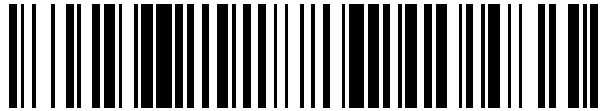


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 033**

51 Int. Cl.:

A61K 31/662 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2001 E 01935167 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 1286665**

54 Título: **Régimen de tratamiento de zoledronate intravenoso para el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo**

30 Prioridad:

19.05.2000 GB 0012209

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

24.06.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SEAMAN, JOHN, J.;
GALLI, BRUNO y
SCHRAN, HORST**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 409 033 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

Régimen de tratamiento de zoledronate intravenoso para el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo.

La presente invención se relaciona con un bifosfonato, específicamente el ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico) o las sales de este farmacéuticamente aceptables, de uso en el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo de acuerdo con la reivindicación 1.

Los bifosfonatos se utilizan ampliamente para inhibir la actividad osteoclástica, en una variedad de enfermedades tanto benignas como malignas, que involucran la excesiva o inapropiada resorción ósea. Estos análogos de pirofosfato no solo reducen la ocurrencia de eventos relacionados con el esqueleto, sino que también proporcionan a los pacientes un beneficio clínico y mejoran 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 osteoporosis, osteopenia, enfermedad de Paget del hueso, hipercalcemia inducida por tumor (TIH) y, más recientemente, la metástasis ósea (BM) y el mieloma múltiple (MM) (para revisión ver Fleisch H 1997 Bisphosphonates clinical. In Bisphosphonates in Bone Disease, From the Laboratory to the Patient. Eds: The Parthenon Publishing Group, New York/London pp 68-163).

Recientemente, se ha reportado que la administración del bifosfonato (dodronato, etidronato, alendronato y pamidronato) tiene un efecto favorable sobre el dolor del hueso en pacientes con carcinoma de cáncer de próstata metastásico (Silvio Adami, Cancer 1997; 80: 1674-79). Recientemente, también se ha reportado que los bifosfonatos inhiben la adhesión celular del carcinoma de próstata y de mama al hueso *in vitro* (Boissier et al., Cancer Res; 57: 3890-3894, 1997) y adicionalmente que el pre-tratamiento de células de carcinoma y de mama con bifosfonatos inhibió la invasión de células tumorales vía una acción directa sobre las células tumorales. Incluso más recientemente, se ha reportado que el tratamiento *in vitro* de líneas celulares de cáncer de próstata con ácido zoledrónico redujo significativamente el crecimiento de las líneas celulares (Brown et al. Effects of Zoledronate on Prostate Cancer Cells, ASBMR 2000; Lee et al., Bisphosphonate Treatment inhibits the Growth of Prostate Cancer Cells, Cancer Research, 2000/2001); mientras que ninguna disminución significativa en volumen de tumor se detectó en los tumores de la línea celular del cáncer de próstata subcutáneo tratados con ácido zoledrónico (Corey et al., Effects de Zoledronic Add on Prostate Cancer in Vitro and in Vivo, Amer. Assoc. Cancer Res. Submitted Oct 2000). El resumen suizo de las características del producto de Zomela, provee otra información en el uso del ácido zoledrónico.

Adicionalmente, ahora se ha demostrado en un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, que el ácido zoledrónico (zoledronato) evidencia un beneficio de la eficacia significativa estadísticamente sobre el placebo en el tratamiento de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata y que los bifosfonatos también se pueden emplear más generalmente para el tratamiento de metástasis osteoblásticas (osteoesclerótica), en particular metástasis ósea osteoblástica, tal como la metástasis osteoblástica asociada con el cáncer de próstata y las enfermedades malignas similares en mamíferos.

El ácido 1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)-fosfono-etil fosfónico (ácido zoledrónico, zoledronato) es un compuesto bifosfonato de tercera generación. En modelos en animales el ácido zoledrónico muestra alta afinidad con la matriz ósea mineralizada e inhibe la resorción ósea osteoclástica más efectivamente que los bifosfonatos de primera generación, a dosis que no afectan la mineralización y la formación del hueso y no tienen impacto apreciable en la función renal. Esto da lugar a una relación mejorada de anti-resorción contra efectos renales (Green *et al.*, 1994; Green *et al.*, 1997). El ácido zoledrónico (ZOMETA™) está actualmente bajo revisión reguladora para el tratamiento de hipercalcemia inducida por tumor (TIH) sobre la base de datos de eficacia y seguridad en un estudio de búsqueda de dosis (Vigneron *et al.*, 1995) y dos ensayos clínicos pivotaes (Mull *et al.*, 1999; O'Neill *et al.*, 1999), así como el soporte de los datos de seguridad de otros estudios diferentes en pacientes con cáncer con metástasis ósea (van Valen *et al.*, 1999; Goas *et al.*, 1999; Borg *et al.*, 1999). Los estudios clínicos demostraron que la acción farmacológica de ácido zoledrónico en la reducción de la hiperactividad osteoclástica da lugar a una inhibición clínica efectiva de la resorción ósea y la liberación del calcio en sangre en pacientes con TIH.

Se ha encontrado que una dosis de 4 mg de ácido zoledrónico, administrada por vía intravenosa, infundida durante un intervalo de aproximadamente 15 minutos mostró 1) viabilidad clínica mejorada, 2) velocidad de la infusión potencialmente más reproducible cuando se utiliza 100 ml, durante 15 min vs. un volumen infundido inferior, durante un periodo más corto, 3) muestra eficacia comparable al tratamiento estándar actual, Aredia® (pamidronato disódico) 90 mg dosificados durante un periodo de 2-4 horas, y 4) 4 mg/15 minutos muestra seguridad renal mejorada contra 4 mg/ 5 minutos y una dosis mayor de ácido zoledrónico/15 minutos. De esta manera, en una modalidad, la invención se dirige al ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico (ácido zoledrónico, zoledronato) o las sales de este farmacéuticamente aceptables, para emplear en el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo, en donde 4 mg del ácido 2-(imidazol- 1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico son para ser administrados por vía intravenosa, durante un periodo de 15 minutos, en un volumen de infusión de 100 ml, a un paciente con necesidad de dicho tratamiento.

En otra modalidad, la presente invención se relaciona con el ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico o las sales de este farmacéuticamente aceptables, para emplear en el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo, por ejemplo, hipercalcemia inducida por un tumor (TIH), aflojamiento de prótesis, tratamiento o inversión de la

angiogénesis asociada con condiciones patológicas, por ejemplo angiogénesis tumoral, en donde 4 mg del ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico son para ser administrados por vía intravenosa, durante un periodo de 15 minutos, en un volumen de infusión de 100 ml, a un paciente con necesidad de dicho tratamiento.

5 En otra modalidad, la presente invención se relaciona con el ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico o las sales de este farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento de metástasis ósea, en donde 4mg del ácido 2-(imidazol 1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico son para ser administrados por vía intravenosa, durante un periodo de 15 minutos, en un volumen de infusión de 100 ml, a un paciente con necesidad de dicho tratamiento.

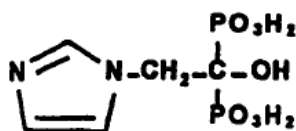
10 En incluso otra modalidad, la presente invención se relaciona con el ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico o las sales de este farmacéuticamente aceptables para utilizar en el tratamiento de mieloma, múltiple, en donde 4 mg del ácido 2-omidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico son para ser administrados por vía intravenosa, durante un periodo de 15 minutos, en un volumen de infusión de 100 ml, a un paciente con necesidad de dicho tratamiento.

15 Aún en otra modalidad, la presente invención es una composición farmacéutica que contiene 4 mg del ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico efectivo terapéuticamente, para utilizar en el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo, en donde 4 mg del ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico son para ser administrados por vía intravenosa, durante un periodo de 15 minutos, en un volumen de infusión de 100 ml, a un paciente con necesidad de dicho tratamiento.

20 En otra modalidad la presente invención es una composición farmacéutica que contiene 4 mg del ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico efectivo terapéuticamente, para utilizar en el tratamiento de metástasis ósea de mieloma múltiple, en donde 4 mg del ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico son para ser administrados por vía intravenosa, durante un periodo de 15 minutos, en un volumen de infusión de 100 ml, a un paciente con necesidad de dicho tratamiento.

25 En la presente descripción los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren a ya sea un tratamiento profiláctico o preventivo así como un tratamiento curativo o que modifique la enfermedad, incluyendo el tratamiento de pacientes con riesgo de desarrollar TIH, BM, o MM o sospechosos de haber contraído la enfermedad, por ejemplo TIH, así como los pacientes que tienen III o han sido diagnosticados como que sufren de una enfermedad particular o condición médica tratable con bifosfonatos.

El ácido zoledrónico, denominado químicamente como ácido 1-hidroxi-2-(Imidazol-1-il) etano-1,1- difosfónico que tiene la estructura



30 se conoce y se puede preparar como se describe por ejemplo en US patent 4,939,130 (ver también US patents 4,777,163 y 4,687,767).

35 Las sales farmacéuticamente aceptables del ácido 1-hidroxi-2-(Imidazol-1-il) etano-1,1- difosfónico preferiblemente son sales con bases, convenientemente sales metálicas derivadas de los grupos Ia, Ib, IIa y IIb de la Tabla Periódica de los Elementos, incluyendo las sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de potasio y especialmente de sodio, o sales de metales alcalinotérreos, preferiblemente las sales de calcio o magnesio, y también las sales de amonio con amoniaco o aminas orgánicas.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas son aquellas dónde uno, dos, tres o cuatro, en particular uno o dos, de los hidrógenos ácidos del ácido bifosfónico se reemplazan por un catión farmacéuticamente aceptable, en particular sodio, potasio o amonio, en primera instancia sodio.

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

El ácido zoledrónico también se puede utilizar en la forma de sus hidratos o puede incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

45 El ácido zoledrónico preferiblemente se administra en la forma de composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad de 4 mg efectiva terapéuticamente opcionalmente junto con o en mezcla con portadores inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente aceptables que son apropiados para una administración intravenosa.

50 El ácido zoledrónico para utilizar de acuerdo con la presente invención es para la administración por vía intravenosa.

Las formulaciones intravenosas utilizadas en la presente invención son fluidos inyectables, las cuales son preferiblemente soluciones acuosas isotónicas que se pueden preparar antes de utilizar, mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo a partir de preparaciones liofilizadas que contienen el ingrediente activo solo o junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o
5 contener adjuntos, por ejemplo, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Las soluciones de infusión intravenosas preferidas son aquellas que contienen 4 mg de ácido zoledrónico por dosis unitaria, en un volumen de solución de infusión de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200 ml, preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 ml y más preferiblemente cerca de 100 ml de infusión durante un periodo de
10 aproximadamente 15 minutos más o menos hasta aproximadamente 45 segundos.

Preferiblemente, las composiciones de la invención comprenden un agente regulador. El tipo y cantidad de agente regulador se puede seleccionar con el fin de obtener un pH en un rango de 5 a 7, por ejemplo, pH 5.9, cuando la composición de la invención se disuelve, por ejemplo, en agua. Hemos encontrado que la estabilidad es mejor a estos valores de pH. El pH también se puede ajustar utilizando una solución básica, por ejemplo, una solución de
15 *hidróxido* de sodio. Como un agente regulador preferido se puede utilizar el citrato trisódico.

También, se prefiere que las composiciones de la invención comprendan un agente de carga que preferiblemente también actúe como un agente isotónico. Preferiblemente, el agente de carga/ isotónico es inerte químicamente, tiene una baja higroscopicidad y buenas propiedades de carga. La cantidad de isotónico/carga se puede seleccionar con el fin de obtener una solución isotónica cuando la composición de la invención se disuelve. Por ejemplo, la
20 relación en peso del ácido zoledrónico con el agente isotónico/de carga está en el rango de 1:5 a 1:4000, por ejemplo, 1:10 a 1:3000, por ejemplo, 1:20 a 1:2500, por ejemplo, 1:30 a 1:1000, por ejemplo, 1:40 a 1:500, por ejemplo, 1:50 a 1: 150. Como un agente de carga/ isotónico preferido se puede utilizar el manitol.

La solución intravenosa se puede obtener disolviendo una composición farmacéutica como se describe anteriormente en una cantidad apropiada de un solvente basado en agua biocompatible, agua o solución salina para
25 administración parenteral.

Para el tratamiento de la hipercalcemia inducida por un tumor, el ácido zoledrónico preferiblemente se administra una sola vez en la mayoría de los pacientes. Repetir la dosificación, administrada no antes de 7 días después del tratamiento inicial, normalmente se limita a un caso, se puede utilizar para un mejor control de la hipercalcemia. Para el tratamiento y prevención de metástasis ósea, la administración a largo plazo del ácido zoledrónico generalmente
30 se administra a intervalos de 3 a 4-semanas y a intervalos mensuales para pacientes con mieloma múltiple aunque esto puede ser más o menos frecuente dependiendo de las circunstancias individuales.

Las composiciones de la invención se pueden preparar de la siguiente manera. La cantidad de agente isotónico necesaria se disuelve en, por ejemplo, 50 a 90%, de la cantidad total de solvente basándose en el agua biocompatible o agua. El ácido zoledrónico luego se suspende y disuelve adicionando una solución del agente regulador. Después de
35 completar la disolución, el valor de pH se ajusta al rango deseado con la cantidad necesaria del agente regulador. La solución luego se lleva al volumen final con el solvente basándose en el agua biocompatible o el agua para uso parenteral. Luego el proceso se continúa bajo condiciones asépticas. La solución se esteriliza y se introduce en viales de 4 a 10 ml. En viales plásticos, las soluciones se pueden almacenar durante un periodo a largo plazo.

Antes del almacenamiento, el contenido de los viales también se puede secar, por ejemplo, liofilizar, de acuerdo con un ciclo pre-programado. Cuando el ciclo se completa, los viales se taponan después de la purga con un gas, por
40 ejemplo, nitrógeno o dióxido de carbono, dentro de una cámara. Los viales se sellan, por ejemplo, con tapas de aluminio, fuera del área estéril. El liofilizado luego se puede utilizar volviendo a disolver el contenido de los viales en un solvente apropiado para administración intravenosa, por ejemplo solución salina.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

45 **Ejemplo Referencia 1**

En un caldero de acero inoxidable se disuelve la cantidad necesaria de manitol mediante agitación y con una purga de nitrógeno en aproximadamente 70% de la cantidad total de agua para inyección. El ácido zoledrónico se suspende y disuelve adicionando una solución de citrato trisódico al 10%. Después de completar la disolución el valor de pH se ajusta con solución de citrato trisódico al 10% a 5.9 - 6.1. La solución luego se lleva al volumen final
50 con agua para inyección. El siguiente procedimiento se lleva a cabo bajo condiciones asépticas (en una zona limpia grado A): La solución se pasa a través de un filtro de membrana estéril (tamaño de poro, 0.22 micrómetros), y se introduce en viales de 6 ml con un peso de llenado de 1.945 g (incluyendo un sobrellenado de 3% de la solución que será liofilizada con el fin de compensar la cantidad de solución reconstituida remanente en el vial después de la retirada). El sobrellenado se selecciona de acuerdo con la USP. Los viales se liofilizan de acuerdo con el siguiente
55 ciclo:

ES 2 409 033 T3

Etapa	Tiempo [min.]	Temperatura [°C]	Presión [mbar]
Inicio de la congelación	30 min.	-20°C	-
Congelación	90 min.	-45°C	-
Tiempo de equilibrio de la congelación	150 min.	-45°C	-
Inicio del secado primario	35 min.	-10°C	1500
Secado primario	85 min.	13°C	1500
Secado primario	480 min.	13°C	1500
Inicio del secado secundario	30 min.	30°C	420
Secado secundario	300 min.	30°C	420
Enfriamiento	30 min.	20°C	420
Final del ciclo	5 min.	20°C	420

5 Cuando el ciclo se completa, los viales se taponan después de la purga con nitrógeno dentro de la cámara. Los viales se sellan con tapas de aluminio fuera del área estéril (bajo LF). Una solución para inyección intravenosa puede ser reconstituida, adicionando 5 ml de agua estéril para inyección USP a cada vial. Esta dosis además se diluye en 50 ml de Cloruro de Sodio al 0.9% estéril, USP, o 5% de inyección Dextrosa, USP. Si no se utiliza inmediatamente, para una integridad microbiológica, la solución se refrigera a, por ejemplo, 36°- 46°F (2-8°C). El tiempo total entre la reconstitución, dilución, almacenamiento en el refrigerador y el final de la administración, preferiblemente no debe exceder 24 horas.

Ejemplo Referencia 2

10 De acuerdo con un procedimiento similar al del ejemplo referencia 1, se puede obtener la siguiente composición.

Composiciones	
Ácido zoledrónico	4 mg
Manitol, libre de pirógenos	220.0 mg
Citrato trisódico	hasta pH 5.9
Hidróxido de sodio	-
Agua para inyección	hasta 1.8 ml

La Composición del Ejemplo Referencia 2, se puede liofilizar y re-constituir como se describe en el Ejemplo Referencia 1.

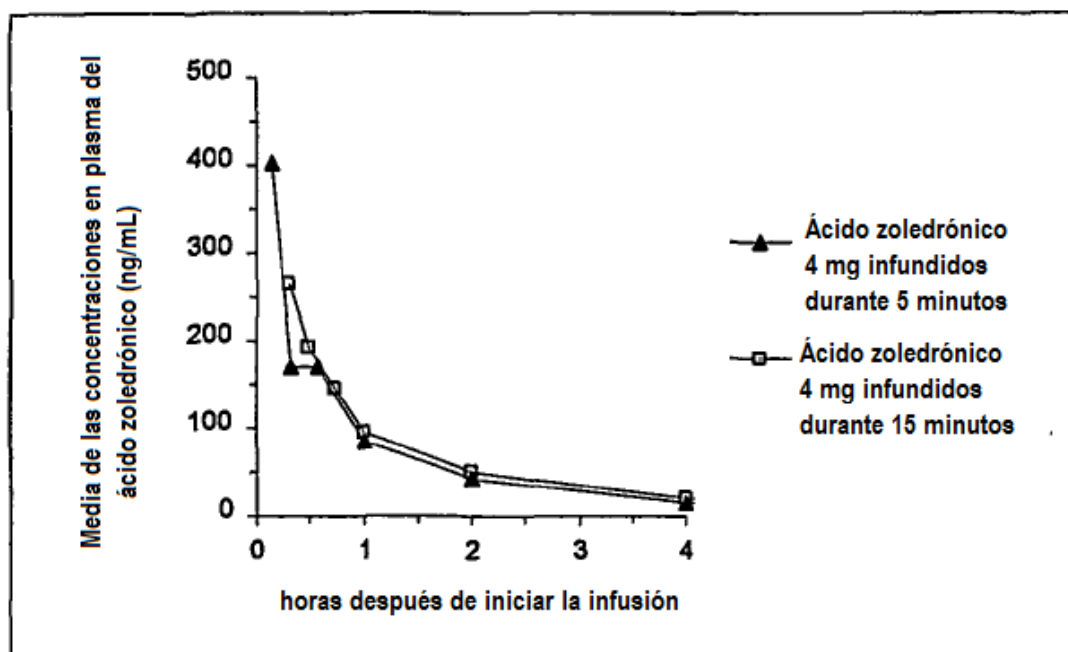
Ejemplo 3

15 4 mg del ácido zoledrónico se reconstituyen en 100 ml de solución de infusión. La solución se infunde durante un periodo de 15 minutos. Esto corresponde a una velocidad de la infusión del fármaco de 4 mg / 15 minutos = 0.27 mg/minuto = 1 micromol/minuto. La dosis de 4 mg, infundida, durante 15 minutos, representa una alternativa más práctica para otros fármacos bifosfonato, los cuales se infunden, durante un periodo de tiempo considerablemente más largo y a una velocidad de la infusión superior, en términos de masa por unidad de tiempo (mg/minuto) y número de moléculas por unidad de tiempo (micromoles/minuto), como se tabula a continuación:

	Fármaco Bifosfonato	
	ácido zoledrónico	pamidronato
Dosis clínica (mg)	4	90
Tiempo de infusión (minutos) especificado en la etiqueta	15	120
Velocidad de infusión		
mg/minuto	0.27	0.75
micromoles/minuto	1	2

1. El volumen de 100 ml que contiene 4 mg del ácido zoledrónico se infunde, durante 15 minutos como un goteo intravenoso, lo que permite que el fármaco sea administrado a una velocidad uniforme y precisa. El uso clínico de tiempos de infusión más cortos de ácido zoledrónico, por ejemplo como un bolo intravenoso de 5 minutos [Major P, Lortholary A, Hon J., et al., Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials, J Clin Oncol 2001; 19: 558-567], puede dar lugar a velocidades de infusión variables. El cambio de la velocidad de la infusión impacta las concentraciones pico logradas en plasma, como se demuestra en un estudio farmacocinético del ácido zoledrónico en pacientes con cáncer con metástasis ósea. Los datos relevantes se muestran en la siguiente figura.

Concentraciones en plasma en pacientes después de 4 mg del ácido zoledrónico infundidos, durante 5 minutos y 15 minutos (datos promedio para n = 5 pacientes en el grupo 4 mg/5 min, n = 7 pacientes en el grupo 4 mg/15 min, estudio 503 [2])



Los parámetros farmacocinéticos derivados de la concentración en plasma de pacientes individuales contra las curvas de tiempo, y la excreción urinaria del fármaco se tabulan a continuación. Las diferencias en la Cmax media (concentración máxima observada del ácido zoledrónico, al final de la infusión) fueron estadísticamente significantes. Las diferencias en AUC (área bajo concentración del ácido zoledrónico contra la curva de tiempo) y Ae (cantidad de fármaco excretado en la orina) no fueron significantes.

	Ácido zoledrónico 4 mg infundidos, durante 15 minutos (n=7)	Ácido zoledrónico 4 mg infundidos, durante 5 minutos (n=5)
Cmax (ng/ml)	264 ± 86	403 ± 118
AUC 0-24 h (ngxh/ml)	420 ± 218	378 ± 116
Ae 0-24 h (% de dosis)	37.4 ± 17.0	38.7 ± 6.34

Se ha determinado que, la dosis de 4 mg de ácido zoledrónico es efectiva clínicamente en varios estudios controlados en pacientes con cáncer, con placebo o el bifosfonato pamidronato como comparador. Los datos pertinentes que certifican que el ácido zoledrónico muestra una eficacia comparable al pamidronato y una eficacia superior frente al placebo se resumen a continuación.

	Porcentaje de pacientes que muestran un evento adverso relacionado con el esqueleto		Significancia estadística
	Ácido zoledrónico 4 mg	Comparador: Placebo o pamidronato	
Estudio 10:			
pacientes con cáncer de mama	42%	47%	P>0.05
pacientes con mieloma múltiple	47%	49%	P>0.05

(continuación)

	Porcentaje de pacientes que muestran un evento adverso relacionado con el esqueleto		Significancia estadística
	Ácido zoledrónico 4 mg	Comparador: Placebo o pamidronato	
Estudio 11: pacientes con cáncer de pulmón hipercalcémicos	42%	48%	P=0.036
pacientes hipercalcémicos con otros tumores sólidos	33%	46%	P = 0.047
Estudio 39: pacientes con cáncer de próstata	33%	44%	P = 0.021

- 5 La dosis de 4 mg de ácido zoledrónico infundidos, durante 15 minutos ofrece una ventaja de seguridad en términos de tolerabilidad renal, durante el tiempo de infusión más corto de 5 minutos. La incidencia inferior de eventos renales adversos con ácido zoledrónico infundidos, durante 15 minutos contra 5 minutos se resume a continuación. Los eventos renales adversos se definen como aumentos en una creatinina sérica del paciente, sobre los niveles referencia, por ≥ 0.5 mg/dL si la referencia <1.4 mg/dL, por ≥ 1 mg/dL si la referencia ≥ 1.4 mg/dL, por ≥ 2 -veces con independencia del valor referencia.

	ácido zoledrónico 4 mg	
	infusión 15 minutos	infusión 5 minutos
Estudio 10: pacientes con cáncer de mama y mieloma múltiple	24/272 pacientes 8.8%	36/272 pacientes 13.2%
Estudio 11: pacientes con cáncer de pulmón	18/165 pacientes 10.9%	10/61 pacientes 16.4%
Estudio 39: pacientes con cáncer de próstata	14/78 pacientes 15.2%	22/111 pacientes 19.8%

- 10 La infusión de 4 mg del ácido zoledrónico, durante 15 minutos mostró una tolerabilidad renal similar en comparación con la infusión de 90 mg de pamidronato, durante 2 horas, 8.8% contra 8.2%, respectivamente.

La infusión de 4 mg de ácido zoledrónico, durante 15 minutos contra las dosis superiores del ácido zoledrónico, 8 mg y 16 mg, sorprendentemente, da lugar a una seguridad renal mejorada sin perder la eficacia clínica.

- 15 En resumen, la infusión de 4 mg del ácido zoledrónico en un volumen de 100 mL, durante 15 minutos ofrece una velocidad de entrada del fármaco en la circulación sistémica del paciente de 1 micromol por minuto, que se administra precisamente y es considerablemente inferior que la velocidad de la infusión utilizada para otros fármacos bifosfonato. La duración más corta de la infusión, 15 minutos para el ácido zoledrónico contra 2 horas para pamidronato, ofrece un grado mayor de flexibilidad y factibilidad en el ajuste clínico. Los estudios clínicos dan un beneficio clínico en la elección de la infusión de una dosis de 4 mg del ácido zoledrónico, durante 15 minutos en
- 20 términos de tolerabilidad renal mejorada contra un periodo de infusión más corto de 5 minutos, pero sin impactar en la eficacia clínica, que es comparable con la terapia del estándar actual pamidronato, y superior al placebo.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico o las sales de este farmacéuticamente aceptables para utilizar en el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo, en donde 4 mg de ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico son para ser administrados por vía intravenosa, durante un periodo de 15 minutos en un volumen de infusión de 100 ml a un paciente con necesidad de dicho tratamiento.
- 2.** Ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico o las sales de este farmacéuticamente aceptables para utilizar en el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad del metabolismo óseo es una hipercalcemia inducida por un tumor, aflojamiento de prótesis o angiogénesis tumoral.
- 10 **3.** Ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico o las sales de este farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la enfermedad del metabolismo óseo es la hipercalcemia inducida por un tumor.
- 15 **4.** Ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico o las sales de este farmacéuticamente aceptables para utilizar en el tratamiento de metástasis ósea o mieloma múltiple, en donde 4 mg del ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico son para ser administrados por vía intravenosa durante un periodo de 15 minutos, en un volumen de infusión de 100 ml a un paciente con necesidad de dicho tratamiento.
- 20 **5.** Una composición farmacéutica que contiene 4 mg del ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico efectivo terapéuticamente para utilizar en el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo, en donde 4 mg de ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano- 1,1- difosfónico son para ser administrados por vía intravenosa durante un periodo de 15 minutos, en un volumen de infusión de 100 ml a un paciente con necesidad de dicho tratamiento.
- 6.** Una composición farmacéutica que contiene 4 mg del ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico efectivo terapéuticamente para utilizar en el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la enfermedad del metabolismo óseo es la hipercalcemia inducida por un tumor, aflojamiento de prótesis o angiogénesis tumoral.
- 25 **7.** Una composición farmacéutica que contiene 4 mg del ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico efectivo terapéuticamente para utilizar en el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la enfermedad del metabolismo óseo es la hipercalcemia inducida por un tumor.
- 30 **8.** Una composición farmacéutica que contiene 4 mg del ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico efectivo terapéuticamente para utilizar en el tratamiento de metástasis ósea o mieloma múltiple, en donde 4 mg del ácido 2-(imidazol- 1-il)-1-hidroxietano-1,1- difosfónico son para ser administrados por vía intravenosa, durante un periodo de 15 minutos en un volumen de infusión de 100 ml a un paciente con necesidad de dicho tratamiento.