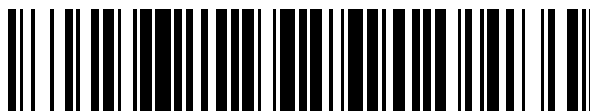


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 211**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/663** (2006.01)

**A61P 19/08** (2006.01)

**A61P 19/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

9 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2001 E 05012711 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la ~~patente~~ <sup>patente</sup> europea: **02.11.2005 EP 159112**

54 Título: **Procedimiento de administración de bifosfonatos**

30 Prioridad:

**20.06.2000 US 597135**  
**09.02.2001 US 267689 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.01.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**LICHTSTRASSE 35**  
**4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**HOROWITZ, ZEBULUN D.;**  
**RICHARDSON, PETER C. y**  
**TRECHSEL, ULRICH**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 394 211 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

## Procedimiento de administración de bifosfonatos

La presente invención se refiere a bifosfonatos, en particular a la utilización farmacéutica de bifosfonatos en el tratamiento de trastornos asociados a un recambio óseo anormalmente aumentado, tales como la osteoporosis.

5 Los bifosfonatos se usan ampliamente para inhibir la actividad de los osteoclastos en una variedad de enfermedades tanto benignas como malignas en las que está aumentada la resorción ósea. Así, recientemente los bifosfonatos se han indicado para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con mieloma múltiple (MM). Estos análogos de pirofosfato no sólo reducen la ocurrencia de acontecimientos esqueléticos, sino que también proporcionan a los  
10 pacientes beneficios clínicos y aumentan la supervivencia. Los bifosfonatos son capaces de prevenir la resorción ósea *in vivo*; la eficacia terapéutica de los bifosfonatos se ha demostrado en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget, la hipercalcemia inducida por tumor y, más recientemente, en las metástasis óseas y en el mieloma múltiple (MM) (para una revisión véase Bisphosphonates clinical. In Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. Eds: The Parthenon Publishing Group, New York/London pp 68-163). Los mecanismos por los que los bifosfonatos inhiben la resorción ósea son aún poco conocidos y parecen variar según con los  
15 bifosfonatos estudiados. Se ha demostrado que los bifosfonatos se unen fuertemente a los cristales de hidroxiapatita del hueso reduciendo el recambio y resorción óseas, reduciendo los niveles de hidroxiprolina o de fosfatasa alcalina en la sangre e inhibiendo además tanto la activación como la actividad de los osteoclastos.

Además, también se ha propuesto el uso de bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis. Así, por ej., como se describe en el documento USP 4.812.304 (Procter & Gamble), se propone un procedimiento para el tratamiento o  
20 prevención de la osteoporosis en seres humanos que comprende administrar a un sujeto afectado con o en riesgo de osteoporosis un compuesto activador de osteocitos y un polifosfonato inhibidor de la resorción ósea de acuerdo con un régimen que consiste en uno o más ciclos, donde cada ciclo consiste en: (a) un período de activación ósea de desde aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 5 días durante el cual se administra una cantidad de activador de osteocitos de un compuesto activador de osteocitos a dicho sujeto, seguido por (b) un período de resorción de desde aproximadamente 10 días hasta aproximadamente 20 días durante el cual se administra ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, diariamente a dicho sujeto en una cantidad de aproximadamente 0,25 mgP/kg/día a aproximadamente 3,3 mgP/kg/día seguido por (c) un período de descanso de desde aproximadamente 70 días hasta aproximadamente 180 días durante el cual el sujeto no recibe ni un compuesto activador de osteocitos ni un polifosfonato inhibidor de la resorción ósea.

También, por ej., en el documento USP 4.761.406 (Procter & Gamble) se propone un procedimiento para el  
30 tratamiento de la osteoporosis, en los seres humanos o animales inferiores que padecen o están en riesgo de osteoporosis, que comprende administrar a dicho ser humano o animal inferior una cantidad eficaz de un polifosfonato inhibidor de la resorción ósea de acuerdo con el siguiente esquema: (a) un período de desde aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 90 días durante el cual dicho polifosfonato inhibidor de la resorción  
35 ósea se administra diariamente en una cantidad limitada, seguido por (b) un período de descanso de desde aproximadamente 50 días hasta aproximadamente 120 días y (c) repitiendo (a) y (b) dos o más veces, de modo que se consiga un aumento neto de la masa ósea de dicho humano o animal.

Sorprendentemente, los inventores han encontrado ahora que los bifosfonatos, en particular los bifosfonatos que contienen nitrógeno más potentes, se pueden utilizar para la inhibición prolongada de la resorción ósea en trastornos  
40 de recambio óseo anormalmente aumentado mediante la administración intermitente, en el que los períodos entre las administraciones de bifosfonatos son más largos que lo anteriormente considerado como apropiado para lograr un tratamiento satisfactorio. En particular, y contrariamente a lo esperado, hemos encontrado que unos resultados satisfactorios del tratamiento se pueden conseguir incluso cuando los intervalos de administración exceden en gran medida el ciclo de recambio óseo natural.

La invención proporciona además ácido zoledrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento de la osteoporosis en el que el ácido zoledrónico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el hidrato del mismo se administra por vía intravenosa y de forma intermitente y en el que el período entre administraciones es por lo menos aproximadamente 6 meses.

Los trastornos de recambio óseo anormalmente aumentado que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen: tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, por ej., para reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas, la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, por ej., prevención de la pérdida ósea postmenopáusica; tratamiento o la prevención de la osteoporosis masculina; tratamiento o prevención de la osteoporosis inducida por corticosteroides y otras formas de pérdida ósea secundaria a o debida a medicación, por ej., difenilhidantoína, terapia de reemplazo hormonal, el tratamiento o la prevención de la pérdida ósea asociada con la inmovilización y vuelos espaciales; tratamiento o la prevención de la pérdida ósea asociada con la artritis reumatoide, osteogénesis imperfecta, hipertiroidismo, anorexia nerviosa, trasplante de órganos, aflojamiento de prótesis de articulaciones y otros trastornos médicos. Por ej., tales otros trastornos médicos pueden incluir el tratamiento o la prevención de erosiones óseas periarticulares en artritis reumatoide, el tratamiento de la osteoartritis, por ej., prevención/tratamiento de osteosclerosis subcondral, quistes óseos subcondrales, formación de

osteofitos y del dolor osteoarttrítico, por ej., por reducción de la presión intraósea, el tratamiento o prevención de la hipercalcemia resultante de una excesiva resorción ósea secundaria a hiperparatiroidismo, tirotoxicosis, sarcoidosis o hipervitaminosis D.

5 Así, en la presente descripción, los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren tanto a tratamiento profiláctico como preventivo, así como a tratamiento curativo o modificador de la enfermedad, incluyendo el tratamiento de pacientes en riesgo de contraer la enfermedad o si se sospecha que han contraído la enfermedad, así como pacientes que están enfermos o han sido diagnosticados de padecer una enfermedad o trastorno médico. En realizaciones particularmente preferidas de la invención se pueden usar para el tratamiento profiláctico de la osteoporosis y enfermedades similares. Así, por ej., el ácido zoledrónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier hidrato del mismo se pueden administrar a individuos en riesgo de desarrollar osteoporosis de forma regular a intervalos de administración de al menos aproximadamente 6 meses, por ej., los bifosfonatos se pueden administrar de forma rutinaria a mujeres posmenopáusicas en los intervalos de administración de una vez cada 6 meses o con menos frecuencia, por ej., anualmente.

10 De acuerdo con la presente invención, para el ácido zoledrónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier hidrato del mismo, el intervalo de administración es al menos aproximadamente 6 meses, por ej., una vez cada 180 días, o menos frecuentemente, convenientemente una vez al año, o en cualquier intervalo entre, por ej., una vez cada 7, 8, 9, 10 u 11 meses. Se pueden utilizar intervalos de administración de más de una vez por año, por ej., aproximadamente una vez cada 18 meses o una vez cada 2 años, o incluso menos frecuente, por ej., con una frecuencia de hasta una vez cada 3 años o menos a menudo.

15 El N-bisfosfonato más preferido para su uso en la invención es el ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

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

25 Sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas son aquellas en las que uno, dos, tres o cuatro, en particular uno o dos, de los hidrógenos ácidos del ácido bisfosfónico se reemplazan por un catión farmacéuticamente aceptable, en particular sodio, potasio o amonio, en primera instancia sodio.

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

El ácido zoledrónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier hidrato del mismo de los derivados específicamente mencionados anteriormente son bien conocidos en la literatura. Esto incluye su fabricación, el ácido hidroxi-2-(imidazol-1-il)-etano-1,1-difosfónico se prepara como se describe por ej. en la patente US-4.939.130.

35 El ácido zoledrónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier hidrato del mismo (en lo sucesivo, los agentes de la invención) se pueden usar en la forma de un isómero o de una mezcla de isómeros cuando sea apropiado, típicamente como isómeros ópticos, tales como enantiómeros o diastereoisómeros o isómeros geométricos, típicamente isómeros cis-trans. Los isómeros ópticos se obtienen en la forma de los antípodos puros y/o como racematos.

40 Los agentes de la invención también se pueden utilizar en la forma de sus hidratos o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

45 Los agentes de la invención se usan preferiblemente en la forma de composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio activo opcionalmente junto con o en mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, que son adecuados para la administración.

50 Los agentes de la invención se pueden administrar solos o en combinación con otros fármacos activos en el hueso, o bien en combinaciones fijas o por separado, tanto físicamente como en el tiempo, incluyendo hormonas, tales como una hormona esteroidea, por ej. un estrógeno, un agonista de estrógeno parcial o una combinación estrógeno-gestágeno; una calcitonina o un análogo o derivado de la misma, por ej., calcitonina de salmón, anguila o humana, hormona paratiroidea o análogos de la misma, por ej., PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31) NH<sub>2</sub> o PTS 893; un SERM (modulador selectivo de los receptores estrogénicos), por ej., raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, FC1271, Tibolona (Livial®); vitamina D o un análogo. Tales fármacos activos en el hueso adicionales se pueden administrar más frecuentemente que el bisfosfonato.

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

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas están adaptadas para administración oral o parenteral (especialmente intravenosa, subcutánea, intramuscular o transdérmica). La administración intravenosa y oral, y sobre todo la administración intravenosa, se considera que es de particular importancia. Preferiblemente, el principio activo bisfosfonato está en la forma parenteral, más preferiblemente una forma intravenosa.

- 5 El modo particular de administración y la dosis pueden ser seleccionados por el médico asistente teniendo en cuenta las particularidades del paciente, especialmente edad, peso, estilo de vida, nivel de actividad, estado hormonal (por ej., posmenopáusica) y la densidad mineral ósea, según proceda.

10 La dosificación de los Agentes de la invención puede depender de diversos factores, tales como eficacia y duración de acción del principio activo, por ej., incluyendo la potencia relativa del bisfosfonato utilizado, el modo de administración, la especie de sangre caliente, y/o el sexo, edad, peso y estado individual del animal de sangre caliente.

Normalmente, la administración es tal que una dosis única de ácido zoledrónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier hidrato del mismo principio activo es de 0,005- 20 mg/kg, especialmente de 0,01- 10 mg/kg y se administra a un animal de sangre caliente de un peso aproximado de 75 kg.

- 15 "Mg/kg" significa mg de fármaco por kg de peso corporal del mamífero, incluyendo el hombre, a tratar.

La dosis mencionada anteriormente se administra típicamente de forma intermitente con un período de al menos 6 meses entre las dosis. El período entre las administraciones puede ser más largo, por ej., convenientemente una vez al año, una vez cada 18 meses o una vez cada 2 años, o incluso más tiempo, o cualquier otro período intermedio.

20 Las formulaciones en forma de dosis unitaria contienen preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, y las formulaciones que no están en forma de dosis unitaria, contienen preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%, de principio activo. Las formas de dosis unitarias, tales como ampollas de solución para perfusión o formas sólidas para la preparación de las dosis de solución para perfusión, cápsulas, comprimidos o grageas, contienen, por ej., de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg de principio activo. Se apreciará que la dosis unitaria real usada dependerá de la potencia del ácido zoledrónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier hidrato del mismo, el intervalo de administración y la vía de administración, entre otras cosas. Así, el tamaño de la dosis unitaria es típicamente más baja para los bifosfonatos más potentes y mayor cuanto mayor sea el intervalo de administración. Por ej., para el ácido zoledrónico se puede usar una dosis unitaria de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg para la administración parenteral, por ej., la administración intravenosa. Una dosis unitaria de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg se puede usar para la administración parenteral una vez cada 6 meses, mientras que una dosis de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 10 mg se puede usar para la administración parenteral una vez al año.

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

40 Así, por ej., una dosis unitaria de 10 mg puede administrarse como dos partes iguales de 5 mg en un intervalo de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 1 mes, por ej., aproximadamente 2 semanas, entre la administración de las partes. Alternativamente, por ej., una unidad de dosis de 5 mg puede administrarse como dos partes desiguales de 4 mg y 1 (o 3 mg y 2 mg) en un intervalo de 1 a 3 días a 1 a 3 semanas, por ej., aproximadamente 1 semana, entre la administración de las partes.

45 Las preparaciones farmacéuticas para administración enteral y parenteral son, por ej., aquellas en formas unitarias de administración, tales como grageas, comprimidos o cápsulas y también ampollas. Estas se preparan de una manera conocida de por sí, por ej. por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, confección, disolución o liofilización. Por ej., preparaciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener combinando el principio activo con vehículos sólidos, granulando adecuadamente una mezcla resultante y procesando la mezcla o granulado, si se desea o es necesario después de la adición de adyuvantes adecuados, como comprimidos o núcleos de grageas.

55 Los vehículos adecuados son especialmente cargas, tales como azúcares, por ej. lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa, y también aglutinantes, tales como pastas de almidón, usando, por ej., almidón de maíz, trigo, arroz o patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, disgregantes, tales como los almidones mencionados anteriormente, también carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los adyuvantes son especialmente agentes reguladores del flujo y lubricantes, por ej. ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o calcio y/o polietilenglicol. Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos

5 adecuados que pueden ser resistentes a los jugos gástricos, usándose, entre otros, soluciones de azúcar concentradas que opcionalmente contienen goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de laca en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes o, para producir revestimientos que son resistentes a los jugos gástricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse sustancias colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de grageas, por ej., para fines de identificación o para indicar diferentes dosis de principio activo.

10 Otras preparaciones farmacéuticas administrables oralmente son cápsulas rellenas en seco hechas de gelatina y también cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas rellenas en seco pueden contener el principio activo en la forma de un granulado, por ej. mezclado con cargas, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o deslizantes, tales como talco o estearato de magnesio, y, cuando proceda, estabilizadores. En las cápsulas blandas el principio activo se disuelve o suspende preferiblemente en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, siendo posible también añadir estabilizadores.

15 Las formulaciones parenterales son especialmente fluidos inyectables que son eficaces de diversas maneras, como por ej., por vía intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intradérmica, subcutánea o preferentemente intravenosa. Tales fluidos son preferiblemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas que se pueden preparar antes de su uso, por ej. a partir de preparaciones liofilizadas que contienen el principio activo solo o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, o concentrados de solución. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, por ej. conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o tampones.

20 Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen una cantidad eficaz del principio activo con el vehículo. Vehículos ventajosos incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del hospedador. Característicamente, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para dispensar el principio activo a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un prolongado período de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención descrita anteriormente en esta memoria.

30 En los siguientes ejemplos el término "principio activo" se debe entender como ácido zoledrónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier hidrato del mismo de derivados mencionados anteriormente que son útiles de acuerdo con la presente invención.

**Ejemplo 2:** sistema adhesivo transdérmico monolith, que contiene como principio activo, por ej., ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)-etano-1,1-difosfónico:

35 Composición:

poliisobutileno (PIB) 300 (Oppanol B1, BASF)	5,0 g
BIP 35000 (B10 Oppanol, BASF)	3,0 g
PIB 1200000 (Oppanol B 100, BASF)	9,0 g
resina de hidrocarburo hidrogenado (Escorez 5320, Exxon)	43,0 g
1-dodecilazacicloheptan-2-ona (Azone, Res. Nelson., Irvine/CA)	20,0 g
principio activo	20,0 g
Total	100,0 g

Preparación:

40 Los componentes anteriores se disuelven conjuntamente en 150 g de fracción de petróleo de punto de ebullición especial 100-125 por laminación en un lecho con mecanismo rodante. La solución se aplica a una película de poliéster (Hostaphan, Kalle) por medio de un dispositivo de extensión usando una cuchilla rascadora de 300 mm, dando un revestimiento de aproximadamente 75 g/m<sup>2</sup>. Después de secar (15 minutos a 60°C), se aplica una película de poliéster tratada con silicona (espesor 75 mm, Laufenberg) como la película de desprendimiento. Los sistemas acabados se troquelan en tamaños en la forma deseada de 5 a 30 cm<sup>2</sup> usando una herramienta de troquelado. Los sistemas completos se sellan individualmente en saquitos de papel aluminizado.

**Ejemplo 3:** Vial que contiene 1,0 mg de ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico seco, liofilizado (sales sódicas mixtas del mismo). Después de la dilución con 1 ml de agua, se obtiene una solución (concentración 1 mg/ml) para infusión iv.

Composición:

principio activo (ácido difosfónico libre)	1,0 mg
manitol	46,0 mg
agua para inyectables	5 ml

5 En 1 ml de agua, el principio activo se valora con citrato trisódico x 2 H<sub>2</sub>O a pH 6,0. A continuación, el manitol se añade y la solución se liofiliza y el liofilizado se introduce en un vial.

**Ejemplo 4:** Ampolla que contiene principio activo, por ej., pamidronato disódico pentahidratado disuelto en agua. La solución (concentración 3 mg/ml) es para perfusión iv después de la dilución.

Composición:

( $\approx$ 5,0 mg de principio activo anhidro)	19,73 mg
manitol	250 mg
Citrato trisódico x 2 H <sub>2</sub> O	aprox. 3,0 g
agua	1 ml
agua para inyectables	1 ml

10 **Ejemplo 5 Tratamiento de los pacientes**

Un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de determinación de la dosis, seguridad y eficacia con inyecciones de bolo intravenoso de zoledronato en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica"

15 Este fue un ensayo de determinación de la dosis y de la pauta de 12 meses de ácido zoledrónico iv en pacientes con osteoporosis posmenopáusica. Trescientos cincuenta y un pacientes fueron asignados aleatoriamente a seis grupos del estudio. Los pacientes que tuvieron exposición reciente a los principios activos en el hueso, por ej., los bifosfonatos, estrógenos, calcitonina, raloxifeno, o antecedentes de enfermedades óseas metabólicas fueron excluidos. Todos los pacientes fueron evaluados en la línea base y en 3 visitas mensuales. El ácido zoledrónico o placebo se administró como una inyección de bolo iv en una vena periférica durante 5 minutos en cada visita.

20 La eficacia fue comprobada por medición del porcentaje de cambio desde la línea base en la densidad mineral ósea (DMO) medida por absorciometría de rayos X de energía doble (DEXA) en comparación con placebo, en 6, 9, y 12 meses.

25 Como medida de seguridad especial se obtuvieron biopsias óseas trans-iliacas en un subgrupo de pacientes de todos los grupos de estudio a los 12 meses y las radiografía de la columna torácica y lumbar de todos los participantes en el estudio fueron evaluadas al inicio del estudio y a los 12 meses de la aparición de las fracturas vertebrales incidentes.

30 Además, el grado y la duración de la supresión de los marcadores bioquímicos de recambio óseo - hormona paratiroidea (PTH), fosfatasa alcalina específica de hueso (BSAP), telopéptido C sérico (CTX), osteocalcina sérica, relación N-telopéptido (NTX)/creatinina en orina, relación desoxipiridinolina (d-PYD)/creatinina en orina, relación piridinolina (PYD)/creatinina en orina - Se obtuvo cada 3 meses y se midió en un laboratorio central.

Grupos del estudio

• Placebo

- 0,25 mg de ácido zoledrónico cada 3 meses
- 0,5 mg de ácido zoledrónico cada 3 meses
- 35 • 1,0 mg de ácido zoledrónico cada 3 meses
- 2,0 mg de ácido zoledrónico cada 6 meses
- 4,0 mg de ácido zoledrónico cada 12 meses

Los resultados de 12 meses demostraron que todos los grupos de tratamiento mostraban un porcentaje de cambio desde el valor basal en la DMO significativamente ( $p < 0,001$ ) mayor que el placebo y no diferente de otros.

40

Resumen de las comparaciones múltiples por pasos de las dosis activas de zoledronato frente a placebo para el porcentaje de cambio desde la línea base en la densidad mineral ósea de la columna lumbar; posteroanterior (L1-L4) a los 12 meses. Análisis confirmatorio. Población IdT.					
Número de paso	Contraste más significativo	Diferencia	Error estándar de la diferencia	Límite de confianza inferior del 97,5%	Valor p
1	zoledronato 4 x 0,25 mg - placebo	5,1	0,55	3,7	<0,001
2	zoledronato 4 x 0,5 mg - placebo	4,9	0,56	3,5	<0,001
3	zoledronato 1 x 4,0 mg - placebo	4,6	0,53	3,3	<0,001
4	zoledronato 4 x 1,0 mg - placebo	4,5	0,55	3,2	<0,001
5	zoledronato 2 x 2,0 mg - placebo	4,2	0,57	3,1	<0,001

Nota: comparación múltiple por pasos de las dosis activas de zoledronato frente a placebo en un nivel alfa múltiple unilateral de 2,5% ajustando para comparaciones múltiples de acuerdo con Marcus, Peritz y Gabriel (1976).

5 La densidad mineral ósea aumentó en comparación con el placebo en la columna vertebral, cadera, radio distal y "todo el cuerpo". La supresión de los marcadores bioquímicos de formación ósea y resorción ósea confirmó y apoyó los resultados de la DMO, lo que demuestra la supresión del recambio óseo al nivel pre-menopáusico a lo largo de los intervalos de administración de 6 y 12 meses.

10 Los datos de DMO indican que la administración de la dosis de ácido zoledrónico tan infrecuente como cada 6 ó 12 meses puede dar lugar a un aumento de la masa ósea estadísticamente y clínicamente significativos. Se cree que estos datos indican además que una conservación continuada de hueso nuevo más allá de un año, sin la administración adicional de la dosis, es probable o posible que aumente aún más la masa ósea. También se cree que la repetición del tratamiento en ciclos adicionales de cada 6 meses, 12 meses o la administración de dosis menos frecuentes conducirán a aumentar aún más la DMO. Se espera que los aumentos de la masa ósea vayan acompañados de una reducción del riesgo de fractura osteoporótica.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Ácido zoledrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento de la osteoporosis en el que el ácido zoledrónico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo se administra por vía intravenosa y de forma intermitente y en el que el período entre administraciones es de al menos aproximadamente 6 meses.
2. Ácido zoledrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la osteoporosis es la osteoporosis posmenopáusica.
- 10 3. Ácido zoledrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el uso en el tratamiento de la osteoporosis es para reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas.
4. Ácido zoledrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la osteoporosis es la osteoporosis masculina.
5. Ácido zoledrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la osteoporosis es osteoporosis inducida por corticosteroides.
- 15 6. Ácido zoledrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el período entre administraciones es de al menos aproximadamente un año.
7. Ácido zoledrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el período entre administraciones es de un año.
- 20 8. Una composición que comprende ácido zoledrónico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo para uso en un procedimiento de tratamiento de la osteoporosis, en la que la composición se administra de forma intermitente y en el que el período entre administraciones es de al menos aproximadamente 6 meses.
9. Una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la osteoporosis es la osteoporosis posmenopáusica.
- 25 10. Una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en la que el uso en el tratamiento de la osteoporosis es para reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas.
11. Una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la osteoporosis es la osteoporosis masculina.
- 30 12. Una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la osteoporosis es osteoporosis inducida por corticosteroides.
13. Una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el período entre administraciones es de al menos aproximadamente un año.
- 35 14. Una composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-13 para la administración intermitente, en la que el período entre administraciones es de un año.
15. Una composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-14 para la administración parenteral intermitente.
16. Una composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-15 para la administración intravenosa intermitente.
- 40 17. Ácido zoledrónico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo en una dosis unitaria de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 10 mg para su uso en un procedimiento para tratar los trastornos de recambio óseo anormalmente aumentado, en la que, por lo tanto, el ácido zoledrónico o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo se administra por vía intravenosa y de forma intermitente en el que el período entre administraciones es de aproximadamente un año.