

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 281**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 38/23** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2008 E 12155823 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2460515**

54 Título: **Composiciones orales de calcitonina y sus aplicaciones**

30 Prioridad:

**09.08.2007 US 954874 P**

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

**06.07.2017**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ARNOLD, MICHEL y  
AZRIA, MOISE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 622 281 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Composiciones orales de calcitonina y sus aplicaciones

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a composiciones para la administración oral de calcitonina farmacológicamente activa, a los métodos para potenciar sinérgicamente los efectos biológicos de la calcitonina administrada por vía oral, y a los métodos de tratamiento y/o prevención de enfermedades en mamíferos, especialmente en seres humanos, mediante la administración por vía oral composiciones de calcitonina según la invención.

**Antecedentes de la invención**

10 El metabolismo del calcio en los seres humanos comprende un flujo hacia y desde el hueso que es normalmente neutro, aproximadamente 5 mmol se renuevan al día. Los huesos del esqueleto sirven como un importante almacén para el calcio, conteniendo aproximadamente el 99% del calcio corporal total. El calcio es liberado desde la médula por la hormona paratiroidea, mientras que la calcitonina estimula la incorporación de calcio en el hueso. El órgano regulador para el metabolismo óseo es el paratiroides que produce la hormona paratiroidea en respuesta a concentraciones bajas de calcio. Las células parafoliculares de la glándula tiroides producen calcitonina en  
15 respuesta a los altas concentraciones de calcio.

La administración oral de agentes farmacológicamente activos es generalmente la vía de administración de elección, ya que es conveniente, relativamente fácil y generalmente indolora, que da lugar a una mayor observancia de las prescripciones médicas por el paciente con respecto a otros modos de administración. Sin embargo, las barreras biológicas, químicas y físicas tales como el pH variable en el aparato digestivo, poderosas enzimas digestivas y membranas gastrointestinales impermeables al agente activo hacen problemática la administración oral de algunos  
20 agentes farmacológicamente activos a los mamíferos, p. ej. la administración oral de calcitoninas, que son hormonas polipeptídicas de cadena larga segregadas por las células parafoliculares de la glándula tiroides en mamíferos y por la glándula ultimobranquial de aves y peces. Ha demostrado ser difícil para administrar calcitonina por vía oral debido a la insuficiente estabilidad de la calcitonina en el aparato digestivo así como la incapacidad de la calcitonina para ser transportada fácilmente a través de las paredes intestinales en el torrente sanguíneo. Las patentes de EE.UU. nº 5.773.647 y nº 5.866.536 describen composiciones para la administración oral de agentes activos, tales como heparina y calcitonina, con aminoácidos modificados, tales como, ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico (SNAD) y ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino) caprílico (SNAC). Sin embargo, se requieren cantidades relativamente altas de péptidos de calcitonina para conseguir con estas  
25 composiciones orales los efectos biológicos deseados .

**Compendio de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que potencian los efectos biológicos de la calcitonina administrada por vía oral y permiten una administración más conveniente y una mejor observancia por los  
35 pacientes al tratamiento de calcitonina. La invención se refiere especialmente a composiciones que comprenden uno o más de los agentes de administración 5-CNAC, SNAD y/o SNAC con péptidos de calcitonina.

Por lo tanto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas orales que comprenden un agente de administración oral seleccionado del grupo que consiste en ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]amino)decanoico (SNAD), N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC), y uno de sus hidratos, solvatos o sales; y de aproximadamente 0,1 a 2,5 mg de calcitonina; y

- 40 a) un tipo de vitamina D en una cantidad de 200 a 1000 UI; y/o  
b) una sal de calcio en una cantidad de 200 a 1000 mg de calcio libre

En una realización adicional, la invención se refiere a un método para potenciar el efecto de la calcitonina oral, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que necesita dichas composiciones farmacológicamente activas una cantidad eficaz de una composición farmacéutica según la presente invención.

45 En una realización adicional más, la invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con los huesos y trastornos del calcio que comprenden administrar a un paciente una composición farmacéutica oral de la presente invención.

En una realización relacionada, la presente invención proporciona un método de prevención o tratamiento de trastornos sensibles a la acción de la calcitonina en un paciente que necesita la misma que comprende administrar  
50 por vía oral a dicho paciente una composición farmacéutica oral de la presente invención.

La presente invención también proporciona el empleo de una combinación de calcitonina, una vitamina D y calcio para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar trastornos sensibles a la acción de la calcitonina.

En una realización relacionada, la presente invención proporciona una combinación de calcitonina, una vitamina D y calcio para prevenir o tratar trastornos que responden a la acción de calcitonina.

La presente invención proporciona además un equipo que comprende:

- a) una composición farmacéutica oral que comprende calcitonina;
- 5 b) un agente de administración oral seleccionado del grupo que consiste en ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico, ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]amino) decanoico o ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico, y uno de sus hidratos, solvatos o sales;
- c) una composición que comprende una vitamina D,
- d) una composición que comprende calcio, y opcionalmente
- 10 e) instrucciones escritas que proporcionan que dicha composición farmacéutica oral puede tomarse antes del consumo de alimentos.

Otras características y ventajas de la invención resultarán obvias a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

### Descripcion detallada de la invencion

#### 15 *Definiciones:*

La calcitonina es eficaz en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis y en la reducción del dolor óseo relacionado con la osteoporosis y algunos tumores óseos. La calcitonina se ha utilizado en los seres humanos como inyectable durante más de 30 años. Ha demostrado ser muy segura. Una clase conocida de agentes farmacológicamente activos, las calcitoninas tienen diferentes utilidad farmacéutica y se emplean frecuentemente en el tratamiento de, p. ejemplo., la enfermedad de Paget, la hipercalcemia y osteoporosis posmenopáusicas. Varias calcitoninas, como por ejemplo la calcitonina de salmón, cerdo y de anguila están disponibles en el mercado y se emplean frecuentemente para el tratamiento de p. ej. la enfermedad de Paget, la hipercalcemia maligna y la osteoporosis. La calcitonina puede ser cualquier calcitonina, incluidas sus fuentes naturales, sintéticas o biotecnológicas, así como derivados de calcitonina tal como calcitonina de anguila 1,7-Asu. Las composiciones pueden comprender una sola calcitonina o cualquier combinación de dos o más calcitoninas. La calcitonina preferida es la calcitonina de salmón sintética o biotecnológica. Las calcitoninas están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse por métodos conocidos.

Como se emplea en esta memoria, "calcitonina" se refiere a una clase de agentes farmacológicos utilizados para el tratamiento de, p. ej., la enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteoporosis y trastornos caracterizados por condiciones artríticas. p. ej., la osteoartritis, incluidas la calcitonina natural, sintética o biotecnológica humanas, de salmón, de cerdo o de anguila. La calcitonina es una hormona polipeptídica de 32 aminoácidos que es producida en los seres humanos principalmente por las células parafoliculares (también conocidas como C) de la tiroides, y en muchos otros animales en el cuerpo ultimobranchial. Para la invención es preferible el empleo de calcitonina de salmón (sCT). Las calcitoninas están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse por métodos conocidos. Las calcitoninas de salmón sintéticas están disponibles, por ejemplo, como Miacalcina™ y Calcimar™.

"Trastornos sensibles a la acción de la calcitonina" son, p. ej., diversos tipos de trastornos óseos. Una primera clase de trastornos caen en la categoría relativa a los trastornos producidos por resorción ósea. Ejemplos de dichos trastornos son la hipercalcemia, osteoporosis, osteólisis y la enfermedad de Paget, enfermedad ósea crónica que normalmente produce huesos deformados, agrandados debido a la rotura y formación excesiva de tejido óseo que puede hacer que los huesos se debiliten y pueden producir dolor de huesos, artritis, deformidades o fracturas. Una segunda clase de trastornos se caracteriza por enfermedades artríticas. Un ejemplo de dichos trastornos es la osteoartritis. La artritis reumatoide (AR), una enfermedad autoinmunitaria crónica, diseminada, inflamatoria, tiene como su principal objetivo los tejidos sinoviales. AR se caracteriza por la inflamación e hinchazón de las articulaciones del esqueleto, especialmente las pequeñas articulaciones de las extremidades, lo que lleva a la erosión y destrucción de cartílago y hueso. La presente invención puede emplearse para inhibir, detener o incluso revertir la erosión de cartílagos y huesos, fracturas y destrucción, y para disminuir el dolor, asociado a la artritis reumatoide.

El término "aproximadamente" tal como se emplea en esta memoria indica tanto los números reales de los valores citados, así como una gama que cae dentro de hasta el 10% por debajo y por encima de los números o valores citados.

Un "agente de administración de calcitonina" es un compuesto o composición que es útil para la administración de los sistemas biológicos seleccionado de calcitonina. Los agentes de administración oral adecuados son, por ejemplo, los descritos en las patentes de EE.UU. n° 5.773.647 y n° 5.866.536, así como la solicitud internacional WO 00/59863, cuyos contenidos están incorporados en esta memoria por referencia. Sus realizaciones específicas son

5-CNAC, SNAD y SNAC, y una de sus sales, hidratos y solvatos, tales como los solvatos de etanol. Las sales disódicas monohidratos y solvatos de etanol muy preferidos se describen en la solicitud internacional WO 00/59863, incluida su preparación.

5 El término "oral" como se emplea en esta memoria comprende cualquier tipo de vías de administración oral (comprendiendo las vías bucal y sublingual).

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

10 Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" de calcitonina según lo dispuesto en las formas farmacéuticas orales según la presente invención debe entenderse una cantidad de calcitonina que es suficiente para conseguir una mejora clínicamente significativa de una enfermedad 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, interrupción y/o reversión de la erosión y destrucción de cartílagos y huesos, y/o la disminución del dolor o que es suficiente para prevenir la aparición de dichas enfermedades. Para 15 indicaciones para osteoporosis y osteoartritis la cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina se entiende para dar una mejoría clínicamente significativa en términos de reducción del riesgo de fracturas y/o aumento de la densidad y resistencia óseas.

20 El término "paciente", como se emplea en esta memoria significa un paciente que necesita ser tratado o prevenido de artritis reumatoide, mientras que paciente significa mamíferos, tales como roedores, vacas, cerdos, perros, gatos y primates, especialmente humanos.

La expresión "combinación farmacéutica" como se emplea en este documento significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los 25 ingredientes activos.

25 La expresión "combinación fija" significa que los ingredientes activos, p. ej. calcitonina y un coagente, p. ej. una sal de calcio y/o una vitamina D, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosis.

30 La expresión "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, p. ej. calcitonina y un coagente, p. ej. una sal de calcio y/o una vitamina D, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea simultánea, conjuntamente o sucesivamente sin límites de tiempo específicos, a menos que se indique lo contrario, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los compuestos en el cuerpo del paciente.

35 "Forma de dosis unitaria oral" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas para consumo humano y consumo animal y envasadas individualmente como se conoce en la técnica. Se contempla para los fines de la presente invención 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, cápsulas) para lograr 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 dosificación apropiado para esa composición.

40 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.

45 Las vitaminas D son un grupo de prohormonas liposolubles, cuyas dos formas principales son la vitamina D2 (o ergocalciferol) y la vitamina D3 (o colecalciferol). La expresión vitamina D también se refiere a metabolitos y otros análogos de estas sustancias. La vitamina D3 se produce en la piel expuesta a la luz solar, específicamente a la radiación ultravioleta B. La vitamina D regula, con otros compuestos, las concentraciones de calcio y fósforo en la sangre favoreciendo su absorción desde los alimentos en los intestinos, y favoreciendo la reabsorción de calcio en los riñones. La vitamina D favorece la formación de hueso y la mineralización e inhibe la secreción de hormona paratiroidea de la glándula paratiroidea. Las dos formas principales más preferidas para la invención son la vitamina 50 D2 o ergocalciferol, y la vitamina D3 o colecalciferol. El grupo de vitaminas D comprende: Vitamina D1, el compuesto molecular de ergocalciferol con lumisterol, 1:1, vitamina D2, ergocalciferol o calciferol (sintetizado a partir de ergosterol), vitamina D3: colecalciferol (sintetizado a partir de 7-dehidrocolesterol en la piel), vitamina D4, dihidrotaquisterol y vitamina D5, sitocalciferol (sintetizado a partir de 7-dehidrositosterol).

## Descripción

- A dosis terapéuticas, la calcitonina tiene efectos secundarios mínimos y bien definidos. Hay un amplio margen terapéutico, con efectos secundarios sólo temporales y sin ser potencialmente mortales con dosis muchos cientos de veces mayor que la dosis terapéutica recomendada. La administración intranasal y subcutánea (sc) de calcitonina está obstaculizada en ocasiones por dificultades de administración e irritación local. Algunos pacientes son reacios a administrarse fármacos por vía intranasal o parenteral limitando la potencial población en tratamiento. La administración de calcitonina sólo es plenamente eficaz cuando suficientes cantidades de calcio y vitamina D están disponibles en la circulación del sujeto tratado.
- Una forma oral de calcitonina mejoraría la aceptación del paciente y facilitaría una mejor observancia de las prescripciones médicas por el paciente proporcionando una vía de administración alternativa más aceptable, para el tratamiento con péptidos. La aplicación oral de calcitonina como una combinación de calcitonina de salmón y ácido 8-(N-2-hidroxi-5-cloro-benzoil)-amino-caprílico (5-CNAC) conduce a un marcado aumento de absorción gastrointestinal (GI) de sCT en roedores, monos y seres humanos. La calcitonina de salmón aparece rápidamente en el plasma después de la administración oral, con una  $t_{máx}$  media a aproximadamente 0,25 horas después de la dosis. Después de la  $t_{máx}$  la concentración en el plasma disminuyó rápidamente. No se observa ninguna acumulación significativa, al comparar los niveles del área bajo la curva (ABC) después de dosis múltiples con los de después de una sola dosis. Las concentraciones de sCT en el plasma aumentaron a medida que las dosis de sCT aumentaban. Sin embargo, con gran variabilidad en los datos disponibles, no pudo confirmarse aumento proporcional a la dosis en el ABC. La frecuencia de dosificación (una vez al día en comparación con dos veces al día) y la intensidad no influye significativamente en los parámetros PK de sCT. La administración de calcitonina con el alimento reduce notablemente la biodisponibilidad de sCT y preferiblemente las composiciones orales de calcitonina se toman al menos 30 minutos, y preferiblemente entre 30 y 120 minutos antes de la ingestión de alimentos, que puede ser el desayuno, almuerzo o cena.
- Los efectos farmacodinámicos incluyen pequeñas disminuciones en las concentraciones de calcio en el plasma, que no parecen ser dependientes de la dosis, y la supresión significativa de la concentración de CTX-I en el suero (marcador de resorción ósea), que está relacionada con la dosis. También hay disminuciones relacionadas con la dosis de calcio ionizado en sangre, aumentos en la excreción de calcio urinario (0-1,5 h) inicial, y disminuciones en la excreción urinaria de calcio (9-12 hr) y en fosfato en el suero posteriores.
- Por consiguiente, sería deseable mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la calcitonina administrada por vía oral, para reducir la cantidad de calcitonina requerida por dosis, y para compensar determinados efectos secundarios metabólicos en el metabolismo del calcio por administración de calcitonina.
- La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas eficaces por vía oral que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitonina combinada con una cantidad eficaz de una vitamina D y calcio. Aunque la invención describe combinaciones de dosis fijas administradas por vía oral de calcitonina oral con vitamina D y/o calcio, la invención comprende también la administración por separado de calcitonina con vitamina D y/o calcio, ya sea simultánea o sucesivamente, en cualquier orden o régimen de dosis.
- La presente invención se refiere también un método de tratamiento a un sujeto con formulaciones orales que comprende calcitonina y complementando preferiblemente una vitamina D y más preferiblemente vitamina D en combinación con una sal de calcio.
- Una cantidad preferida de calcitonina en la composición es de 0,1 a 2,5 mg, más preferiblemente de 0,4 a 1,2 mg, tal como 0,6 a 1,2 mg.
- Las formas farmacéuticas orales de composiciones farmacéuticas que comprenden calcitonina y 5CNAC según la invención se administran preferiblemente al menos aproximadamente 30 minutos, tal como al menos aproximadamente 45, 50 o 60 minutos, y preferiblemente hasta aproximadamente dos horas antes de la ingestión de alimentos.
- En una realización preferida, las formas de dosificación orales se administran junto con una cantidad fija de líquido, preferiblemente agua, o una solución acuosa. La cantidad de líquido es preferiblemente de al menos aproximadamente 50, 100 o 150 ml, y normalmente menos de aproximadamente 200 ml.
- En una realización de la invención, la vitamina D se combina en la formulación farmacéutica oral que comprende 5CNAC y calcitonina, y la sal de calcio se disuelve y se administra junto con la cantidad prescrita de agua o solución acuosa.
- En otra realización, la vitamina D y la sal de calcio se combinan en una forma farmacéutica sólida oral, que contiene calcitonina y 5CNAC, que se administra preferiblemente con una solución acuosa, en un volumen de aproximadamente 50 a 200 ml.
- Cuando el agente farmacológicamente activo es calcitonina de salmón, la dosis apropiada variará, por supuesto, dependiendo, por ejemplo, del anfitrión y la naturaleza y gravedad del proceso que se trata. Sin embargo, en

general, se obtienen resultados satisfactorios en todo el organismo a dosis 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. Una cantidad preferida de calcitonina a administrar es de 0,1 a 2,5 mg/día, más preferiblemente de 0,4 a 1,2 mg/día, tal como 0,6 a 1,2 mg/día, expresada en cantidades absolutas.

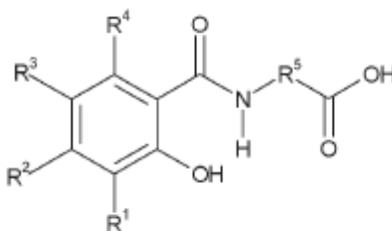
- 5 El agente farmacológicamente activo comprende generalmente de 0,05 a 70 por ciento en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica total, preferiblemente una cantidad de 0,01 a 50 por ciento en peso, más preferiblemente de 0,3 a 30 por ciento en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica total.

La dosis de la vitamina D que debe combinarse con calcitonina según la invención está comprendida entre 100 y 1.000 UI al día (2,5 a 25 microgramos/día), más preferiblemente entre 200 y 800 y aún más preferiblemente entre 400 y 800 UI al día, preferiblemente vitamina D2, aún más preferiblemente vitamina D3 o una de sus combinaciones.

La dosis de sal de calcio que debe combinarse con calcitonina, con o sin vitamina D, según esta invención, está comprendida entre aproximadamente 100 y aproximadamente 2.000 mg de calcio al día, más preferiblemente entre 500 y 1.500 mg al día y más preferiblemente entre 800 y 1.000 mg al día.

15 Puede emplearse cualquier fuente de calcio farmacéuticamente aceptable según la invención, incluidas las fuentes de alimentos ricos en calcio, tales como leche o cereales. El carbonato de calcio es el complemento de calcio más frecuente y menos costoso. Para esta invención se prefiere gluconolactato de calcio, opcionalmente en combinación con carbonato de calcio. El carbonato de calcio solo puede ser difícil de digerir y produce gases en algunas personas. Tomando magnesio con él, puede ayudar a evitar el estreñimiento. El carbonato de calcio comprende 40% de calcio elemental y 1.000 mg proporcionarán 400 mg de calcio libre. Puede usarse también citrato de calcio según la invención. El citrato de calcio se absorbe más fácilmente, es más fácil de digerir y menos probable que produzca estreñimiento y gases que el carbonato de calcio y presenta menor riesgo de contribuir a la formación de cálculos renales. El citrato de calcio comprende aproximadamente 21% de calcio elemental y 1.000 mg proporcionarán 210 mg de calcio. Otras alternativas adecuadas comprenden, pero no se limitan a, fosfato de calcio, lactato de calcio y aspartato de calcio.

25 Los agentes de administración útiles en la presente invención son cualquiera de los agentes útiles para administrar el agente farmacológicamente activo específico. Agentes de administración adecuados son cualquiera de los 123 aminoácidos modificados descritos en la patente de EE.UU. nº 5.866.536 antes mencionada o uno cualquiera de sus 193 aminoácidos modificados descritos en la patente de EE.UU. nº 5.773.647 anteriormente mencionada o una cualquiera de sus combinaciones. El contenido de las patentes de EE.UU. nº 5.773.647 y nº 5.866.536 anteriormente mencionadas se incorpora por referencia en su totalidad. Además, el agente de administración puede ser la sal disódica de cualquiera de los aminoácidos modificados anteriormente mencionados, así como solvatos e



30 hidratos de etanol de los mismos. Los compuestos adecuados incluyen compuestos de la siguiente fórmula I

35 en donde

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  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>;

40  $R^5$  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 no sustituido o aril(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) sustituido o no sustituido; y

de  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente hidrógeno, oxígeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y una sal disódica, hidratos y solvatos alcohol de los mismos.

Los compuestos de fórmula I así como sus sales disódicas y solvatos de alcohol e hidratos de los mismos se describen en el documento WO 00/059863, junto con métodos para su preparación.

5 La sal disódica puede prepararse 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 desde aproximadamente 80 a aproximadamente 120°C, preferiblemente de aproximadamente 85 a aproximadamente 90°C, y aún más preferiblemente a aproximadamente 85°C. La etapa de secado se realiza generalmente a una presión de aproximadamente 660 mm Hg (8,8 kPa) o mayor. La sal disódica anhidra generalmente contiene menos de aproximadamente 5% en peso de etanol y preferiblemente menos de aproximadamente 2% en peso de etanol, referido al peso total del 100% de sal disódica anhidra.

10 La sal disódica del agente de administración puede prepararse también haciendo una suspensión en agua del agente de administración 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.

15 Un método más todavía de preparación de la sal disódica consiste en hacer reaccionar el agente de administración con un equivalente molar de hidróxido de sodio para producir la sal disódica.

La sal disódica puede aislarse en forma sólida concentrando la solución que contiene la sal disódica hasta una pasta espesa por destilación al vacío. Esta pasta puede secarse en una estufa de vacío para obtener la sal disódica del agente de administración en forma sólida. El sólido también puede aislarse secando por pulverización una solución acuosa de la sal disódica.

20 Los agentes de administración pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, p. ej., como se mencionó anteriormente, por los métodos descritos en la patente de EE.UU. nº 5.773.647 y nº 5.866.536.

25 Los solvatos de etanol, como se describe en el documento WO 00/059863 anteriormente mencionado, 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. Por lo general, el solvato de etanol contiene aproximadamente una molécula o ion de etanol por cada molécula de sal disódica del agente de administración.

30 El solvato de etanol de la sal disódica del agente de administración puede prepararse disolviendo el agente de administración en etanol. Por lo general, cada gramo de agente de administración se disuelve entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 ml de etanol y, en general, desde 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, obteniéndose 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 dos equivalentes molares aproximadamente 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 de sodio. Generalmente, la reacción se realiza a la temperatura de reflujo de la mezcla o por debajo de ella, tal como a temperatura ambiente. El solvato de etanol se recupera a continuación por métodos conocidos en la técnica, tales como, concentración de la suspensión resultante en destilación atmosférica, enfriamiento de la suspensión concentrada y filtración del sólido. La sólido recuperado a continuación puede secarse al vacío para obtener el solvato de etanol.

45 Los hidratos de las sales disódicas de los agentes de administración se pueden preparar secando el solvato de etanol en una sal disódica anhidra, como se describió anteriormente, e hidratando la sal disódica anhidra. Preferiblemente, se forma el monohidrato de la sal disódica. Como la sal disódica anhidra es muy higroscópica, el hidrato se forma tras 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 ambiente que tiene al menos 50% de humedad relativa. Alternativamente, la sal disódica anhidra puede hidratarse con vapor.

50 Los agentes de administración preferidos son ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]amino)decanoico (SNAD), ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino) caprílico (SNAC) y sus sales monosódica y disódica, los solvatos de etanol de sus sales sódicas y los monohidratos de sus sales sódicas y cualquier combinación de los mismos. El agente de administración más preferido es la sal disódica de 5-CNAC y su monohidrato.

55 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención por lo general contienen una cantidad eficaz de uno o más de los agentes de administración, es decir, una cantidad suficiente para administrar 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 15% a 75% en peso, tal como al menos 25, 30 o 35% pero igual a 70 o 60% en peso o menos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionarse en forma de una cápsula que incluye una cápsula de gelatina blanda, comprimido, comprimido oblongo u otra forma farmacéutica oral sólida, todos los cuales se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica.

5 Las composiciones pueden comprender además aditivos en cantidades empleadas habitualmente, incluidos, pero no limitados a, un ajustador de pH, un conservante, un saborizante, un agente enmascarador del sabor, un aromatizante, un humectante, un tónico, un colorante, un tensioactivo, un plastificante, un lubricante tal como estearato de magnesio, un fluidificante, un auxiliar de compresión, un disolvente, un excipiente, un diluyente tal como celulosa microcristalina, p. ej. Avicel PH 102 suministrado por FMC Corporation, o cualquiera de sus combinaciones, siendo particularmente preferida la celulosa microcristalina. Otros aditivos pueden incluir sales de  
10 tampón fosfato, ácido cítrico, glicoles y otros agentes dispersantes.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen un diluyente, tal como celulosa microcristalina (p. ej. Avicel), y un lubricante, tal como estearato de magnesio.

15 En una realización determinada, las composiciones de la invención pueden comprender también povidona y/o crosopovidona. La crosopovidona puede ser cualquier crosopovidona. Crosopovidona es un homopolímero reticulado sintético de N-vinil-2-pirrolidona, también denominada 1-etil-2-pirrolidona, que tiene un peso molecular de 1.000.000 o más. Las crosopovidonas disponibles en el mercado incluyen Poliplasdon XL, Poliplasdon XL-10, Poliplasdon INF-10 disponible en ISP, Kollidon CL, disponible en BASF Corporation. La crosopovidona preferida es Poliplasdon XL. La povidona es un polímero sintético que consiste en grupos lineales de 1-vinil-2-pirrolidona que tienen un peso molecular generalmente entre 2.500 y 3.000.000. Las povidonas disponibles en el mercado incluyen  
20 Kollidon K-30, Kollidon K-90F disponible en BASF Corporation y Plasdon K-30 y Plasdon K-29/32, disponible en ISP. Como se mencionó anteriormente, las crosopovidonas y povidonas se encuentran disponibles en el mercado. Alternativamente, pueden sintetizarse por procedimientos conocidos. La crosopovidona, povidona o una de sus combinaciones está presente generalmente en las composiciones en una cantidad de 0,5 a 50 por ciento en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica total, preferiblemente una cantidad de 2 a 25 por  
25 ciento, más preferiblemente de 5 a 20 por ciento en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención se pueden preparar por métodos convencionales, p. ej. mezclando una mezcla del agente o agentes activos, el agente de administración, la sal de calcio, vitamina D y otros ingredientes, amasando, y llenando en cápsulas o, en lugar de llenado en cápsulas, moldeo seguido de formación de comprimidos posterior o moldeo por compresión para dar comprimidos. Además, se puede formar una  
30 dispersión sólida por métodos conocidos, seguido de tratamiento adicional para formar un comprimido o cápsula.

Preferiblemente, los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la presente invención están mezclados completamente de manera homogénea o uniforme en la forma farmacéutica sólida.

35 Las composiciones de la presente invención pueden administrarse para administrar un agente activo a cualquier animal que lo necesite, incluidos, pero no limitados a, mamíferos, tales como roedores, vacas, cerdos, perros, gatos y primates, particularmente seres humanos.

La invención se refiere además a un método de prevención o tratamiento de trastornos sensibles a la acción de calcitonina en un paciente que la necesita que comprende administrar por vía oral a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición terapéutica de esta invención, en especial cuando el trastorno sensible a calcitonina es un trastorno óseo. El trastorno óseo puede ser un trastorno causado por resorción ósea, como por  
40 ejemplo la hipercalcemia, osteoporosis, osteólisis, enfermedad de Paget, trastornos caracterizados por procesos artríticos, como por ejemplo la artritis reumatoide, inflamación de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones del esqueleto, erosión del cartílago, erosión ósea, fracturas óseas, osteoartritis y destrucción ósea.

La invención se refiere además al uso combinado de calcitonina, una vitamina D y calcio para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar trastornos sensibles a la acción de calcitonina, en donde el trastorno  
45 sensible a calcitonina puede un trastorno de resorción ósea, que comprende la hipercalcemia, osteoporosis, osteólisis, enfermedad de Paget, trastornos caracterizados por procesos artríticos, como por ejemplo la artritis reumatoide, la inflamación de las articulaciones, la hinchazón de las articulaciones del esqueleto, la erosión del cartílago, la erosión ósea, las fracturas óseas, la osteoartritis y la destrucción ósea.

La invención también proporciona un equipo de partes que comprende:

- 50 a) una composición farmacéutica oral que comprende calcitonina con un agente de administración oral seleccionado del grupo que consiste en ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico, ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico o ácido N-(8[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico, o uno de sus hidratos, solvatos o sales;
- b) una composición que comprende una vitamina D,
- 55 c) una composición que comprende calcio, y opcionalmente

d) instrucciones escritas que proporcionan dicha composición farmacéutica oral que puede tomarse antes del consumo de alimentos.

5 Preferiblemente, el equipo de la invención comprende una composición en donde la calcitonina es de aproximadamente 0,1-2,5 mg de calcitonina de salmón, más preferiblemente de 0,6-1,2 mg de calcitonina de salmón. En una realización también se prefiere que la relación de la cantidad de agente de administración oral, expresada como la correspondiente cantidad de ácido libre, a la cantidad de calcitonina de salmón está comprendida en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 250:1 en peso.

El siguiente ejemplo sirve para ilustrar más la invención, pero de ninguna manera significa que restrinja el alcance de la invención subyacente.

#### 10 **Ejemplo**

15 Se lleva a cabo un estudio aleatorio, doble a ciegas, multicéntrico, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de la calcitonina de salmón por vía oral en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas que toman calcio y vitamina D. Las pacientes se asignaron al azar a ciegas para recibir ya sea 0,8 mg al día de calcitonina de salmón oral más calcio y vitamina D, o placebo más calcio y vitamina D empleando una relación de aleatorización de 1:1. Todas las pacientes participarán en la fase de tratamiento durante 36 meses.

20 Los resultados evaluados son el número de pacientes con nuevas fracturas vertebrales y el número de pacientes con fracturas no vertebrales. El estudio incluye episodios adversos por clase de órganos del sistema y nivel término más bajo, cambios en la seguridad de los análisis de laboratorio y el número de pacientes con anticuerpos. Las pacientes reciben: 0,8 mg de calcitonina oral con 5-CNAC, más 800 a 1000 mg de calcio con 400 a 800 UI de vitamina D, el grupo de referencia un placebo más 800 a 1000 mg de calcio con 400 a 800 UI de vitamina D. Todas las pacientes toman un comprimido de la medicación del estudio al día por la tarde, aproximadamente 30 a 60 minutos antes de la cena. El estudio demuestra las ventajas de la calcitonina oral más calcio y vitamina D en comparación con el calcio y la vitamina D sola para reducir el número de pacientes con nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales.

25 Las diversas características y realizaciones de la presente invención, mencionadas en cada una de las secciones anteriores se aplican, según proceda, a otras secciones, haciendo los cambios necesarios. Por consiguiente, las características especificadas en una sección pueden combinarse con características especificadas en otras secciones, según proceda.

30 Diversas modificaciones y variaciones de los procedimientos y productos descritos de la invención serán obvios para los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de la invención. Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones específicas preferidas, debe entenderse que la invención como se reivindica no debe limitarse indebidamente a dichas realizaciones específicas. De hecho, diversas modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención que son evidentes para los expertos en los campos relevantes están destinadas a estar dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica oral que comprende
- (a) un agente de administración oral seleccionado del grupo que consiste en
    - (a1) ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC),
    - 5 (a2) ácido N-(10- [2-hidroxibenzoil]amino)decanoico (SNAD),
    - (a3) ácido N-(8- [2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC),y un hidrato, solvato o una de sus sales; y
  - (b) de 0,1 a 2,5 mg de calcitonina; y
  - 10 (c1) una vitamina D seleccionada del grupo que consiste en vitamina D1, vitamina D2, vitamina D3, vitamina D4 y vitamina D5 en una cantidad de 200 a 1000 UI; y/o
  - (c2) una sal de calcio en una cantidad de 200 a 1000 mg de calcio libre.
- 2 . Una composición farmacéutica oral según la reivindicación 1, en donde dicha calcitonina se selecciona del grupo que consiste en calcitonina de salmón, calcitonina de anguila (Asu 1-7) y calcitonina humana, y una de sus sales.
- 15 3 . Una composición farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho agente de administración es una sal disódica de 5-CNAC.
- 4 . Una composición farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho agente de suministro es 5-CNAC en forma libre o de sal.
- 5 . Una composición farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se proporciona en forma de dosificación oral sólida.
- 20 6 . Una composición farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de prevención o tratamiento de un trastorno óseo sensible a la acción de calcitonina.
- 25 7 . Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en donde dicho trastorno óseo es un trastorno producido por resorción ósea microorganismo por ejemplo hipercalcemia, osteoporosis, osteólisis, enfermedad de Paget, trastornos caracterizados por procesos artríticos como por ejemplo artritis reumatoide, inflamación de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones del esqueleto, erosión del cartílago, erosión ósea, fracturas óseas, osteoartritis y destrucción ósea.