vapor.

Los agentes de administración preferidos son el ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), el ácido N-(10-

[2-hidroxibenzoil]amino)decanoico (SNAD), el ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC) y sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente sus sales monosódicas y disódicas, solvatos de etanol de sus sales sódicas y los monohidratos de sus sales sódicas y cualquiera de sus combinaciones.

5 El agente de administración más preferido es la sal disódica de 5-CNAC y su monohidrato. Preferiblemente, la sal disódica está presente en cantidad de más de 90% en peso por peso total del presente 5-CNAC en la composición.

La relación de principio activo a agente de administración está especialmente presente entre 1/25 a 1/600, más particularmente entre 1/25 a 1/400, aún más particularmente entre 1/200 y 1/300 y 1/400 y 1/600, respectivamente, siendo la relación más preferida en el caso de las composiciones sCT/5-CNAC de 0,5 mg-1 mg sCT a 200 mg-300 mg de sal disódica de 5-CNAC.

10 Los agentes de administración, 5 CNAC, SNAD, y SNAC son muy solubles en agua y casi completamente, es decir, más del 90%, son absorbidos por el tubo digestivo si se ingiere en forma micronizada o gruesa. Sin embargo, se ha descubierto, sorprendentemente, que cuando se emplea en la composición una forma micronizada de uno de estos agentes portadores, la absorción del agente farmacológicamente activo de la presente composición se absorbe más completamente en el torrente sanguíneo. Una forma micronizada del agente portador, que se utiliza en la  
15 preparación de la forma farmacéutica oral sólida de la presente invención, se define como un agente portador que, cuando se añade a la presente mezcla de la composición de agente farmacológicamente activo e ingredientes farmacéuticamente inactivos, tiene un tamaño medio de partícula inferior a 40 micrómetros. Es deseable que el agente portador de la presente invención tenga una forma micronizada que se define como un tamaño medio de partícula inferior a 20 micras. Más significativamente, el agente portador para la presente invención tiene una  
20 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 pueden prepararse moliéndolas en un molino de trituración que es aceptable para moler ingredientes farmacéuticos y que es capaz de moler los ingredientes farmacéuticos y/o el agente portador hasta un tamaño de partícula micronizada fina y uniforme. Un ejemplo de dicho molino de molienda es un Air Jet Mill (molino de chorro de aire) Gem T® (Copley Scientific, Ltd., Nottingham, Reino Unido). El agente  
25 portador finamente molido ya sea agente portador molido por separado o finamente más cualquier combinación de ingredientes adicionales finamente molidos de la presente invención puede tamizarse entonces, por ejemplo, sobre un tamiz de malla que tiene las aberturas apropiadas, con el fin de permitir que únicamente aquellos ingredientes que tienen el tamaño de partícula requerido para pasar a través y recogerse para su uso en la presente invención. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención generalmente contienen una cantidad eficaz de  
30 administración de uno o más de los agentes de administración, es decir, una cantidad suficiente para suministrar el agente activo para el efecto deseado. Generalmente, el agente de administración está presente en una cantidad de 2,5% a 99,4% en peso, más preferiblemente de 25% a 50% en peso.

Preferiblemente, una calcitonina, p. ej. calcitonina de salmón en forma libre o en forma de sal, se administra como una composición farmacéutica oral que comprende calcitonina y un agente de administración para la calcitonina de  
35 fórmula I. Más preferiblemente, dicha composición farmacéutica oral comprende un agente de administración seleccionado de entre el grupo de 5-CNAC, SNAD, y SNAC. Más preferiblemente, dicha composición farmacéutica oral comprende un agente de administración que se selecciona del grupo que consiste en una sal disódica de 5-CNAC, una sal disódica de SNAD y una sal disódica del SNAC. Más preferiblemente, dicha composición farmacéutica oral comprende un agente de administración en forma micronizada.

40 La forma de administración oral farmacéuticamente aceptable de la composición según la invención puede comprender además un diluyente.

El diluyente puede ser, por ejemplo Avicel PH 102 o 101. El diluyente puede estar presente en la composición farmacéutica hasta el 90% en peso referido a la composición total, o puede utilizarse para compensar cualquier  
45 diferencia entre la masa de la composición farmacéutica final deseada y real, que puede ser, por ejemplo, hasta 600 mg, p. ej. 500 mg. Preferiblemente, el aglutinante está presente en una cantidad de entre 20 y 70% en peso referido a la composición total, p. ej. 40 a 60% en peso, p. ej. 50% en peso. Cuando el peso final de la composición farmacéutica es de 500 mg, esto equivale a cantidades de, por ejemplo, 100 mg a 350 mg.

En una realización preferida de la presente invención, el diluyente es una celulosa microcristalina.

50 Las composiciones farmacéuticas orales con las que se muestra la utilidad de la calcitonina en el tratamiento de la artritis reumatoide, pueden proporcionarse como una cápsula incluida una cápsula de gel blando, comprimido, comprimido oblongo, otra forma farmacéutica oral sólida, todos los cuales pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención se pueden preparar en primer lugar moliendo ya sea el agente portador o el agente portador con cualquier combinación de los ingredientes adicionales de la presente  
55 composición hasta un tamaño de partícula micronizada. El agente portador micronizado o el agente portador micronizado más los ingredientes adicionales micronizados de la presente invención pueden procesarse más a continuación por métodos convencionales, p. ej. mezclando una mezcla del agente o agentes activos, el agente de administración, la crospovidona o povidona y otros ingredientes, amasando y rellenando en cápsulas o, en lugar de rellenar en cápsulas, moldeo seguido de más fabricación de comprimidos o moldeo por compresión para obtener  
60 comprimidos. Además, puede formarse una dispersión sólida por métodos conocidos, seguido de tratamiento adicional para formar un comprimido o cápsula.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar más la invención y cualquier experto en la técnica los entenderá fácilmente. Los ejemplos no pretenden ser limitativos de la presente invención de ninguna manera.

**Ejemplos**

A. Ejemplos de formulación

5 Ejemplo 1: Formulación 1 (3 lotes)

Preparación de 5-CNAC micronizado: 5-CNAC grueso, que va a ser micronizado, se añade a un molino de chorro (Air Jet Mill Gem T ® Copley Scientific, Ltd., Nottingham, Reino Unido) usando un molino de chorro de torta de bandeja cerámica 80, 8 cm de diámetro, 6 bar de N<sub>2</sub>, boquillas de 0,5 mm con alimentación manual de aproximadamente 700 g/h. El 5-CNAC grueso se muele a chorro y periódicamente se toman muestras al microscopio con mediciones con regla de referencia para identificar cuando se obtiene el tamaño de partícula micronizada media deseada. Se muelen tres lotes diferentes para crear un tamaño medio de partículas, es decir, lotes de D50 = 6 µm, 35 µm y 46 µm. El tamizado de cada uno de los lotes micronizados por separado se realiza a continuación utilizando un molino de tamiz cónico (Quadro Comil, QuadroEnginieerng Incorporated 613 Colby Drive, Waterloo, Ontario, Canadá N2V 1A1) con un tamiz cónico U10, de 813 µm, batidora redonda, que opera a 1500 rpm con un rendimiento de aproximadamente 150 kg/h.

Formulación I-3. Formulación de calcitonina de salmón con 5-CNAC de diferentes tamaños de partículas

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

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

0,50 g de calcitonina de salmón, tamizada previamente 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 Poliplasdon XL (crospovidona, NF, International Specialty Products, 1361 Alps Road, Wayne, Nueva Jersey, 07470, EE.UU.) se combinan en un frasco de 500 ml y se mezclan utilizando un mezclador Turbula a 100 revoluciones a una velocidad de 46 RPM. Se añaden a la jarra otros 57 g 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 a 500 revoluciones a una velocidad de 46 RPM. Se añaden otros 36,75 g de Avicel PH 102® al frasco y se mezclan a 100 revoluciones a una velocidad de 46 RPM. Se tamizan 2,0 g de estearato de magnesio en el frasco 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 utilizando una prensa de comprimidos Manesty B3B. El peso de la tableta es de aproximadamente 400 mg.

Ejemplo 2: Preparación de formulaciones 2-3

Alternativamente, se proporcionan otras formulaciones:

Formulación 2:

Ingrediente	% por lote	mg del lote por comprimido
Calcitonina de salmón recombinante	0,12	0,6
5-CNAC (I)	0,24 a	1,2
5-CNAC (II)	45,36b	226,8
Avicel PH 101 (I)	3a	15a
Avicel PH 101 (II)	44,9b	224,9b
Crospovidona	5	25
Aerosil 200 PH	0,3	1,5
Estearato de magnesio	1,0	5
Peso total del comprimido (mg)	100	500

Peso de la unidad (a + b) citado como sal disódica de 5-CNAC, correspondiente al peso combinado de 200 mg de ácido libre 5-CNAC.

Peso de la unidad (a + b) de Avicel PH 101 (I) y (II) corresponde al peso combinado de Avicel PH 101.

5

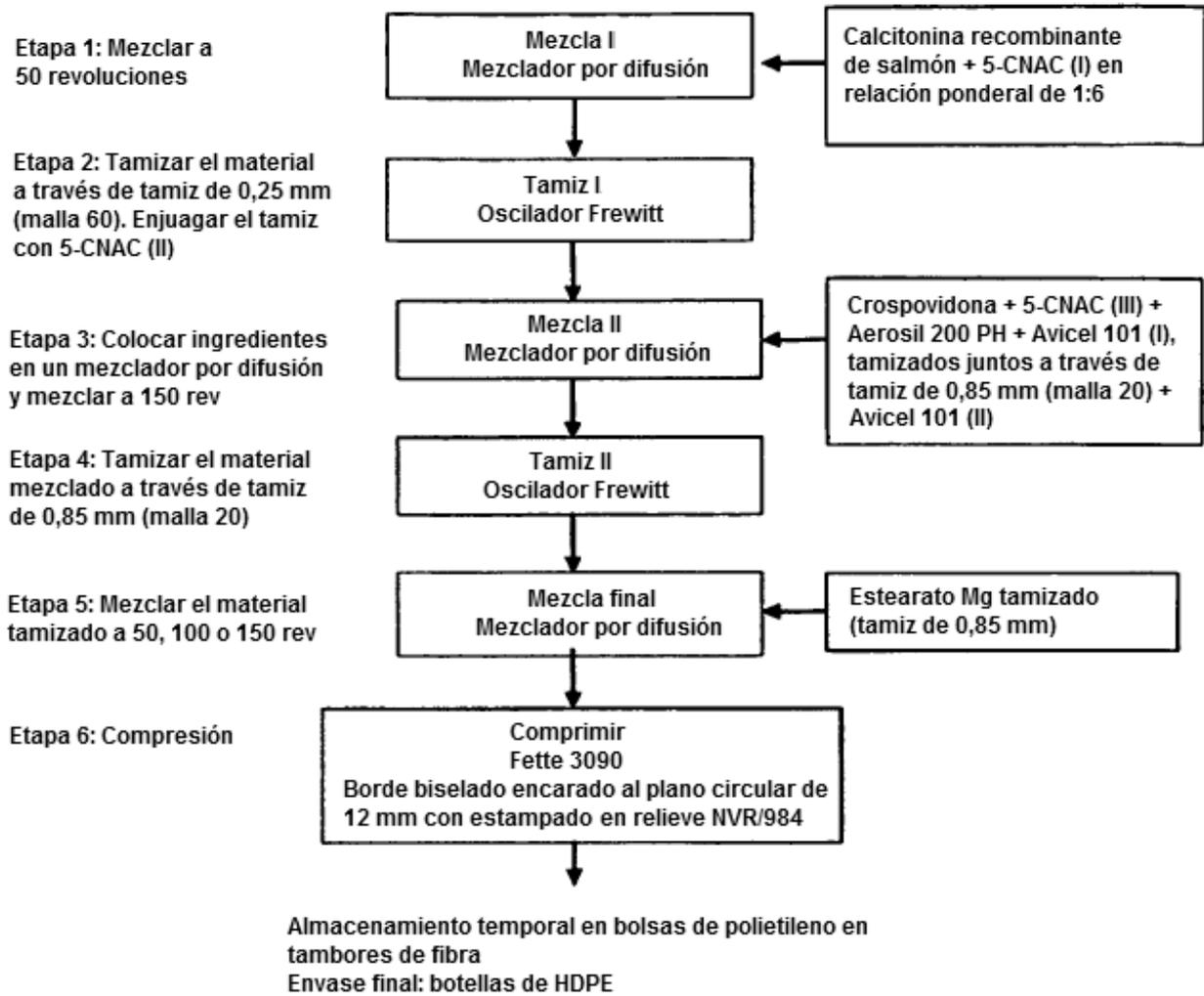
Formulación 3

Ingrediente	% por lote	mg del lote por comprimido
Calcitonina de salmón recombinante	0,16	0,8
5-CNAC (I)	2,1a	4,8a
5-CNAC (II)	2,1b	4,8b
5-CNAC (III)	41,4c	218,4c
Avicel PH 101 (I)	3a	15a
Avicel PH 101 (II)	44,9b	224,7b
Crospovidona	5	25
Aerosil 200 PH	0,3	1,5
Estearato de magnesio	1,0	5
Peso total del comprimido (mg)	100	500

Peso de la unidad (a + b + c) citado como sal disódica de 5-CNAC, correspondiente al peso combinado de 200 mg de ácido libre 5-CNAC.

Peso de la unidad (a + b) de Avicel PH 101 (I) y (II) corresponde a peso combinado de Avicel PH 101.

10 El procedimiento para la preparación de las formulaciones anteriores es similar al descrito en el ejemplo 1. Sin embargo, hay algunas desviaciones, que se describen a continuación:



- 1 Pesar 0,25 g de sCT DS;
- 2 Mezclar con la parte I de 5-CNAC;
- 3 Tamizar el material mezclado de la etapa 2 a través del tamiz con malla nº 60 (0,25 mm);
- 5 4 Enjuagar el tamiz de la etapa 3 con la parte II de 5-CNAC;
- 5 Tamizar el Aerosil 200PH y la parte I de Avicel PH101 a través del tamiz con malla nº 20 (0,85 mm);
- 6 Añadir Avicel PH101 (parte II), material tamizado de la etapa 5, 5-CNAC (parte III), material tamizado de la etapa 4, crospovidona en el mezclador por difusión y mezcla a 150 revoluciones;
- 7 Tamizar el material mezclado a través del tamiz con malla nº 20 (0,85 mm);
- 10 8 Tamizar el estearato Mg a través del tamiz con malla nº 20 (0,85 mm) y agregar a la mezcla de la etapa 7;
- 9 Lubricación a 50 revoluciones
- 10 Comprimir la mezcla en comprimidos FFBE redondos de 12 mm con estampado en relieve NVR/984.

Todos los equipos utilizados son los mismos que los descritos en el ejemplo 1.

Ejemplo 3 Preparación de la Formulación 4

- 15 La formulación 2 mencionada anteriormente se comprime en comprimidos con diversas durezas utilizando la prensa Manesty Beta o Fette 3090 que utilizan diferentes fuerzas de compresión. Los comprimidos resultantes que tienen diferentes perfiles de disolución se probaron en *Macacus Rhesus* por absorción oral de sCT. Los comprimidos y sus propiedades físicas se muestran en la Tabla 1 y 2 a continuación:

Tabla 1

0,6 mg							
Velocidad: 197.600 pestaña/h que es 27 rpm							
Fuerza (KN)	Peso (mg)	DTR del peso	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Intervalo de dureza	TD	Friabilidad
5,5	500,58	0,58	4,95	5,88	5,7-6,1	30 s	
6	504,15	0,89	4,86	6,79	5,7-7,7	40 s	0,73
7,1	503,68	1,01	4,6	9,41	8,3-10,4	2 m 30 s-2 m 15 s	0,25
8	499,68	0,69	4,52	10,24	9,8-10,9	3 m 40 s-5 m 35 s	0,52
8,5	502,04	0,93	4,47	11,7	11,2-12,8	4 m 30 s-5 m 46 s	0,25
9	505,74	0,62	4,43	12	11,7-12,6	6 m 15 s-7 m 55 s	0,14
10,2	504,8	0,57	4,31	13,74	12,8-14,6	7 m 19 s-8 m 8 s	

Tabla 2

0,8 mg							
Velocidad: 329.400 pestaña/hr que es 45 rpm							
Fuerza (KN)	Peso (mg)	DTR del peso	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Intervalo de dureza	TD	Friabilidad
5,1	497,01	0,67	4,88	2,94	2,4-3,1	20 s	1,1 (astillado grave)
6,4	497,97	0,75	4,66	4,22	3,7-4,7	30-35 s	0,38 (astillado leve)
7	499,49	1	4,5	5,26	4,6-6,0	1 m 10 s	0,44
8	496,66	0,57	4,43	6,51	6,0-7,1	2 m 42 s	0,14
9,1	497,56	0,55	4,31	7,87	7,5-8,3	2 m 35 s-3 m 59 s	0,1
10	503,16	0,71	4,25	8,34	8-8,9	3 m 40 s-4 m 30 s	0,05
11,2	503,21	0,66	4,18	9,65	9,3-10,1	5 m 40 s-6 m 55 s	0,03
12,1	502,76	0,39	4,05	11-5	10,9-11,8	8 m 34 s	

5 Donde:

DTR es la desviación típica relativa; y

TD es el tiempo de disgregación

y sus perfiles de disolución se describen en la figura 1 a continuación:

Ejemplo 4: Provocación y evaluación de la artritis

- 10 La artritis provocada en roedores por la administración generalizada de colágeno tipo II (CII) es un modelo experimental con muchas semejanzas con la AR, y se utiliza ampliamente para el estudio de los procesos de la enfermedad (reseñado en Wooley PH, Chapedelaine J. M. Immunogenetics of collagen-induced arthritis. *Crit. Rev. Immunol.* 1987; 8: 1-22; y Trentham D. E. Collagen arthritis as a relevant model for rheumatoid arthritis *Arth. Rheum.* 1982; 25: 911-6).
- 15 Tras la inmunización con CII purificada en adyuvante completo de Freund, las cepas genéticamente sensibles de roedores desarrollan artritis, que se caracteriza por las respuestas inmunitarias celulares y humorales a CII. Como AR, la artritis provocada por colágeno (CIA) se caracteriza por la rápida aparición de la inflamación de las articulaciones, seguida de la erosión del cartílago y el hueso.

Colágeno tipo II bovino muy purificado para CIA se puede conseguir en Chondrex, Inc., 2607 151st Place NE, Redmond, Wash. 98052, EE.UU.

Se inyectan animales (ratas macho Lewis o ratones macho DBA/1 J (H-2<sup>d</sup>) (Harlan Laboratories R.U., Oxford, R.U.)

por vía intradérmica en la base de sus colas con una sola inyección de 100 µg de CII, emulsionado en adyuvante completo de Freund (Difco, Detroit, MI., EE.UU.) a las 8-10 semanas de edad.

Se controlan en los animales los signos de artritis una semana después de la inmunización a diario y se adopta un sistema de puntuación clínica en donde a cada miembro se le da una puntuación clínica basada en los signos visuales de edema y/o eritema de la siguiente manera: 0 = normal, 1 = hinchazón y/o eritema leve en la base de la pata, 2 = edema y eritema francos que afecta a toda la pata, 2,5 = edema y eritema pronunciados que conduce a una movilidad de la extremidad incapacitada, 3 = anquilosis, como se describió anteriormente en Malfait A.M., Butler D.M., Presky D.H. *et al.*, Blockade of IL-12 during the induction of collagen-induced arthritis (CIA) markedly attenuates the severity of the arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 1998; 111: 377-83.

- 5
- 10 Cada extremidad se clasifica de esta manera, dando una puntuación máxima posible de 12 por animal. Las patas traseras se miden también diariamente, para la hinchazón de la pata con la ayuda de un calibrador (cambio mínimo detectable = 0,1 mm, Kroeplin, Schluchtern, Alemania).

En el presente estudio, se provocó artritis reumatoide en el modelo de artritis provocada por colágeno (modelo CIA) en ratas Lewis (8-9 semanas), por inyección intradérmica de colágeno porcino de tipo II.

- 15 En el grupo de colágeno inyectado no tratado (grupo CIA) la enfermedad se produjo a partir del día 11-14.

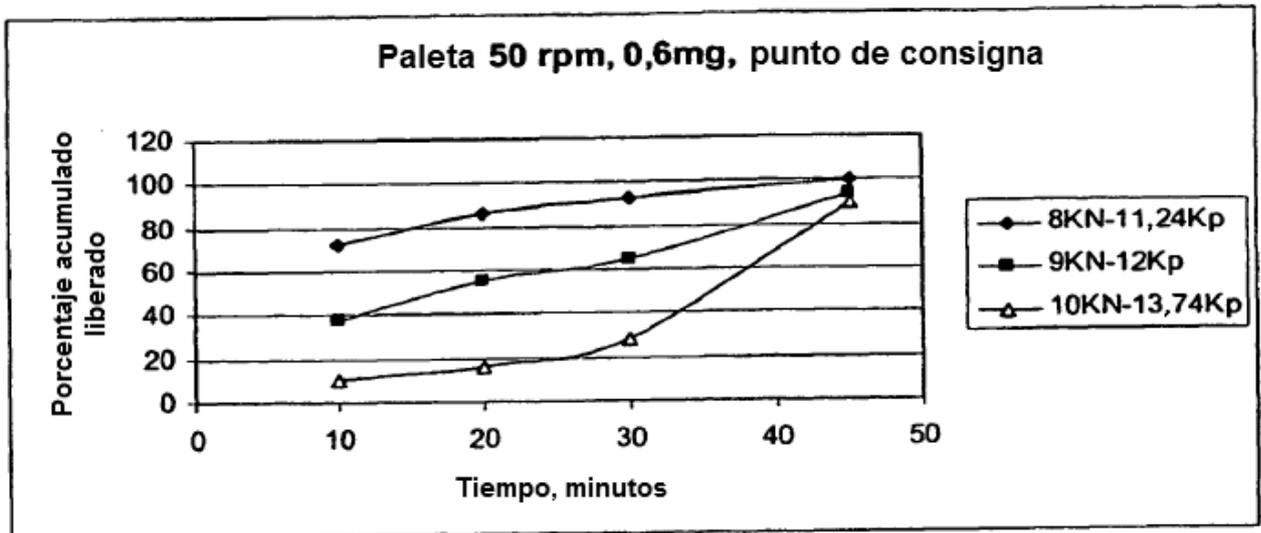
En el grupo de tratamiento las ratas se trataron dos veces al día, ya sea con 50 mg/kg de 5-CNAC o 50 mg/kg de 5-CNAC + 2 mg/kg de calcitonina.

- 20 Los resultados se muestran en la figura 2, donde se muestra el telopéptido C-terminal sérico de colágeno tipo II (CTX-II sérico) en % de la referencia el día 21 después de la inyección de colágeno para los diferentes grupos (referencia, CIA y CIA + calcitonina).

La enfermedad se detectó en el grupo CIA por un aumento significativo en el telopéptido C-terminal sérico de colágeno tipo II (CTX-II sérico) en comparación con la referencia. El tratamiento con calcitonina fue capaz de reducir éste en un 33%.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento oral o la prevención de la artritis reumatoide en un paciente que lo necesita, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina en forma libre o de sal y un agente de administración para calcitonina junto con uno o más diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables por consiguiente, seleccionándose dicho agente de administración del grupo consistente en 5-CNAC, SNAD y SNAC y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicha calcitonina en forma libre o en forma de sal se proporciona a dicho paciente en un intervalo de administración de entre 0,4 mg y 2,5 mg para un ser humano medio de aproximadamente 70 kg una o dos veces al día.
2. Una composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento oral o la prevención de la inflamación de las articulaciones relacionada con la artritis reumatoide en un paciente que lo necesita, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina en forma libre o de sal y un agente de administración para calcitonina junto con uno o más diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables por consiguiente, seleccionándose dicho agente de administración del grupo consistente en 5-CNAC, SNAD y SNAC y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicha calcitonina en forma libre o en forma de sal se proporciona a dicho paciente en un intervalo de administración de entre 0,4 mg y 2,5 mg para un ser humano medio de aproximadamente 70 kg una o dos veces al día.
3. Una composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento oral o la prevención de la hinchazón de las articulaciones relacionada con la artritis reumatoide en un paciente que lo necesita, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina en forma libre o de sal y un agente de administración para calcitonina junto con uno o más diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables por consiguiente, seleccionándose dicho agente de administración del grupo consistente en 5-CNAC, SNAD y SNAC y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicha calcitonina en forma libre o en forma de sal se proporciona a dicho paciente en un intervalo de administración de entre 0,4 mg y 2,5 mg para un ser humano medio de aproximadamente 70 kg una o dos veces al día.
4. Una composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento oral o la prevención del dolor relacionado con la artritis reumatoide en un paciente que lo necesita, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina en forma libre o de sal y un agente de administración para calcitonina junto con uno o más diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables por consiguiente, seleccionándose dicho agente de administración del grupo consistente en 5-CNAC, SNAD y SNAC y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicha calcitonina en forma libre o en forma de sal se proporciona a dicho paciente en un intervalo de administración de entre 0,4 mg y 2,5 mg para un ser humano medio de aproximadamente 70 kg una o dos veces al día.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha calcitonina es calcitonina de salmón.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho agente de administración es una sal disódica, un solvato de alcohol o un hidrato de 5-CNAC, SNAD y SNAC.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha composición farmacéutica comprende un agente de administración seleccionado de entre el grupo consistente en una sal disódica de 5-CNAC, una sal disódica de SNAD y una sal disódica de SNAC.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho agente de administración está en forma micronizada.
9. La composición de la reivindicación 8, en donde dicho agente de administración micronizado tiene un tamaño medio de partícula inferior a 20 micrómetros.
10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la cantidad de calcitonina en forma libre o de sal está comprendida entre 0,6 mg y 1,2 mg.
11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la calcitonina está conjugada a una molécula de polímero.
12. La composición de la reivindicación 11, en donde dicho polímero es una povidona o crosopovidona.
13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicha composición incluye una segunda sustancia farmacéutica seleccionado del grupo consistente en una calcitonina de origen diferente, un análogo de calcitonina o uno de sus derivados, inhibidores de COX-2, inhibidores de COX-1 y COX-2 mezclados, analgésicos, formadores de hueso y antiirreabsorbedores óseos.
14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde dicha calcitonina en forma libre o en forma de sal se proporciona a dicho paciente una vez al día.
15. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde dicha calcitonina en forma libre o en forma de sal se proporciona a dicho paciente dos veces al día.



**FIGURA 1**

# Día 21

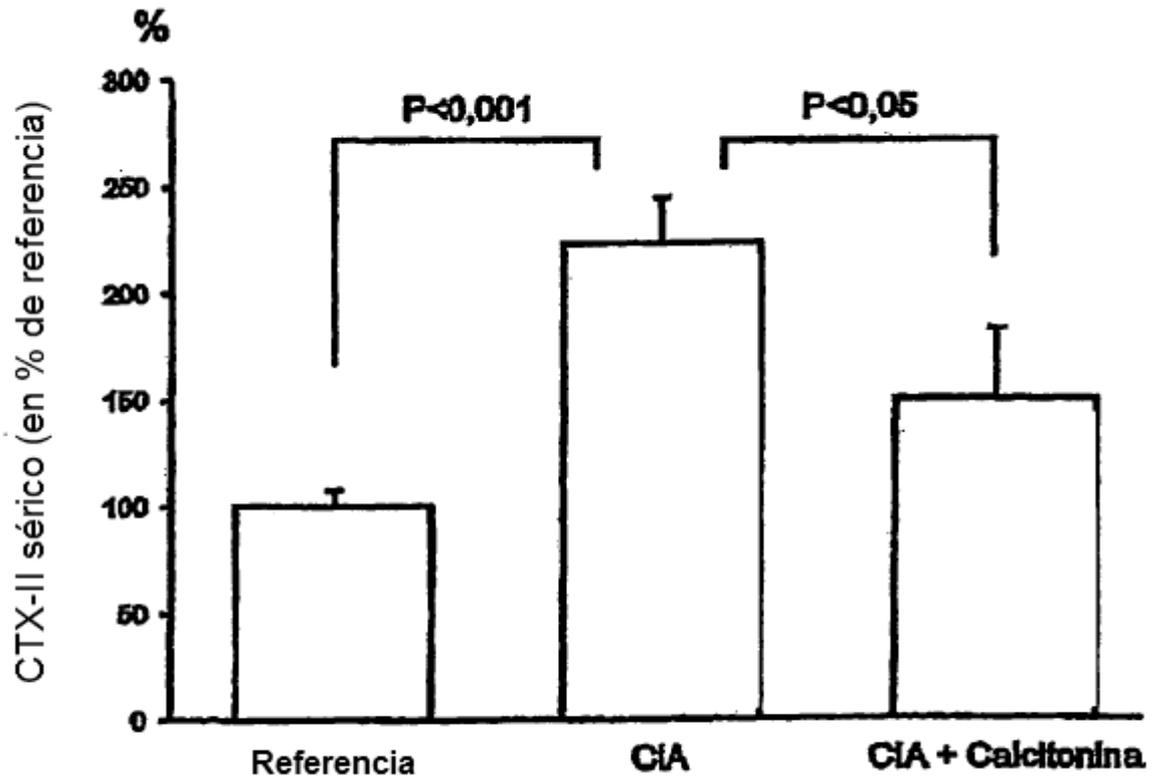


FIGURA 2