



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 333**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/663 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06018423 .1**

96 Fecha de presentación : **04.09.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1894557**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54

Título: **Composición líquida para la prevención y/o el tratamiento de diferentes enfermedades metabólicas óseas, usos de la misma, y procedimiento para la preparación de la misma.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2011

73

Titular/es: **GADOR S.A.**
Darwin 429
1414 Buenos Aires, AR

72

Inventor/es: **Díaz, Liliana Elizabeth**

74

Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 361 333 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

Composición líquida para la prevención y/o el tratamiento de diferentes enfermedades metabólicas óseas, usos de la misma, y procedimiento para la preparación de la misma

5

Esta invención se refiere a una composición líquida para la prevención y/o el tratamiento de diferentes enfermedades metabólicas óseas, tales como osteopatías metabólicas, a usos de la misma y a un procedimiento de preparación para la misma.

Los bisfosfonatos son compuestos químicos bien conocidos que se usan en medicina para prevenir y tratar diferentes enfermedades metabólicas óseas, por ejemplo osteopatías metabólicas tales como osteoporosis y metástasis cancerosa, así como aquellas osteopatías asociadas con artritis reumatoide.

Los bisfosfonatos pueden existir en forma de ácidos, sales, hidratos y aminoderivados. Dentro el grupo de los bisfosfonatos, puede mencionarse alendronato monosódico, amidronato disódico, olpadronato monosódico, neridronato, etidronato, clodronato, ibandronato, incadronato, risedronato, zoledronato, tiludronato, aminoderivados tales como aminoalendronato, aminodimetilalendronato, aminopamidronato, aminoolpadronato, aminoetidronato, y similares. Con respecto a las diferentes indicaciones médicas de los bisfosfonatos, se puede destacar su uso en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis establecida (véase Papapoulos, S. E., *et al.* The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis; Bone 1992, 13: A41 - A49).

Los usos médicos implican la administración continua o por pulsos de los bisfosfonatos, particularmente del alendronato durante periodos largos de 5 años o más. Por tanto, se prefiere el uso de preparaciones que son apropiadas para su administración oral. El uso continuo o por pulsos se entiende como un reforzamiento de la inhibición del metabolismo óseo de una manera uniforme y constante, tal como se ha demostrado mediante la curva de niveles estables de los marcadores del metabolismo óseo.

Por otra parte, los bisfosfonatos pueden usarse de una manera discontinua o cíclica, que estimula una mayor depresión del metabolismo óseo, seguida de una tendencia para recuperarse desde el nivel inicial. De este modo, la curva de los marcadores bioquímicos fluctúa, presentando valles y picos delimitados por cada ciclo de administración.

En la manera continua, cada administración de bisfosfonatos puede marcarse como un pulso (véase Roldan, E. J. A., *et al.* Clinical evaluation of bisphosphonates - pharmacokinetics -principles; Medicine (Buenos Aires) 1997, 57 (supl.): 76 - 82.

Mientras que los pulsos administrados una vez al día, una vez un día a la semana, una vez a la semana o dos veces a la semana, estimulan en el hueso una alteración metabólica continua, los administrados de manera mensual, bimensual o trimestral fomentan una alteración metabólica cíclica o discontinua. Aunque no se conoce ninguna definición exacta del límite entre las maneras cíclicas y continuas, el objetivo de la invención es mejorar la administración de los bisfosfonatos por pulsos.

El concepto de la administración de los bisfosfonatos por pulsos también ha sido una práctica clínica común en pacientes con una masa corporal reducida, en niños y en aquéllos que no toleran la administración diaria (véase Roldan, E. J. A., y col.: J Pediat. Endocrinol Metab. 1999, 12: 555-559).

No obstante, hasta la fecha, el requisito de altas dosis de bisfosfonatos ha dificultado la administración oral satisfactoria, particularmente debido a posibles problemas de tolerancia digestiva. Por otra parte, la mayoría de los bisfosfonatos tienen una solubilidad muy baja, del 3% p/v o inferior. Esto favorece una absorción muy escasa del compuesto, lo que en el mejor de los casos significa una biodisponibilidad del 1%. Por consiguiente, el 99% del principio activo restante puede formar fácilmente grumos y precipitar en la luz digestiva, lo que puede provocar irritabilidad digestiva. Los síntomas que resultan de esta irritabilidad pueden variar desde problemas inespecíficos hasta dolor, vómitos y también esofagitis y gastritis.

Las lesiones del sistema digestivo pueden estar relacionadas con el propio potencial del bisfosfonato de producir irritación de la mucosa digestiva, con el proceso de solubilidad o la disolución de las formas farmacéuticas y con la cantidad de moléculas administradas cada vez (véase Spivacow, R. S., *et al.* Tolerability of oral bisphosphonates in patients with osteoporosis and other osteopathies; Medicine (Buenos Aires) 1997, 57 (supl.): 114 - 118).

Se realizaron intentos para mejorar la tolerancia prescribiendo bajas dosis de bisfosfonatos en condiciones muy estrictas, administrándolas al menos de 30 - 60 minutos antes del desayuno, con mucha agua. Además, el paciente debe mantener un ayuno estricto y permanecer de pie o sentado durante todo el tiempo antes del desayuno. Estas indicaciones estrictas son con certeza incómodas y junto con los efectos secundarios, pueden conducir a la falta de cooperación con las prescripciones. El paciente encuentra sólo poca motivación para continuar con un plan de administración incómodo que altera su ritmo de vida habitual y que en la mayoría de los casos va dirigido a la prevención de un factor incierto, tal como es la probabilidad de fracturas debido a osteoporosis a una edad avanzada. Poco después de iniciar el tratamiento, el paciente deja frecuentemente de respetar las indicaciones y fracasa, apareciendo así efectos secundarios asociados al escaso cumplimiento de la prescripción.

Alendronato es la sal monosódica del ácido 4-amino-1-hidroxibutiliden-1,1-bisfosfónico trihidratada y es un agente usado para combatir la reabsorción ósea en enfermedades óseas tales como la osteoporosis. Este compuesto puede prepararse según lo descrito en la solicitud de patente AR000052A1 (Gador S.A.). El alendronato es un derivado de los bisfosfonatos conocidos desde los años 1970; por ejemplo se presenta otro método para su síntesis en el documento US 4621077, en el que se describen además formulaciones generales de cápsulas, gránulos efervescentes y disoluciones inyectables. En el documento EP 402152, se describe específicamente la sal monosódica del ácido alendrónico trihidratada.

El documento EP 336851 describe comprimidos de diferentes clases de bisfosfonatos, con laurilsulfato de sodio como excipiente, bien conocidos por los técnicos expertos. La biodisponibilidad de las formas de administración oral sólida presenta una desventaja para algunos pacientes que tienen problemas para tragar estas formas farmacéuticas. Además, estos pacientes comprenden un porcentaje significativo de la población de pacientes que toman alendronato, teniendo en cuenta que este fármaco está destinado a una población de mujeres de edad avanzada.

El documento US 5462932 describe formulaciones líquidas orales específicas que contienen alendronato para facilitar la deglución a personas que tienen dificultades para tragar. Las formulaciones definidas en el presente documento se basan en la presencia de un agente complejante como es EDTA y/o la presencia de ácido cítrico como amortiguador o tampón. Los agentes estabilizantes especiales se consideran esenciales para las formulaciones de los bisfosfonatos.

El documento WO 02058708 (Gador S.A.) describe composiciones líquidas que comprenden al menos un bisfosfonato, agentes que producen viscosidad, al menos un agente aromatizante y agua purificada.

Es uno de los objetivos de esta invención superar las desventajas de la técnica antigua, particularmente proporcionando una composición líquida estabilizada para prevenir, tratar y/o diagnosticar enfermedades metabólicas óseas, permitiendo así una administración más cómoda del bisfosfonato, con el fin de hacer posible el cumplimiento estricto de las prescripciones y encontrar la manera de obtener efectos clínicos a largo plazo. Por otra parte, otro objetivo de esta invención es reducir el riesgo de toxicidad representada por los grumos provocados por la degradación de las formas orales.

Por otra parte, otro objetivo de esta invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de una composición líquida apropiada para la invención y permitir el uso de una composición de este tipo para la prevención, el tratamiento y/o el diagnóstico de enfermedades metabólicas óseas.

Es un objetivo de la presente invención superar las desventajas de la técnica anterior, especialmente proporcionar una composición para la prevención, el tratamiento y/o el diagnóstico de enfermedades metabólicas de huesos que permitiría una administración más cómoda de bisfosfonatos, con el fin de hacer posible un cumplimiento estricto de las prescripciones y efectos clínicos a largo plazo.

Este objetivo se logra mediante una composición líquida según la reivindicación 1. El uso de la misma se proporciona en la reivindicación 23 y el procedimiento de su preparación en la reivindicación 28. Las realizaciones preferidas se dan a conocer en las reivindicaciones dependientes.

Se encontró que dentro del grupo de los bisfosfonatos descrito en el presente documento, las composiciones líquidas que comprenden alendronato dentro del grupo de los bisfosfonatos, algunos agentes que producen viscosidad y un agente aromatizante y un agente colorante que pueden proporcionar un aspecto de tipo fruta a dicha composición, con un agente aromatizante particularmente de naranja, tienen un comportamiento diferente a los otros. Es importante en las formas líquidas, que la composición presente una viscosidad de este tipo que pueda proporcionar una forma de suministro con reproducibilidad en un envase de fácil uso para los pacientes.

La viscosidad y la adherencia de las formulaciones de esta invención son de manera que dichas composiciones presentan una gran estabilidad y resistencia al lavado. Las formulaciones de esta invención son transparentes, estables, de buen sabor y sencillas así como económicas de preparar.

Además se ha encontrado que la presencia del agente que eleva la viscosidad en esas composiciones líquidas de esta invención permite obtener composiciones más estables y resalta el efecto del agente aromatizante logrando un aspecto de tipo fruta para el producto. Esto permite que los pacientes acepten ingerir tal medicamento, evitando los problemas que se han explicado anteriormente.

Además, el agente que eleva la viscosidad contribuye a proporcionar una consistencia que permite que el paciente perciba una formulación final con más "cuerpo" en comparación con una disolución simplemente acuosa. En términos técnicos, esto significaría un aumento de la viscosidad de dicha formulación líquida. Esto se asemeja en parte en el aspecto del producto al de un zumo natural, que al tener pulpa, es más "denso". Además de la consistencia, contribuye a la turbidez, y se puede decir que contribuye a estabilizar el sistema puesto que, incluso si la esencia contienen elementos insolubles en agua, los mismos no precipitan (ni se separan del sistema, por ejemplo mediante flotación) al menos de una manera detectable.

Otra ventaja de la presencia de los agentes que elevan la viscosidad de la composición es proporcionar una mayor estabilidad frente al pH y a la temperatura, debido a lo último la viscosidad no se altera (por tanto, el aspecto del producto) a pesar de los cambios.

Es sorprendente que se ha desarrollado una composición estabilizada química y físicamente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades metabólicas óseas que tiene un aspecto, sabor y

consistencia de un zumo de fruta natural de un modo de fabricación sencillo y económico. La composición no necesita un control del pH, como un factor crítico determinante. Los excipientes incluidos en la composición no provocan interacciones adversas y se mantienen solubilizados; en otras palabras, reducen a un mínimo el riesgo de formación de grumos o partículas irritantes y con el contacto consecutivo con la mucosa sensible de pacientes que, de paso se indica, no puede permanecer derecha. Debido a su aspecto "nutricional", la composición es apropiada y suficientemente agradable para que se administre como un zumo antes del desayuno, mejorando así el cumplimiento del tratamiento y ayudando a recordar que la administración debe producirse antes del desayuno u alguna otra comida, con lo que disminuyen los efectos colaterales y por consiguiente aumenta la posibilidad de obtener beneficios terapéuticos a largo plazo. Estos dos últimos conceptos se basan en el hecho de que en esta invención todo el alendronato incluido se disuelve en la composición.

Según esta invención, la composición es potencialmente útil en niños. De otro modo, ha de mencionarse que la composición de esta invención no requiere agentes estabilizantes, tales como EDTA o ácido cítrico. La composición de esta invención es estable en recipientes de vidrio o poliméricos. El sabor de tipo fruta de la composición de esta invención puede obtenerse mediante un agente aromatizante, tal como naranja Meroar 74203, limón HS 24537, frambuesa 23306, pomelo AR-1536 o similar, y una selección de agentes que aumentan la viscosidad alginato, propilglicolalginato, goma arábica (acacia), goma xantana, goma guar, semilla de algarrobo, goma carragenina, goma karaya, goma tragacanto, quitosano y carbómero o mezclas de los mismos. Estos excipientes sintéticos no se han usado ni sugerido antes en relación con una composición con un principio activo tal como el alendronato o sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas estabilizadas líquidas para la prevención y/o el tratamiento de diferentes enfermedades metabólicas óseas tales como osteopatías metabólicas.

En esta invención, los agentes de viscosidad son polímeros aniónicos no tóxicos, compatibles con los componentes farmacéuticos restantes de la composición, y tienen muy buenas características de estabilidad y viscosidad en a lo largo de un largo intervalo de pH y temperatura. Proporcionan a la composición final una consistencia apropiada. Para lograr este efecto técnico, se usan en concentraciones del 0,02 al 0,12% p/v, prefiriéndose aquéllas que tienen un valor del 0,06% p/v. Se han determinado las cantidades de los agentes que aumentan la viscosidad de esta invención por medio de pruebas empíricas que dependen de las características deseadas de la composición resultante. Específicamente debe usarse una cantidad suficiente para lograr el efecto de dispersión, suspensión, solubilidad y estabilidad de las composiciones de esta invención. Ejemplos específicos de las cantidades de este agente en esta invención pueden lograr muy buenos resultados como los descritos en los ejemplos de 1 a 6.

TABLA 1: Resumen de las características poliméricas de los agentes que producen viscosidad de esta invención

Polímero soluble en agua	Estructura	Carga iónica	Factor de PH	Factor de temperatura	Reología	Viscosidad relativa	Características y diferencias principales
Alginato, NF	Polisacárido	Aniónica	Estable a pH 3-10	Estable a bajas temperaturas	Pseudo-plástica	De media a alta	Los iones polivalentes pueden afectarlo formando geles (uniones cruzadas)
Propilglicol-alginato, FCC	Polisacárido	Aniónica	Estable a pH 3-6, 7	Estable a bajas temperaturas	Pseudo-plástica	De media a alta	
Goma arábica (Acacia, NF)	Polisacárido	Aniónica	La viscosidad se ve afectada por el cambio de pH	Pérdida reversible de viscosidad a altas temperaturas	Newtoniana a < 40% y pseudoplástica a > 40% de concentración.	Muy baja	Baja viscosidad; capacidad para producir a alta concentración; excelente compatibilidad con azúcares.
Carragenanos, FCC	Polisacárido	Aniónica	Estable a pH 3-10	Pérdida reversible de la viscosidad a altas temperaturas	Tixotrópica	Moderada	Puede combinarse con caseína de leche, alta posibilidad de formación de geles

Goma guar, NF	Polisacárido	Aniónica	Estable a pH 4-10	Degradación de la viscosidad a alta temperatura a lo largo del tiempo	Pseudo-plástica	Alta	Alta viscosidad para gomas naturales
Goma karaya, FCC	Polisacárido	Aniónica	Inestable a pH < a 7	Muy baja, la viscosidad resulta irreversible a altas temperaturas	Tixotrópica	Alta	Insoluble, pero se hincha en agua, degradación a pH bajos, vida limitada
Goma de semilla de algarrobo	Polisacárido	No iónico		Degradación de la viscosidad a alta temperatura a lo largo del tiempo	Pseudo-plástica	Alta	Sujeta a la despolimerización, la viscosidad se ve afectada por la temperatura
Goma tragacanto	Polisacárido	Aniónica	Estable a pH 1,9-8,5. Excelente estabilidad a pH bajo	Buena estabilidad, pérdida de la relacionada con alta temperatura	Pseudo-plástica	Alta	Buena resistencia enzimática, no se afecta la viscosidad debido a los cambios de pH; alta eficiencia de la viscosidad a bajas concentraciones.
Goma xantana, NF	Polisacárido	Aniónica	Buena estabilidad a pH 1-12	Buena estabilidad, la viscosidad no se ve afectada por cambios de la temperatura	Pseudo-plástica	Alta	Buena resistencia enzimática, no se afecta la viscosidad debido a los cambios de pH; alta eficiencia de la viscosidad a bajas concentraciones.
Quitosano	Quinina acetilada	Aniónica	Soluble sólo a pH < 6,0	Buena	No notificada	De moderada a baja	Catiónico; baja tolerancia a los aniones, estable a pH bajo
Carbómero, USP	Poliacrilato reticulado	Aniónica	Soluble a pH > 4,0	Buena estabilidad	Pseudo-plástica	Muy alta	Formador de películas muy eficiente; baja tolerancia a las sales reducen rápidamente la viscosidad; buen agente de suspensión; solubilidad orgánica; excelente reología para medicamentos tópicos.

Preferiblemente, el agente de viscosidad se selecciona entre goma xantana, goma guar, goma carragenina o mezclas de los mismos, y preferiblemente goma xantana. También debe destacarse que esas composiciones son adecuadas cuando la cantidad del agente de viscosidad se encuentra entre el 0,02 y el 0,12% p/v, especialmente cuando está disponible en una cantidad desde el 0,06 hasta el 0,12% p/v, y preferiblemente el 0,06% p/v. La goma xantana es un polisacárido con un alto peso molecular producido mediante la fermentación de hidratos de carbono de cultivos puros de microorganismos tal como *Xanthomonas camoestrís*. Esta goma está disponible mediante una variedad de formas comerciales, incluyendo Rhodigel (vendido por Rhone Poulenc Industries) y Ketrol (vendido por Kelco division de Merck & Co., Inc.). El alendronato monosódico trihidrato, está presente en una cantidad del 0,05% al 0,3% p/v, y especialmente en una cantidad del 0,09135% p/v, una cantidad del 0,268% p/v y también una cantidad del 0,1218% p/v.

Dentro de esta invención deben destacarse aquellas composiciones farmacéuticas líquidas estabilizadas que comprenden un agente aromatizante que puede proporcionar un sabor de tipo fruta a la composición de aroma de naranja y que consiste en una esencia artificial líquida, tal como por ejemplo esencia de cáscara de naranja Meroar 74203. Agentes aromatizantes típicos que se usan comúnmente en productos farmacéuticos edulcorados, alimentos, golosinas, bebidas también son útiles en la presente invención; estos materiales pueden conferir aromas tales como limón, frambuesa, pomelo y muchos otros están dentro del alcance de la presente invención. El agente aromatizante preferido son limón HS 24537, frambuesa 23306, pomelo AR-1536 o similar. Se prefieren aquellas formulaciones en las que la cantidad de agente aromatizante está comprendida entre el 0,10% y el 0,50% p/v, preferiblemente más del 0,30% p/v, y especialmente una cantidad del 0,35% p/v. Esta formulación además puede contener un colorante amarillo tal como amarillo FD&C n.º 6 cuyas sinonimias son E110 o amarillo oca. De ese modo, se refuerza el aspecto final de la composición con el fin de hacerla parecer como el de un zumo de fruta natural y para este fin se prefiere usar cantidades menores de hasta el 0,03% p/v, preferiblemente el 0,021% p/v de dicho colorante amarillo, y muy especialmente una cantidad del 0,006% p/v. El agente colorante preferido es amarillo oca de FCF, cuya fórmula molecular es $C_{16}H_{10}N_2NA_2O_7S_2$. Su peso molecular es de 452,37 g y su número CAS es [2783-94-0]. También se conoce como E110, amarillo FD&C n.º 6, ácido 6-hidroxi-5-[[4-sulfofenil]azo]-2-naftalenosulfónico como la sal disódica, sal disódica del ácido p-sulfofenilazo-2-naftol-6-sulfónico, amarillo naranja S. Sus características físicas son: absorción máxima: 482 nm, número de índice de color: CI 15985, pureza (EC): materia insoluble en agua: ≤0,2%, pureza (US): cloruro y sulfato de sodio ≤5,0%, extractos de éter ≤0,2%, mezcla de óxidos ≤1,0%, colorantes secundarios ≤5,0%, color total: ≥85,0%, material volátil: ≤10,0% a 135°C, materia insoluble en agua: ≤0,5%.

Tabla 2: Solubilidad del agente colorante

Disolvente	Solubilidad a 25°C
Acetona	1:38,5
Etanol (75%)	1:333
Glicerina	1:5
Propilenglicol	1:45,5
Propilenglicol (50%)	1:5
Agua	1:5,3 a 2°C 1:5,3 a 25°C 1:5 a 60°C

Incompatibilidades: baja compatibilidad con ácido cítrico, disoluciones de sacarosa y disoluciones de bicarbonato de sodio saturadas. Incompatibilidad con ácido ascórbico, gelatina y glucosa.

Los agentes colorantes preferidos son amarillo D&C n.º 10 (amarillo de quinoleína), FD&C n.º 40 (rojo allura), y FD&C n.º 3 (eritrosina).

La composición de esta invención puede contener uno o más agentes edulcorantes, uno o más agentes conservantes, y uno o más codisolventes de esencias, entre otros. Otro aspecto de la invención se refiere a una composición para su administración oral en forma líquida que comprende el alendronato, el agente que aumenta la viscosidad, el agente aromatizante y el agua purificada, junto con uno o más conservantes, con uno o más edulcorantes, con uno o más codisolventes. Cuando la formulación de esta invención contienen tal codisolvente, una determinada clase de agentes conservantes puede disolverse en este codisolvente, y esto evita calentar el agua por encima de 85°C (algunos agentes conservantes de la familia de los parabenos tales como el metilparabeno y el propilparabeno deben disolverse en agua a altas temperaturas lo que es una dificultad de la técnica). La inclusión de tal codisolvente tiene la ventaja de evitar esta dificultad.

Los "agentes edulcorantes" pueden ser ciclamato o sus sales farmacéuticamente aceptables, sacarina o sus sales farmacéuticamente aceptables, sucralosa, aspartamo, dextrosa, maltosa, fructosa, galactosa, entre otros. Se prefieren los siguientes, por ejemplo: ciclamato sódico y particularmente cuando se

encuentra en una cantidad del 0,10 al 0,20% p/v, preferiblemente el 0,14% p/v, sacarina sódica y se señala cuando se encuentra en una cantidad del 0,075 al 0,60% p/v, preferiblemente el 0,14% p/v, y sucralosa y especialmente cuando se encuentra en una cantidad del 0,010 al 0,030% p/v, preferiblemente el 0,02% p/v. El ciclamato sódico es un agente edulcorante 30 veces superior a la sacarosa, usándose comúnmente en las formulaciones farmacéuticas sin incompatibilidades conocidas. La sacarina sódica es un agente edulcorante intenso y esta sal se considera más soluble en agua que la sacarina, que es la más usada en formulaciones farmacéuticas. El poder edulcorante es 300 veces superior a la sacarosa. El intervalo de concentración habitualmente aceptable en disoluciones orales como la de esta invención es del 0,075 - 0,6% p/v. Combinado con ciclamato, no obstante, se requieren valores inferiores para lograr el efecto edulcorante del producto. La concentración preferida es del 0,014% para minimizar la sensación desagradable y la propiedad amarga del mismo.

Los "agentes conservantes" pueden seleccionarse entre etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, metilparabeno sódico, propilparabeno sódico y butilparabeno sódico. Particularmente se señalan las formulaciones cuando uno de los agentes conservantes es el metilparabeno y se encuentra en una cantidad del 0,03 al 0,1% p/v, y cuando otro de los agentes conservantes es el propilparabeno y se encuentra en una cantidad del 0,01 al 0,02% p/v. Los parabenos son conservantes antimicrobianos eficaces a lo largo de un amplio intervalo de pH y tienen una actividad antimicrobiana de amplio espectro. La actividad antimicrobiana aumenta cuando la longitud de la cadena alquílica aumenta, pero no obstante, disminuye la solubilidad acuosa. Las mezclas de parabenos generalmente se usan para lograr una conservación eficaz.

Otros agentes conservantes que pueden usarse incluyen benzoato de sodio y sorbato de potasio. El benzoato de sodio, por ejemplo, se usa en preparaciones orales en concentraciones del 0,02 - 0,5%. Su eficacia se limita a un pH ácido (2 - 5), ya que sus propiedades antimicrobianas se asocian a la forma no disociada (ácido benzoico). Asimismo, el sorbato de potasio se usa en concentraciones del 0,1 - 0,2%, y para ejercer su acción (como ácido ascórbico) el pH debe ser inferior a 6. Ambas sales se usan más ampliamente que los ácidos correspondientes debido a su mayor solubilidad acuosa. Por consiguiente, para el uso de agentes conservantes de este tipo, la formulación puede requerir la adición de un agente que regula el pH como por ejemplo el ácido cítrico, en cantidades apropiadas para lograr un pH de aproximadamente 4 - 5. Este ácido puede contribuir adicionalmente de manera favorable a lograr un sabor a fruta cítrica más natural.

El "codisolvente" de los agentes conservantes puede ser etanol o propilenglicol, preferiblemente propilenglicol. Esta formulación que comprende dicho codisolvente en una cantidad del 1% es de particular interés.

Otro aspecto de esta invención comprende la composición farmacéutica caracterizada porque es una suspensión líquida, conteniendo particularmente esta suspensión líquida el principio activo disuelto por uno o más excipientes que se encuentran dispersos y que confieren un aspecto opalescente al producto, y que está libre de partículas gruesas de suspensión.

Los "agentes edulcorantes" pueden ser ciclamato o sus sales farmacéuticamente aceptables, sacarina o sus sales farmacéuticamente aceptables, sucralosa, aspartamo, dextrosa, maltosa, fructosa, galactosa, entre otros. Se prefieren aquéllos como por ejemplo: ciclamato sódico y especialmente cuando se encuentra en una cantidad del 0,10 al 0,20% p/v, preferiblemente el 0,14% p/v, sacarina sódica y se señala cuando se encuentra en una cantidad del 0,075 al 0,60% p/v, preferiblemente el 0,014% p/v, y sucralosa y especialmente cuando se encuentra en una cantidad del 0,010 al 0,020% p/v, preferiblemente el 0,02% p/v. El ciclamato sódico es un agente edulcorante 30 veces superior a la sacarosa, usándose comúnmente en las formulaciones farmacéuticas sin incompatibilidades conocidas. La sacarina sódica es un agente edulcorante intenso, y esta sal se considera más soluble en agua que la sacarina, que es la más usada en formulaciones farmacéuticas. El poder edulcorante es 300 veces superior a la sacarosa. El intervalo de concentración habitualmente aceptable en disoluciones orales tales como la de esta invención es del 0,075 - 0,6% p/v. En combinación con ciclamato, no obstante se requieren valores inferiores para lograr el efecto edulcorante del producto. La concentración preferida es del 0,014% para minimizar la sensación desagradable y la propiedad amarga del mismo. Otro de los agentes usados es la sucralosa, que puede añadirse a los medios para enmascarar un sabor desagradable. Para mejorar la estabilidad y la vida media de las composiciones de esta invención, se sugiere usar agentes edulcorantes de alta pureza. Para aquellos pacientes que no toleran altos niveles de sucralosa, pueden incluirse otros agentes edulcorantes mencionados en esta solicitud, tales como por ejemplo sacarina o aspartamo.

Los "agentes conservantes" pueden seleccionarse entre el etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, metilparabeno sódico, propilparabeno sódico y butilparabeno sódico. Particularmente se destacan las formulaciones cuando uno de los agentes conservantes es metilparabeno y se encuentra en una cantidad del 0,03 al 0,1% p/v, y cuando otro de los agentes conservantes es propilparabeno y se encuentra en una cantidad del 0,01 al 0,02% p/v. Los parabenos son conservantes antimicrobianos eficaces a lo largo de un amplio intervalo de pH y tienen una actividad antimicrobiana de amplio espectro. La actividad antimicrobiana aumenta cuando la longitud de la cadena alquílica aumenta, pero no obstante disminuye la solubilidad acuosa. Las mezclas de parabenos se usan generalmente para lograr una conservación eficaz.

El “codisolvente” de los agentes conservantes puede ser etanol, glicerol o propilenglicol, preferiblemente propilenglicol. La formulación que comprende el codisolvente en una cantidad del 1% es de interés particular.

5 Otro aspecto de esta invención comprende la composición farmacéutica estabilizada porque es una suspensión líquida, conteniendo especialmente esta suspensión líquida el agente activo alendronato en uno o más excipientes que se dispersan y confieren al producto un aspecto opalescente, y está libre de partículas gruesas de suspensión.

Otra realización comprende las composiciones farmacéuticas líquidas estabilizadas que pueden contener al menos una forma de vitamina D. La expresión “vitamina D” comprende formas no activadas de vitamina D₂ (ergocalciferol), y vitamina D₃ (colecalfiferol). Por “metabolitos no activados de las vitaminas D₂ y/o D₃” se entiende aquellas formas hidroxiladas de la vitamina D₂ (ergocalciferol), y la vitamina D₃ (colecalfiferol), también los derivados 25-hidroxi-vitamina D₃ y 24,25-dihidroxi-vitamina D₃. Los metabolitos no activados son las formas de almacenamiento primario de la vitamina D₃ en el cuerpo humano. El derivado 25-hidroxi-vitamina D₃ puede hidroxilarse en el cuerpo humano en la forma 1,25-dihidroxi-vitamina D₃. El término “UI” significa unidades internacionales. Un microgramo de vitamina D es equivalente a aproximadamente 40 UI. Así 2800 UI de vitamina D₃ son equivalentes a 70 µg de vitamina D₃. Ahora, si el derivado 25-hidroxi-vitamina D₃ es aproximadamente 1,4 veces más potente que la vitamina D₃, 50 µg de 25-hidroxi-vitamina D₃ pueden ser equivalentes a 70 µg de vitamina D₃ (2800 UI).

Para seres humanos, las composiciones que contienen alendronato, sus sales, derivados y sus hidratos farmacéuticamente aceptables, y un metabolito no activado de vitamina D₂ y/o D₃, contienen entre 100 UI y 60000 UI. Los ejemplos no limitativos de estos metabolitos pueden incluir cantidades de 1400 UI, 2800 UI, 4200 UI, 5600 UI, 7000 UI, 8400 UI, 14000 UI y 28000 UI combinadas con diferentes cantidades de al menos un bisfosfonato. Estas combinaciones pueden comprender cantidades terapéuticamente eficaces de alendronato, sus sales farmacéuticamente aceptables, derivados y sus hidratos, con cantidades superiores a 20 mg y hasta 200 mg, basándose en el ácido alendrónico farmacéuticamente activo.

Puesto que las diferentes formas de vitamina D son inestables en un medio acuoso, las formulaciones líquidas que contienen ambos agentes activos referidos, comprenden preparaciones extemporáneas. Una de las formas posibles es aquella en la que el alendronato se encuentra en una formulación líquida oral como la descrita anteriormente y la vitamina D (sola o con excipientes farmacéuticamente aceptables que favorecen su dosificación) se encuentra en la tapa, que contiene un dispositivo que cuando se le aplica presión, se abre y la vitamina cae en el líquido, y que entonces debe dispersarse apropiadamente mediante agitación. Se realiza esta operación inmediatamente antes de la ingestión de la composición farmacéutica. Formas preferidas de esta invención contienen vitamina D recubierta que favorece su estabilización fisicoquímica. Otra posibilidad es que la vitamina D esté en un envase separado disuelta en disolventes oleosos. Las disoluciones de alendronato y vitamina D se mezclarían inmediatamente antes de su ingestión. En este caso, la formulación puede requerir la inclusión de emulsionantes y antioxidantes apropiados bien conocidos por el experto en la técnica.

La composición farmacéutica de la invención puede prepararse usando técnicas y procedimientos de fabricación comunes generalmente conocidos en la técnica, aunque se prefieren particularmente aquéllos que comprenden las siguientes etapas:

- a. Cargar el agua purificada en un reactor que tiene una capacidad apropiada. Iniciar la agitación y calentar hasta 85 - 90°C.
- b. Añadir los agentes conservantes y continuar agitando hasta que se ha completado la disolución.
- 45 c. Enfriar el producto obteniendo una temperatura entre 30 - 35°C.
- d. Añadir el principio activo: alendronato y continuar agitando hasta que se ha completado la disolución.
- e. Añadir el agente que aumenta la viscosidad en forma de lluvia con agitación continua. Mantener la agitación hasta que se ha dispersado todo el material.
- 50 f. Incorporar los agentes edulcorantes y agitar hasta que se ha completado la disolución.
- g. En un recipiente separado, disolver el colorante amarillo en una fracción de agua purificada. Añadir al recipiente de la etapa f y añadir hasta lograr la homogeneización de la disolución.
- h. Añadir el aroma de naranja y agitar hasta lograr la homogeneización. Controlar la temperatura del producto obtenido: ésta debe ser inferior a 30° C, si es necesario puede enfriarse.
- 55 i. Añadir agua purificada hasta obtener un volumen teórico del lote y agitar hasta homogeneizar. Medir el pH.
- j. Llenar en recipientes apropiados hasta un volumen teórico de 100 ml.

Además, se usa la composición farmacéutica estabilizada líquida de esta invención para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades metabólicas óseas. También se prefiere el uso de la composición para preparar un medicamento destinado a la administración por pulsos, que está destinado al uso en osteopatías metabólicas, que está destinado al uso para la osteoporosis, que está destinado al uso en niños, al uso como una bebida antes de la ingestión de alimentos.

Por “sales farmacéuticamente aceptables” se entienden aquellas formas que se usan comúnmente en las composiciones farmacéuticas, tales como por ejemplo las sales de metales alcalinos (sodio, potasio), bases orgánicas (tales como N-metilglucamina) y aminoácidos (como lisina).

5 Por “enfermedades metabólicas óseas” se entienden aquellas relacionadas con la reestructuración ósea o trastornos óseos, por ejemplo la enfermedad de Pager, osteoporosis, enfermedades óseas metastásicas, hipercalcemia maligna, osteolisis periprotésica, estados artríticos, y otros tales como minimizar la posible irritación del esófago y efectos adversos gastrointestinales adicionales.

Por “estar libre de partículas de suspensión” se entiende que no es evidente ninguna partícula mediante un examen visual de la formulación.

10

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Procedimiento de preparación de una composición líquida oral estabilizada de alendronato como zumo de fruta medicinal.

15 El procedimiento de preparación de la composición farmacéutica líquida de esta invención puede incluir las siguientes etapas:

- i. Cargar el agua purificada en un reactor que tiene una capacidad apropiada. Iniciar la agitación y calentar hasta 85 - 90°C.
- ii. Añadir al reactor los agentes conservantes con agitación. Continuar agitando hasta que se ha completado la disolución.
- 20 iii. Enfriar el producto hasta una temperatura entre 30 - 35°C. Añadir el principio activo al reactor, con agitación.
- iv. Continuar agitando hasta que se ha completado la disolución. Con agitación continua, añadir al reactor el agente que aumenta la viscosidad en forma de lluvia con agitación continua.
- 25 v. En un recipiente que tiene una capacidad apropiada, preparar una disolución con agua purificada y el colorante amarillo y añadirla al reactor, con agitación. Después, también en un recipiente que tiene una capacidad apropiada, preparar una disolución con agua purificada y un primer agente edulcorante y añadirlo al reactor, con agitación.
- vi. Con agitación continua, añadir al reactor el segundo agente edulcorante. También, con agitación continua, añadir al reactor el agente aromatizante. Finalmente, interrumpir la agitación.
- 30 vii. Añadir hasta un volumen de 100 ml agregando agua purificada. Agitar para homogenizar la suspensión líquida obtenida.

35 **Ejemplo 2:** Una composición líquida estabilizada de 70 mg/100 ml según esta invención puede incluir los siguientes componentes y sus respectivas cantidades:

Alendronato (como alendronato monosódico trihidrato)	0,09135% p/v
Metilparabeno	0,080% p/v
Propilparabeno	0,020% p/v
40 Goma xantana	0,06% p/v
Naranja Meroar 74203	0,35% p/v
Sucralosa	0,020% p/v
Ciclamato sódico	0,14% p/v
Amarillo FD&C n.º6	0,006% p/v
45 Agua purificada	cantidad
suficiente	

50 **Ejemplo 3:** Una composición líquida estabilizada de 70 mg/75 ml según esta invención puede incluir los siguientes componentes y sus respectivas cantidades:

Alendronato (como alendronato monosódico trihidrato)	0,1218% p/v
Benzoato de sodio.....	0,10% p/v
Goma xantana.....	0,06% p/v
Limón HS 24537 (Fritzsche)	0,35% p/v
55 Sacarina sódica.....	0,025% p/v
Ciclamato sódico.....	0,10% p/v
Amarillo D&C n.º10.....	0,005% p/v
Agua purificada	cantidad
suficiente	

60

Ejemplo 4: Una composición líquida estabilizada según esta invención puede incluir los siguientes componentes y sus respectivas cantidades:

	Alendronato (como alendronato monosódico trihidrato)	0,0268% p/v
	Metilparabeno	0,080% p/v
	Propilparabeno	0,020% p/v
5	Goma xantana	0,06% p/v
	Frambuesa 23306 (Fritzsche)	0,35% p/v
	Sucralosa	0,030% p/v
	FD & C n.º40	0,004% p/v
10	Agua purificada	cantidad suficiente.

Ejemplo 5: Una composición líquida estabilizada de 70 mg/100 ml según esta invención puede incluir los siguientes componentes y sus respectivas cantidades:

	Alendronato (como alendronato monosódico trihidrato)	0,09135% p/v
15	Metilparabeno	0,080% p/v
	Propilparabeno	0,020% p/v
	Goma xantana	0,12% p/v
	Pomelo AR-1536 (Robertet)	0,35% p/v
	Sacarina sódica	0,020% p/v
20	Ciclamato sódico	0,14% p/v
	D&C n.º10	0,006% p/v
	Agua purificada	cantidad suficiente

Ejemplo 6: Una composición líquida estabilizada de 70 mg/75 ml según esta invención puede incluir los siguientes componentes y sus respectivas cantidades:

	Alendronato (como alendronato monosódico trihidrato)	0,1218% p/v
	Metilparabeno	0,080% p/v
30	Propilparabeno	0,020% p/v
	Goma xantana	0,12% p/v
	Naranja Meroar 74203	0,35% p/v
	Sacarina sódica	0,020% p/v
	Ciclamato sódico	0,14% p/v
35	Amarillo FD&C n.º6	0,006% p/v
	Agua purificada	cantidad suficiente

Ejemplo 7: Pruebas de estabilidad según el ejemplo 2.

40 Se han llevado a cabo las siguientes pruebas de estabilidad para las composiciones líquidas estabilizadas de 70 mg/100 ml de esta invención cuyas características son: envase: matraz de vidrio incoloro de tipo III, volumen del matraz: 125 ml, dispositivo de seguridad: tapa de polipropileno blanco con revestimiento del envase: espuma de polietileno con doble película.

45 A. Condiciones de almacenamiento en periodo prolongado a 25°C y un 60% de humedad relativa.

Características	Especificaciones	Tiempo (meses) - Resultados				
		0	3	6	9	12
Aspecto de la disolución (color, olor, sabor)	En comparación con el patrón	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Resuspensibilidad	Sin aglomeración ni separación de fases	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	4,0-7,0	5,0	5,5	5,0	5,1	5,3
Impurezas cromatográficas	Fosfato NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	0,1	0,2	0,1
	Desconocido NMT al 0,2%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Impurezas totales NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	0,1	0,2	0,1
Metilparabeno	0,72-0,88 mg/ml	0,79	0,78	0,79	0,79	0,82
Propilparabeno	0,18-0,22 mg/ml	0,20	0,19	0,20	0,19	0,20

Ensayo de alendronato	90,0-110%	102,0	102,2	100,3	99,5	101,0
Prueba de límite microbiano	Recuento de aerobios totales NMT 100 UFC/ml	<100				<100
	Mohos y levaduras NMT 100 UFC/ml	<100				<100
	<i>Enterobacteriaceae</i> NMT 100 UFC/ml	Conforme				Conforme
	Patógeno: ausente en 1 ¹	Conforme				Conforme

B. Condiciones intermedias a 30°C y un 75% de humedad relativa

Características	Especificaciones	Tiempo (meses) - Resultados				
		0	3	6	9	12
Aspecto de la disolución (color, olor, sabor)	En comparación con el patrón	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Resuspensibilidad	Sin aglomeración ni separación de fases	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	4,0-7,0	5,0	5,5	5,4	5,3	5,3
Impurezas cromatográficas	Fosfato NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,1
	Desconocido NMT al 0,2%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Impurezas totales NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,1
Metilparabeno	0,72-0,88 mg/ml	0,79	0,78	0,78	0,80	0,80
Propilparabeno	0,18-0,22 mg/ml	0,20	0,19	0,20	0,19	0,20
Prueba de alendronato	90,0-110%	102,0	99,9	99,7	97,8	99,9
Prueba de límite microbiano	Recuento de aerobios totales NMT 100 UFC/ml	<100				<100
	Mohos y levaduras NMT 100 UFC/ml	<100				<100
	<i>Enterobacteriaceae</i> NMT 100 UFC/ml	Conforme				Conforme
	Patógeno: ausente en 1 ²	Conforme				Conforme

5

C. Condiciones aceleradas a 40°C y un 75% de humedad relativa.

Características	Especificaciones	Tiempo (meses) - Resultados				
		0	3	6	9	12
Aspecto de la disolución (color, olor, sabor)	En comparación con el patrón	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Resuspensibilidad	Sin aglomeración ni separación de fases	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	4,0-7,0	5,0	5,2	5,6	5,6	5,5
Impurezas cromatográficas	Fosfato NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,1
	Desconocido NMT al 0,2%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

¹ Patógenos: *E. coli*, *Salmonella sp.*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*

² Patógenos: *E. coli*, *Salmonella sp.*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*

	Impurezas totales NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,1
Metilparabeno	0,72-0,88 mg/ml	0,79	0,77	0,78	0,77	0,78
Propilparabeno	0,18-0,22 mg/ml	0,20	0,20	0,19	0,19	0,20
Ensayo de alendronato	90,0-110%	102,0	102,4	99,6	99,4	99,2
Prueba de límite microbiano	Recuento de aerobios totales NMT 100 UFC/ml	<100				
	Mohos y levaduras NMT 100 UFC/ml	<100				
	<i>Enterobacteriaceae</i> NMT 100 UFC/ml	Conforme				
	Patógeno: ausente en 1 ³	Conforme				

Procedimiento analítico para impurezas optimizado a los 6 meses

Ejemplo 8: Pruebas de estabilidad según el ejemplo 5

- 5 Se han llevado a cabo las siguientes pruebas de estabilidad para las composiciones líquidas estabilizadas de 70 mg/100 ml de esta invención cuyas características son: envase de botella de PET incoloro (tereftalato de polietileno, tamaño de la botella: 100 ml), dispositivo de seguridad: tapa de polipropileno blanco con revestimiento de espuma de polietileno con doble película.

A. Condiciones de almacenamiento en periodo prolongado a 25°C y un 60% de humedad relativa.

10

Características	Especificaciones	Tiempo (meses) - Resultados				
		0	3	6	9	12
Aspecto de la disolución (color, olor, sabor)	En comparación con el patrón	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Resuspensibilidad	Sin aglomeración ni separación de fases	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	4,0-7,0	5,1	4,7	4,5	4,4	4,5
Impurezas cromatográficas	Fosfato NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	0,05	0,1	0,1
	Desconocido NMT al 0,2%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Impurezas totales NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	0,05	0,05	0,1
Metilparabeno	0,72-0,88 mg/ml	0,78	0,78	0,78	0,81	0,79
Propilparabeno	0,18-0,22 mg/ml	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Ensayo de alendronato	90,0-110%	98,5	98,1	99,1	100,9	101,6
Prueba de límite microbiano	Recuento de aerobios totales no> 100 UFC/ml	<100				<100
	Mohos y levaduras no> 100 UFC/ml	<100				<100
	<i>Enterobacteriaceae</i> no> 100 UFC/ml	Conforme				Conforme
	Patógeno: ausente en 1 ⁴	Conforme				Conforme

B. Condiciones intermedias a 30°C y un 75% de humedad relativa.

³ Patógenos: *E. coli*, *Salmonella sp.*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*

⁴ Patógenos: *E. coli*, *Salmonella sp.*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*

Características	Especificaciones	Tiempo (meses) - Resultados				
		0	3	6	9	12
Aspecto de la disolución (color, olor, sabor)	En comparación con el patrón	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Resuspensibilidad	Sin aglomeración ni separación de fases	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	4,0-7,0	5,1	4,7	4,5	4,7	4,4
Impurezas cromatográficas	Fosfato NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	<0,05	0,2	0,1
	Desconocido NMT al 0,2%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Impurezas totales NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	<0,05	0,2	0,1
Metilparabeno	0,72-0,88 mg/ml	0,78	0,77	0,77	0,78	0,82
Propilparabeno	0,18-0,22 mg/ml	0,19	0,19	0,19	0,19	0,20
Ensayo de alendronato	90,0-110%	98,5	99,1	100,5	100,3	100,3
Prueba de límite microbiano	Recuento de aerobios totales NMT 100 UFC/ml	<100				<100
	Mohos y levaduras NMT 100 UFC/ml	<100				<100
	<i>Enterobacteriaceae</i> NMT 100 UFC/ml	Conforme				Conforme
	Patógeno: ausente en 1 ⁵	Conforme				Conforme

C. Condiciones aceleradas a 40°C y un 75% de humedad relativa.

5

Características	Especificaciones	Tiempo (meses) - Resultados				
		0	3	6	9	12
Aspecto de la disolución (color, olor, sabor)	En comparación con el patrón	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Resuspensibilidad	Sin aglomeración ni separación de fases	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	4,0-7,0	5,1	4,8	4,6	4,5	4,5
Impurezas cromatográficas	Fosfato NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Desconocido NMT al 0,2%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Impurezas totales NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Metilparabeno	0,72-0,88 mg/ml	0,78	0,77	0,76	0,76	0,78
Propilparabeno	0,18-0,22 mg/ml	0,19	0,19	0,18	0,18	0,19
Ensayo de alendronato	90,0-110%	98,5	98,7	98,3	98,2	100,9
Prueba de límite microbiano	Recuento de aerobios totales NMT 100 UFC/ml	<100				
	Mohos y levaduras NMT 100 UFC/ml	<100				

⁵ Patógenos: *E. coli*, *Salmonella sp.*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*

	<i>Enterobacteriaceae</i> NMT 100 UFC/ml	Conforme				
	Patógeno: ausente en 1 ⁶	Conforme				

Ejemplo 9: Pruebas de estabilidad según el ejemplo 3

Se han llevado a cabo las siguientes pruebas de estabilidad para las composiciones líquidas estabilizadas de 70 mg/75 ml de esta invención cuyas características son: envase: matraz de vidrio incoloro de tipo III, volumen del matraz: 125 ml, dispositivo de seguridad: tapa de polipropileno blanco con revestimiento de espuma de polietileno con doble película.

5

A. Condiciones de almacenamiento en periodo prolongado a 25°C y un 60% de humedad relativa.

Características	Especificaciones	Tiempo (meses) - Resultados				
		0	3	6	9	12
Aspecto de la disolución (color, olor, sabor)	En comparación con el patrón	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Resuspensibilidad	Sin aglomeración ni separación de fases	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	4,0-7,0	5,4	5,4	5,4	5,3	5,1
Impurezas cromatográficas	Fosfato NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	0,2	0,2	0,1
	Desconocido NMT al 0,2%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Impurezas totales NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	0,2	0,2	0,1
Metilparabeno	0,72-0,88 mg/ml	0,79	0,79	0,78	0,80	0,79
Propilparabeno	0,18-0,22 mg/ml	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Ensayo de alendronato	90,0-110%	102,0	100,7	98,6	102,0	99,8
Prueba de límite microbiano	Recuento de aerobios totales NMT 100 UFC/ml	<100				<100
	Mohos y levaduras NMT 100 UFC/ml	<100				<100
	<i>Enterobacteriaceae</i> NMT 100 UFC/ml	Conforme				Conforme
	Patógeno: ausente en 1 ⁷	Conforme				Conforme

10

B. Condiciones intermedias a 30°C y un 75% de humedad relativa.

Características	Especificaciones	Tiempo (meses) - Resultados				
		0	3	6	9	12
Aspecto de la disolución (color, olor, sabor)	En comparación con el patrón	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Resuspensibilidad	Sin aglomeración ni separación de fases	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	4,0-7,0	5,4	5,4	5,4	5,1	5,2
Impurezas cromatográficas	Fosfato NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	0,2	0,1	0,1
	Desconocido NMT al 0,2%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Impurezas totales NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	0,2	0,1	0,1
Metilparabeno	0,72-0,88 mg/ml	0,79	0,77	0,79	0,79	0,81

⁶ Patógenos: *E. coli*, *Salmonella sp.*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*

⁷ Patógenos: *E. coli*, *Salmonella sp.*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*

Propilparabeno	0,18-0,22 mg/ml	0,19	0,19	0,20	0,19	0,19
Ensayo de alendronato	90,0-110%	102,0	99,5	99,0	101,4	101,6
Prueba de límite microbiano	Recuento de aerobios totales NMT 100 UFC/ml	<100				<100
	Mohos y levaduras NMT 100 UFC/ml	<100				<100
	<i>Enterobacteriaceae</i> NMT 100 UFC/ml	Conforme				Conforme
	Patógeno: ausente en 1 ⁸	Conforme				Conforme

C. Condiciones aceleradas a 40°C y un 75% de humedad relativa.

Características	Especificaciones	Tiempo (meses) - Resultados				
		0	3	6	9	12
Aspecto de la disolución (color, olor, sabor)	En comparación con el patrón	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Resuspensibilidad	Sin aglomeración ni separación de fases	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	4,0-7,0	5,4	5,3	5,5	5,4	5,4
Impurezas cromatográficas	Fosfato NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,2
	Desconocido NMT al 0,2%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Impurezas totales NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,2
Metilparabeno	0,72-0,88 mg/ml	0,79	0,76	0,77	0,77	0,75
Propilparabeno	0,18-0,22 mg/ml	0,19	0,20	0,18	0,18	0,19
Ensayo de alendronato	90,0-110%	102,0	100,8	101,9	99,3	100,5
Prueba de límite microbiano	Recuento de aerobios totales NMT 100 UFC/ml	<100				
	Mohos y levaduras NMT 100 UFC/ml	<100				
	<i>Enterobacteriaceae</i> NMT 100 UFC/ml	Conforme				
	Patógeno: ausente en 1 ⁹	Conforme				

5

Ejemplo 10: Pruebas de estabilidad según el ejemplo 6

Se han llevado a cabo las siguientes pruebas de estabilidad para las composiciones líquidas estabilizadas de 70 mg/75 ml de esta invención cuyas características son: envase de botella de PET incoloro (tereftalato de polietileno, tamaño de botella: 100 ml), dispositivo de seguridad: polipropileno blanco con revestimiento de espuma de polietileno con doble película.

10

⁸ Patógenos: *E. coli*, *Salmonella sp.*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*

⁹ Patógenos: *E. coli*, *Salmonella sp.*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*

A. Condiciones de almacenamiento en periodo prolongado a 25°C y un 60% de humedad relativa.

Características	Especificaciones	Tiempo (meses) - Resultados				
		0	3	6	9	12
Aspecto de la disolución (color, olor, sabor)	En comparación con el patrón	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Resuspensibilidad	Sin aglomeración ni separación de fases	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	4,0-7,0	5,4	4,6	4,6	4,6	4,5
Impurezas cromatográficas	Fosfato NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	0,2	0,1	0,1
	Desconocido NMT al 0,2%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Impurezas totales NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	0,2	0,1	0,1
Metilparabeno	0,72-0,88 mg/ml	0,80	0,78	0,79	0,80	0,80
Propilparabeno	0,18-0,22 mg/ml	0,19	0,19	0,19	0,19	0,20
Ensayo de alendronato	90,0-110%	102,0	100,5	99,3	98,5	101,1
Prueba de límite microbiano	Recuento de aerobios totales NMT 100 UFC/ml	<100				<100
	Mohos y levaduras NMT 100 UFC/ml	<100				<100
	<i>Enterobacteriaceae</i> NMT 100 UFC/ml	Conforme				Conforme
	Patógeno: ausente en 1 ¹⁰	Conforme				Conforme

5 B. Condiciones intermedias a 30°C y un 75% de humedad relativa.

Características	Especificaciones	Tiempo (meses) - Resultados				
		0	3	6	9	12
Aspecto de la disolución (color, olor, sabor)	En comparación con el patrón	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Resuspensibilidad	Sin aglomeración ni separación de fases	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	4,0-7,0	5,4	4,6	4,5	4,4	4,4
Impurezas cromatográficas	Fosfato NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	0,2	0,1	0,1
	Desconocido NMT al 0,2%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Impurezas totales NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	0,2	0,1	0,1
Metilparabeno	0,72-0,88 mg/ml	0,80	0,78	0,78	0,76	0,80
Propilparabeno	0,18-0,22 mg/ml	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19

¹⁰ Patógenos: *E. coli*, *Salmonella sp.*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*

Ensayo de alendronato	90,0-110%	102,0	101,6	99,3	101,4	100,9
Prueba de límite microbiano	Recuento de aerobios totales NMT 100 UFC/ml	<100				<100
	Mohos y levaduras NMT 100 UFC/ml	<100				<100
	<i>Enterobacteriaceae</i> NMT 100 UFC/ml	Conforme				Conforme
	Patógeno: ausente en 1 ¹¹	Conforme				Conforme

C. Condiciones aceleradas a 40°C y un 75% de humedad relativa.

Características	Especificaciones	Tiempo (meses) - Resultados				
		0	3	6	9	12
Aspecto de la disolución (color, olor, sabor)	En comparación con el patrón	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Resuspensibilidad	Sin aglomeración ni separación de fases	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH	4,0-7,0	5,4	4,7	4,5	4,5	4,5
Impurezas cromatográficas	Fosfato NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,2
	Desconocido NMT al 0,2%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Impurezas totales NMT al 1,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,2
Metilparabeno	0,72-0,88 mg/ml	0,80	0,76	0,77	0,77	0,79
Propilparabeno	0,18-0,22 mg/ml	0,19	0,20	0,19	0,19	0,19
Ensayo de alendronato	90,0-110%	102,0	101,1	100,7	102,1	100,7
Prueba de límite microbiano	Recuento de aerobios totales NMT 100 UFC/ml	<100				
	Mohos y levaduras NMT 100 UFC/ml	<100				
	<i>Enterobacteriaceae</i> NMT 100 UFC/ml	Conforme				
	Patógeno: ausente en 1 ¹²	Conforme				

5

Según los resultados expuestos en los ejemplos 7 a 10 puede observarse que en las diferentes condiciones, no se ha observado ninguna alteración química y/o física de la composición objeto de esta solicitud.

10 Por otra parte, es posible usar otra clase de alimento/bebida libre de alcohol, así como otro líquido aromatizante.

La composición preparada según lo descrito puede incorporarse a un envase de una unidad o de varias unidades o a una presentación comercial destacando que es de uso médico, de modo que se impida usarla incorrectamente.

¹¹ Patógenos: *E. coli*, *Salmonella sp.*, *P. aeruginose*, *S. aureus*

¹² Patógenos: *E. coli*, *Salmonella sp.*, *P. aeruginose*, *S. aureus*

REIVINDICACIONES

1. Composición líquida para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades metabólicas óseas, que comprende:
 5 ácido alendrónico o sus sales farmacéuticas aceptables, o mezclas de los mismos, en la que el ácido alendrónico o su sal farmacéutica aceptable es alendronato monosódico trihidrato, que está presente en una cantidad del 0,05% al 0,3% p/v,
 al menos un agente aromatizante, agua purificada, y
 un agente de viscosidad seleccionado del grupo que consiste en alginato, propilglicolalginato,
 10 goma arábica (acacia), goma xantana, goma guar, semilla de algarrobo, goma carragenina, goma karaya, goma tragacanto, quitosano, carboximetilcelulosa sódica y carbómero o mezclas de los mismos, caracterizada porque el agente de viscosidad está presente en una cantidad del 0,02 al 0,12% p/v.
2. Composición líquida para su uso según la reivindicación 1, en la que el agente de viscosidad está presente en una cantidad del 0,06% p/v.
- 15 3. Composición líquida para su uso según la reivindicación 1, en la que el alendronato monosódico trihidrato está presente en una cantidad del 0,09 al 0,27% p/v.
4. Composición líquida para su uso según la reivindicación 1, en la que el agente aromatizante puede proporcionar a la composición un aroma de tipo fruta.
- 20 5. Composición líquida para su uso según la reivindicación 4, en la que el agente aromatizante es un líquido de naranja, líquido de limón, líquido de frambuesa, líquido de pomelo o líquido de frutos rojos aromatizante.
6. Composición líquida para su uso según la reivindicación 1, que comprende además un agente colorante.
- 25 7. Composición líquida para su uso según la reivindicación 6, en la que el agente colorante es un agente colorante amarillo.
8. Composición líquida para su uso según la reivindicación 7, en la que el agente colorante es amarillo de quinoleína.
9. Composición líquida para su uso según la reivindicación 6, en la que el agente colorante es rojo allura o eritrosina.
- 30 10. Composición líquida para su uso según la reivindicación 1, en la que el agente aromatizante está presente en una cantidad del 0,10% al 0,50% p/v, preferiblemente del 0,30 al 0,50% p/v.
11. Composición líquida para su uso según la reivindicación 6, en la que el agente colorante está presente en una cantidad de inferior al 0,03% p/v, preferiblemente en un intervalo entre el 0,005% y el 0,022% p/v.
- 35 12. Composición líquida para su uso según la reivindicación 1, que comprende además uno o más agentes edulcorantes, uno o más agentes conservantes y/o uno o más codisolventes.
13. Composición líquida para su uso según la reivindicación 12, en la que el agente edulcorante se selecciona del grupo que consiste en ciclamato o sus sales farmacéuticamente aceptables, sacarina o sus sales farmacéuticamente aceptables, sucralosa, aspartamo, dextrosa, maltosa, fructosa, galactosa, o mezclas de los mismos.
- 40 14. Composición líquida para su uso según la reivindicación 13, en la que el agente edulcorante es ciclamato sódico presente en una cantidad del 0,10 al 0,20% p/v, preferiblemente el 0,14% p/v.
15. Composición líquida para su uso según la reivindicación 13, en la que el agente edulcorante es sacarina sódica presente en una cantidad del 0,075 al 0,60% p/v, preferiblemente del 0,10 al 45 0,20% p/v.
16. Composición líquida para su uso según la reivindicación 13, en la que el agente edulcorante es sucralosa presente en una cantidad del 0,010 al 0,020% p/v, preferiblemente del 0,015 al 0,02% p/v.
- 50 17. Composición líquida para su uso según la reivindicación 12, en la que el agente conservante se selecciona del grupo que consiste en etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, metilparabeno sódico, propilparabeno sódico y butilparabeno sódico.
18. Composición líquida para su uso según la reivindicación 17, en la que metilparabeno está presente en una cantidad del 0,03 al 0,1% p/v y/o propilparabeno está presente en una cantidad del 0,01 al 0,2% p/v.
- 55 19. Composición líquida para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición es una suspensión líquida.
20. Composición líquida para su uso según la reivindicación 1, en la que el codisolvente está presente en una cantidad del 1% p/v, y es preferiblemente propilenglicol.
21. Composición líquida para su uso según la reivindicación 1, que tiene un pH entre 4,00 y 7,00.
- 60 22. Composición líquida para su uso según la reivindicación 1, que tiene una densidad de 0,980 a 1,02 g/ml a una temperatura de 20°C.

23. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para preparar un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades metabólicas óseas.
24. Uso según la reivindicación 23 para la administración por pulsos.
- 5 25. Uso según la reivindicación 23 ó 24 para la prevención y/o el tratamiento de osteoporosis u osteopatías metabólicas.
26. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25 en niños.
27. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26 como una bebida antes de la ingestión de alimentos.
- 10 28. Procedimiento para la preparación de la composición líquida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, que comprende las etapas de:
- (i) cargar agua purificada en un reactor, añadir agente conservante, y agitar hasta que se ha completado la disolución, y entonces ajustar opcionalmente la temperatura a entre 30-35°C,
 - 15 (ii) añadir alendronato o su sal farmacéutica aceptable y agitar hasta que se ha completado la disolución,
 - (iii) añadir agente de viscosidad y agitar hasta que se ha dispersado todo el material,
 - (iv) añadir agente edulcorante y agitar hasta que se ha completado la disolución,
 - (v) disolver agente colorante en agua purificada en un recipiente separado y añadir a la mezcla obtenida en la etapa (iv) hasta lograr la homogeneización de la mezcla,
 - 20 (vi) añadir agente aromatizante y agitar hasta que se logra la homogeneización, estando la temperatura tras la adición por debajo de 30°C,
 - (vii) añadir agua purificada hasta que se logra un volumen teórico del lote y agitar hasta la homogeneización, y
 - (viii) llenar en recipientes apropiados hasta un volumen teórico.