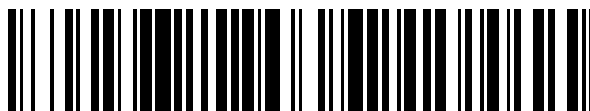


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 733**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 31/663 (2006.01)

A61K 33/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2007 E 07862893 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 2120585**

54 Título: **Composicion farmacéutica de liberación sostenida a largo plazo que contiene una suspensión acuosa de bisfosfonato**

30 Prioridad:

21.12.2006 US 876800 P

25.06.2007 US 768181

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

25.02.2013

73 Titular/es:

AMPHASTAR PHARMACEUTICALS

INCORPORATION (100.0%)

11570 6TH STREET

RANCHO CUCAMONGA, CA 91730-602, US

72 Inventor/es:

ZHANG, JACK, YONGFENG;

LUO, MARY, ZIPING;

FEI, DINGYUAN;

XIE, KEVIN y

DING, JIE, FEI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 396 733 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 farmacéutica de liberación sostenida a largo plazo que contiene una suspensión acuosa de bisfosfonato.

REMISIÓN A UNA SOLICITUD AFÍN

Esta solicitud reivindica prioridad para y el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. de Serie 60/876.800, presentada el 21 de diciembre de 2006 en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos, y titulada "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA A LARGO PLAZO QUE CONTIENE UNA SUSPENSIÓN ACUOSA DE BISFOSFONATO" cuyo contenido completo se incorpora en esta memoria por referencia.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estériles para la liberación sostenida a largo plazo de fármacos de bisfosfonato. Más particularmente, la presente invención se refiere a formulaciones de liberación sostenida a largo plazo de fármacos de bisfosfonato para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis y otras enfermedades óseas afines.

ANTECEDENTES

La osteoporosis es una enfermedad ósea caracterizada por masa ósea baja y deterioro estructural del tejido óseo, que conducen a fragilidad ósea incrementada y propensión a la fractura, especialmente en las áreas de la columna vertebral, las caderas y las muñecas. La osteoporosis es un problema importante de salud pública y económico. Según la Fundación Nacional de la Osteoporosis de los Estados Unidos, la osteoporosis afecta a aproximadamente 44 millones de americanos. Se estima que 10 millones de individuos en los Estados Unidos padecen ya la enfermedad y se estima que casi 34 millones más tienen masa ósea baja, lo que los sitúa en un riesgo incrementado de osteoporosis. Aproximadamente el 80% de los afectados por osteoporosis son mujeres. Los datos indican que una de cada dos mujeres y uno de cada cuatro varones de más de 50 años sufrirán una fractura relacionada con osteoporosis a lo largo de su vida. Sin embargo, la osteoporosis puede atacar a cualquier edad. La osteoporosis es responsable de más de 1,5 millones de fracturas anualmente. Los gastos directos nacionales estimados (hospitales y hogares de ancianos) por osteoporosis y fracturas afines totalizan aproximadamente 14.000 millones de dólares cada año.

La osteoporosis y/u otras enfermedades óseas afines reducen la calidad de vida de un paciente, lo que hace que la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades constituyan un objetivo importante. Están disponibles muchas alternativas para prevenir y/o tratar la osteoporosis, tales como Terapia de Reemplazamiento de Estrógenos/Hormonas (ERT/HRT) disponible comercialmente bajo el nombre Estrace®, Estraderm®, Premarin® etc.; Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos (SERMs) disponible comercialmente bajo el nombre Evista®; bisfosfonatos disponibles comercialmente bajo el nombre Fosamax®, Boniva®, Actonel®, etc. Están disponibles también otras medicaciones tales como calcitonina, disponible comercialmente bajo el nombre Miacalcin®, suplementos de calcio; vitamina D; y fluoruro de sodio.

Los bisfosfonatos parecen ser una de las opciones más eficaces y populares para la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis y otras enfermedades afines tales como enfermedad de Paget, hipercalcemia maligna y enfermedad metastásica ósea, etc. Los bisfosfonatos comercializados actualmente están disponibles para administración oral o intravenosa. La administración oral es favorable en general debido a su facilidad de administración. Sin embargo, la administración oral de bisfosfonato está asociada con biodisponibilidad baja y se sabe también que causa efectos secundarios gastrointestinales afines que incluyen: esofagitis, ulceración esofágica, dolor retroesternal, e irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. Adicionalmente, la administración de bisfosfonatos implica procedimientos complicados e incómodos. En las mejores condiciones, la biodisponibilidad oral de bisfosfonatos como Fosamax®, Boniva® y Actonel®, es menor que 1%, y la biodisponibilidad es menor aún si no se siguen las recomendaciones para administración. Se estima que sólo aproximadamente el 50% de los bisfosfonatos absorbidos por vía oral alcanzan los sitios terapéuticos, mientras que el resto se excreta en la orina.

La administración intravenosa ("IV") de bisfosfonatos es común para el tratamiento de la hipercalcemia, pero no es el método normal de administración para el tratamiento de la osteoporosis. Adicionalmente, la administración IV de bisfosfonatos implica procedimientos de administración complicados e incómodos y está asociada con más efectos adversos, tales como osteonecrosis maxilar ("ONM"). Se ha publicado que el 97% de los casos de ONM relacionados con fármacos de bisfosfonato estaban asociados con administración IV. En cualquier administración, el fármaco alcanza su máximo en un periodo de tiempo breve, y se elimina del sistema en un par de horas.

Debido a su deficiente biodisponibilidad, los fármacos de bisfosfonato precisan ser administrados continuamente durante años para ser eficaces en la prevención/tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, debido a sus incómodas exigencias de administración y sus efectos secundarios asociados, su aplicación para la prevención y el tratamiento a largo plazo en los pacientes con osteoporosis es recusable y limitada.

5

SUMARIO DE LA INVENCION

Según ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de los fármacos de bisfosfonato es necesaria sólo una vez cada varios meses, y los efectos secundarios de los bisfosfonatos se reducen sustancialmente o se eliminan. Como tales, algunas realizaciones de la presente invención proporcionan beneficios inestimables a largo plazo, que incluyen densidad mineral ósea incrementada y fracturas reducidas.

10

Ciertas realizaciones de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas estériles para la liberación sostenida a largo plazo de fármacos de bisfosfonato por administración intramuscular. En una realización, la composición farmacéutica comprende una suspensión acuosa de un fármaco de bisfosfonato. En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica de liberación sostenida a largo plazo que comprende una suspensión acuosa de un sólido constituido por una sal de un fármaco de bisfosfonato y una sal de un oxácido de fósforo pentavalente. La suspensión acuosa del sólido está adaptada para liberar el fármaco de bisfosfonato en el paciente durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo durante aproximadamente dos meses o más. La composición es adecuada para administración intramuscular y es útil para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis y otras enfermedades óseas afines.

15

20

Según una realización, el fármaco de bisfosfonato tiene una estructura general, en su forma ácida (ácido bisfosfónico) de $(\text{HO})_2\text{PO-R-OP}(\text{OH})_2$, donde R puede incluir diversos grupos de tal modo que el bisfosfonato incluye, pero sin carácter limitante, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico, ácido zoledrónico, y ácido tiludrónico.

25

Una realización de la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica de liberación sostenida a largo plazo que comprende una suspensión acuosa de una sal de un fármaco de bisfosfonato y una sal de un oxácido de fósforo pentavalente, en donde las sales son sales de calcio, cinc, magnesio y combinaciones de las mismas. Las sales de los fármacos de bisfosfonato incluyen, pero sin carácter limitante, sales normales, sales ácidas, sales básicas y combinaciones de las mismas. Las sales de los fármacos de bisfosfonato pueden incluir también sales anhidras, hidratos y combinaciones de hidratos. Las sales del oxácido de fósforo pentavalente incluyen, pero sin carácter limitante, sales normales, sales ácidas, sales básicas y combinaciones de las mismas. Las sales del oxácido de fósforo pentavalente pueden incluir también fosfatos, pirofosfatos, metafosfatos, polifosfatos y combinaciones de los mismos. Adicionalmente, las sales del oxácido de fósforo pentavalente pueden incluir sales anhidras, hidratos y combinaciones de hidratos.

30

35

Ejemplos no limitantes de sales adecuadas del oxácido de fósforo pentavalente incluyen fosfato dicálcico dihidratado, fosfato dicálcico anhidro, fosfato octacálcico, fosfato α - tricálcico, fosfato β - tricálcico, fosfato de calcio amorfo, hidroxiapatito deficiente en calcio, hidroxiapatito, y fosfato tetracálcico.

40

Otra realización de la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica de liberación sostenida a largo plazo que comprende un sólido que incluye una sal de un fármaco de bisfosfonato y una sal de un oxácido de fósforo pentavalente, en donde el sólido tiene una solubilidad en solución salina menor que aproximadamente 0,05% en peso como ácido bisfosfónico. El sólido puede ser amorfo, cristalino (en cuyo caso puede tener una diversidad de estructuras cristalinas), o una mezcla de los mismos. En una realización, el sólido tiene un tamaño de partícula menor que aproximadamente 100 micrómetros.

45

Otra realización adicional de la presente invención está dirigida a una composición de liberación sostenida a largo plazo en la cual el sólido está suspendido en un medio acuoso y tiene un pH que varía desde aproximadamente 6,0 a aproximadamente 9,5. Un medio acuoso para la composición de la presente invención es agua para inyección, U.S.P.

50

La composición farmacéutica de liberación sostenida según una realización puede tener además una ratio en peso de calcio a fósforo que va desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0.

55

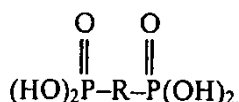
La composición según una realización puede incluir también uno o más excipientes farmacéuticos inactivos. Ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes dispersantes, agentes de tonicidad, conservantes, tampones de pH, agentes para ajuste de la presión osmótica, agentes para ajuste de la viscosidad, agentes para ajuste de la densidad, y análogos.

60

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método de preparación de la composición. Ejemplos no limitantes de métodos adecuados incluyen co-precipitación, co-cristalización, difusión, infiltración, adsorción y análogos.

- 5 En suma, en una realización de la presente invención, una composición farmacéutica estéril comprende una suspensión acuosa de un fármaco de bisfosfonato para administración inyectable. La composición es un sólido que incluye una sal bisfosfonato y una sal de un oxácido de fósforo pentavalente. La composición tiene por objeto la liberación sostenida de la sal bisfosfonato. El sólido tiene solubilidad baja, concretamente menor que aproximadamente 0,05% en solución salina en peso y como el ácido bisfosfónico.

- 10 Según una realización, el fármaco de bisfosfonato tiene una estructura general, en su forma ácida (ácido bisfosfónico), de



- 15 En la fórmula, R puede tener diversas estructuras, que incluyen cualquier bisfosfonato, con inclusión, pero sin carácter limitante, de

1-hidroxi-4-amino-butilideno	(ácido alendrónico),
1-hidroxi-3-(metilpentilamino)propilideno	(ácido ibandrónico),
1-hidroxi-3-amino-1-propilideno	(ácido pamidrónico),
1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etileno	(ácido risedrónico),
4-cloro-fenil)-tio-metileno	(ácido tiludrónico)
1-hidroxi-2-imidazol-1-il-etileno	(ácido zoledrónico).

- 20 En otra realización, las sales pueden ser sales de calcio, cinc, magnesio y combinaciones de las mismas. La sal del fármaco de bisfosfonato puede ser una sal normal, una sal ácida, una sal básica o una combinación de las mismas. La sal del fármaco de bisfosfonato puede ser una sal anhidra, un hidrato, o una combinación de diversos hidratos de fármacos bisfosfónicos. La sal del oxácido de fósforo pentavalente puede ser un fosfato, un pirofosfato, un metafosfato, un polifosfato o una combinación de los mismos. La sal del oxácido de fósforo pentavalente puede ser una sal normal, una sal ácida, una sal básica o una combinación de las mismas. La sal del oxácido de fósforo pentavalente puede ser una sal anhidra, un hidrato, o una combinación de diversos hidratos. Efectos no limitantes de sales adecuadas del oxácido de fósforo pentavalente incluyen:

- 25 fosfato dicálcico dihidratado (DCPD), $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
 fosfato dicálcico anhidro (DCPA), CaHPO_4
 fosfato octacálcico (OCP), $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
 30 fosfato α -tricálcico (α -TCP), $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
 fosfato β -tricálcico (β -TCP), $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
 fosfato de calcio amorfo (ACP), $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$

hidroxiapatito deficiente en calcio (CDHA), $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ ($x=0\sim 1$)

- 35 hidroxiapatito (HA), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
 fosfato tetracálcico (TTCP), $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$

En una realización, el sólido puede ser amorfo o cristalino, teniendo diversas estructuras cristalinas, o una mixtura de los mismos.

- 40 Según una realización, el porcentaje en peso de la sal del fármaco de bisfosfonato en la composición es menor que aproximadamente 50%. La ratio en peso de calcio a fósforo en la composición varía desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0. El tamaño medio de partícula de la composición varía desde aproximadamente 1 a aproximadamente 100 micrómetros.

En una realización, el vehículo farmacéutico acuoso en la suspensión acuosa farmacéutica estéril de la composición es agua para inyección, U.S.P. El pH de la composición de suspensión acuosa farmacéutica estéril para administración inyectable varía desde aproximadamente 6,0 a aproximadamente 9,5.

- 5 En otra realización, la suspensión acuosa farmacéutica estéril de la composición puede contener diversos excipientes farmacéuticos inactivos, tales como agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes dispersantes, agentes de tonicidad, agentes conservantes, tampones de pH, agentes para ajuste de la presión osmótica, agentes para ajuste de la viscosidad, agentes para ajuste de la densidad, etc.
- 10 La composición se puede preparar por cualquier medio adecuado, incluyendo pero sin carácter limitante co-precipitación, co-cristalización, difusión, infiltración, etc.

Según una realización, una composición de suspensión acuosa farmacéutica estéril para administración inyectable de fármacos de bisfosfonato incluye un sólido que tiene una sal de calcio de un fármaco de bisfosfonato y una sal de calcio de un oxácido de fósforo pentavalente. La composición tiene por objeto la liberación sostenida de un fármaco de bisfosfonato y la suspensión acuosa del sólido está adaptada para liberar el fármaco de bisfosfonato en el paciente durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo durante aproximadamente dos meses o más. La composición tiene una solubilidad baja menor que aproximadamente 0,05% en solución salina en peso, y como el ácido bisfosfónico. La composición contiene la sal de calcio del fármaco de bisfosfonato en una cantidad de aproximadamente 50% o menos en peso. El tamaño de partícula de la composición de suspensión varía desde aproximadamente 1 a aproximadamente 100 micrómetros. El pH de la composición de suspensión acuosa farmacéutica estéril varía desde aproximadamente 6,0 a aproximadamente 9,5. La ratio en peso de calcio y fósforo en la suspensión acuosa varía desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0.

25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las características y ventajas anteriores y otras de la presente invención se comprenderán mejor por referencia a la descripción detallada que sigue cuando se considera en conjunción con los dibujos que se acompañan, en los cuales:

30 FIG. 1 es un gráfico de la solubilidad de un complejo alendronato de calcio-fosfato de calcio según una realización de la presente invención basada en la cantidad de ingrediente farmacéutico activo en el complejo;

35 FIG. 2 es un gráfico que compara las excreciones de orina diarias de la rata a lo largo del tiempo de un complejo alendronato de calcio-fosfato de calcio según una realización de la presente invención y un control de agente activo de la técnica anterior; y

40 FIG. 3 es un gráfico de los cambios en la densidad mineral ósea de la rata a lo largo del tiempo después de la administración de dos dosificaciones diferentes de un complejo alendronato de calcio-fosfato de calcio según una realización de la presente invención y un placebo de solución salina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 Según una realización de la presente invención, una composición farmacéutica estéril comprende una suspensión acuosa de un fármaco de bisfosfonato. La composición farmacéutica es una composición de liberación sostenida a largo plazo que comprende una suspensión acuosa de un sólido que incluye una sal de un fármaco de bisfosfonato y una sal de un oxácido de fósforo pentavalente. La suspensión acuosa del sólido está adaptada para liberar el fármaco de bisfosfonato en el paciente durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo durante aproximadamente dos meses o más. La composición es adecuada para administración intramuscular, y es útil para

50 la prevención y el tratamiento de la osteoporosis y otras enfermedades óseas afines.

Sorprendentemente, los Solicitantes han descubierto que las composiciones de la presente invención, concretamente suspensiones de sales complejas de ácido bisfosfónico, producen una solubilidad significativamente menor (aproximadamente 100 a 1000 veces menor) comparadas con las sales de calcio de la técnica anterior. Esto

60 permite que las formulaciones de la presente invención exhiban perfiles de liberación sostenida mucho más lentos y a más largo plazo, como se ilustra en los ejemplos que se exponen más adelante. Por ejemplo, como se ha indicado arriba, la suspensión acuosa del sólido está adaptada para liberar el fármaco de bisfosfonato en el paciente durante un periodo de tiempo prolongado, tal como durante aproximadamente dos meses o más.

En una realización, el fármaco de bisfosfonato puede tener una estructura general, en su forma ácida (ácido bisfosfónico) de $(\text{HO})_2\text{PO-R-OP}(\text{OH})_2$, donde R puede incluir cualquier grupo para el bisfosfonato, ejemplos no limitantes del cual incluyen 1-hidroxi-3-amino-1-propilideno (ácido pamidrónico), 1-hidroxi-4-amino-butilideno (ácido

alendrónico), 1-hidroxi-3-(metilpentilamino)propilideno (ácido ibandrónico), 1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etileno (ácido risedrónico), 1-hidroxi-2-imidazol-1-il-etileno (ácido zoledrónico), y (4-cloro-fenil)-tio-metileno (ácido tiludrónico).

Según una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende un sólido que incluye una sal de un fármaco de bisfosfonato y una sal de un oxácido de fósforo pentavalente. El sólido está suspendido en un medio acuoso. El sólido tiene una solubilidad en solución salina menor que aproximadamente 0,05% en peso como ácido bisfosfónico. El sólido tiene un tamaño de partícula menor que aproximadamente 100 micrómetros, pudiendo tener por ejemplo el sólido un tamaño de partícula que varía desde aproximadamente 10 a aproximadamente 50 micrómetros. El sólido puede ser amorfo, cristalino (teniendo una densidad de estructuras cristalinas), o una mezcla de los mismos. Un ejemplo no limitante de un medio acuoso adecuado es agua para inyección, U.S.P.

Ejemplos no limitantes de sales adecuadas para la composición incluyen sales de calcio, cinc, magnesio y combinaciones de las mismas. La sal del fármaco de bisfosfonato puede incluir, pero sin carácter limitante, sales normales, sales ácidas, sales básicas, sales anhidras, hidratos y combinaciones de las mismas. La sal del oxácido de fósforo pentavalente puede incluir, pero sin carácter limitante, sales normales, sales ácidas, sales básicas, fosfatos, pirofosfatos, metafosfatos, polifosfatos, sales anhidras, hidratos y combinaciones de las mismas.

Ejemplos no limitantes de sales adecuadas del oxácido de fósforo pentavalente incluyen fosfato dicálcico dihidratado (DCPD), $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; fosfato dicálcico anhidro (DCPA), CaHPO_4 ; fosfato octacálcico (OCP), $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; fosfato α -tricálcico (α -TCP), $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; fosfato β -tricálcico (β -TCP), $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; fosfato de calcio

amorfo (ACP), $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$; hidroxiapatito deficiente en calcio (CDHA), $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ ($x=0\sim 1$);

hidroxiapatito (HA), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; y fosfato tetracálcico (TTCP), $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$.

Según una realización, la composición tiene una ratio en peso de calcio a fósforo que varía desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0; por ejemplo, la ratio en peso de calcio a fósforo puede variar desde aproximadamente 1,5 a 2,5. El pH de la composición puede variar desde aproximadamente 6,0 a aproximadamente 9,5; por ejemplo, el pH de la composición puede variar desde aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,5. Opcionalmente, la composición puede contener también diversos excipientes farmacéuticos inactivos. Ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes dispersantes, agentes de tonicidad, conservantes, tampones de pH, agentes para ajuste de la presión osmótica, agentes para ajuste de la viscosidad, agentes para ajuste de la densidad, y mezclas de los mismos. En una realización, la composición es una formulación de liberación sostenida a largo plazo de un sólido que comprende: (a) una sal de un fármaco de bisfosfonato, y (b) una sal de un oxácido de fósforo pentavalente, en donde el sólido está suspendido en una solución acuosa formando una suspensión. La sal del fármaco de bisfosfonato está presente en la composición en una cantidad menor que aproximadamente 50% en peso; por ejemplo, la sal del fármaco de bisfosfonato está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 5% a aproximadamente 30%. Una sal ilustrativa de la composición es una sal de calcio. La ratio en peso de calcio a fósforo en la composición varía desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0; por ejemplo, la ratio en peso de calcio a fósforo puede variar desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5. El sólido tiene un tamaño de partícula menor que aproximadamente 100 micrómetros; por ejemplo, el sólido puede tener un tamaño de partícula que varía desde aproximadamente 10 a aproximadamente 50 micrómetros. La solución acuosa puede ser agua para inyección, U.S.P. La suspensión acuosa puede tener un pH que varía desde aproximadamente 6,0 a aproximadamente 9,5; por ejemplo, el pH puede variar desde aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,5. La suspensión acuosa puede contener uno o más excipientes farmacéuticos inactivos que incluyen, pero sin carácter limitante, agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes dispersantes, agentes de tonicidad, conservantes, tampones de pH, agentes para ajuste de la presión osmótica, agentes para ajuste de la viscosidad, agentes para ajuste de la densidad, y análogos.

Ciertas composiciones de la presente invención proporcionan liberación sostenida a largo plazo de los fármacos de bisfosfonato. Adicionalmente, ciertas combinaciones evitan diversos efectos secundarios adversos asociados con la administración oral de fármacos de bisfosfonato. La dosis suministrada de las composiciones de inventiva es mucho menor que la dosis oral, que tiene biodisponibilidad alta, evitando con ello muchos de los efectos secundarios adversos asociados con dosis orales elevadas. Las composiciones de liberación sostenida de inventiva eliminan también sustancialmente las dosis pico (sobredosis) y las dosis valle (infradosis). Las composiciones de inventiva son cómodas para los pacientes y reducen la irritación tisular debido a su solubilidad extremadamente baja.

Como se ha indicado arriba y se ilustra en los ejemplos que siguen, ciertas realizaciones de las composiciones de la presente invención tienen perfiles de liberación sostenida mejorados comparados con las composiciones de la

técnica anterior. En particular, según una realización de la presente invención, la composición libera un bolus inicial menor que aproximadamente 10%. El bolus inicial se define como la cantidad del fármaco liberada en los tres primeros días subsiguientes a la administración. Por ejemplo, una realización de la presente invención libera un bolus inicial de aproximadamente 8% (que es mucho menor que la de la técnica anterior, de aproximadamente 55%), como se ilustra en los ejemplos que siguen.

Según otra realización de la presente invención, la composición libera una concentración máxima, o cantidad pico (designada C_{max}), menor que aproximadamente 10 mcg/día. Por ejemplo, una realización de la presente invención tiene una C_{max} de aproximadamente 8 mcg/día, que es mucho menor que la de la técnica anterior, de 74 mcg/día.

En otra realización adicional, la composición libera la cantidad pico (C_{max}) durante un periodo de tiempo prolongado. El tiempo transcurrido para liberar C_{max} se designa t_{max} , y según una realización, t_{max} es mayor que aproximadamente 10 días. Por ejemplo, una realización de la presente invención tiene un t_{max} de aproximadamente 13 días, que es mucho mayor que la de la técnica anterior, de 1 día.

Según otra realización adicional de la presente invención, la composición requiere un periodo de tiempo prolongado para liberar 50% y 90% del fármaco. El tiempo transcurrido para que la composición libere 50% del fármaco se designa N_{50} , y el tiempo transcurrido para que la composición libere el 90% del fármaco se designa N_{90} . Según una realización, la composición tiene un N_{50} mayor que aproximadamente 15 días, y un N_{90} mayor que aproximadamente 35 días. Por ejemplo, en una realización, la composición tiene un N_{50} de aproximadamente 16,6 días, y un N_{90} de aproximadamente 38,5 días, que son también mucho mayores que los de la técnica anterior, de 2,8 y 9 días, respectivamente.

Las composiciones de la presente invención se pueden preparar de diversas maneras. En una realización, por ejemplo, la composición se prepara por co-precipitación. En otra realización, la composición se prepara por co-cristalización. En otra realización adicional, la composición se prepara por difusión. En otra realización adicional, la composición se puede preparar por infiltración o adsorción. Las composiciones de liberación sostenida de la presente invención y los métodos de preparación de las composiciones se ilustran adicionalmente en los ejemplos que siguen, que se proporcionan únicamente para propósitos ilustrativos, y no deben considerarse como limitantes del alcance de la presente invención.

Ejemplo Comparativo 1: Preparación de Alendronato de Calcio (AC)

Para fines de comparación con ciertas realizaciones de la presente invención, se preparó una composición de alendronato de calcio (AC) según este ejemplo que no incluye una sal de oxácido de fósforo pentavalente.

Se disolvieron 2,03 g (6,3 mM) de alendronato de sodio trihidratado en 60 ml de agua. Se disolvieron 0,94 g de cloruro de calcio dihidratado en 30 ml de agua. Ambas soluciones se enfriaron a la temperatura ambiente.

Se añadieron simultáneamente a la solución de alendronato soluciones de hidróxido de sodio y cloruro de calcio para mantener el pH de la solución a 7,0 hasta que se hubo añadido totalmente el cloruro de calcio. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó en una estufa a 120°C durante una noche para obtener 1,5 g de alendronato de calcio, designado como Ca_kY (donde Y es el anión alendronato). El valor medio de k para el alendronato de calcio generado en solución neutra (el pH de la sangre humana) era $1,5 \pm 0,1$. Químicamente, $Ca_{1,5}Y$ corresponde a Ca_3Y_2 . La solubilidad de $Ca_{1,5}Y$ en solución salina, como ácido alendrónico, se determinó como 247 mcg/ml o 0,0247%.

La determinación de la solubilidad en solución salina se realizó como sigue (a no ser que se describa otra cosa, todos los valores de solubilidad de los productos complejos en solución salina se determinaron utilizando los procedimientos que siguen): se tamponó el pH de la solución salina a pH = 7,4. Se añadieron 200 mg del producto a 20 ml de la solución salina tamponada. Esta solución se agitó a la temperatura ambiente para alcanzar el equilibrio. Se separó el sobrenadante por centrifugación y filtración a través de un filtro de 0,1 μm . El alendronato se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Ejemplo 1: Preparación del Complejo (Sosoloides) de Alendronato de Calcio-Fosfato de Calcio (AC-PC)

La sal fosfato es una sal de un oxácido de fósforo pentavalente utilizada comúnmente. Este ejemplo demuestra la preparación de un complejo o sosoloides de alendronato de calcio-fosfato de calcio (AC-PC) por co-precipitación según una realización de la presente invención.

Se disolvieron 4,06 g (12,5 mM) de alendronato de sodio trihidratado y la misma cantidad molar de fosfato de sodio monobásico (anhidro) 1,5 g (12,5 mM) en 160 ml de agua para obtener una Solución A. se disolvieron 4,75 g de

cloruro de calcio dihidratado en 50 ml de agua para obtener una Solución B. Ambas soluciones A y B se enfriaron a la temperatura ambiente. Se añadió la Solución B a la solución alendronato-fosfato (Solución A), y la mixtura se mezcló bien para obtener una Solución C. El pH de esta Solución C clara era aproximadamente 3.

- 5 Se añadieron simultáneamente hidróxido de sodio 1 N y Solución C a 300 ml de agua a 40°C mientras se agitaba, para mantener el pH de la solución a 6,75 a 40°C hasta que se añadió totalmente la Solución C. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. Se secó el sólido en una estufa a 120°C durante más de 16 horas. Se obtuvieron así 5,61 g de una sal de calcio compleja de alendronato y fosfato con una ratio molecular de 1:1. Debido a la presencia de fosfato de calcio, se generó un complejo o sosoluido de alendronato de calcio-fosfato de calcio (AC-PC). El ingrediente farmacéutico activo (API) en el complejo AC-PC es la sal alendronato.
- 10 Se utilizó el mismo procedimiento, pero con ratios molares variables de alendronato de calcio y fosfato de sodio monobásico, concretamente $n = 3, 5, 6, 8, 10, 12, 15$ y 20, para preparar complejos de AC-PC. Los complejos AC-PC con cantidades variables de API se resumen a continuación en la Tabla 1:

15 Tabla 1: Preparación del Complejo AC-PC por Co-Precipitación

Ratio Molar de AC-PC*	Condición de Reacción		API% como ácido alendrónico	Solubilidad en Solución Salina**		
	Temperatura (°C)	pH		en unidades de mcg/ml	en % en peso	Veces menor que Ca_3Y_2
1:1	40	6,75	54,3	2,41	0,00024%	102
1:3	40	6,75	30,2	1,14	0,00011%	217
1:5	25	7,0	21,6	0,71	0,000071%	348
1:5	40	6,75	21,7	0,75	0,000075%	329
1:5	60	6,4	22,0	0,83	0,000083%	298
1:6	40	6,75	20,0	0,61	0,000061%	405
1:8	40	6,75	15,4	0,51	0,000051%	484
1:10	40	6,75	12,6	0,44	0,000044%	558
1:10	65	8,0	12,7	0,54	0,000054%	457
1:12	40	6,75	11,3	0,35	0,000035%	714
1:15	40	6,75	9,1	0,31	0,000031%	797
1:20	40	6,75	6,2	0,20	0,000020%	1235

*: Como la ratio de sustancias reaccionantes: alendronato de sodio frente a fosfato de sodio monobásico
 **: A la temperatura ambiente y como ácido alendrónico.

Los datos de la Tabla 1 muestran que la solubilidad del complejo AC-PC, como ácido alendrónico, es sorprendentemente entre 100 y 1200 veces menor que la del alendronato de calcio (AC) propiamente dicho. Por ejemplo, la solubilidad del API en solución salina para un complejo AC-PC con 12,6% de API es sólo 0,44 mcg/ml, o 0,000044%, lo cual es 558 veces menor que la del alendronato de calcio, concretamente 247 mcg/ml, como se consigna en el Ejemplo Comparativo 1. Esta solubilidad extremadamente baja de API para los complejos AC-PC proporciona una base para una liberación sostenida mucho mejor del API. La Figura 1 expresa que la solubilidad experimental de los complejos AC-PC se reduce uniformemente a medida que disminuye la cantidad de API en el complejo AC-PC.

25 Las reacciones de los métodos de co-precipitación anteriores para preparar complejos AC-PC pueden realizarse en diferentes condiciones, tales como diferentes valores de pH, temperaturas, secuencias de mezclado de las sustancias reaccionantes, etc. Sin embargo, el perfil para la obtención de complejos con solubilidad baja del API se mantiene igual.

30 Ejemplo 2: Preparación de Complejo de Risedronato de Calcio y Fosfato de Calcio (PC)

Este ejemplo demuestra que PC puede formar también complejos con sales de calcio de otro fármaco de bisfosfonato, risedronato de calcio.

Se disolvieron 0,61 g (2 mM) de risedronato de sodio anhidro y 2,4 g de fosfato de sodio monobásico (anhidro) en 30 ml de agua. Se disolvieron 5,6 g de cloruro de calcio dihidratado en 10 ml de agua. La solución risedronato-fosfato y la solución de cloruro de calcio se mezclaron a la temperatura ambiente.

5 Se añadieron simultáneamente la solución de risedronato-calcio-fosfato e hidróxido de sodio 0,5 N a 100 ml de agua para mantener el pH a 7,00 hasta que se hubo añadido todo el risedronato. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó en una estufa a 105°C. Se obtuvieron así 3,93 g de sal compleja de calcio de risedronato con fosfato.

10 El análisis indica que el complejo tiene una cantidad del API (como ácido risedrónico) de 12,33%. La solubilidad del API (como ácido risedrónico) a la temperatura ambiente en solución salina de este complejo era 2,8 mcg/ml o 0,00028%. Esta es una solubilidad muy baja y es adecuada para liberación sostenida del fármaco de bisfosfonato.

Ejemplo 3: Preparación de Complejo de Zoledronato de Calcio y Fosfato de Calcio (PC)

15 Este ejemplo demuestra que PC puede formar también complejos con sales de calcio de otro fármaco de bisfosfonato, zoledronato de calcio.

20 Se disolvieron 0,27 g (1 mM) de ácido zoledrónico y 0,6 g (5 mM) de fosfato de calcio monobásico (anhidro) en 10 ml de agua. Se disolvieron 1,5 g de cloruro de calcio dihidratado en 5 ml de agua. La solución zoledronato-fosfato y la solución de cloruro de calcio se mezclaron a la temperatura ambiente. Se añadieron 0,05 g de cloruro de calcio dihidratado y 0,3 g de cloruro de sodio a 20 ml de agua. Se añadieron simultáneamente hidróxido de sodio y la solución zoledronato-calcio-fosfato para mantener el pH a 7,00 a la temperatura ambiente hasta que se hubo añadido toda la solución zoledronato-fosfato. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se
25 secó en una estufa a 120°C. Se obtuvieron así 1,15 g de sal compleja de calcio de zoledronato con fosfato en una ratio molecular de 1:5.

El análisis indica que este complejo tenía una cantidad del API (como ácido zoledrónico) de 24,1%. La solubilidad a la temperatura ambiente de este complejo en agua, como ácido zoledrónico, era 7,5 mcg/ml o 0,00075%. Ésta es
30 también una solubilidad muy baja.

Ejemplo 4: Preparación de Complejo de AC y Pirofosfato de Calcio (PPC)

La sal pirofosfato es una sal común de un oxácido de fósforo pentavalente. Este ejemplo muestra un método
35 ilustrativo de preparación de un complejo de alendronato de calcio-pirofosfato de calcio (AC-PPC) por co-precipitación.

Se disolvieron 0,81 g de alendronato de sodio trihidratado y 1,12 g de pirofosfato de sodio decahidratado (Na₄P₂O₇·10H₂O) en 75 ml de agua. Se disolvieron 1,21 g de cloruro de calcio dihidratado en 75 ml de agua. La
40 temperatura de la solución alendronato-pirofosfato se llevó a 40 hasta 50°C. Se añadieron simultáneamente soluciones de cloruro de calcio e hidróxido de sodio a la solución alendronato-pirofosfato mientras se agitaba para mantener el pH a 7,4 hasta que se hubo añadido toda la solución de cloruro de calcio. La mixtura se enfrió a la temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó en una estufa a 105°C durante una noche. Se obtuvieron así 1,06 g de sal compleja de calcio de alendronato con pirofosfato, con
45 una ratio molecular de 1:1.

Debido a la presencia de pirofosfato de calcio, se generó un complejo o sosoloides de alendronato de calcio y pirofosfato de calcio (AC-PPC). Se siguió el mismo procedimiento que anteriormente, pero con ratios molares variables de alendronato de sodio y pirofosfato de sodio, concretamente n = 2, 3, 5, y 10, para preparar más
50 complejos AC-PPC. Los complejos AC-PPC con cantidades variables del API se resumen a continuación en la Tabla 2:

Tabla 2: Preparación de Complejos AC-PPC por Co-Precipitación

Ratio Molar de AC-PPC*	Condición de Reacción		API% como ácido alendrónico	Solubilidad en Solución Salina**	
	Temperatura (°C)	pH		en unidades de mcg/ml	en % en peso
1	50	7,4	36,7	18,2	0,00182%
2	40	7,4	28,4	5,3	0,00053%

Ratio Molar de AC-PPC*	Condición de Reacción		API% como ácido alendrónico	Solubilidad en Solución Salina**	
	Temperatura (°C)	pH		en unidades de mcg/ml	en % en peso
3	50	7,4	19,8	3,9	0,00039%
5	50	7,4	14,4	0,8	0,00008%
10	50	7,4	7,9	0,4	0,00004%
* Como la ratio de sustancias reaccionantes: alendronato de sodio frente a pirofosfato de sodio					
** A la temperatura ambiente y como ácido alendrónico.					

El complejo AC-PPC muestra la misma caracterización para solubilidad del API en solución salina que en el caso del complejo AC-PC. Específicamente, los complejos AC-PPC tienen solubilidad muy baja para el API, que varía desde 0,00001% a 0,001%. Asimismo, cuanto menor es la cantidad del API en los complejos, tanto menor es la solubilidad del API.

Ejemplo 5: Preparación de Complejo de AC y Tripolifosfonato de Calcio (TPC)

Este ejemplo demuestra que las sales de calcio de otro oxácido de fósforo pentavalente, tripolifosfonato, pueden formar también un complejo alendronato de calcio-tripolifosfato de calcio (AC-TPC) por co-precipitación.

Se añadieron 2,03 g de alendronato de sodio trihidratado (6,25 mmoles) y 6,9 g de tripolifosfato de sodio, $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$ a 100 ml de agua y la mixtura se agitó hasta que se disolvió totalmente. Se disolvieron 10,34 g de cloruro de calcio dihidratado en 200 ml de agua. La solución de cloruro de calcio se calentó a 40°C y el pH se ajustó a 7,0. La solución alendronato-tripolifosfato se añadió gota a gota a la solución de cloruro de calcio, manteniendo el pH de la solución resultante a 7,0 por adición de NaOH 1 N. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó en una estufa a 120°C durante una noche. Se obtuvieron así 8,82 g de sal compleja de calcio de alendronato con tripolifosfato.

El análisis indica que este complejo tiene 12,6% de API, como ácido alendrónico. La solubilidad del API (como ácido alendrónico) en solución salina a la temperatura ambiente para este complejo era 2,69 mcg/ml, o 0,000269%. Por consiguiente, AT-TPC es también un complejo con solubilidad muy baja del API.

Ejemplo 6: Preparación de Complejo de Alendronato de Cinc - Fosfato de Cinc

El metal en el complejo AC-PC puede reemplazarse por otros metales divalentes tales como cinc, magnesio, etc. Este ejemplo muestra la preparación de complejos de alendronato de cinc-fosfato de cinc por co-precipitación.

Se disolvieron 3,25 g de alendronato de sodio trihidratado y 1,42 g de fosfato de sodio dibásico (anhidro) en 100 ml de agua. La temperatura de solución se mantuvo a 50°C sobre una placa caliente. Esta temperatura se mantuvo a todo lo largo del proceso. Mientras se agitaba, se añadió una solución de 5,8 g de acetato de cinc dihidratado en 50 ml de agua a la solución alendronato-fosfato. El pH de la solución se mantuvo a 7,4 por adición de solución de hidróxido de sodio simultáneamente hasta que se añadió toda la solución de acetato de cinc. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó luego a 120°C durante una noche. Se obtuvieron así 5,28 g de sal compleja de cinc de alendronato y fosfato con una ratio molecular de 1:1. La solubilidad del API (como ácido alendrónico) en solución salina a la temperatura ambiente para este complejo es 2,4 mcg/ml, es decir 0,00024%. El mismo tiene también una solubilidad muy baja del API.

Ejemplo 7: Preparación de Complejo AC-PC por Adsorción

Además del método de co-precipitación, los complejos AC-PC se pueden preparar por diversos otros métodos, tales como, por ejemplo, adsorción y difusión. En este ejemplo, se utiliza un hidroxiapatito (HA) comercial, que es una de diversas formas de fosfato de calcio, para preparar un complejo AC-PC por adsorción.

Se añadieron 0,66 g (2,0 mM) de alendronato de sodio trihidratado a 50 ml de agua, y la solución se agitó hasta que se disolvió el todo. El pH se ajustó al intervalo de 8,0 a 8,5. Se añadieron 2 g de hidroxiapatito (Spectrum, CA165) y se agitó la solución a la temperatura ambiente durante 20 horas. Después de agitar, se añadieron 200 ml de agua y se separó el sólido por filtración. Se transfirió el sólido, se añadieron 200 ml de agua, y se filtró de nuevo el sólido. Este proceso se repitió una vez más. El producto sólido se secó a 105°C durante más de 3 horas. El complejo tenía

8,8% de API, como ácido alendrónico, y su solubilidad del API a la temperatura ambiente en solución salina era 7,9 mcg/ml, o 0,00079%.

Ejemplo Experimental 1: Estudio Farmacocinético (PK) del Complejo AC-PC en el Modelo de la Rata

En este estudio, se inyectó por vía intramuscular el complejo AC-PC con 12,6% de API preparado en el Ejemplo 1 en un Grupo A de ratas hembra Sprague-Dawley ($n_A = 12$). La edad de las ratas hembra era aproximadamente 4 meses. Cada rata se inyectó con 8 mg del complejo AC-PC, que contiene 1 mg de API (ácido alendrónico). Se estudió el perfil PK para liberación sostenida a largo plazo por la excreción de alendronato en la orina. Se recogieron muestras de orina durante intervalos de 24 horas. El alendronato procedente del complejo AC-PC excretado en la orina se precipitó primeramente por co-precipitación con fosfato de calcio, se derivatizó luego con 2,3-naftalenodialdehído, y se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase inversa equipada con un detector de fluorescencia.

Un control de agente activo de la técnica anterior, alendronato de calcio, preparado en el Ejemplo Comparativo 1, se utilizó en este estudio PK en un Grupo B de ratas hembra ($n_B = 10$). El control de agente activo tenía una solubilidad de API en solución salina de 404 mcg/ml, o 0,0404%, que es mucho mayor que el de los complejos AC-PC del Ejemplo 1. La Tabla 3 resume la excreción diaria de alendronato en orina como ácido alendrónico, después de la administración del complejo AC-PC del Ejemplo 1 y el control de agente activo.

La Figura 2 presenta la curva de excreción diaria en la orina de la rata frente al número de días después de la administración, para el complejo AC-PC del Ejemplo 1 (curva azul) y para el control de agente activo de la técnica anterior (curva roja). La figura expresa que los complejos según ciertas realizaciones de esta invención pueden proporcionar efectos de liberación sostenida significativamente mejores y más prolongados que la técnica anterior.

Tabla 3: Excreción Diaria de Alendronato en la Orina de Rata

Días después de la administración	Técnica Anterior, mcg/día	Esta invención, mcg/día
0	0,1	0,0
1	73,5	6,7
3	17,5	5,1
5	16,7	4,7
7	7,5	6,5
10	5,5	7,4
13		8,3
16	1,4	
17		7,1
21		5,8
23	0,5	
25		4,2
30		2,8
35		1,8
42		1,3
49		0,8
56		0,5
63		0,3
70		0,2

Como se resume en la Tabla 4 siguiente, los dos productos, complejos AC-PC de esta invención y la técnica anterior (AC sólo) se estudiaron con el mismo modelo animal (rata), a la misma dosis (1 mg por rata) y demostraron la misma

cantidad de excreción total. Las composiciones testadas de esta invención (complejos AC-PC) exhibían efectos de liberación sostenida mucho mejores, como se expone a continuación:

(1) Bolus inicial: 7 veces menor

5 El bolus inicial se define como el porcentaje de la cantidad liberada en los 3 primeros días basada en la cantidad liberada total. Para una liberación sostenida, se desea un bolus inicial pequeño a fin de reducir la sobredosis y evitar el surgimiento de posibles efectos adversos causados por un bolus inicial alto. Ciertas realizaciones de esta invención liberan únicamente 8% del fármaco liberado total en los tres primeros días (determinado por la excreción en la orina de la rata). Sin embargo, el producto de la técnica anterior libera el 55% del fármaco total liberado durante el mismo periodo, es decir que más de la mitad del fármaco se libera en los 3 primeros días. Por consiguiente, el bolus inicial para ciertas realizaciones de esta invención es siete (7) veces menor que el de la técnica anterior.

15

(2) Cmax: 9 veces menor

La liberación sostenida evita cantidades pico altas de los fármacos en el cuerpo humano. La cantidad pico se designa Cmax. Un fármaco satisfactorio de liberación sostenida debería tener Cmax comparativamente menor a fin de reducir la posible toxicidad y los efectos adversos causados por una Cmax alta. Este ejemplo utilizó la excreción en orina como la indicación de liberación sostenida. Cmax corresponde a la excreción máxima diaria en orina, que era 74 mcg/día para la técnica anterior y 8 mcg/día para los complejos testados de esta invención. Es decir, ciertas realizaciones de esta invención tienen un valor Cmax nueve (9) veces menor que el producto de la técnica anterior.

(3) tmax: Retardado 13 veces

El tiempo en el que se alcanza Cmax se define como tmax. Los fármacos de liberación sostenida a largo plazo podrían tener también un tmax retardado. El tmax era 1 día para la técnica anterior y 13 días para los complejos testados de esta invención. Es decir, ciertas realizaciones de la presente invención tienen un tmax trece (13) veces más retardado que el producto de la técnica anterior.

Tabla 4: Una Comparación de los Parámetros de Liberación Sostenida

Partidas	Técnica Anterior	Esta Invención	Ventaja de Esta Invención
Modelo	Ratas	Ratas	
Administración	IM	IM	
# de Ratas	10	12	
Dosis, mg	1000	1000	la misma
Excreción Total	230	210	la misma
Total Neto Absorbido en el Hueso	770	790	la misma
Tasa Neta de Absorción en el Hueso, %	77%	79%	la misma
Bolus Inicial (en los 3 primeros días), % de Fármaco Liberado	55%	8%	7 veces menos
Cmax para Fármaco Liberado (Excreción Diaria)	74	8	9 veces menos
tmax para Fármaco Liberado	1	13	13 veces más
Número de Días para liberar el 50% del API	2,8	16,6	Duración 6 veces mayor
Número de Días para liberar el 90% del API	9,0	38,5	Duración 4 veces mayor

(4) Número de Días para Liberar el 50% del Fármaco: 6 Veces Mayor

El efecto de un fármaco de liberación sostenida puede caracterizarse por el número de días necesario para liberar el 50% del fármaco, que puede designarse como N₅₀. Los fármacos de liberación sostenida a largo plazo deberían tener un N₅₀ más largo. El N₅₀ era 2,8 días para la técnica anterior y 16,6 días para las composiciones testadas de esta invención. Así pues, ciertas realizaciones de esta invención tienen un valor N₅₀ seis (6) veces más largo que el producto de la técnica anterior.

(5) Número de Días para Liberar el 90% del Fármaco: 4 Veces más Largo

El efecto de liberación sostenida de un fármaco puede caracterizarse también por el número de días necesario para liberar el 90% del fármaco, que puede designarse como N₉₀. Un fármaco de liberación sostenida a largo plazo debería tener un valor N₉₀ más largo. El N₉₀ era 9,0 días para el producto de la técnica anterior y 38,5 días para las composiciones testadas de esta invención. Así pues, ciertas realizaciones de esta invención tienen un valor N₉₀ cuatro (4) veces más largo que el producto de la técnica anterior.

Ejemplo Experimental 2: Estudio de Eficacia del Complejo AC-PC en el Modelo de la Rata

Este Ejemplo Experimental demuestra la eficacia de la liberación sostenida a largo plazo de ciertos complejos AC-PC de esta invención. En este estudio, las formulaciones de complejo AC-PC se inyectaron por vía intramuscular en ratas hembra Sprague-Dawley. Las ratas utilizadas en este estudio se sometieron a operaciones de ovariectomía

(OVX). La edad de las ratas hembra era aproximadamente 2 1/2 meses cuando se realizó la operación quirúrgica. Se dejó un periodo de recuperación 2 1/2 meses después de las operaciones ovariectomía/falsa para asegurar la recuperación post-quirúrgica y establecer la hipoestrogenemia y la osteoporosis antes del tratamiento con los complejos AC-PC.

- 5 Las ratas se dividieron en tres (3) grupos:
 Grupo-A: tratado con complejos AC-PC a dosis comparativamente bajas, 0,25 mg (ácido alendrónico)
 Grupo-B: tratado con complejos AC-PC a dosis comparativamente altas, 1.0 mg (ácido alendrónico)
 Grupo-C: tratado con placebos (solución salina).

- 10 Los fármacos de tratamiento o placebos (solución salina) se inyectaron una sola vez cada 2 meses. Se administraron tres inyecciones a los 0, 60 y 120 días.

- 15 Los complejos AC-PC utilizados en este ejemplo tenían 12,6% del API y se prepararon como en el Ejemplo 1. Los efectos de preservación ósea del complejo se determinaron como cambio porcentual en la densidad mineral ósea (BMD) por Absorciometría Dual de Rayos X (DEXA) en el fémur derecho a 4,3 mm del extremo proximal en un área de 8,6 x 7,2 mm. La BMD para todas las ratas se determinó a los 0, 7, 14, 28, 35, 42, 49, 56, 90, 120, 135, 150, 165 y 180 días. Los datos obtenidos se resumen en la Tabla 5 y la Figura 3.

20 Tabla 5: Cambio Medio de la BMD, Fémur Derecho de Ratas OVX

Grupo de Ratas		A		B		C	
Tipo de Ratas		OVX		OVX		OVX	
Tratamiento		Solución salina		Complejo AC-PC		Complejo AC-PC	
Dosis, mg, como ácido alendrónico		Placebo		0,25X3		1X3	
Partidas		Media	S.D.	Media	S.D.	Media	S.D.
Determinada los días siguientes después de la administración	0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	7	0,3%	1,4%	0,2%	1,7%	0,3%	1,0%
	14	-1,8%	2,3%	2,5%	2,3%	1,1%	1,6%
	21	-0,9%	2,2%	3,6%	2,3%	2,9%	1,2%
	28	-1,0%	2,8%	3,6%	2,5%	2,9%	1,9%
	35	-1,5%	2,6%	4,4%	2,6%	3,9%	1,9%
	42	-1,2%	3,1%	3,8%	3,1%	4,5%	2,3%
	49	-2,2%	2,8%	4,2%	3,2%	3,6%	1,8%
	56	-2,4%	3,0%	5,1%	2,6%	4,4%	1,7%
	90	-1,5%	3,8%	5,7%	2,1%	5,9%	1,8%
	120	-2,3%	3,7%	5,5%	3,2%	6,4%	2,3%
	135	-2,5%	2,9%	6,4%	3,1%	7,3%	2,3%
	150	-2,8%	2,6%	6,6%	4,2%	8,4%	2,4%
	165	-2,7%	3,1%	6,3%	3,2%	9,0%	2,2%
	180	-3,0%	2,8%	6,8%	3,6%	9,4%	2,5%

- 25 Los valores AUC_{0,180} (área bajo la curva) para los tres grupos de ratas se resumen en la Tabla 6 a continuación. El valor p para la eficacia se evalúa con el grupo de placebo (grupo C). Todos los valores p son significativamente menores que 0,05, lo cual confirmaba la eficacia del complejo testado para la osteoporosis por la liberación sostenida a largo plazo.

Tabla 6: Eficacia del Complejo de Liberación Sostenida a Largo Plazo

Tratamiento	Dosis mg/Rata	Tipo de Ratas	Grupo de Ratas	# de Ratas n	AUC _{0,180} *, %-día		Valor p frente a A
					Media	S,D	
Placebo: Solución salina	-	ovx	A	12	-3,5	4,8	-
AC-CDHA	0,25X3	ovx	B	12	9,1	4,5	<0,0001
AC-CDHA	1X3	ovx	C	12	10,0	2,9	<0,0001

* El valor AUC negativo indica disminución en la BMD a lo largo del tiempo.

Ejemplo Experimental 3: Evaluación de la Tolerancia Tisular (TT) del Complejo AC-PC por el Modelo de la Rata

- 5 El objetivo de este ejemplo es evaluar la tolerancia tisular local, para lo que se realizaron exámenes tanto macroscópicos como microscópicos (histopatológicos) de la toxicidad tisular/reacción de los complejos AC-PC.

10 La sal bisfosfonato puede causar daño tisular e irritación después de inyección intramuscular. Sin embargo, la solubilidad del bisfosfonato para los complejos AC-PC según ciertas realizaciones de esta invención se reduce en 100 a 1000 veces comparada con el alendronato de calcio según la técnica anterior. Por consiguiente, el nivel de tolerancia tisular para los complejos AC-PC puede alcanzar el mismo nivel que es aceptable para la FDA y los pacientes.

(1) Procedimiento de Estudio

15 Los complejos AC-PC, con 12,6% de API, preparados como en el Ejemplo 1, se utilizaron para evaluación de la tolerancia tisular por un modelo de rata. Se utilizó solución salina al 0,9% como control negativo. Como control de referencia se utilizó una inyección de suspensión de acetato de medroxiprogesterona (MPA) (150 mg/ml) (que es un fármaco de liberación sostenida aprobado por la FDA).

20 Se utilizaron en este estudio un total de 70 ratas. Treinta y cinco (35) ratas, asignadas al Grupo T, fueron inyectadas por vía intramuscular (IM) con 0,25 ml del complejo AC-PC en el muslo derecho y con 0,25 ml de solución salina al 0,9% en el muslo izquierdo. Otras 35 ratas, asignadas al Grupo R, se inyectaron por vía IM con 0,25 ml de MPA (el control de referencia) en el muslo derecho. Las ratas se examinaron respecto a condiciones generales de salud antes de la inyección el día 0. Todas las evaluaciones de respuesta tisular se realizaron a los 1, 7, 14, 28, 56, 84, y 120 días después de la inyección. Cinco (5) ratas de cada grupo (T y R) se sacrificaron en cada momento posterior a la inyección arriba indicado.

(2) Examen Macroscópico de Edema y Eritema

30 Se realizaron exámenes macroscópicos de los sitios de tratamiento para evidencia de cualquier reacción tisular tal como eritema y edema. El sistema de registro de edema y eritema se adaptó de USP <88> Biological Reactivity Tests, in vivo.

35 Para evaluar el edema y el eritema macroscópicos, se utilizó el Registro Medio de Reacción Tisular (MTRS). El MTRS es el valor medio de todos los registros de edema y eritema. MTRS para la totalidad de los tres (3) tratamientos en los 7 puntos de evaluación se presentan en la Tabla 7 a continuación.

40 Como se muestra en la Tabla 7, a todo lo largo del periodo de estudio las evaluaciones macroscópicas de edema y eritema identificaban poca o ninguna irritación tisular observada para el complejo AC-PC y el control de referencia MPA, así como para el control negativo. El registro MTRS macroscópico para el complejo AC-PC era cero (0) lo que indicaba que es un fármaco no irritante a todo lo largo del periodo de estudio de 120 días con respecto a edema y eritema.

45

Tabla 7: Sumario de Registros Medios de Reacción Tisular (MTRS)

Tabla 7: Sumario de Registros Medios de Reacción Visual (MTRS)							
Día Después de la Inyección	# de Ratas en los grupos T&R	Complejo AC-PC		Solución salina, Control Negativo		MPA, Control de Referencia	
		Edema	Eritema	Edema	Eritema	Edema	Eritema
Día 1	35	0	0	0	0	0	0
Día 7	30	0	0	0	0	0	0
Día 14	25	0	0	0	0	0	0
Día 28	20	0	0	0	0	0	0
Día 56	15	0	0	0	0	0	0
Día 84	10	0	0	0	0	0	0
Día 120	5	0	0	0	0	0	0
MTRS macroscópico		0		0		0	
Registro: 0 - Nulo, 1 - Leve, 2 - Bien definido, 3 - Moderado, 4 - Grave							

(3) Examen Histopatológico Microscópico

- 5 Se realizó una evaluación microscópica utilizando un sistema de clasificación de 0 a 4 que satisface los aspectos biológicamente relevantes de ASTM F 981 (2004) y las directrices ISO 10993-6: 1994 (E).

El registro del examen histopatológico medio (MHES) se calculó utilizando un promedio de la totalidad de cinco (5) registros de examen histopatológico tisular en la misma fecha después de la inyección. Los MHESs para los tres (3) tratamientos en los 7 puntos de evaluación se enumeran a continuación en la Tabla 8.

Tabla 8: Sumario del Registro* del Examen Histopatológico Medio (MHES)

Día después de la Inyección	Complejo AC-PC (T)	Solución salina, Control Negativo	MPA (R)	Diferencia Entre T y R, T-R
1	8,8	2,8	10,5	-1,7
7	7,4	1,6	8,8	-1,4
14	12,0	0,6	9,6	2,4
28	16,2	0,6	13,6	2,6
56	12,2	0	7,4	4,8
84	7,6	0	8,5	-0,9
120	5,6	0	8,8	-2,1
* Escala para Conclusión: No-Irritante (0,0-2,9), Irritante Leve (3,0-8,9), Irritante Moderada (9,0-15,0), Irritante Grave (≥15,1)				

Como se muestra en la Tabla 8, los registros del examen histopatológico microscópico para el complejo AC-PC eran muy similares a los del Control de Referencia y MPA a lo largo del tiempo. Dado que los MHESs disminuían a lo largo del tiempo, la resorción del complejo AC-PC con la disminución correspondiente de la reacción inflamatoria a lo largo del tiempo era probable.

(4) Conclusión para Tolerancia Tisular

En suma, basándose en evaluación tanto macroscópica como microscópica, los complejos AC-PC según ciertas realizaciones de la presente invención pueden asociarse con un nivel aceptable de tolerancia tisular comparados con el Control de Referencia (MPA) disponible comercial y clínicamente.

Los ejemplos y experimentos arriba descritos se presentan exclusivamente para propósitos ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención en modo alguno. Si bien la invención se ha descrito con referencia a ciertas realizaciones ilustrativas, debe entenderse que la invención no se limita a las realizaciones

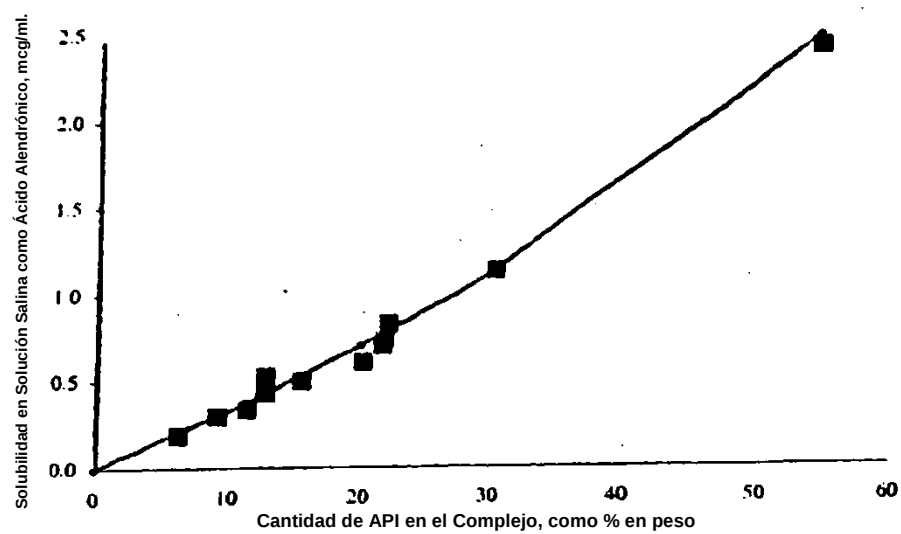
descritas, dado que quienes poseen una experiencia ordinaria en la técnica reconocerían que pueden hacerse muchos cambios y modificaciones en las realizaciones descritas sin apartarse del espíritu y alcance de la invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica adecuada para inyección como una suspensión acuosa para liberación sostenida de un fármaco de bisfosfonato, comprendiendo la composición:
 - 5 un sosoloide que contiene una sal de un fármaco de bisfosfonato; y
 - una sal de un oxácido de fósforo pentavalente, teniendo el sosoloide una solubilidad en solución salina menor que 0,05% en peso como ácido bisfosfónico.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la sal del fármaco de bisfosfonato está presente
 - 10 en una cantidad menor que aproximadamente 50% en peso.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el fármaco de bisfosfonato comprende un compuesto representado por $(\text{HO})_2\text{PO-R-OP}(\text{OH})_2$, en donde la composición química del grupo funcional R dicta el fármaco de bisfosfonato como ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico, ácido zoledrónico o ácido tiludrónico.
 - 15
4. la composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la sal del fármaco de bisfosfonato comprende una sal seleccionada del grupo constituido por: sales normales, sales ácidas, sales básicas y combinaciones de las mismas; sales de calcio, sales de zinc, sales de magnesio, y combinaciones de las mismas; y sales anhidras,
 - 20 hidratos y combinaciones de hidratos.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en donde una ratio en peso de metal a fósforo varía desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la sal del oxácido de fósforo pentavalente comprende una sal seleccionada del grupo constituido por:
 - 25 sales normales, sales ácidas, sales básicas y combinaciones de las mismas;
 - sales de calcio, sales de zinc, sales de magnesio, y combinaciones de las mismas;
 - 30 fosfatos, pirofosfatos, metafosfatos, polifosfatos y combinaciones de los mismos; y
 - sales anhidras, hidratos y combinaciones de hidratos.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde la sal de un oxácido de fósforo pentavalente se selecciona del grupo constituido por fosfato dicálcico dihidratado, fosfato dicálcico anhidro, fosfato octacálcico, fosfato α -tricálcico, fosfato β -tricálcico, fosfato de calcio amorfo, hidroxiapatito deficiente en calcio, hidroxiapatito, y fosfato tetracálcico.
 - 35
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el sosoloide tiene un tamaño medio de partícula menor que aproximadamente 100 micrómetros.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el sosoloide está suspendido en un medio acuoso formando una suspensión acuosa.
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en donde la composición acuosa tiene un pH que varía desde aproximadamente 6,0 a aproximadamente 9,5.
 - 45
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la suspensión acuosa comprende adicionalmente al menos un excipiente farmacéutico inactivo.
12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, en donde el excipiente se selecciona del grupo constituido por agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes dispersantes, agentes de tonicidad, conservantes, tampones de pH, agentes para ajuste de la presión osmótica, agentes para ajuste de la viscosidad, y agentes para ajuste de la densidad.
13. Una composición farmacéutica adecuada para inyección como una suspensión acuosa para liberación sostenida de un fármaco de bisfosfonato, comprendiendo la composición:
 - 55 un sosoloide que contiene una sal de calcio de un fármaco de bisfosfonato, y una sal de calcio de un oxácido de fósforo pentavalente, en donde (a) la sal de calcio del fármaco de bisfosfonato está presente en una cantidad menor que aproximadamente 50% en peso, (b) el sosoloide tiene una solubilidad en solución salina menor que aproximadamente 0,05% en peso como ácido bisfosfónico, (c) el sosoloide tiene un tamaño medio de partícula que varía desde aproximadamente 1 a aproximadamente 100 micrómetros, (d) la ratio en peso de calcio a fósforo tiene un valor que varía desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3,0, y (e) cuando se suspende en un medio acuoso, el sosoloide forma una suspensión acuosa que tiene un pH de
 - 60

aproximadamente 6,0 a aproximadamente 9,5.

Fig.1 Solubilidad de AC-PC frente a Cantidad de API en el Complejo



**Figura 2. Efecto de Liberación Sostenida a Largo Plazo:
Excreción Diaria en Orina frente al Tiempo, (ratas, 1 mg, IM)**

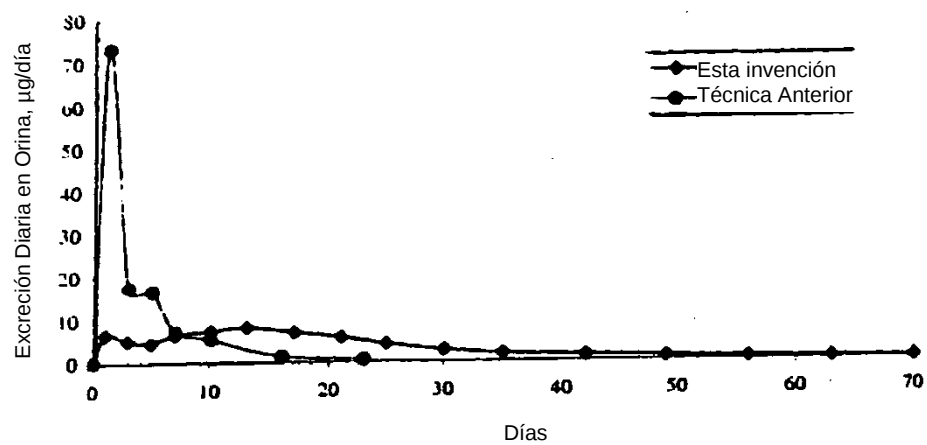


Fig. 3. Eficacia del Complejo AC-PC: Cambio de BMD, Fémur de Ratras OVX

