

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 924**

51 Int. Cl.:
A61K 31/663 (2006.01)
A61K 9/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03716287 .2**
96 Fecha de presentación: **06.03.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1490024**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2004**

54 Título: **Composiciones efervescentes que comprenden bisfosfonatos y métodos relacionados con las mismas**

30 Prioridad:
06.03.2002 US 92083

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.05.2012

73 Titular/es:
EffRx Pharmaceuticals SA
Avenue du Théâtre 1 c/o KPMG SA
1005 Lausanne , CH

72 Inventor/es:
MCCALLISTER, David y
ROSEN, Christer

74 Agente/Representante:
Zuazo Araluze, Alexander

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).

ES 2 380 924 T3

DESCRIPCIÓN

Composiciones efervescentes que comprenden bisfosfonatos y métodos relacionados con las mismas

Campo técnico de la invención

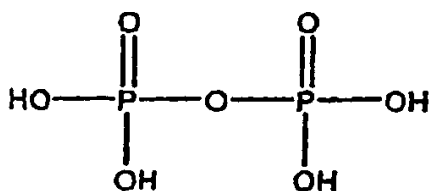
La presente invención se refiere generalmente a composiciones efervescentes. Más particularmente, la invención se refiere a composiciones efervescentes que comprenden un bisfosfonato, y es particularmente útil en el tratamiento de la osteoporosis.

Antecedentes de la invención

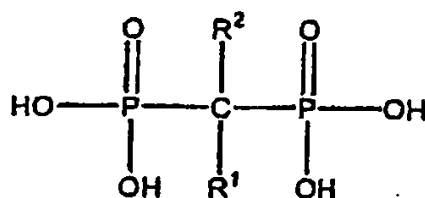
La osteoporosis es una enfermedad que conduce a una función esquelética defectuosa provocada por la baja masa ósea y el deterioro de la calidad del hueso. En este sentido, el hueso caracterizado por una resistencia mecánica debilitada es mucho más susceptible a la fractura, incluso bajo tensiones que de otra manera se tolerarían por el hueso normal. En los Estados Unidos solo, aproximadamente 8 millones de mujeres y 2 millones de hombres padecen osteoporosis. Muchos más corren un riesgo aumentado de osteoporosis porque tienen una baja masa ósea. El riesgo de padecer osteoporosis aumenta con la edad, particularmente en aquéllos de más de 50 años de edad.

La osteoporosis resulta de un trastorno en la remodelación ósea, que es el proceso mediante el cual el tejido óseo se renueva y repara continuamente. En la remodelación ósea, los osteoclastos resorben el hueso viejo o dañado, mientras que los osteoblastos sintetizan una nueva matriz ósea. En pacientes que padecen osteoporosis, la tasa de resorción ósea supera de manera indeseable la tasa de formación de hueso, o bien porque se resorbe demasiado hueso o bien porque se forma demasiado poco hueso.

Los fármacos usados en el tratamiento de la osteoporosis actúan inhibiendo la resorción ósea. Entre tales agentes inhibidores de la resorción están los compuestos de bisfosfonato. Los bisfosfonatos son análogos sintéticos de pirofosfatos, que son reguladores que se producen de manera natural del recambio óseo.



ácido pirofosfórico



ácido bisfosfónico

Los bisfosfonatos, como los pirofosfatos, pueden unirse a la superficie de la matriz ósea de hidroxipaptita. El experto habitual en la técnica apreciará que las propiedades farmacológicas de los bisfosfonatos pueden variar a través de sustituciones de la cadena lateral (R^1 , R^2) en su estructura química general. Por ejemplo, el alendronato tiene una cadena lateral de amino ($\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$) mientras que el risedronato tiene una cadena lateral que contiene nitrógeno cíclico. En la tabla 1 se facilitan las cadenas laterales R^1 y R^2 para una variedad de compuestos de bisfosfonato.

Tabla 1

Bisfosfonato	Cadena lateral R^1	Cadena lateral R^2
Etidronato	OH	CH_3
Clodronato	Cl	Cl
Pamidronato	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
Alendronato	OH	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$
Risedronato	OH	CH_2 -3-piridilo
Tiludronato	H	CH_2 -S-fenil-Cl
Ibandronato	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ (pentilo)
Zoledronato	OH	CH_2 -imidazol
YH529	OH	CH_2 -2-imidazopiridinilo
Incadronato	H	N-(cicloheptilo)
Olpadronato	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Neridronato	OH	$(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$
EB-1053	OH	CH_2 -1-pirrolidinilo

La administración oral de compuestos de bisfosfonato para el tratamiento de la osteoporosis se ve afectada por varios inconvenientes importantes. En primer lugar, los compuestos de bisfosfonato se absorben de manera muy escasa desde el tubo digestivo a la sangre de un paciente (por ejemplo, tienen baja biodisponibilidad). De hecho, normalmente sólo del 0,5% al 5% del principio activo de bisfosfonato total se absorbe a partir de una formulación de dosificación oral (por ejemplo, un comprimido sólido). Una vez en el torrente sanguíneo, normalmente sólo del 20% al 50% del bisfosfonato se une a la superficie ósea. La biodisponibilidad del bisfosfonato se reduce adicionalmente en condiciones gástricas altamente ácidas, que se producen cuando el paciente ha ingerido alimentos o consumido una bebida ácida (por ejemplo, café, té o zumo de naranja).

La biodisponibilidad del bisfosfonato se ve afectada adicionalmente por el sistema de administración. Sistemas de administración sólidos tales como cápsulas y comprimidos deben ingerirse con suficiente líquido para disgregar la forma farmacéutica. Una vez que la forma farmacéutica está dentro del estómago o el intestino delgado de un paciente, tiene que disgregarse en partículas pequeñas, y el principio activo tiene que solubilizarse de modo que pueda absorberse al plasma del paciente. Los procesos de disgregación y solubilización para formas farmacéuticas sólidas retardan la biodisponibilidad del principio activo.

Las formulaciones de fármacos efervescentes pueden ofrecer una disolución y absorción potenciadas de los principios activos dando como resultado un aumento de la biodisponibilidad. Frecuentemente, los principios activos se absorben mejor a partir de formulaciones efervescentes en comparación con formulaciones de comprimidos sólidos, secas. Los comprimidos efervescentes también pueden ser de tamaño más grandes permitiendo una carga de fármaco superior así como una carga de fármacos de combinación. Debido a que los comprimidos se disuelven en agua, son más fáciles de tragar que las formulaciones de comprimidos sólidos secas. Además, las composiciones efervescentes pueden formularse sin iones metálicos polivalentes (por ejemplo, Ca^{2+} y Mg^{2+}), que pueden unirse a los compuestos de bisfosfonato haciéndolos insolubles y no absorbibles. Se da a conocer una composición de bisfosfonato efervescente en la patente estadounidense 5.853.759, que describe un comprimido efervescente que comprende un bisfosfonato, en particular alendronato, un componente de ácido y un componente de efervescencia alcalino.

Un segundo inconveniente, incluso con una formulación efervescente, que encuentran a menudo los pacientes que toman dosificaciones regulares de bisfosfonatos es la aparición común de alteraciones gastrointestinales. Tales alteraciones incluyen pirosis, irritación del esófago e incluso, en algunos casos, úlceras de esófago. La ulceración e irritación del tejido local asociadas con la administración de bisfosfonatos puede mitigarse mediante la administración de fármacos que suprimen la producción de ácido gástrico. Se sabe que agentes antiulcerosos tales como antagonistas H_2 (es decir, antagonistas del receptor H_2 de histamina) e inhibidores de la bomba de protones son eficaces en la lucha contra enfermedades ácido-pépticas. Los inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, inhibidores de H^+ , K^+ -ATPasa) son compuestos de α -piridilmetilsulfonilbencimidazol que tienen diferentes sustituyentes de piridina o bencimidazol. Los inhibidores de la bomba de protones reaccionan con el ácido (se activan) para formar componentes de ácido sulfénico o sulfenamida tiofílica. Una vez activados, los compuestos se unen de manera irreversible al grupo sulfhidrilo de residuos de cisteína deteniendo así la producción de ácido. Los antagonistas H_2 disponibles comercialmente incluyen cimetidina (Tagamet®), ranitidina (Zantac®), famotidina (Pepcid®) y nizatidina (Axid®). Los antagonistas H_2 inhiben la producción de ácido compitiendo con la histamina en la unión a los receptores H_2 .

La combinación de estos problemas ha conducido a un régimen complicado que intenta optimizar la biodisponibilidad del bisfosfonato mientras que minimiza los problemas gastrointestinales. Por tanto, los regímenes actuales requieren que el paciente (a) permanezca estrictamente erguido durante al menos 30 minutos después de tomar la composición de bisfosfonato de modo que se minimice la irritación del esófago, y (b) espere hasta 2 horas antes de comer.

Las patentes estadounidenses 5.994.329, 6.015.801, 6.225.294 y 6.333.316 así como el documento EP 1 127 573 A1 dan a conocer métodos para inhibir la resorción ósea que comprenden la administración secuencial de bloqueantes del receptor H_2 de histamina y/o inhibidores de la bomba de protones de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas antes de la administración de bisfosfonatos. La administración de tales bloqueantes del receptor H_2 de histamina y/o inhibidores de la bomba de protones de esta manera agrava el régimen ya complicado e inconveniente porque el paciente tendría que tomar los bloqueantes del receptor H_2 de histamina y/o inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, al caminar), luego esperar 30 minutos o más para tomar el bisfosfonato y luego esperar hasta 2 horas más para comer.

A pesar de la disponibilidad de los enfoques anteriores, se apreciará que sigue habiendo una necesidad en la técnica de composiciones y regímenes de administración fármacos para la osteoporosis, u otros trastornos de la resorción ósea, que sean menos complicados y más convenientes que los conocidos comúnmente en la técnica. Además, sigue habiendo una necesidad de una composición que pueda administrar un fármaco de bisfosfonato para tratar la osteoporosis (u otros trastornos de resorción ósea) mientras que se reduce la ulceración asociada. La invención busca proporcionar tales composiciones para satisfacer al menos una de estas necesidades. Estas y otras ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción de la invención proporcionada en el presente documento.

Breve sumario de la invención

La invención proporciona una composición efervescente que comprende un bisfosfonato, que tras su disolución en agua tiene un pH tamponado. Según la presente invención, se ha hallado que incluir un bisfosfonato en una composición efervescente de este tipo confiere una biodisponibilidad mejorada del bisfosfonato al organismo de un mamífero. De manera deseable, la composición efervescente de la invención, cuando se administra por vía oral a un mamífero, eleva preferiblemente el pH de los jugos gástricos del estómago del mamífero hasta un pH de 3 o más.

Por tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición efervescente que comprende el 2% o más de alendronato, ácido cítrico y un componente de efervescencia alcalino que es una sal de carbonato y/o una sal de bicarbonato, de manera que la composición tiene un peso total de 3500 mg a 6000 mg y cuando se disuelve en agua produce una disolución que tiene un pH tamponado de 4,5 a 6,0 y tiene capacidad de tamponamiento suficiente para mediar en el pH del estómago de un paciente durante al menos 30 minutos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición efervescente que comprende alendronato, un agente antiulceroso, ácido cítrico, un componente de efervescencia alcalino, y opcionalmente un edulcorante, un aromatizante o un agente de solubilización.

La administración de un bisfosfonato en una composición efervescente a un mamífero, según la presente invención, da como resultado una biodisponibilidad mejorada del bisfosfonato en comparación con formulaciones de bisfosfonato no efervescentes convencionales. Como tal, si se desea, la presente invención puede permitir de manera ventajosa proporcionar una única composición efervescente para administrar el bisfosfonato en combinación con un agente antiulceroso. Además, el bisfosfonato puede estar presente en cantidades que son mayores que las proporcionadas por formulaciones sólidas no efervescentes convencionales que deben poder tragarse completas.

La presente invención puede entenderse de la mejor manera con referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento sorprendente e inesperado de que una composición efervescente tamponada, que comprende un bisfosfonato, un componente de ácido y un componente de efervescencia alcalino, y que tiene un pH de 3 a 6,5 cuando se disuelve en agua, presenta una absorción mejorada, y por tanto biodisponibilidad mejorada, del bisfosfonato en el organismo. En este sentido, se cree que la composición efervescente proporciona un efecto de mediación en el ácido sobre el pH del estómago tal que el bisfosfonato se absorbe más fácilmente desde el tracto intestinal al torrente sanguíneo.

Se ha hallado además que las composiciones efervescentes que comprenden tanto un bisfosfonato como un agente antiulceroso potencian adicionalmente la absorción del bisfosfonato. Conforme a la presente invención, se define que la expresión "agente antiulceroso" incluye antagonistas H_2 y/o inhibidores de la bomba de protones.

Por tanto, la composición efervescente según la invención comprende un bisfosfonato en la composición efervescente de la invención y, si se desea, puede comprender además un agente antiulceroso. En algunas realizaciones, la composición efervescente comprende un bisfosfonato microencapsulado solo o en combinación con un agente antiulceroso.

El bisfosfonato es (4-amino-1-hidroxibutiliden)bisfosfonato (alendronato).

Basándose en el peso total de la composición, está el 2% o más de bisfosfonato presente en la composición efervescente. En algunas realizaciones, el 3% o más o el 5% o más y el 30% o menos (por ejemplo, el 20% o menos) de bisfosfonato, basándose en el peso total de la composición, está presente en la composición efervescente.

El bisfosfonato puede molerse finamente para potenciar la absorción del bisfosfonato. En este sentido, tales partículas finamente molidas del bisfosfonato dan como resultado que se exponga más área superficial al medio de absorción, maximizando de ese modo la absorción. De manera deseable, se muele el bisfosfonato hasta un tamaño de partícula de 100 micrómetros o menos (por ejemplo, de 4 micrómetros a 100 micrómetros). Preferiblemente, el bisfosfonato se muele hasta un tamaño de partícula de 5 micrómetros a 70 micrómetros (por ejemplo, de 10 micrómetros a 50 micrómetros).

El componente de ácido es ácido cítrico (por ejemplo, ácido cítrico anhidro).

El componente de efervescencia alcalino puede seleccionarse del grupo que consiste en sales de carbonato, sales de bicarbonato y mezclas de las mismas. Preferiblemente, el componente de efervescencia se selecciona del grupo que consiste en bicarbonato de sodio, carbonato de sodio anhidro, carbonato de potasio y bicarbonato de potasio,

glicina-carbonato de sodio, carbonato de calcio, bicarbonato de calcio, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el componente de efervescencia alcalino es bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio o una combinación de los mismos. El uso de componentes de efervescencia alcalinos sin sodio es deseable para su uso con pacientes que requieren mantenimiento de electrolitos, por ejemplo, pacientes hipertensos y otros pacientes cardíacos.

El componente de ácido y el componente efervescente alcalino pueden estar presentes en la composición efervescente en cualquier cantidad adecuada. Las cantidades del componente de ácido y el componente efervescente alcalino son tales que la composición efervescente, cuando se disuelve en agua, produce una disolución tampón. Para fines de claridad, mediante la expresión "la composición efervescente se disuelve completamente" significa que el componente de ácido y el componente efervescente alcalino se disuelven completamente en el agua, aún cuando otros componentes (por ejemplo, el bisfosfonato o un bisfosfonato microencapsulado) no se disuelven completamente o no se disuelven en absoluto. La disolución tampón se produce cuando el componente de ácido reacciona con el componente efervescente alcalino para producir una disolución que contiene el componente de ácido y/o el componente efervescente alcalino en equilibrio con la sal completamente desprotonada del componente de ácido. Por ejemplo, cuando el componente de ácido es ácido cítrico y el componente alcalino es bicarbonato de sodio, el tampón consistiría en una forma ácida de ácido cítrico y citrato de sodio (por ejemplo, la sal completamente desprotonada de ácido cítrico). La disolución tamponada tiene un pH de 4 a 6. Más preferiblemente, la disolución tamponada tiene un pH de aproximadamente 4,5 a 5,5. Por ejemplo, en algunas realizaciones la disolución tamponada contiene una cantidad de sal completamente desprotonada del componente de ácido que es al menos aproximadamente 1,5 veces (por ejemplo, al menos 1,75 veces o al menos 2 veces) la cantidad de equivalentes de ácido (por ejemplo, equivalentes de grupos ácidos dentro del componente de ácido). En algunas realizaciones, la cantidad de equivalentes de ácido es distinta de cero.

El tampón producido tras la disolución de la composición efervescente en agua es suficiente para elevar el pH del estómago de un paciente tras el paso de la disolución al interior del mismo. El pH de los jugos gástricos en el estómago del paciente preferiblemente se eleva hasta un pH de 3 o superior (por ejemplo, 3,5 o superior), más preferiblemente 4 o superior (por ejemplo, 4,5 o superior). En algunas realizaciones, la disolución tampón puede mediar en el pH del estómago de un paciente durante hasta 30 minutos o más (por ejemplo, hasta 45 minutos o más).

Por ejemplo, el componente de ácido puede estar presente en la composición efervescente en una cantidad de desde el 15% hasta el 60% (por ejemplo, del 25% al 45%) basándose en el peso total de la composición. Normalmente, de 800 mg a 1600 mg de compuesto ácido están presentes en la composición efervescente. El componente efervescente alcalino está presente en la composición efervescente, por ejemplo, en una cantidad de desde el 20% hasta el 70% (por ejemplo, del 35% al 55%) basándose en el peso total de la composición. Por ejemplo, de 800 a 1600 mg de bicarbonato de sodio, de 0 mg a 800 mg de bicarbonato de potasio y de 20 mg a 100 mg de carbonato de sodio pueden estar presentes en la composición efervescente.

En una realización, la composición efervescente comprende además opcionalmente un agente antiulceroso. El agente antiulceroso puede ser un antagonista H_2 , un inhibidor de la bomba de protones o una combinación de los mismos. El antagonista H_2 puede ser cualquier antagonista H_2 adecuado. Por ejemplo, el antagonista H_2 puede ser ranitidina, cimetidina, famotidina, nizatidina o una combinación de las mismas. Preferiblemente, el antagonista H_2 es ranitidina o cimetidina. Normalmente, el antagonista H_2 está presente en la composición efervescente en una cantidad del 3,3% al 57,5% (por ejemplo, del 8% al 40%) basándose en el peso total de la composición. El antagonista H_2 está presente preferiblemente en la composición de efervescencia en una cantidad de 5 mg a 500 mg, dependiendo del antagonista específico seleccionado. A modo de ejemplo, cuando el antagonista H_2 es ranitidina, la composición comprende de 25 mg a 300 mg (por ejemplo, de 50 mg a 200 mg) de antagonista H_2 ; cuando el antagonista H_2 es cimetidina, la composición comprende de 25 mg a 400 mg (por ejemplo, de 50 mg a 350 mg) de antagonista H_2 ; cuando el antagonista H_2 es famotidina, la composición comprende de 2 mg a 50 mg (por ejemplo, de 5 mg a 30 mg) de antagonista H_2 ; y cuando el antagonista H_2 es nizatidina, la composición comprende de 25 mg a 350 mg (por ejemplo, de 50 a 300 mg) de antagonista H_2 .

El agente antiulceroso comprende cualquier inhibidor de la bomba de protones adecuado. A modo de ejemplo, el inhibidor de la bomba de protones puede ser omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol o una combinación de los mismos. Preferiblemente, el inhibidor de la bomba de protones es omeprazol. Normalmente, el inhibidor de la bomba de protones está presente en una cantidad de desde el 0,5% al 60% en peso de la composición (por ejemplo, del 5% al 40%). El inhibidor de la bomba de protones está presente en la composición de efervescencia en una cantidad de 5 mg a 100 mg, dependiendo del inhibidor de la bomba de protones específico usado. Por ejemplo, cuando el inhibidor de la bomba de protones es omeprazol, la composición comprende de 10 mg a 30 mg de inhibidor de la bomba de protones, cuando el inhibidor de la bomba de protones es lansoprazol, la composición comprende de 2 mg a 30 mg (por ejemplo, de 5 mg a 20 mg) de inhibidor de la bomba de protones; cuando el inhibidor de la bomba de protones es rabeprazol, la composición comprende de 5 mg a 60 mg (por ejemplo, de 10 a 45 mg) de inhibidor de la bomba de protones, y cuando el inhibidor de la bomba de protones es pantoprazol, la composición comprende de 5 mg a 50 mg (por ejemplo, de 10 mg a 35 mg) de inhibidor de la bomba de protones.

Cuando la composición efervescente comprende uno de los agentes antiulcerosos descritos anteriormente, la capacidad de la disolución tampón para mediar en el pH del estómago de un paciente normalmente se extiende más allá de la de la composición efervescente sin el agente antiulceroso. Por ejemplo, la disolución disuelta puede mediar en el pH del estómago de un paciente durante hasta 60 minutos o más (por ejemplo, hasta 90 minutos o más o hasta 120 minutos o más).

La composición efervescente comprende además opcionalmente un agente de solubilización, que ayuda en la transición del bisfosfonato del tubo digestivo a la sangre solubilizando el bisfosfonato y facilitando su transferencia a la superficie de contacto de la mucosa del tubo digestivo. El agente de solubilización puede ser cualquier agente de solubilización adecuado. Por ejemplo, el agente de solubilización puede ser una polivinilpirrolidona, un polietilenglicol, un dextrano o una combinación de los mismos. La polivinilpirrolidona y el polietilenglicol pueden tener cualquier peso molecular adecuado. Por ejemplo, la polivinilpirrolidona puede tener un peso molecular de 20.000 g/mol a 40.000 g/mol, preferiblemente de 25.000 g/mol a 35.000 g/mol, más preferiblemente de 28.000 g/mol a 32.000 g/mol. El polietilenglicol puede tener un peso molecular de 2000 g/mol a 10.000 g/mol (por ejemplo, 4000 g/mol, 6000 g/mol o 8000 g/mol). El dextrano puede ser cualquier poli-D-glucósido ramificado adecuado que tiene predominantemente enlaces glicosídicos C₁₋₆. En algunas realizaciones, el agente de solubilización comprende tanto polivinilpirrolidona como polietilenglicol. Normalmente, el agente de solubilización está presente en la composición efervescente en una cantidad de desde el 0,1% o más basándose en el peso de la composición. Por ejemplo, pueden estar presentes en la composición efervescente del 0,1% al 10% (por ejemplo, del 1% al 5%) basándose en el peso de la composición de polivinilpirrolidona y/o de 20 mg a 100 mg de polietilenglicol. Cuando el agente de solubilización es un dextrano, pueden estar presente en la composición efervescente del 1% al 20%, preferiblemente del 5% al 15% (por ejemplo, el 10%) de dextrano basándose en el peso de la composición.

Las composiciones efervescentes descritas anteriormente comprenden además opcionalmente un edulcorante y/o un aromatizante. En algunas realizaciones, la composición efervescente comprende tanto un edulcorante como un aromatizante. El edulcorante puede ser cualquier edulcorante natural o artificial adecuado o una combinación de edulcorantes naturales y artificiales. Los edulcorantes naturales aceptables incluyen miembros seleccionados de glucosa, dextrosa, azúcar invertida, fructosa, ácido glicirrízico y mezclas de los mismos. Normalmente, el edulcorante natural está presente en la composición efervescente en una cantidad del 10% al 50% (por ejemplo, del 20% al 40%) basándose en el peso de la composición. Los edulcorantes artificiales aceptables incluyen miembros seleccionados de sacarina; aspartamo; cloro-derivados de sacarosa tales como sucralosa, ciclamato, acesulfamo-K; alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol y xilitol; y mezclas de los mismos. Normalmente, el edulcorante artificial está presente en la composición efervescente en una cantidad del 0 al 5% por ejemplo, del 0,1 al 2,5%) basándose en el peso de la composición. Preferiblemente, el edulcorante es un edulcorante artificial seleccionado de aspartamo, sacarina, acesulfamo-K, xilitol, Splenda® y combinaciones de los mismos. La concentración eficaz de un edulcorante se determina mediante la potencia de su dulzor, solubilidad y capacidad de enmascaramiento de principio(s) activo(s) específico(s). Por ejemplo, cuando el edulcorante es aspartamo, están presentes de 10 mg a 50 mg de aspartamo en la composición efervescente. Cuando el edulcorante es sacarina, están presentes de 10 mg a 30 mg de sacarina en la composición efervescente. Cuando el edulcorante es acesulfamo-K, están presentes de 10 mg a 50 mg de acesulfamo-K en la composición efervescente. Cuando el edulcorante es xilitol, están presentes de 100 mg a 400 mg de xilitol en la composición efervescente. Cuando el edulcorante es Splenda®, están presentes de 10 mg a 50 mg de Splenda® en la composición efervescente.

El aromatizante puede ser un aromatizante natural o sintético. Normalmente, el aromatizante está presente en la composición efervescente en una cantidad del 0% al 10% (por ejemplo, del 1% al 7,5%) basándose en el peso de la composición. Aromatizantes aceptables incluyen miembros seleccionados de aceites volátiles, aceites de aroma sintéticos, oleorresinas, extractos de plantas (por ejemplo, aroma de té verde) y combinaciones de los mismos. Los aromatizantes deseables incluyen un miembro seleccionado de aceites cítricos tales como de limón, naranja, uva, lima y pomelo; esencias de frutas tales como de manzana, pera, melocotón, uva, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña y albaricoque; y otros aromas de frutas. Otros aromatizantes útiles incluyen aldehídos y ésteres tales como benzaldehído (cereza, almendra), citral (limón, lima), neral (limón, lima), decanal (naranja, limón), aldehído C₈ (frutas cítricas), aldehído C₉ (frutas cítricas), aldehído C₁₂ (frutas cítricas), tolilaldehído (cereza, almendra), 2,6-dimetiloctanal (frutos verdes), y 2-dodecenal (cítricos, mandarina) y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el aromatizante es de cereza, cítrico o naranja. El aromatizante normalmente está presente en la composición efervescente en una cantidad de 10 mg a 100 mg.

En una realización, la composición efervescente comprende un bisfosfonato, un agente antiulceroso, un componente de ácido, un componente de efervescencia alcalino y, opcionalmente, uno o más componentes seleccionados de edulcorantes, aromatizantes y agentes de solubilización. Normalmente, la composición efervescente comprende del 3% al 19% de bisfosfonato, del 0,5% al 50% de agente antiulceroso, del 15% al 60% de componente de ácido, del 20% al 70% de componente de efervescencia alcalino, del 0% al 5% de edulcorante, del 0% al 10% de aromatizante y del 0% al 10% de agente de solubilización. Preferiblemente, la composición efervescente comprende del 5% al 15% de bisfosfonato, del 2% al 30% de agente antiulceroso, del 25% al 45% de componente de ácido, del 30% al 60% de componente de efervescencia alcalino, del 2% al 4% de edulcorante, del 3% al 8% de aromatizante y del 1% al 5% de agente de solubilización. Las cantidades en porcentaje mencionadas anteriormente se basan en el peso total de la composición efervescente.

En otra realización, la composición efervescente comprende un compuesto de bisfosfonato que está encapsulado (por ejemplo, microencapsulado) en un sistema de administración de liberación con el tiempo (por ejemplo, liberación sostenida, retardada o dirigida). Se prefiere la encapsulación del bisfosfonato cuando se desea la liberación retardada del principio activo en el estómago, por ejemplo, cuando se administra el bisfosfonato simultáneamente con un antagonista H_2 o un inhibidor de la bomba de protones. La encapsulación del bisfosfonato podría minimizar o eliminar la irritación del esófago del paciente y otras molestias para el paciente tales como náuseas. La encapsulación del bisfosfonato también podría retardar la liberación del bisfosfonato hasta que el estómago absorbe el agente antiulceroso y se ha iniciado la inhibición de la producción de ácido por el estómago. La encapsulación podría retardar la liberación del bisfosfonato en de 2 a 30 minutos, preferiblemente de 5 a 10 minutos. Debe indicarse que las composiciones efervescentes que comprenden bisfosfonato encapsulado, cuando se disuelven en agua, logran el pH tamponado deseado según la invención. En este sentido, el componente de ácido y el componente efervescente alcalino se disuelven completamente aunque, por supuesto, el bisfosfonato encapsulado permanece encapsulado.

El bisfosfonato puede encapsularse de cualquier manera adecuada tal como apreciará fácilmente el experto habitual en la técnica. Por ejemplo, el recubrimiento de polímero puede ser cualquier recubrimiento de degradación diferencial adecuado incluyendo microencapsulación, recubrimiento entérico, recubrimiento múltiple y similares. El recubrimiento de polímero puede ser uno que resiste la disgregación tras el contacto con la saliva pero que libera instantáneamente el bisfosfonato tras el contacto con el jugo gástrico en el estómago. Alternativamente, el recubrimiento de polímero puede ser uno que resiste la disgregación rápida en presencia de jugo gástrico. Los polímeros de recubrimiento adecuados incluyen polímeros biodegradables tales como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de ácido láctico y glicólico, poliolefinas y polianhídridos de los mismos. El bisfosfonato también puede encapsularse mediante un recubrimiento de polímero tal como un recubrimiento celulósico (por ejemplo, metil o etilcelulosa), un recubrimiento de cera, un recubrimiento de goma o dentro de un sistema de administración liposómico. Se describen métodos adecuados de preparación de composiciones efervescentes que contienen principios activos microencapsulados, por ejemplo, en las patentes estadounidenses 4.462.982, 4.710.384, 5.178.878 y 5.709.886. Preferiblemente, el bisfosfonato microencapsulado tiene un tamaño medio de partícula de 25 micrómetros a 120 micrómetros (por ejemplo, de 40 micrómetros a 70 micrómetros). Más preferiblemente, el bisfosfonato microencapsulado tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 micrómetros.

Las composiciones efervescentes descritas anteriormente pueden formularse como un comprimido como un comprimido, granulado o un polvo. Los métodos adecuados para producir las composiciones efervescentes de la invención incluyen los descritos en las patentes estadounidenses 4.687.662, 4.942.039, 5.348.745, 5.415.870, 5.480.652, 5.853.759 y 6.284.272. Preferiblemente, el componente de ácido y el componente de efervescencia alcalino reaccionan al menos parcialmente entre sí durante la granulación con el bisfosfonato.

Las composiciones efervescentes descritas anteriormente comprenden además opcionalmente un colorante. El colorante puede ser cualquier colorante adecuado incluyendo colorantes naturales, colorantes alimentarios, farmacéuticos y cosméticos (FD&C) y colorantes farmacéuticos y cosméticos (D&C). Los colorantes naturales adecuados incluyen polvo de remolacha roja y polvo de beta-caroteno.

Las composiciones efervescentes descritas anteriormente comprenden además opcionalmente otros componentes para ayudar en la formulación de la composición y/o para fines estéticos. Otros componentes de este tipo incluyen, por ejemplo, fragancias, pigmentos, carga tal como sulfato de calcio, almidón y aglutinantes. Aglutinantes deseables ayudan en la compresión del comprimido y pueden incluir almidones, almidones pregelatinizados, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, poliacrilamidas, poliviniloxazolidona, poli(alcoholes vinílicos) y polivinilpirrolidona.

Las composiciones efervescentes descritas anteriormente comprenden además opcionalmente un disgregante para potenciar la disgregación del comprimido sometido a compresión en el agua. El disgregante puede ser cualquier disgregante adecuado. Por ejemplo, el disgregante puede ser almidón, ácido alginico, goma guar, caolín, bentonita, glicolato sódico de almidón, silicato isoamorfó y celulosa microcristalina.

Las composiciones efervescentes descritas anteriormente comprenden además opcionalmente un lubricante, que se aplica a los troqueles antes de comprimir la mezcla granular para dar el comprimido efervescente. Los lubricantes pueden incluir aceites vegetales hidrogenados o parcialmente hidrogenados tales como aceite de maíz, aceite de colza, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semilla de uva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de cacahuete y combinaciones de los mismos. Los lubricantes también pueden incluir estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, poli(monoestearato de oxietileno), talco, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, aceite mineral ligero y combinaciones de los mismos. Los lubricantes pueden formar un recubrimiento hidrófobo sobre un comprimido efervescente y afectar a la velocidad de disolución del comprimido. La realización preferida de la invención usa aceite de parafina o estearato de magnesio como lubricante. El aceite de parafina o polvo de estearato de magnesio confiere características de disolución deseables a los comprimidos y facilita la producción a alta velocidad de los comprimidos.

Normalmente, las composiciones efervescentes de la invención tienen un peso total de 2000 mg a 6000 mg (por ejemplo, de 3500 mg a 5000 mg).

Las composiciones efervescentes de la invención se usan preferiblemente en un método de tratamiento y/o prevención de afecciones o estados patológicos en un mamífero que implican resorción ósea excesiva relacionada con la formación de hueso. Tales estados patológicos que incluyen osteoporosis (por ejemplo, osteoporosis posmenopáusica, osteoporosis inducida por esteroides, osteoporosis masculina, osteoporosis inducida por enfermedad, osteoporosis idiopática), enfermedad de Paget, aumento anómalo del recambio óseo, enfermedad periodontal, pérdida ósea localizada de osteólisis periprotésica y fracturas óseas.

En una realización, se usan las composiciones efervescentes en un método de inhibición de la resorción ósea en un mamífero. El tratamiento comprende combinar una cantidad de inhibición de la resorción ósea de la composición efervescente con agua para formar al menos una disolución parcial y administrar la disolución al mamífero (por ejemplo, paciente) por vía oral.

En otra realización, se usan las composiciones efervescentes en un método de tratamiento de la osteoporosis en un mamífero. El método de tratamiento comprende combinar una cantidad eficaz de tratamiento de la osteoporosis de la composición efervescente con agua para formar al menos una disolución parcial y administrar la disolución al mamífero (por ejemplo, paciente) por vía oral.

La administración de la composición efervescente al mamífero provoca preferiblemente que el pH del contenido del estómago del mamífero (por ejemplo, los jugos gástricos) se eleve hasta un pH de 3 o superior. Más preferiblemente, la administración de la composición efervescente al mamífero provoca que el pH del estómago del mamífero se eleve hasta un pH de 3,5 o superior (por ejemplo, 4 o superior). Normalmente, el pH del estómago de un mamífero no se eleva por encima de 6,5 (por ejemplo, no por encima de 6).

La composición efervescente puede administrarse a un mamífero siguiendo un programa continuo. El programa continuo puede ser diario, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, bisemanal, dos veces al mes o mensual.

Los siguientes ejemplos ilustran además la invención aunque, por supuesto, no deben interpretarse de ninguna manera como limitativos de su alcance.

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

Este ejemplo ilustra un procedimiento para preparar los comprimidos efervescentes de la invención, que comprenden etidronato y un inhibidor de la bomba de protones (agente antiulceroso), usando un método de granulación en húmedo.

Los componentes enumerados en la tabla 4 se usan en la producción de un comprimido efervescente de la invención.

Tabla 4

Componente	Cantidad real (en mg)
etidronato	200
omeprazol	20
ácido cítrico	420
citrato de sodio monobásico	1820
tartrato de potasio y sodio	5
bicarbonato de sodio	800
bicarbonato de potasio	800
carbonato de sodio	160
polivinilpirrolidona	2% en peso
aspartamo	30
polietilenglicol	8000
aspartamo	30
polietilenglicol 8000	45
aromatizante	50
colorante	5

Combinar etidronato, omeprazol, ácido cítrico, citrato de sodio monobásico, tartrato de potasio y sodio, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y aspartamo en una mezcladora adecuada. Añadir rápidamente el agua y mezclar hasta que se forma una masa moldeable. Granular a través de un tamiz adecuado usando un granulador. Extender uniformemente sobre una bandeja forrada con papel o una secadora de lecho fluido. Colocar una granulación

secada en una mezcladora adecuada y añadir bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de sodio en polvo. Mezclar bien. Añadir aromatizante y colorante y mezclar hasta que se distribuya uniformemente.

5 Se somete a compresión la mezcla de comprimido en una prensa de comprimidos giratoria disponible comercialmente adecuada. Se lleva a cabo el procedimiento a temperatura ambiente y con una humedad relativa no superior al 15-20%. Se forran los troqueles con insertos de nailon y/o se lubrican con una película delgada de aceite de parafina o estearato de magnesio, que se aplica mediante pulverización. Se llenan con los comprimidos en línea tubos o tiras.

10 El comprimido, cuando se disuelve en 120 ml de agua, produce una disolución que tiene un pH tamponado de 5,5 a 6,0.

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

15 Este ejemplo ilustra un procedimiento para preparar los comprimidos efervescentes de la invención, que comprenden etidronato y un antagonista H₂ (agente antiulceroso), usando un método de granulación en seco.

Los componentes enumerados en la tabla 5 se usan en la producción de un comprimido efervescente de la invención.

20

Tabla 5

Componente	Cantidad real (en mg)
etidronato	200
ranitidina	200
ácido cítrico	525
citrato de sodio monobásico	1820
tartrato de potasio y sodio	5
bicarbonato de sodio	800
bicarbonato de potasio	695
carbonato de sodio	40
polivinilpirrolidona	2% en peso
Splenda®	30
polietilenglicol 8000	45
aromatizante	50
colorante	5

25 Se combinan etidronato, ranitidina, polietilenglicol y polivinilpirrolidona en una mezcladora adecuada hasta que sean uniformes. A la mezcla se le añaden ácido cítrico, tartrato de potasio y sodio, y citrato de sodio monobásico, alternando con bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de sodio. Después de añadir todos los componentes ácidos y alcalinos, añadir los componentes restantes y mezclar hasta que sean uniformes. Compactar con rodillos la mezcla de polvo seguido por granulación usando un tamiz adecuado.

30 Se somete a compresión la mezcla de comprimido en una prensa de comprimidos giratoria disponible comercialmente adecuada. Se lleva a cabo el procedimiento a temperatura ambiente y con una humedad relativa no superior al 15-20%. Se forran los troqueles con insertos de nailon y/o se lubrican con una película delgada de aceite de parafina o estearato de magnesio, que se aplica mediante pulverización. Se llenan con los comprimidos en línea tubos o tiras.

35 El comprimido, cuando se disuelve en 120 ml de agua, produce una disolución que tiene un pH tamponado de 3,0 a 3,4.

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

40 Este ejemplo ilustra un procedimiento para preparar los comprimidos efervescentes de la invención, que comprenden etidronato y un inhibidor de la bomba de protones (agente antiulceroso), usando un método de granulación en seco de dos partes.

45 Los componentes enumerados en la tabla 6 se usan en la producción de un comprimido efervescente de la invención.

Tabla 6

Componente	Cantidad real (en mg)
Etidronato	200
Lansoprazol	15
ácido cítrico	475

citrato de sodio monobásico	1820
tartrato de potasio y sodio	5
bicarbonato de sodio	800
bicarbonato de potasio	695
bicarbonato de sodio	80
Polivinilpirrolidona	2% en peso
Xilitol	200
polietilenglicol 8000	45
Aromatizante	50
Colorante	5

En una primera mezcladora, se combinan etidronato, lansoprazol, parte del bicarbonato de sodio, parte del bicarbonato de potasio, polietilenglicol y polivinilpirrolidona y entonces se compacta la mezcla con rodillos. En una segunda mezcladora, se combinan ácido cítrico, citrato de sodio monobásico, tartrato de potasio y sodio, el bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio restante, carbonato de sodio, colorante, aromatizante y xilitol y entonces se compactan con rodillos. Se granulan entonces las mezclas de la mezcladora primera y segunda a través de un tamiz adecuado. Se añaden los componentes restantes y se combina la mezcla hasta que sea uniforme.

Se somete a compresión la mezcla de comprimido en una prensa de comprimidos giratoria disponible comercialmente adecuada. Se lleva a cabo el procedimiento a temperatura ambiente y con una humedad relativa no superior al 15-20%. Se forran los troqueles con insertos de nailon y/o se lubrican con una película delgada de aceite de parafina o estearato de magnesio, que se aplica mediante pulverización. Se llenan con los comprimidos en línea tubos o tiras.

El comprimido, cuando se disuelve en 120 ml de agua, produce una disolución que tiene un pH tamponado de 4,0 a 4,4.

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

Este ejemplo demuestra que la biodisponibilidad de etidronato a partir de comprimidos efervescentes es superior a la obtenida con comprimidos de etidronato no efervescentes.

Se dosifica a un grupo de 6 perros beagle etidronato siguiendo un diseño de tres vías aleatorio con un periodo de lavado de dos semanas entre cada fase de tratamiento. En la primera fase de tratamiento (control), se administran a los perros beagle comprimidos de Didronel® (etidronato) (200 mg). En las fases de tratamiento segunda y tercera, se administran a los perros beagle comprimidos efervescentes de la invención que contienen 200 mg de principio activo de etidronato en una formulación o bien tamponada o bien no tamponada, respectivamente.

Para cada fase de tratamiento, se determina la biodisponibilidad de etidronato en los perros beagle. Se recogen muestras de orina tras 24 y 48 horas y se determina la concentración de etidronato para cada muestra mediante análisis cromatográfico. La cantidad de etidronato hallada en la orina refleja el porcentaje de etidronato que se absorbió por el organismo pero que no se unió a la superficie del hueso. Mientras que la cantidad de etidronato absorbido por el organismo es dependiente del modo de administración, el porcentaje del etidronato absorbido que se une a la superficie del hueso es independiente del modo de administración del fármaco. Por tanto, un aumento en la cantidad de etidronato en la orina refleja un aumento global en la absorción.

Para el grupo de primera fase de tratamiento de perros beagle (control), se espera que la cantidad de etidronato absorbido en el organismo sea del 3%. Para el grupo de fase de tratamiento segunda y tercera (invención), se espera que la cantidad de etidronato absorbido en el organismo sea del 6% al 10%. Por tanto, se espera que la biodisponibilidad de etidronato en los grupos de fase de tratamiento 2 y 3 sea al menos el 50% superior a la biodisponibilidad de formulaciones de comprimidos convencionales administrados al grupo de fase de tratamiento 1.

Todas las referencias, incluyendo publicaciones, solicitudes de patentes y patentes, citadas en el presente documento se incorporan por el presente documento como referencia en el mismo grado que si se indicase individual y específicamente que cada referencia se incorpora como referencia y se expusieran en su totalidad en el presente documento.

El uso de los términos “un” y “una” y “el/la” y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) ha de interpretarse que cubre tanto el plural como el singular, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. La mención de intervalos de valores en el presente documento pretenden simplemente servir como método de abreviatura de la referencia individual a cada valor separado que se encuentra dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionase individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el

presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga de otra manera claramente en el contexto.

- 5 Se describen realizaciones preferidas de esta invención en el presente documento, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, variaciones de esas realizaciones preferidas resultarán evidentes para los expertos habituales en la técnica tras la lectura de la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Composición efervescente que comprende:
 - 5 (a) el 2% o más de alendronato
 - (b) ácido cítrico y
 - 10 (c) un componente de efervescencia alcalino que es una sal de carbonato y/o una sal de bicarbonato, teniendo la composición un peso total de 3500 mg a 6000 mg y cuando se disuelve en agua produce una disolución que tiene un pH tamponado de 4,5 a 6,0 y tiene capacidad de tamponamiento suficiente para mediar en el pH del estómago de un paciente durante al menos 30 minutos.
- 15 2. Composición según la reivindicación 1, que comprende además un edulcorante o aromatizante.
3. Composición según la reivindicación 1, en la que el componente de efervescencia alcalino se selecciona del grupo que consiste en bicarbonato de sodio, carbonato de sodio anhidro, carbonato de potasio y bicarbonato de potasio, glicina-carbonato de sodio, carbonato de calcio, bicarbonato de calcio, carbonato de lisina, carbonato de arginina y combinaciones de los mismos.
- 20 4. Composición según la reivindicación 1, en la que el componente de ácido y el componente de efervescencia alcalino reaccionan al menos parcialmente entre sí durante la granulación con el bisfosfonato.
- 25 5. Composición según la reivindicación 1, que comprende además un agente de solubilización.
6. Composición según la reivindicación 5, en la que el agente de solubilización se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidonas, polietilenglicoles, dextranos y combinaciones de los mismos.
- 30 7. Composición efervescente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un agente antiulceroso.
8. Composición efervescente según la reivindicación 7, en la que el agente antiulceroso es un antagonista H₂ o un inhibidor de la bomba de protones.
- 35 9. Composición según la reivindicación 8, en la que el antagonista H₂ está presente en una cantidad de desde el 3,3% hasta el 57,5% en peso de la composición.
- 40 10. Composición según la reivindicación 8, en la que el antagonista H₂ se selecciona del grupo que consiste en ranitidina, cimetidina, famotidina, nizatidina y combinaciones de las mismas.
11. Composición según la reivindicación 8, en la que el inhibidor de la bomba de protones está presente en una cantidad de desde el 0,5% hasta el 60% en peso de la composición.
- 45 12. Composición según la reivindicación 11, en la que el inhibidor de la bomba de protones se selecciona del grupo que consiste en omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol y combinaciones de los mismos.
- 50 13. Composición según la reivindicación 8, en la que el agente antiulceroso comprende al menos un antagonista H₂ y al menos un inhibidor de la bomba de protones.