

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 393**

51 Int. Cl.:

**A61P 19/10** (2006.01)

**A61K 31/663** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/675** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2003 E 07014362 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 1880744**

54 Título: **Acidos bisfosfónicos para tratamiento y prevención de osteoporosis**

30 Prioridad:

**10.05.2002 EP 02010136**

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

**26.03.2015**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
GRENZACHERSTRASSE 124  
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BAUSS, FRIEDER;  
PICHLER, BERNHARD y  
TURLEY, STEVEN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 532 393 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

Acidos bisfosfónicos para tratamiento y prevención de osteoporosis.

5 La presente invención se refiere al empleo de ácidos bisfosfónicos, especialmente de (1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentil)aminopropiliden-1,1-bisfosfónico (ácido ibandronico) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la elaboración de medicamentos para la prevención o tratamiento de trastornos caracterizados por un aumento patológico de la resorción ósea, especialmente para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Lo reivindicado es un medicamento que comprende 150 mg de ácido ibandronico o una sal respectiva farmacéuticamente aceptable  
10 para administración en forma de una sola dosis. Lo reivindicado además es el medicamento como se ha definido antes que comprende sal monosódica del ácido ibandronico, monohidrato.

Los huesos sirven principalmente como de soporte, y en consecuencia el hueso es contemplado con frecuencia como un simple material de construcción. Sin embargo, el hueso es un complicado biomaterial adaptado para una amplia variedad de necesidades, estímulos y agentes nocivos a los cuales está expuesto. Se dispone de endoprótesis como substitutos de huesos y articulaciones. Sin embargo, las endoprótesis aún cuando biomecánicamente son altamente refinadas, no tienen un efecto activo sobre el entorno ni en factores de carga.  
15

Una variedad de trastornos en humanos y mamíferos implican o están asociados con la anormal resorción ósea. Estos desórdenes incluyen aunque no están limitados por ellas, la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la pérdida periprotésica de hueso u osteolisis, y la hipercalcemia de la enfermedad maligna y metastásica de los huesos. La más común de estas enfermedades es la osteoporosis, la cual en su manifestación más frecuente tiene lugar en las mujeres postmenopáusicas. Debido a que la osteoporosis así como otros trastornos asociados con la pérdida ósea, son condiciones crónicas, se cree que la terapia adecuada requerirá generalmente un tratamiento crónico.  
20

Los bisfosfonatos, a saber, los ácidos bisfosfónicos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son compuestos sintéticos análogos del pirofosfato, que se encuentra en estado natural. Debido a su acusada afinidad para el fosfato de calcio en fase sólida, los bisfosfonatos se unen fuertemente al mineral del hueso. Los bisfosfonatos farmacológicamente activos son ya bien conocidos en la técnica y son potentes inhibidores de la resorción ósea y son por lo tanto de utilidad en el tratamiento y prevención de enfermedades que implican una resorción ósea anormal, especialmente la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la hipercalcemia de malignidades y enfermedades metastásicas y metabólicas de los huesos.  
25

Los bisfosfonatos como agentes farmacéuticos están descritos por ejemplo en las patentes EP-A-170.228, EP-A-197.478, EP-A-22.751, EP-A-252.504, EP-A-252.505, EP-A-258.618, EP-A-350.002, EP-A-273.190, WO-A-90/00798, etc., cada una de las cuales está incorporada a la presente como referencia.  
30

Las formas farmacéuticas de los bisfosfonatos que se encuentran corrientemente en el mercado son formulaciones orales (comprimidos o cápsulas) o soluciones para la inyección o infusión intravenosa. Son sistémicamente bien tolerados cuando se administran a dosis terapéuticas. Sin embargo, los bisfosfonatos en su conjunto son irritantes para la piel y membranas mucosas, y cuando se añaden por vía oral sobre una base continuada, pueden ocasionar efectos secundarios en el tracto digestivo, p. ej., episodios adversos o trastornos gastrointestinales. En consecuencia y debido a su baja biodisponibilidad oral, la ruta oral de administración ha sido hasta la fecha poco recomendada para emplear en pacientes.  
35

Los bisfosfonatos pueden clasificarse en dos grupos con diferentes modos de acción. El ibandronato pertenece a los bisfosfonatos más potentes que contienen nitrógeno [Russell 1999 Russell RGG, Rogers ML]. Bisphosphonates: From the laboratory to the clinic and back again" ("Bisfosfonatos: Del laboratorio a la clínica y regreso"). Bone ("Hueso") 25 (1): 97-106 (1999); Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. "Cellular Molecular mechanisms of action of bisphosphonates" ("Mecanismos moleculares celulares de acción de los bisfosfonatos"). Cancer ("Cáncer") 88 (12) Suppl: 2961-2978 (2000)]. El ibandronato es uno de los bisfosfonatos más potentes actualmente en desarrollo clínico en la osteoporosis y enfermedades metastásicas de los huesos. En modelos animales de resorción ósea, el ibandronato es 2, 10, 50 y 500 veces más potente que el risedronato, alendronato, pamidronato y clodronato respectivamente [Mühlbauer R.C., F. Bauss, R. Schenk, M. Janner, E. Bosies, K. Strein y H. Fleisch. "BM 21.0955 a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption" ("BM 21.0955, un potente nuevo bisfosfonato para la inhibición de la resorción ósea"). J. Bone Miner. Res. 6: 1003 – 1001 (1991)].  
40  
45  
50  
55

El ibandronato inhibe la resorción ósea sin perjudicar la mineralización (Mühlbauer y col., Mühlbauer R.C., F. Bauss, R. Schenk, M. Janner, E. Bosies, K. Strein, y H. Fleisch. "BM 21.0955 a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption" ("BM 21.0955, un potente nuevo bisfosfonato para la inhibición de la resorción ósea"). J. Bone Miner. Res. 6: 1003 – 1011 (1991).). Se ha demostrado que disminuye la actividad osteoclastica con lo cual inhibe la destrucción de los huesos. A dosis altas reduce también el número de osteoclastos (Mühlbauer y col., Mühlbauer R.C., F. Bauss, R. Schenk, M. Janner, E. Bosies, K. Strein y H. Fleisch. "BM 21.0955 a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption" ("BM 21.0955, un potente nuevo bisfosfonato para la inhibición de la resorción ósea"). J. Bone Miner. Res. 6: 1003 – 1011 (1991)).  
60  
65

- 5 Como se ha descrito, los bisfosfonatos son aceptados por proporcionar una fuerte eficacia en el control de la osteoporosis. Sin embargo, dadas las restricciones de administración relacionadas con la baja biodisponibilidad oral y potenciales efectos gastrointestinales, existe una clara oportunidad para los regímenes que ofrecen una mejor comodidad y flexibilidad, conduciendo a un nivel más alto de aceptación y un superior control/satisfacción del paciente.
- En el arte se han descrito regímenes intermitentes tales como, por ejemplo, la administración de una vez por semana, pero estos tratamientos intermitentes no proporcionan los resultados deseados.
- 10 Se ha encontrado ahora que la prevención o el tratamiento de trastornos caracterizados por resorción ósea patológicamente aumentada tal como osteoporosis, puede mejorarse con una administración mensual de 50 a 250 mg de un bisfosfonato o su sal farmacéuticamente aceptable, especialmente mediante una administración mensual de ibandronato, o sea ácido ibandrónico o una sal respectiva farmacéuticamente aceptable.
- 15 El presente descubrimiento se refiere tanto al uso de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente con el empleo del ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de medicamentos para la prevención o tratamiento de trastornos caracterizados por resorción ósea patológicamente aumentada, en donde el medicamento
- 20 a) contiene aproximadamente de 50 a 250 mg, de preferencia aproximadamente 100 a 150 mg de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- b) el medicamento se administra por vía oral en uno, dos o tres días consecutivos por mes.
- 25 El tratamiento por vía oral mensual, mediante la administración de por lo menos 120%, especialmente de 120% a 200% de la dosis prevista ofrece beneficios al paciente aumentados con respecto a la conveniencia y conformidad así como resultados superiores. La "dosis esperada" (100%) corresponde a las dosis diarias eficaces acumuladas. Antes de completar el programa de desarrollo clínico de ibandronato, el bisfosfonato no ha demostrado prospectivamente eficacia en la reducción de rotura con un intervalo sin fármaco que rebase la administración diaria. En resumen es totalmente inesperado que el beneficio de reducción de rotura pueda derivarse de una
- 30 administración mensual de un bisfosfonato oral con un esquema de administración de comprimido simple o múltiple.
- Así pues el presente descubrimiento se refiere al empleo de ácidos bisfosfónicos o sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente ácido ibandrónico o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un
- 35 medicamento para la prevención o tratamiento de trastornos caracterizados por resorción ósea patológicamente aumentada, por ejemplo osteoporosis, en donde el medicamento comprende 120% de la dosis diaria eficaz esperada de un ácido bisfosfónico o de sus sales aceptables y se administra en uno, dos o tres días consecutivos por mes.
- 40 Mas preferentemente el descubrimiento comprende el empleo de ácido ibandrónico o sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de trastornos caracterizados por resorción ósea patológicamente aumentada en donde el medicamento
- 45 a) comprende alrededor 100 o alrededor de 150 mg, de un ácido ibandrónico o una sal respectiva farmacéuticamente aceptable y
- b) se administra oralmente en uno o dos días consecutivos por mes.
- El término "ácido bisfosfónico" significa compuestos caracterizados por dos grupos fosfonato enlazados por eslabones de fosfoéter a un átomo de carbono (geminal) central. Esta estructura P-C-P se ejemplifica en la fórmula I que sigue. Se apreciará que el término "ácidos bisfosfónicos" como aquí se utiliza con referencia a los agentes
- 50 terapéuticos del presente invento significa que abarca también bisfosfonatos, ácidos bifosfónicos y ácidos bisfosfónicos, así como sales y derivados de estos materiales. El empleo de una nomenclatura específica en la referencia al bisfosfonato o bisfosfonatos no significa limitación del alcance del presente invento, a menos que se indique de forma específica.
- 55 El término "farmacéuticamente aceptable" como se emplea en la presente, significa que las sales o agentes quelantes son aceptables desde el punto de vista de la toxicidad.
- El término "sal farmacéuticamente aceptable", se refiere a las sales de amonio, sales de metal alcalino tales como potasio y sodio (incluyendo las sales mono, di y trisódicas que son las preferidas), sales de metal alcalinotérreo tales como las sales de calcio y de magnesio, con bases orgánicas, como p. ej., las sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina y sales con aminoácidos tales como la arginina, lisina, etc.
- 60 El término "trastornos caracterizados por un aumento patológico de la resorción ósea" se refiere a las condiciones definidas médicamente con o sin causa identificable (tal como una osteoporosis menopáusica, osteoporosis juvenil idiopática, osteoporosis asociada con el síndrome de Klinefelter, osteoporosis masculina,
- 65

osteoporosis debido a factores nutricionales, osteoporosis relacionada con el trasplante de un órgano, osteoporosis asociada con la inmovilización, condición inflamatoria y la osteoporosis inducida por corticosteroides).

5 El término "uno, dos o tres días consecutivos por mes" significa la administración de comprimidos proporcionales de una a tres dosis, o no proporcionales a ninguna dosis, en uno, dos o tres días consecutivos del mes, de preferencia un día por mes. Como se emplea en la presente, el término "mes" se emplea de acuerdo con el significado generalmente empleado de una medida del tiempo que comprende aproximadamente cuatro (4) semanas, aproximadamente 30 días, o aproximadamente 1/12 de un año natural.

10 El término "medicamento" se refiere a una composición farmacéutica. El término abarca los esquemas de administración simple o múltiple.

15 De preferencia el medicamento se administra una vez al mes. De preferencia el medicamento se administra como dosis única, aunque el ámbito de la presente invención incluye medicamentos administrados como subdosis múltiples, tal como en dos días consecutivos por mes o tres días consecutivos por mes.

20 De preferencia el medicamento comprende por lo menos 100, de preferencia de 120 a 200%, mas preferentemente de 120% a 150% de la dosis eficaz de ácidos bisfosfónicos o sus sales farmacéuticamente aceptables de ácidos bisfosfónicos o sus sales farmacéuticamente aceptables, mas preferentemente de ácido ibandrónico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

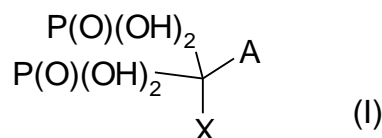
25 El término "dosis eficaz" se refiere, a alrededor de 50 a alrededor de 250 mg, mas preferentemente alrededor de 100 a alrededor de 150 mg, por ejemplo de un bisfosfonato o una sal respectiva farmacéuticamente aceptable, por ejemplo de ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable. Como se ha indicado la dosis eficaz puede estar comprendida por una dosis única o sub-dosis múltiples. Por ejemplo, si la dosis eficaz es 150 mg, la dosis puede incluir una (1) dosis de 150 mg, dos (2) sub-dosis de 75 mg, administradas en un día o en dos días consecutivos, tres (3) sub-dosis de 50 mg, administradas en un día o en dos días consecutivos; en caso de que la dosis eficaz sea 100 mg, la dosis puede incluir una (1) dosis de 100 mg, dos (2) sub-dosis de 50 mg administradas en un día o en dos días consecutivos, de preferencia en dos días consecutivos.

30 "Ácidos bisfosfónicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos" como agentes farmacéuticos, están des-critos por ejemplo en las patentes US n<sup>os</sup> 4.509.612, 4.666.895, 4.719.203, 4.777.163, 5.002.937, 4.971.958 y 4.958.839 y en las solicitudes de patente europea n<sup>os</sup> 252.504 y 252.505, incorporadas a la presente como referencias para la descripción.

35 Métodos para la preparación de ácidos bisfosfónicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden encontrarse p. ej., en las patentes U.S. n<sup>os</sup> 3.962.432, 4.054.598, 4.267.108, 4.327.039, 4.407.761, 4.621.077, 4.624.947, 4.746.654, 4.922.077, 4.970.335, 5.019.651, 4.761.406, 4.876.248; en J. Org. Chem. 32, 4111 (1967) y en la solicitud de patente europea 252.504, incorporadas a la presente como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los ácidos bisfosfónicos pueden también emplearse en la presente invención. Ejemplos de sales básicas de ácidos bisfosfónicos incluyen las sales de amonio, sales de metal alcalino como potasio y sodio (incluyendo las sales mono, di y trisódicas) (las cuales son las preferidas), sales de metal alcalinotérreo tales como calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como las sales de dicitohexilamina, N-metil-D-glucamina y sales con aminoácidos tales como la arginina, lisina, etcétera. Se prefieren las sales no tóxicas, fisiológicamente aceptables. Las sales pueden prepararse por métodos ya conocidos en la técnica, como se describen en la solicitud de la patente europea 252.504 ó en la patente US n<sup>o</sup> 4.922.077, incorporadas a la presente como referencia.

50 El medicamento contiene 150 mg de un ácido ibandrónico o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El medicamento se administra como una dosis simple.

El término "bisfosfonato" del presente descubrimiento corresponde a compuestos de fórmula general



55 en donde A y X son independientemente entre sí, seleccionadas del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, SH, fenilo, alquilo, mono o dialquilamino, mono o dialquilaminoalquilo, alcoxilo, tioalquilo, tiofenilo, y conjuntos arilo o heteroarilo seleccionados del grupo formado por fenilo, piridilo, furanilo, pirrolidinilo, imidazolilo y bencilo, en donde el conjunto arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con alquilo.

60

En la fórmula química anterior, A puede incluir X, y X incluye A de forma que los dos conjuntos pueden formar parte de la misma estructura cíclica.

5 La fórmula química anterior pretende abarcar estructuras carbocíclicas, aromáticas y heteroaromáticas para los sustituyentes A y/o X, p. ej., naftilo, quinolilo, isoquinolilo, adamantilo y clorofeniltio.

Estructuras preferidas son aquellas en las cuales A se selecciona del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo y halógeno, y X se selecciona del grupo formado por alquilo, halógeno, tiofenilo, tioalquilo y dialquilaminoalquilo.

10 Las estructuras más preferidas son aquellas en las cuales A se selecciona del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo y Cl, y X se selecciona del grupo formado por alquilo, Cl, clorofeniltio y dialquilaminoalquilo.

15 El ácido bisfosfónico preferido o su sal farmacéuticamente aceptable, se selecciona del grupo formado por alendronato, cimadronato, clodronato, EB-1053, tiludronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, risedronato, piridronato, pamidronato, zolendronato o sales aceptables de los mismos, p. ej., la sal monosódica del ácido ibandrónico monohidrato.

20 El ácido ibandrónico (ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentil)aminopropiliden-1,1-bisfosfónico) o las sales compatibles del mismo son particularmente preferidas, p. ej., la sal monosódica del ácido ibandrónico monohidrato.

25 Los bisfosfonatos y las sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse solas o en combinación con otros fármacos activos para huesos, bien en combinaciones fijas o bien separadas tanto físicamente como en el tiempo, incluyendo hormonas tales como una hormona esteroide, p. ej., un estrógeno, un agonista parcial de estrógeno, o una combinación estrógeno-gestágeno; una calcitonina o análogo o derivado de la misma, p. ej., la hormona del salmón, de la anguila o la hormona del paratiroides calcitonina humana o análogos de las mismas, p. ej., PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31)NH<sub>2</sub> o PPTS 893; un SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) ("Modulador receptor de estrógeno selectivo"), p. ej., raloxifene, lasofoxifene, TSE-434, FC1271, tibolone, vitamina D ó un análogo. Estos fármacos activos para el hueso adicionales, pueden administrarse más frecuentemente que el bisfosfonato.

30 Composiciones farmacéuticas apropiadas son ya conocidas en la especialidad y han sido descritas p. ej., en las patentes US n<sup>os</sup> 6.143.326 y 6.294.196, las cuales se incorporan a la presente como referencia.

35 Para la preparación de comprimidos, comprimidos lacados, grageas o cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la presente invención pueden mezclarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Ejemplos de excipientes adecuados para comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina dura incluyen la lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco o ácido esteárico o sales del mismo.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden contener también agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, odorantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes para recubrimiento o antioxidantes. Pueden contener también otros agentes terapéuticamente valiosos. De preferencia, la composición farmacéutica es un comprimido recubierto con una película en el cual el núcleo del comprimido contiene 50 a 200 mg de un ácido bisfosfónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable como se ha definido más arriba y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo formado por lactosa, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, crospovidona, ácido esteárico, dióxido de silicio y el núcleo del comprimido contiene uno o más excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionados del grupo formado por hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, talco y polietilenglicol 6000. Estas composiciones son ya conocidas en la especialidad y están descritas por ejemplo en las patentes US n<sup>os</sup> 6.143.326 y 6.294.196.

45 Otro aspecto del presente descubrimiento es un método para el tratamiento, reducción o prevención de trastornos caracterizados por un aumento patológico de la resorción ósea, el cual comprende la administración a un mamífero de una cantidad efectiva de ácidos bisfosfónicos o sales aceptables de los mismos. Particularmente, el descubrimiento se refiere a un método para el tratamiento, reducción o prevención de trastornos caracterizados por un aumento patológico de la resorción ósea, el cual comprende la administración oral de una cantidad efectiva de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde se administra aproximadamente de 50 a 250 mg de ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se administra en uno o dos días consecutivos por mes. Como se ha indicado más arriba, la cantidad efectiva de ácido bisfosfónico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse en forma de dosis simple o como subdosis múltiples.

50 De preferencia, el método comprende la administración de aproximadamente 50 a 250 mg, de preferencia aproximadamente 100 a 150 mg, de un bisfosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno, dos o tres días consecutivos por mes. Aunque el método incluye la administración de la dosis mediante subdosis múltiples, el método aboga de preferencia por una dosis simple. Ejemplos para administración de la dosis a través de subdosificaciones múltiples son como sigue, si la dosis eficaz es de 150 mg, la dosis puede ser de (2) 75 mg subdosis administradas en un día o en dos días consecutivos, o tres (3) 50 mg de sub-dosis administradas en un día o en dos o tres días consecutivos; si la dosis eficaz es de 100 mg, la dosis puede ser dos (2) 50 mg de sub-dosis

administrado en un día o dos días consecutivos, de preferencia en dos días consecutivos. El bisfosfonato preferido es el ibandronato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, p. ej., la sal mono-sódica del ácido ibandrónico monohidrato.

5 De preferencia, en el método de acuerdo con el presente descubrimiento, el ácido bisfosfónico se selecciona del grupo formado por alendronato, clodronato, EB-1053, tiludronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, risedronato, pamidronato, zolendronato o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Con más preferencia el ácido bisfosfónico es el ibandronato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, p. ej., la sal monosódica del ácido ibandrónico, monohidrato.

10 La invención se describe a continuación con referencia a las versiones ejemplificadas.

**EJEMPLOS**

EJEMPLO 1: Composición farmacéutica

15 El ejemplo muestra la composición de un comprimido de 50 mg. La composición y preparación de estos comprimidos ya son conocidas en la especialidad y están descritas por ejemplo en las patentes US n<sup>os</sup> 6.143.326 y 6.294.196.

20 Pueden prepararse otras composiciones ajustando los ingredientes de acuerdo con la cantidad de bisfosfonato, p. ej., la sal monosódica del ácido ibandrónico monohidrato.

Comprimido de 50 mg recubierto con una película	
Componentes	mg por comprimido
Núcleo del comprimido:	
Sal monosódica del ácido ibandrónico, monohidrato	56.250
Lactosa monohidrato	92.750
Povidona K 25	5.000
Celulosa microcristalina	30.000
Crospovidona	10.000
Acido esteárico purificado	4.000
Dióxido de silicio coloidal	2.000
Recubrimiento del comprimido:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	5.1425
Dióxido de titanio	2.4650
Talco	0.8925
Polietilenglicol 6.000	1.5000
Peso final:	210.000

**REIVINDICACIONES**

1. Un medicamento que comprende 150 mg de ácido ibandrónico o una sal respectiva farmacéuticamente aceptable para administración como una dosis simple.
- 5
2. El medicamento, de conformidad con la reivindicación 1, en donde el ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable respectiva es sal monosódica de ácido ibandrónico, monohidrato.