



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 247 123**

⑤① Int. Cl. 7: **A61K 31/663**
A61P 19/08
A61P 19/10

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **01940580 .2**

⑧⑥ Fecha de presentación : **18.06.2001**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1296689**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2003**

⑤④ Título: **Método para administrar bisfosfonatos.**

③⑩ Prioridad: **20.06.2000 US 597135**
09.02.2001 US 267689 P

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2006

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2006

⑦③ Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4002 Basel, CH

⑦② Inventor/es: **Horowitz, Zebulun, D.;**
Richardson, Peter, C. y
Trechsel, Ulrich

⑦④ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 247 123 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

Método para administrar bisfosfonatos.

5 Esta invención se refiere a bisfosfonatos, en particular el uso farmacéutico de bisfosfonatos en el tratamiento de estados de erosión ósea acentuada de manera anormal, tal como osteoporosis.

10 Los bisfosfonatos se emplean de forma amplia para inhibir la actividad de los osteoclastos en una variedad de enfermedades tanto benignas como malignas en donde aumenta la resorción ósea. De este modo, recientemente ha llegado ha disponerse de bisfosfonatos para el tratamiento a largo plazo de pacientes con Mieloma Múltiple (MM). Dichos compuestos análogos de pirofosfatos no sólo reducen la aparición de eventos relacionados con el esqueleto, sino que también aportan a los pacientes un beneficio clínico y una supervivencia mejorada. Los bisfosfonatos son capaces de impedir la resorción ósea *in vivo*. La eficacia terapéutica de los bisfosfonatos ha sido demostrada en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget, hipercalcemia inducida por tumores y, más recientemente, metástasis ósea y mieloma múltiple (MM) (para mayor detalle véase Fleisch H 1977 Bisphosphonates clinical. In Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. Eds: The Parthenon Publishing Group, New York/London pp 68-163). Los mecanismos mediante los cuales los bisfosfonatos inhiben la resorción ósea no se entienden todavía de forma clara y varían al parecer de acuerdo con los bisfosfonatos estudiados. Se ha demostrado que los bisfosfonatos se unen fuertemente a los cristales de hidroxiapatita del hueso, para reducir la erosión y resorción óseas, para disminuir los niveles de hidroxiprolina o fosfatasa alcalina en la sangre y, además, para inhibir tanto la inhibición como la activación de los osteoplastos.

25 Por otro lado, los bisfosfonatos han sido propuestos para emplearse en el tratamiento de la osteoporosis. Así, por ejemplo, como se describe en USP 4.812.304 (Procter & Gamble), se ha propuesto un método para el tratamiento o prevención de la osteoporosis en seres humanos que comprende administrar, a un sujeto afectado con o que está en riesgo de osteoporosis, un compuesto activador de las células óseas y un polifosfonato inhibidor de la resorción ósea de acuerdo con un régimen consistente en uno o más ciclos, en donde cada ciclo consiste en: (a) un período de activación ósea de alrededor de 1 a 5 días durante el cual se administra a dicho sujeto una cantidad activadora de las células óseas de un compuesto activador de tales células; seguido por (b) un período de inhibición de la resorción ósea de alrededor de 10 a 20 días durante el cual se administra diariamente a dicho sujeto ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de alrededor de 0,25 a 3,3 mgP/kg/día; seguido por (c) un período de descanso de alrededor de 70 a 180 días durante el cual el sujeto no recibe compuesto activador de las células óseas ni polifosfato inhibidor de la resorción ósea.

35 Igualmente, por ejemplo, en USP 4.761.406 (Procter & Gamble) se propone un método para el tratamiento de la osteoporosis en seres humanos o animales inferiores afectados con o que están en riesgo de osteoporosis, que comprende administrar a dicho ser humano o dicho animal inferior una cantidad eficaz de un polifosfato inhibidor de la resorción ósea de acuerdo con el siguiente programa: (a) un período de alrededor de 1 a 90 días durante el cual se administra diariamente, en una cantidad limitada, dicho polifosfonato inhibidor de la resorción ósea, seguido por (b) un período de descanso de alrededor de 50 a 120 días, y (c) repetición de (a) y (b) dos o más veces, obteniéndose así un incremento neto de la masa ósea de dicho ser humano o dicho animal.

45 De manera sorprendente, la entidad solicitante ha comprobado que los bisfosfonatos, en particular los bisfosfonatos nitrogenados más potentes, se pueden emplear para la inhibición prolongada de la resorción ósea en las condiciones de una erosión ósea acentuada de manera anormal, a través de una administración intermitente, en donde los períodos entre las administraciones del bisfosfonato son más largos que aquellos considerados anteriormente como adecuados para conseguir un tratamiento satisfactorio. En particular y en contra de lo que cabría esperar, la entidad solicitante ha comprobado que pueden obtenerse resultados de tratamiento satisfactorios incluso cuando los intervalos de dosificación exceden en gran medida del ciclo de remodelación ósea natural.

50 La invención proporciona además el uso de ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico (ácido zoletrónico) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones de erosión ósea acentuada de manera anormal, en donde el ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier hidrato del mismo, se administra de forma intermitente y en donde el período entre las administraciones es de al menos 6 meses aproximadamente.

60 Los estados de una erosión ósea acentuada de manera anormal y que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen: tratamiento de osteoporosis post-menopáusica, por ejemplo, para reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas; prevención de osteoporosis post-menopáusica, por ejemplo, prevención de pérdida ósea post-menopáusica; tratamiento o prevención de osteoporosis masculina; tratamiento o prevención de osteoporosis inducida por corticosteroides y otras formas de pérdida ósea secundaria a o debida a medicación, por ejemplo, difenilhidantoina, terapia de sustitución de hormonal tiroidal; tratamiento o prevención de pérdida ósea asociada con la inmovilización y vuelos espaciales; tratamiento o prevención de pérdida ósea asociada con artritis reumatoide, osteogenesis imperfecta, hipertiroidismo, anorexia nerviosa, transplante de órganos, aflojamiento de prótesis de articulaciones, y otros estados médicos. Por ejemplo, tales otros estados médicos pueden incluir el tratamiento o prevención de erosiones de huesos periarticulares en artritis reumatoide; tratamiento de osteoartritis, por ejemplo, prevención/tratamiento de osteosclerosis subcondral, quistes óseos subcondrales, formación de osteofitos, y de dolor osteoartítico, por ejemplo, mediante la

ES 2 247 123 T3

reducción de la presión intraósea; tratamiento o prevención de hipercalcemia derivada de una excesiva resorción ósea secundaria a hiperparatiroidismo, tirotoxicosis, sarcoidosis o hipervitaminosis D.

5 De este modo, en la presente descripción, los términos “tratamiento” o “tratar” se refieren tanto al tratamiento profiláctico o preventivo como al tratamiento curativo o modificador de la enfermedad, incluyendo el tratamiento de pacientes en riesgo de contraer la enfermedad o de los que se sospecha que han contraído la enfermedad, así como pacientes que están enfermos o han sido diagnosticados como padeciendo una enfermedad o estado médico. En modalidades particularmente preferidas, la invención se pueden emplear para el tratamiento profiláctico de la osteoporosis y enfermedades similares. Así, por ejemplo, el ácido zoledrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo, se puede administrar a individuos en riesgo de desarrollar osteoporosis de un modo regular en intervalos de dosificación de al menos 6 meses aproximadamente, por ejemplo, el ácido zoledrónico se puede administrar de forma rutinaria a mujeres post-menopáusicas en intervalos de dosificación de una vez cada 6 meses o con menos frecuencia, por ejemplo, anualmente.

15 De acuerdo con la presente invención, el intervalo de dosificación del ácido zoledrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo es de al menos 6 meses aproximadamente, por ejemplo, una vez cada 180 días, o con menos frecuencia, convenientemente una vez al año, o en cualquier intervalo comprendido, por ejemplo, entre una vez cada 7, 8, 9, 10 u 11 meses. Se pueden emplear intervalos de dosificación mayores de una vez por año, por ejemplo, alrededor de una vez cada 18 meses o alrededor de una vez cada 2 años, o incluso con menos frecuencia, por ejemplo, con una frecuencia de hasta una vez cada 3 años aproximadamente o menos frecuentemente.

El N-bisfosfonato sumamente preferido para utilizarse en la invención es el ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Las sales farmacológicamente aceptables son con preferencia sales con bases, convenientemente sales metálicas derivadas de los grupos Ia, Ib, IIa y IIb de la Tabla Periódica de los Elementos, incluyendo sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de potasio y especialmente sodio, o sales de metales alcalinotérreos, preferentemente sales de calcio o magnesio, y también sales amónicas con amoniaco o aminas orgánicas.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas son aquellas en donde uno, dos, tres o cuatro, en particular uno o dos, de los hidrógenos ácidos del ácido zoledrónico están reemplazados por un catión farmacéuticamente aceptable, en particular sodio, potasio o amonio, en primera instancia sodio.

35 Un grupo muy preferido de sales farmacéuticamente aceptables se caracteriza por tener un hidrógeno ácido y un catión farmacéuticamente aceptable, especialmente sodio, en cada uno de los grupos ácido fosfónico.

40 El ácido zoledrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo y derivados como los mencionados anteriormente de forma específica, son bien conocidos en la bibliografía al respecto. Esto incluye también su preparación. El ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico se prepara en la forma descrita, por ejemplo, en la Patente US 4.939.130.

45 El ácido zoledrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo (referidos de aquí en adelante como los Agentes de la Invención) se pueden emplear en forma de un isómero o de un mezcla de isómeros cuando resulte adecuado, habitualmente como isómeros ópticos tales como enantiómeros o diastereoisómeros o isómeros geométricos, normalmente isómeros cis-trans. Los isómeros ópticos se obtienen en forma de los antípodos puros y/o como racematos.

50 Los Agentes de la Invención se pueden emplear también en forma de sus hidratos o pueden incluir otros disolventes usados para su cristalización.

Los Agentes de la Invención se emplean preferentemente en forma de composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de ingrediente activo opcionalmente junto con o en mezcla con vehículos sólidos o líquidos, inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente aceptables que son adecuados para administración.

55 Los Agentes de la Invención se pueden administrar por sí solos o en combinación con otros fármacos con actividad ósea, bien en combinaciones fijas o bien por separado tanto físicamente como en el tiempo, incluyendo hormonas, tal como una hormona esteroidea, por ejemplo un estrógeno; un agonista parcial de estrógenos, o una combinación de estrógeno-gestágeno; una calcitonina o un análogo o derivado de la misma, por ejemplo, hormona paratiroidea de calcitonina de salmón, anguila o humana o análogos de la misma, por ejemplo, PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31)NH₂ o PTS 893; a SERM (Selective Estrogen Receptor-Modulator), por ejemplo, raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, FC1271, Tibolone (Livial®); vitamina D o un análogo. Tales otros fármacos con activación ósea se pueden administrar más frecuentemente que el zoledronato.

65 Las composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, composiciones para administración enteral, tal como oral, rectal, inhalación en aerosol o nasal, composiciones para administración parenteral, tal como intravenosa o subcutánea, o composiciones para administración transdérmica (por ejemplo, pasiva o iontoforética).

Con preferencia, las composiciones farmacéuticas están adaptadas para administración oral o parenteral (especial-

ES 2 247 123 T3

mente intravenosa, subcutánea, intramuscular o transdérmica). La administración intravenosa y ora, y primero sobre todo la administración intravenosa, se considera como de particular importancia. Preferentemente, el zoledronato como ingrediente activo se encuentra en forma de una formulación parenteral, con suma preferencia como una formulación intravenosa.

5

El modo particular de administración y la dosificación pueden ser seleccionados por el médico pertinente teniendo en cuenta las particularidades del paciente, especialmente edad, peso, estilo de vida, nivel de actividad, estado hormonal (por ejemplo, post-menopáusico) y densidad mineral ósea, como resulte más adecuado.

10 La dosificación de los Agentes de la Invención puede depender de varios factores, tales como eficacia y duración de acción del ingrediente activo, por ejemplo, incluyendo la potencia relativa del bisfosfonato empleado, modo de administración, especie de sangre caliente y/o sexo, edad, peso y estado individual del animal de sangre caliente.

15 Normalmente, la dosificación es tal que a un animal de sangre caliente que pesa aproximadamente 75 kg se administra una sola dosis del ácido zoledrónico una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo como ingrediente activo del orden de 0,005 - 20 mg/kg, especialmente 0,01 - 10 mg/kg.

20 El término "mg/kg" significa mg de fármaco por kg de peso corporal del mamífero, incluyendo un ser humano, a tratar.

La dosis antes mencionada se administra en general de forma intermitente con un período de al menos 6 meses entre las dosis. El período entre las administraciones de zoledronato puede ser más prolongado, por ejemplo, convenientemente una vez al año, una vez cada 18 meses o una vez cada 2 años, o incluso más prolongado, o cualquier período comprendido entre aquellos.

25

Las formulaciones en forma de una unidad de dosificación simple contienen preferentemente de alrededor de 1 a 90% y las formulaciones que no se encuentran en forma de una unidad de dosificación simple contienen preferentemente de alrededor de 0,1 a 20% del ingrediente activo. Las formas de unidades de dosificación simples tales como ampollas de solución para infusión o sólidas para la preparación de dosis de solución para infusión, cápsulas, comprimidos o grageas, contienen, por ejemplo, de alrededor de 0,5 a 500 mg del ingrediente activo. Podrá apreciarse que la dosis unitaria real empleada dependerá de la potencia del ácido zoledrónico, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o hidrato del mismo, del intervalo de dosificación y de la vía de administración, entre otras cosas. De este modo, el tamaño de la dosis unitaria es habitualmente más pequeño para los bisfosfonatos más potentes y más grande cuanto más prolongado sea el intervalo de dosificación. Por ejemplo, para el ácido zoledrónico, se puede emplear una dosis unitaria de alrededor de 1 hasta 10 mg para administración parenteral, por ejemplo, intravenosa. Se puede emplear una dosis unitaria de alrededor de 1 a 5 mg parenteralmente para la dosificación una vez cada 6 meses; mientras que se puede emplear una dosis de alrededor de 2 hasta 10 mg para una dosificación parenteral una vez al año.

40 Las dosis unitarias se pueden administrar como una dosis individual o dividida, es decir, una dosis en donde la dosis unitaria está dividida en dos o más partes iguales o desiguales y en donde las partes se administran al paciente al mismo tiempo, durante períodos de tiempo superpuestos o en momentos de tiempo separados. Cuando la dosis unitaria se administra como una dosis dividida en momentos de tiempo separado, el intervalo entre las administraciones separadas de la dosis dividida puede ser desde horas, por ejemplo 1 hora, hasta 1 mes aproximadamente (30 días aproximadamente). De acuerdo con la invención, el intervalo de tiempo entre la administración de la última parte de la dosis dividida y la administración de primera parte de la siguiente dosis dividida es de al menos 6 meses o más, por ejemplo alrededor de 1 año.

50 De este modo, por ejemplo, se puede administrar una dosis unitaria de 10 mg como dos partes iguales de 5 mg en un intervalo de alrededor de 1 semana a 1 mes, por ejemplo alrededor de 2 semanas, entre la administración de las partes. Alternativamente, por ejemplo, se puede administrar una dosis unitaria de 5 mg como dos porciones desiguales de 4 mg y 1 mg (o 3 mg y 2 mg) en un intervalo de 1-3 días a 1-3 semanas, por ejemplo alrededor de 1 semana, entre la administración de las partes.

55 Los preparados farmacéuticos para administración enteral y parenteral son, por ejemplo, aquellos que se encuentran en formas de unidades de dosificación, tales como grageas, comprimidos o cápsulas y también ampollas. Los mismos se preparan de manera conocida per sé, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, confitería, disolución o liofilización. Por ejemplo, se pueden obtener preparados farmacéuticos para administración oral combinando el ingrediente activo con vehículos sólidos, granulando, cuando resulte adecuado, la mezcla resultante y procesando la mezcla o granulado, si se desea o si es necesario después de la acción de adyuvantes adecuados, para formar comprimidos o núcleos de grageas.

60

Vehículos adecuados son especialmente cargas tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparados de celulosa, y también ligantes tales como pastas de almidón, empleando, por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, desintegrantes, tales como los almidones antes mencionados, así como carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico. Los adyuvantes son especialmente agentes reguladores del flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tal como estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol. Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos adecuados que pueden

65

ES 2 247 123 T3

ser resistentes a los jugos gástricos, empleándose, inter alia, soluciones concentradas de azúcar que opcionalmente contienen goma arábrica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de lacas en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes orgánicos adecuados o, para producir revestimientos que son resistentes a los jugos gástricos, soluciones de preparados adecuados de celulosa, tal como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden añadir sustancias colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de las grageas, por ejemplo para fines de identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

Otros preparados farmacéuticos administrables por vía oral son las cápsulas rellenas en seco constituidas de gelatina, y también cápsulas blandas, selladas, constituidas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas rellenas en seco pueden contener el ingrediente activo en forma de un granulado, por ejemplo en mezcla con cargas, tal como lactosa, ligantes, tal como almidones, y/o deslizantes, tal como talco o estearato de magnesio y, cuando resulta apropiado, estabilizantes. En las cápsulas blandas, el ingrediente activo está preferentemente disuelto o suspendido en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicol líquidos, siendo posible también la adición de estabilizantes.

Las formulaciones parenterales son especialmente fluidos inyectables que resultan eficaces de varias maneras, tales como intramuscularmente, intraperitonealmente, intranasalmente, intradérmicamente, subcutáneamente o con preferencia intravenosamente. Dichos fluidos son preferentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas que se pueden preparar antes del uso, por ejemplo a partir de preparados liofilizados que contienen el ingrediente activo sólo o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, o bien a partir de concentrados en solución. Los preparados farmacéuticos pueden ser esterilizados y/o pueden contener adyuvantes, por ejemplo conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz del ingrediente activo junto con vehículo. Los vehículos convenientes incluyen disolventes absorbibles, farmacológicamente aceptables, para facilitar el paso de a través de la piel del hospedante. De forma característica, los dispositivos transdérmicos se encuentran en forma de una venda que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente junto con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para suministrar el ingrediente activo a la piel del hospedante a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo en la piel.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención anteriormente descrita.

En los siguientes ejemplos el término "ingrediente activo" ha de entenderse como siendo un ácido zoledrónico, o una sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier derivado hidratado del mismo mencionados anteriormente como de utilidad según la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 2

Sistema transdérmico adhesivo monolítico que contiene como ingrediente activo, por ejemplo, ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)-etano-1,1-difosfónico:

Composición

poliisobutileno (PIB) 300 (Oppanol B1, BASF)	5,0 g
PIB 35000(Oppanol B1, BASF)	3,0 g
PIB 1200000 (Oppanol B1, BASF)	9,0 g
resina hidrocarbonada hidrogenada (Escorez 5320, Exxon)	43,0 g
1-dodecilazacicloheptan-2-ona (Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	20,0 g
ingrediente activo	20,0 g
Total	<u>100,0g</u>

Preparación

Los componentes anteriores se disuelven de forma conjunta en 150 g de una fracción de petróleo de punto de ebullición especial 100-125 mediante laminación en un lecho de engranajes-rodillos. La solución se aplica a una película de poliéster (Hostaphan, Kalle) por medio de un dispositivo extendedor empleando una rasqueta de 300 mm, para proporcionar un revestimiento de alrededor de 75 g/m². Después de secar (15 minutos a 60°C), se aplica, como la película de desprendimiento, una película de poliéster tratada con silicona (espesor 75 mm, Laufenberg). Los sistemas acabados son troquelados en tamaños de la forma deseada de 5 a 30 cm² empleando una herramienta troqueladora. Los sistemas completos se sellan individualmente en saquitos de papel de aluminio.

ES 2 247 123 T3

Ejemplo 3

Vial conteniendo 1,0 mg de ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico liofilizado, seco (mezcla de sales sódicas del mismo). Después de la dilución con 1 ml de agua, se obtiene una solución (concentración: 1 mg/ml) para infusión i.v.

Composición

ingrediente activo (ácido difosfónico libre)	1,0 mg
manitol	46,0 mg
citrato trisódico x 2 H ₂ O	3,0 mg
agua	1 ml
agua para inyección	1 ml

En 1 ml de agua, se valora el ingrediente activo con citrato trisódico x 2 H₂O a pH 6,0. Se añade luego el manitol y la solución se liofiliza y el liofilizado se introduce en un vial.

Ejemplo 4

Ampolla conteniendo, como ingrediente activo, por ejemplo, pamidronato disódico pentahidratado disuelto en agua. La solución (concentración: 3 mg/ml) es para infusión i.v. después de la dilución.

Composición

ingrediente activo (≈ 5,0 mg de ingrediente activo anhidro)	17,73 mg
manitol	250 mg
agua para inyección	5 ml

Ejemplo 5

Tratamiento de Pacientes

“Una prueba de evaluación, seguridad y eficacia de la dosis, en grupo paralelo, controlada por placebo, de doble ciego, aleatorizada, multinacional con inyecciones intravenosas de bolo de zoledronato en el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica”.

Se trata ésta de una prueba de 12 meses para el hallazgo de la dosis y régimen de dosificación de ácido zoledrónico iv en pacientes con osteoporosis post-menopáusica. Se distribuyeron de forma aleatoria 351 pacientes en seis brazos de estudio. Quedaron excluidos los pacientes que habían tomado recientemente fármacos activos para los huesos, por ejemplo, bisfosfonatos, estrógeno, calcitonina, raloxifeno, o que tenían una historia de enfermedades óseas metabólicas. Todos los pacientes fueron evaluados en la línea de referencia y en visitas trimestrales. Se administró ácido zoledrónico o placebo como una inyección de bolo iv en una vena periférica durante 5 minutos en cada visita.

Se determinó la eficacia midiendo el porcentaje de cambio respecto de la línea de referencia en la densidad mineral ósea (BMD) medida por absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) en comparación con placebo, a los 6, 9 y 12 meses.

Como una medida de seguridad especial, se obtuvieron biopsias del hueso trans-iliaco en un subconjunto de pacientes de todos los brazos del estudio a los 12 meses, y se evaluaron los rayos X de la espina torácica y lumbar de todos los participantes en el estudio en la línea de referencia y a los 12 meses, respecto a la aparición de fracturas vertebrales incidentes.

Además, se obtuvo cada 3 meses, y se midió en un laboratorio central, el grado y duración de supresión de marcadores bioquímicos de la erosión ósea: hormona paratiroidal (PTH), fosfatasa alcalina específica a los huesos (BSAP), C-telopéptido en suero (CTX), osteocalcina en suero, relación N-telopéptido (NTX)/creatinina en orina, relación de deoxipiridinolina (d-pyd)/creatinina, relación piridinolina (pyd)/creatinina en orina.

Brazos de Estudio

- Placebo
- 0,25 mg ácido zoledrónico cada 3 meses
- 0,5 mg ácido zoledrónico cada 3 meses
- 1,0 mg ácido zoledrónico cada 3 meses

ES 2 247 123 T3

- 2,0 mg ácido zoledrónico cada 6 meses
- 4,0 mg ácido zoledrónico cada 12 meses.

5 Los resultados a los 12 meses indicaron que todos los brazos de tratamiento demostraron un porcentaje de cambio respecto de la línea de referencia en BMD significativamente más grande ($p < 0,001$) que el de placebo y no eran diferentes entre sí.

10 Resúmen de múltiples comparaciones por etapas de las dosis activas de zoledronato *versus placebo* respecto al porcentaje de cambio en relación con la línea de referencia de la densidad mineral ósea de la espina lumbar; posterior anterior (L1-L4) a los 12 meses Análisis confirmatorio Población ITT

15 Etapa Número	Contraste más significativo	Diferencia	Error estándar de la diferencia	Límite de confianza inferior al 97,5%	Valor p
20 1	zelodronato 4 x 0,25 mg -placebo	5,1	0,55	3,7	< 0,001
2	zelodronato 4 x 0,5 mg -placebo	4,9	0,56	3,5	< 0,001
3	zelodronato 1 x 4,0 mg -placebo	4,6	0,53	3,3	< 0,001
4	zelodronato 4 x 1,0 mg -placebo	4,5	0,55	3,2	< 0,001
5	zelodronato 2 x 2,0 mg -placebo	4,2	0,57	3,1	< 0,001

25 Nota: La comparación múltiple por etapas de las dosis activas de zoledronato *versus placebo* en un nivel alfa múltiple unilateral de ajuste del 2,5% para comparaciones múltiples fue de acuerdo con Marcus, Peritz y Gabriel (1976).

30 La densidad mineral ósea aumentó en comparación con placebo en la espina, cadera, radio distal y “cuerpo total”. La supresión de marcadores bioquímicos de la formación ósea y resorción ósea confirmó y soportó los resultados de BMD, demostrando la supresión de la erosión ósea al nivel pre-menopáusico durante todos los intervalos de dosificación de 6 y 12 meses.

35 Los datos de BMD indican que la administración de la dosis de ácido zoledrónico tan infrecuente como cada 6 o 12 meses puede traducirse con seguridad en un incremento de la masa ósea estadísticamente importante y médicamente relevante. Se cree que estos datos indican además que es probable una conservación continua del nuevo hueso más allá de un año, sin administración de dosis adicionales, o bien que es posible un incremento adicional de la masa ósea. Igualmente, se cree que el re-tratamiento en ciclos adicionales de administración de dosis cada 6 meses, 12 meses o con menor frecuencia conducirá a un incremento adicional de BMD. Cabe esperar que una reducción del riesgo de fractura osteoporótica acompañe a los incrementos de masa ósea.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados de erosión ósea acentuada de manera anormal, en donde el ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)-etano-1,1-difosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo se administra de forma intermitente y en donde el período entre administraciones es de al menos 6 meses aproximadamente.

10 2. Uso según la reivindicación 1, en donde el período entre administraciones es de al menos una vez al año aproximadamente.

15 3. Uso según la reivindicación 1, para el tratamiento profiláctico de osteoporosis, en donde el período entre administraciones es de aproximadamente una vez al año o menos frecuente.

15 4. Uso según la reivindicación 1, para el tratamiento profiláctico de osteoporosis, en donde el período entre administraciones es de aproximadamente una vez cada 18 meses, aproximadamente una vez cada 2 años o menos frecuente.

20 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo se administra por vía parenteral.

25 6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo se administra por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular o transdérmica.

30 7. Uso de ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados de erosión ósea acentuada de manera anormal, en donde dicho medicamento está adaptado para administración parenteral en una forma de dosificación unitaria que comprende de 1 hasta 10 mg aproximadamente de ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo, y en donde el período entre administraciones de bisfosfonato es de al menos 6 meses aproximadamente.

35 8. Uso según la reivindicación 7, en donde la forma de dosificación unitaria comprende de 1 hasta 5 mg aproximadamente y el período entre administraciones es de una vez cada 6 meses aproximadamente.

40 9. Uso según la reivindicación 7, en donde la forma de dosificación unitaria comprende de 2 hasta 10 mg aproximadamente y el período entre administraciones es de una vez al año aproximadamente.

40

45

50

55

60

65