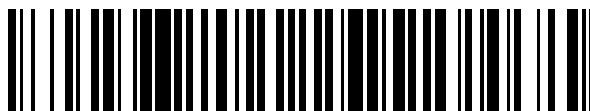


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 010**

51 Int. Cl.:

A61K 31/592 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 31/663 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013** **E 13159132 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.02.2017** **EP 2668952**

54 Título: **Formulaciones acuosas de bisfosfonatos, vitamina D y alcohol bencílico adecuadas para uso subcutáneo o intramuscular**

30 Prioridad:

14.03.2012 IT MI20120393

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

07.09.2017

73 Titular/es:

ROMANO, PAOLO (50.0%)

Via S. Anguissola, 12

20146 Milano, IT y

BRUZZESE, TIBERIO (50.0%)

72 Inventor/es:

**ROMANO, PAOLO y
BRUZZESE, TIBERIO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 632 010 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

Formulaciones acuosas de bisfosfonatos, vitamina D y alcohol bencílico adecuadas para uso subcutáneo o intramuscular

- 5 Esta invención se refiere a composiciones para uso farmacéutico que comprenden un compuesto que pertenece a la clase de bisfosfonatos (BF) disuelto en una disolución acuosa, junto con vitamina D y alcohol bencílico, en volúmenes que son adecuados para administración intramuscular o subcutánea.

10 Los bisfosfonatos son una clase de fármacos que suprimen el metabolismo óseo inhibiendo la acción de osteoclastos (RG Russell *et al.* J Bone Miner Res 1999; (sup.) 2:53) y por tanto se usan eficazmente en muchas enfermedades con recambio óseo aumentado, tanto de tipo metabólico (por ejemplo, osteoporosis y enfermedad de Paget) como de origen tumoral (por ejemplo, metástasis óseas).

En este uso, los bisfosfonatos se administran o bien por vía oral o bien por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa e intramuscular), de manera diaria (cuando se administran por vía oral) o periódica (semanal, mensual, trimestral o anual) en el caso de pautas de administración orales o parenterales (Cremers *et al.* Clin Pharmacokinet. 2005; 44:551).

- 15 Dado que los porcentajes de absorción a partir de la vía oral son extremadamente bajos, desde el 0,7% hasta aproximadamente el 2%, dependiendo del tipo de bisfosfonato y la dosis administrada (Cremers S y Papapoulos S. Bone. 2011; 49:42) y con una variabilidad entre individuos considerable, la vía parenteral, aunque es más invasiva, parece ser el modo de administración más lógico de estos fármacos, teniendo también en cuenta la posibilidad de adoptar pautas de terapia periódicas. Entre las opciones parenterales, la intramuscular y la subcutánea son las más prácticas, realizándose fácilmente en el domicilio sin recurrir a personal especializado o a instalaciones de atención sanitaria, como en el caso de la intravenosa.
- 20

Sin embargo, la administración parenteral periódica, es decir semanal o a intervalos de tiempo más prolongados, implica la administración de altas dosis de bisfosfonatos con una mayor potencia de inhibición ósea que se absorben rápidamente en el organismo. Esto expone al paciente al riesgo de hipocalcemia, que será mayor cuanto menores sean los niveles de calcio en la sangre (Hananamura M *et al.* Biol Pharm Bull. 2010; 33:721).

25

La vitamina D (colecalfiferol y ergocalciferol) se sintetiza en la piel tras la exposición a la luz del sol o se toma con la dieta. En sus formas más activas, es decir tras la hidroxilación en la posición 25 (en el hígado) y en la posición 1 (en el riñón), respectivamente, para formar 25-hidroxi-colecalfiferol y 1,25-dihidroxi-colecalfiferol, la vitamina D desempeña un papel muy importante en la regulación del metabolismo óseo y la homeostasis de fosfato de calcio.

30 En general, niveles óptimos de vitamina D facilitan la absorción de calcio y fósforo por el riñón y el intestino (DeLuca HF. Am J Clin Nutr. 2004; 80 (sup.): 1689S-96S) y el mantenimiento de niveles en plasma correctos de estos elementos mientras que niveles inferiores provocan la resorción de tejido óseo (que actúa como depósito de los mismos).

Por otro lado, la falta de vitamina D es un estado muy común en todo el mundo y en diversas clases de sujetos (Thomas MK. *et al.* N Engl J Med 2008; 338:777; 357:266-281; Holick MF. N Engl J Med 2007; 357:266).

35

Estas funciones de la vitamina D y su frecuente deficiencia en la población respaldan la importancia de su administración junto con la administración de bisfosfonatos, para indicaciones tanto metabólicas como oncológicas. Como respaldo de esto, todas las fichas técnicas de los últimos bisfosfonatos notifican la recomendación de un tratamiento concomitante con vitamina D, por vía oral o intramuscular, a dosis variables y también con una dosis de carga.

40

Por tanto, en el transcurso del tratamiento con bisfosfonatos se considera que el suplemento con vitamina D es muy útil tanto para evitar posibles episodios de hipocalcemia, particularmente como resultado de altas dosis de bisfosfonatos parenterales, como para mejorar la respuesta terapéutica a bisfosfonatos (Tanvetyanon T y Stiff PJ. Ann Oncol. 2006; 17:897).

- 45 Dado que con frecuencia, en general, el cumplimiento de tratamientos, incluyendo aquellos para osteoporosis (Cramer JA *et al.* Osteoporosis Int 2007; 18:1023), no es bastante alto, la posibilidad de administrar un bisfosfonato y vitamina D en una combinación fijada parece útil para facilitar la corrección o prevención de hipovitaminosis, aumentando así la eficacia de la terapia con bisfosfonatos y reduciendo el riesgo de sus efectos secundarios.

Para demostrar esta utilidad, también está el ejemplo de la introducción en el mercado de una combinación fija de un bisfosfonato (alendronato de sodio) con vitamina D para administración oral (SH Ralston *et al.* Calcif Tissue Int 2011; 88:485).

50

Sin embargo, hasta ahora no hay combinaciones similares de preparaciones inyectables para administración intramuscular o subcutánea comercialmente disponibles debido a la diferente solubilidad de los dos componentes: los bisfosfonatos son de hecho compuestos hidrosolubles, mientras que la vitamina D es liposoluble.

En realidad, se conoce la existencia de dos solicitudes de patente (documentos WO 2008/116809 y WO 2011/063952) que reivindican el uso en combinación de bisfosfonatos y vitamina D, por vía parenteral.

Sin embargo, la primera de ellas (documento WO 2008/116809) se refiere a formulaciones que, debido a su alto volumen (100 ml en todos los ejemplos, que van a administrarse como infusión a lo largo de al menos 15 minutos), no son adecuadas para administración por vía intramuscular o subcutánea. Además, se observa que tales formulaciones contienen material particulado en sedimentación cuando se usa polisorbato como dispersante (ejemplos 1-7), o tienen un aspecto opalescente cuando se usa lecitina con este fin (ejemplos 13-17).

La segunda de las solicitudes de patente mencionadas anteriormente (documento WO 2011/063 952), mediante el uso de una concentración superior de lípidos y fosfolípidos en agua, ha permitido superar el problema de la solubilidad de vitamina D y bisfosfonatos a altas concentraciones y en pequeños volúmenes, de modo que son adecuados para administración intermitente intramuscular o subcutánea, también a intervalos bastante prolongados. La solución adoptada también permite mejorar la absorción intramuscular o subcutánea de vitamina D, en comparación con formulaciones con vehículos puramente aceitosos, y optimizar la cinética de absorción de bisfosfonatos ralentizándola.

Sin embargo, la estabilidad física y química de estas formulaciones (bisfosfonatos y vitamina D, transportadas en emulsión lipídica) no es óptima, ya que las moléculas de bisfosfonatos tienden a provocar la separación de la fase aceitosa de la emulsión, especialmente cuando se exponen a altas temperaturas como en el procedimiento de esterilización por vapor. Al mismo tiempo, la esterilización de una emulsión que contiene un bisfosfonato y vitamina D a través de filtros de esterilización tampoco es fácil debido al tamaño de las partículas de grasa de las emulsiones habituales (con frecuencia $> 0,22 \mu\text{m}$); por este motivo puede ser necesario seguir procedimientos de producción que permiten obtener unas partículas de emulsión con diámetro más homogéneo y más pequeño (también mediante una filtración previa) o microemulsiones (con partículas lipídicas de menos de 0,1 micrómetros) aunque esto puede requerir el uso de concentraciones mayores de emulsionante que pueden ser excesivas para uso clínico.

Por el contrario, se ha encontrado no sólo que el uso de alcohol bencílico como disolvente de vitamina D permite disolver muy bien la propia vitamina D, sino además, y en particular, que la vitamina D permanece solubilizada de manera óptima aunque posteriormente se lleve a cabo la dilución en agua para inyecciones, hasta volúmenes adecuados para administración por vía intramuscular o subcutánea y esto incluso en presencia del bisfosfonato a las concentraciones útiles para la corrección de anomalías del metabolismo óseo. De hecho, estas preparaciones finales que contienen alcohol bencílico, vitamina D y un bisfosfonato en disolución acuosa no muestran ningún signo de precipitación de sólidos y se presentan perfectamente transparentes, sin material particulado en suspensión. Asimismo, puede disolverse eficazmente vitamina D incluso en una disolución acuosa que contiene alcohol bencílico ya diluido hasta los valores finales deseados.

Por tanto, según un aspecto, la presente invención se refiere a una composición para uso farmacéutico según la reivindicación 1. Realizaciones preferidas de una composición de este tipo se reflejan en las reivindicaciones dependientes 2 a 10.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica para administración intramuscular y subcutánea según la reivindicación 11, que incluye la composición anterior. Realizaciones preferidas de una formulación farmacéutica de este tipo se detallan en las reivindicaciones 12, 13 y 17-18. Un método para producir la formulación farmacéutica de la invención se detalla en las reivindicaciones 14-16.

En comparación con formulaciones que usan una emulsión lipídica, a una concentración entre el 5% y el 40%, para solubilizar vitamina D, que requieren un pH hacia la alcalinidad para una mejor estabilidad de la propia emulsión, la formulación según la presente invención muestra la ventaja de presentar, en condiciones idénticas de temperatura, exposición a la luz y otras variables, una degradación reducida de la vitamina D a lo largo del tiempo. Además, con respecto a formulaciones que usan la emulsión lipídica como vehículo de vitamina D y bisfosfonatos, la formulación según la presente invención puede someterse fácilmente a una esterilización por calor húmedo final (por ejemplo 121°C durante 15-30 minutos) sin ningún deterioro de las propiedades de la formulación; alternatively, al contrario que preparaciones en emulsión lipídica, la formulación según la presente invención puede someterse fácilmente a un procedimiento de esterilización por filtración a través de filtros con poros de $0,22 \mu\text{m}$ o menos.

Más particularmente, la composición de la presente invención comprende un bisfosfonato en una cantidad de entre 400 mg y 1 mg, preferiblemente entre 200 mg y 3 mg, en la que el valor más alto puede representarse por ácido clodronico, a una dosis adecuada para administración cada 1-2 semanas y el más bajo por ácido ibandronico, adecuado para administración cada 3 meses, y vitamina D en una dosis variable entre 2700 UI y 900.000 UI según se requiera mediante administraciones a intervalos de 1 semana (a las dosis más bajas aceptadas) o un año (a las dosificaciones más altas entre las aceptadas), y preferiblemente en una dosificación incluso más restringida entre 5600 UI y 90.000 UI, adecuada para dosificación individual en periodos de entre 1 semana (a las dosificaciones más altas entre las aceptadas) y 3 meses.

La concentración de alcohol bencílico en la formulación puede variar entre el 0,3% (3 mg/ml) y el 10% (100 mg/ml) y preferiblemente en un intervalo todavía más estrecho del 0,5% (5 mg/ml) al 5% (50 mg/ml) e incluso más

preferiblemente entre el 1% (10 mg/ml) y el 3% (30 mg/ml), mientras que el volumen final de la formulación será de entre 0,5 y 5,0 ml y preferiblemente entre 0,5 y 3,5 ml, y todavía más preferiblemente entre 1 y 2,0 ml; se desprende que la concentración de vitamina D nunca será de menos de 540 UI/ml o más de 1,8 millones de UI/ml.

Resulta incluso más sorprendente que la vitamina D solubilizada en tales preparaciones con alcohol bencílico (y que también contienen un bisfosfonato), tal como se confirma mediante pruebas comparativas experimentales en animales, se absorbe a partir del sitio de inyección más rápidamente que en el caso de formulaciones en las que la vitamina D se solubiliza con polisorbato o lecitina o con emulsiones lipídicas, alcanzando, al mismo tiempo de observación, concentraciones en plasma superiores. Finalmente, debe añadirse que el alcohol bencílico puede mejorar la tolerabilidad local de la administración intramuscular o subcutánea debido a sus propiedades antinociceptivas conocidas (Poli G. *et al.* Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2004; 29:145).

Pasando a un examen más detallado de la composición de la invención, esta comprende al menos uno de los BF conocidos en la bibliografía tales como clodronato, alendronato, etidronato, neridronato, pamidronato, risedronato, zoledronato, ibandronato, incadronato, olpadronato, tiludronato, solos o en combinación, todos pudiendo usarse y disponibles en las diversas formas posibles (ácidos o sales con bases aceptables desde el punto de vista farmacéutico, normalmente las sales de sodio, todas en diversos grados de salificación; formas anhidras o hidratadas; los racematos, los enantiómeros y diastereoisómeros, si son elegibles, y las diversas formas cristalinas, amorfas y polimórficas).

La dosis de los BF dependerá de su potencia específica y, en comparación con la dosis oral, debe reflejar la proporción de fármaco biodisponible, que es de aproximadamente el 1% de la dosis oral mientras que en la formulación intramuscular o subcutánea la absorción se encontrará a aproximadamente el 100%.

Entonces la dosis de BF también dependerá, evidentemente, de la frecuencia de la administración intermitente considerada en la presente invención, de manera indicativa 7, 30, 90 veces la dosis diaria, respectivamente para la administración semanal, mensual o trimestral, y así sucesivamente.

Las dosis típicas serán de manera indicativa de 100 mg o 200 mg para el clodronato (cada 1-2, hasta 2-4 semanas); 25 mg o 50 mg para el neridronato (cada 2 - 4 semanas); 1,5 mg, 2, 5 mg, 5 mg de ácido zoledrónico (cada 3, 6, 12 meses). En términos generales, el contenido de BF será de entre 400 mg y 1 mg, preferiblemente entre 200 mg y 3 mg.

La vitamina D se representa principalmente por colecalciferol (vitamina D3), en una dosis dentro del intervalo de entre un mínimo de 2700 unidades internacionales (UI) gradualmente hasta 900.000 UI para la administración semanal, mensual o anual, en una dosis unitaria promedio que contiene al menos 2700 UI, al menos 20.000 UI y al menos 60.000 UI que va a administrarse una vez por semana, una vez al mes y cada trimestre y, preferiblemente, 5600 UI, 30.000 UI y 90.000 UI, respectivamente, cada semana, mes y trimestre.

Otra vitamina del grupo D que puede usarse es ergocalciferol (vitamina D2), a las mismas dosis que la vitamina D3.

Todas estas composiciones de la invención basadas en BF y vitamina D tienen un volumen estrictamente entre 0,5 y 5,0 ml y preferiblemente entre 0,5 y 3,5 ml, y todavía más preferiblemente entre 1 y 2,0 ml, y se reservan exclusivamente para la administración intramuscular y subcutánea como bolos inyectables. La infusión lenta no resulta nada práctica y todavía carece de sentido en términos clínicos. Como productos inyectables, las composiciones serán necesariamente estériles y estarán dotadas de otras propiedades indicadas a continuación en el presente documento.

Las composiciones de formulaciones para uso farmacéutico también incluyen uno o más excipientes y/o coadyuvantes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tal como conoce el experto para los fines de una formulación inyectable, que, también en este caso, debe proporcionar una solubilización total de los principios activos, un valor de pH óptimo, una disolución isotónica, etc...

Estas sustancias pueden pertenecer al grupo de azúcares, tales como glucosa, sacarosa, lactosa o manosa; al grupo de alcohol polihidroxilado, tal como glicerol, xilitol y otros; conservantes tales como parabenos; de tensioactivos iónicos y no iónicos, tales como desoxicolato de sodio, glicocolato de sodio y otras sales biliares, laurilsulfato de sodio, de Tween y Cremophor; de tampón básico, neutro o ácido, tal como carbonatos o bicarbonatos alcalinos, fosfatos o tampón TRIS o en general al grupo de disolventes orgánicos miscibles en agua y farmacéuticamente aceptables, en pequeñas cantidades.

El uso de tampón básico (tal como bicarbonato de sodio) o ácido (tal como ácido fosfórico) es particularmente adecuado para llevar el pH de la emulsión a valores compatibles con la administración intramuscular y subcutánea, tales como entre 3 y 9, o lo más preferiblemente entre 5 y 7, neutralizando así la fuerte acidez de las disoluciones de BF y contribuyendo también a una mejor tolerabilidad en el sitio de inyección.

También puede resultar frecuente la adición de los anestésicos locales habituales, normalmente lidocaína, con el mismo fin de una mejor tolerabilidad local.

La composición también contiene habitualmente antioxidantes, tales como tocoferol, palmitato de ascorbilo, butil-hidroxianisol y butil-hidroxitolueno; y también estabilizadores, sustancias codisolventes, etc..., tal como conoce el experto. Asimismo, la composición de las formulaciones puede protegerse de manera adecuada en una atmósfera inerte tal como nitrógeno.

- 5 La composición de la invención, en formulación para uso farmacéutico, puede producirse y presentarse de maneras mutuamente diferentes.

Según un primer método, que también se prefiere, la composición contiene directamente el BF deseado y vitamina D, disueltos en disolución acuosa junto con alcohol bencílico y cualquier otro posible excipiente y/o adyuvante, y es estéril, lista para administración, como una única composición de los dos principios activos. Tal como se mencionó anteriormente, la composición está dedicada al uso intramuscular y subcutáneo exclusivo en bolo, en dosis que son múltiples de las adecuadas para un uso diario teórico y por tanto para una administración altamente intermitente.

Según un método adicional, el BF está en disolución acuosa, junto con cualquier excipiente y/o adyuvante, mientras que la vitamina D se disuelve en alcohol bencílico junto con posibles excipientes y/o adyuvantes, y después se juntan las dos disoluciones separadas, en un volumen y concentración adecuados, de manera extemporánea antes de la administración y después se inyectan, o se inyectan por separado de una manera secuencial. En una variante de dicho método, el BF y la vitamina D están presentes en una forma liofilizada, obtenida según los métodos conocidos por el experto, y se disuelven en una disolución acuosa que contiene alcohol bencílico, antes de la administración y después se inyectan. Alternativamente, la vitamina D, en lugar de en la preparación liofilizada, puede estar presente en la disolución de diluyente junto con alcohol bencílico.

20 No hay ninguna dificultad relacionada con la disolución del BF en agua, que representa el procedimiento preferido; resulta igualmente práctica la disolución directa del BF en alcohol bencílico acuoso, que preferiblemente (pero no necesariamente) ya contiene la vitamina D disuelta.

Con respecto a la vitamina D, puede disolverse en la disolución acuosa que ya contiene alcohol bencílico, en la que posiblemente también está ya disuelto el BF, o se disuelve en alcohol bencílico y posteriormente se diluye la disolución con agua para inyecciones. Los controles incluyen, evidentemente, los otros aspectos relacionados con la estabilidad de los principios activos y excipientes, la isotonicidad y esterilidad de las composiciones. Las preparaciones extemporáneas se llevan a cabo fácilmente en jeringas precargadas.

La esterilidad de las formulaciones inyectables según la presente invención puede obtenerse de diversas maneras, tal como por ejemplo esterilización por calor húmedo final o producción estéril seguida por esterilización por filtración.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren adicionalmente las composiciones de la invención y su método de preparación, sin tener sin embargo ningún carácter limitativo. Otros ejemplos se pretende que destaquen los resultados biológicos inesperados, obtenidos en estudios con animales llevados a cabo en laboratorios, relacionados con el efecto de alcohol bencílico sobre la absorción de vitamina D.

35 Ejemplo 1

Composición:

Disodio clodronato	200 mg
Colecalciferol (14.000 UI)	0,35 mg
Alcohol bencílico	70 mg
Sodio bicarbonato	c.s. para pH 7
Agua para inyecciones	c.s. para 3 ml

Se disuelve vitamina D en alcohol bencílico; posteriormente se diluye con agua para inyecciones y se añade el clodronato de sodio junto con bicarbonato de sodio (alternativamente puede diluirse previamente el clodronato en agua); después se agita y se distribuye en viales o ampollas de vidrio neutro, y se somete a esterilización por calor húmedo en autoclave (121°C durante 15 minutos). Alternativamente, puede lograrse la esterilidad mediante filtración a través de un filtro de 0,22 µm antes de la distribución en viales o ampollas. Se administra por vía intramuscular, por ejemplo a la tasa de una inyección cada 2 semanas.

Ejemplo 2

Composición:

Neridronato de sodio	25 mg
Agua para inyecciones	c.s. para 2 ml
Colecalciferol (14.000 UI)	0,35 mg
Alcohol bencílico	35 mg
Agente tamponante	c.s. para pH 6,5

Se lleva a cabo la preparación como en el ejemplo 1, sustituyendo el aire por una mezcla de nitrógeno, tal como conoce el experto; la preparación es adecuada para administración intramuscular o subcutánea cada 14 días.

Ejemplo 3

Composición:

Vial A	
Ácido ibandronico	3 mg
Agente tamponante	c.s. para pH 7
Manitol	325 mg
Agua para inyecciones	c.s. para 3 ml
Vial B	
Alcohol bencílico	35 mg
Colecalciferol (90.000 UI)	2,1 mg
Agua para inyecciones	c.s. para 1 ml

- 5 Preparación: en el vial A, se prepara una mezcla de ácido ibandronico, manitol, agente tamponante, disueltos en una disolución acuosa y se evapora hasta sequedad mediante liofilización; en el vial B, se disuelve vitamina D en alcohol bencílico y después se diluye en agua para inyecciones. Después se reconstituye la disolución en el momento de uso, usando el vial B como disolvente del producto liofilizado del vial A y se administra cada 3 meses mediante inyección intramuscular o subcutánea. Para indicaciones contra el cáncer, puede prepararse el vial A con 6 mg de ibandronato que va a administrarse cada 3-4 semanas, o, con el mismo fin, pueden usarse dos viales de 3 mg, diluidos con cantidades modificadas del disolvente del vial B.

Ejemplo 4

Estudios sobre la solubilización y estabilidad de la vitamina D en formulaciones acuosas con alcohol bencílico y bisfosfonatos, en comparación con el uso de polisorbato o lecitina

- 15 Para evaluar el grado de solubilización y estabilidad de la vitamina D obtenida con la formulación de composición según la presente invención, se evaluó la cantidad de vitamina D en una formulación preparada como en el ejemplo 1, en comparación con una formulación preparada como en el ejemplo 4 y 15 de la patente anteriormente mencionada WO 2008/116809 (que contienen un antioxidante, respectivamente, α -tocoferol e hidroxitolueno butilado), sustituyendo de manera adecuada ácido zoledrónico por 200 mg de ácido clodronico. Se midió la vitamina D al final de la preparación, después de la esterilización por calor y después de la esterilización con filtros de esterilización, en cuyo caso también se realizó la comparación en momentos posteriores. En las tablas I y II se muestran los resultados obtenidos.

- 25 Tabla I: valores de vitamina D y presencia de material particulado en las formulaciones que están examinándose (A = formulación con el 1% de alcohol bencílico; B = formulación con el 0,5% de etanol, el 0,1% de polisorbato y el 0,05% de α -tocoferol; C = formulación con el 0,5% de etanol, el 0,001% de hidroxitolueno butilado y el 0,1% de lecitina de soja al 70%).

Tipo de prueba	Valor tras la preparación			Valor tras la esterilización por calor húmedo			Valor tras la esterilización mediante esterilización por filtración		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Evaluación de vitamina D (% del máximo)	100%	100%	100%	99,9%	92,7%	91,6%	98,2%	95,0%	94,4%
Material particulado $\geq 10 \mu\text{m}$ por ml	0	5	4	0	12	8	0	8	6

- 30 Tabla II: valores de vitamina D y la presencia de material particulado en las formulaciones que están examinándose a los 6 meses tras la esterilización mediante esterilización por filtración en las condiciones mostradas en la tabla (A = formulación con el 1% de alcohol bencílico; B = formulación con el 0,5% de etanol, el 0,1% de polisorbato y el 0,05% de α -tocoferol; C = formulación con el 0,5% de etanol, el 0,001% de hidroxitolueno butilado y el 0,1% de lecitina de soja al 70%).

Tipo de prueba	Valores tras la preparación			Valores a los 6 meses (25°C)			Valores a los 6 meses (40°C/75%)		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Evaluación	100%	100%	100%	96,3%	90,0%	89,5%	95,3%	84,3%	85,8%

de vitamina D (% del máximo)									
Material particulado $\geq 10 \mu\text{m}$ por ml	0	6	3	0	8	6	0	10	8

Ejemplo 5

Estudios sobre la solubilización y estabilidad de la vitamina D en formulaciones acuosas con alcohol bencílico y bisfosfonatos, en comparación con el uso de una emulsión lipídica.

- 5 Se realizaron las mismas pruebas del estudio anterior, esterilización limitada mediante esterilización por filtración, en comparación con una preparación con emulsión lipídica como vehículo para vitamina D y bisfosfonatos, tal como se describe en la patente WO 2011/063 952. Se preparó la emulsión con los componentes descritos en el ejemplo 9 de dicha patente, y con procedimientos que proporcionarán un tamaño de partículas lipídicas $\leq 0,1$ micrómetros. En la tabla III se notifican los resultados.

- 10 Tabla III: valores de vitamina D y la presencia de material particulado en las formulaciones que están examinándose a los 6 meses tras la esterilización mediante esterilización por filtración (A = formulación con el 1% de alcohol bencílico; D = formulación con el 20% de lípidos de soja).

Tipo de prueba	Valores tras la preparación		Valores a los 6 meses (25°C)		Valores a los 6 meses (40°C/75%)	
	A	D	A	D	A	D
Evaluación de vitamina D (% del máximo)	100%	100%	99,9%	94,7%	99,5%	92,8%
Material particulado $\geq 10 \mu\text{m}$ por ml	0	6	0	8	0	10

Ejemplo 6

Estudios farmacocinéticos sobre la absorción de vitamina D tras la administración intramuscular y subcutánea:

Ejemplo 6a

- 15 Estudios farmacocinéticos sobre la absorción de vitamina D tras la administración intramuscular de una formulación basada en clodronato, vitamina D y el 1% de alcohol bencílico

Materiales y métodos

- 20 Se usaron setenta y cinco ratas Wistar de aproximadamente 200 g de peso, divididas en 3 grupos de 25 animales. Los 3 grupos recibieron por vía intramuscular, en el cuerpo del músculo tibial anterior derecho en un volumen de 0,5 ml/kg (0,1 ml/rata), 25 mg/kg de clodronato de sodio y 0,125 mg/kg (0,025 mg/rata) de una mezcla de vitamina D3 (colecalfierol) y [1,2-3H]-colecalfierol (al 10% en peso; 0:51 Ci/mmol), diluidos respectivamente en una disolución acuosa que contenía 10 mg/ml de alcohol bencílico (formulación A), o el 0,5% de etanol, el 0,2% de polisorbato y el 0,05% de α -tocoferol (formulación B) o en una emulsión lipídica al 20%, correspondiente al ejemplo 9 de la solicitud de patente WO 2011/063952 (formulación D). Se sacrificaron cinco ratas de cada grupo tras 6 y 25 24 horas y tras 1, 2 y 3 semanas después de la administración, para la determinación de concentraciones en plasma de 25-hidroxi-colecalfierol (calcidiol), formado mediante metabolismo.

En la tabla IV se muestran datos de absorción de vitamina D tras la administración intramuscular con las 3 formulaciones diferentes.

- 30 TABLA IV. Concentraciones en plasma de calcidiol tras la administración intramuscular de vitamina D3 (10000 UI/ml - 1000 UI/rata) en las formulaciones de prueba descritas anteriormente

Grupo	6 horas ng/ml	a las 24 horas ng/ml	1 semana ng/ml	2 semana ng/ml	3 semana ng/ml
Formulación A	28,2 +/- 19,5	37,5 +/- 12,8	51,5 +/- 14,3	55,9 +/- 17,5	42,4 +/- 16,7
Formulación B	8,4 +/- 6,5	9,2 +/- 5,2	13,3 +/- 4,1	26,5 +/- 11,1	33,2 +/- 16,9
Formulación C	17,4 +/- 15,1	26,3 +/- 13,2	42,5 +/- 11,2	48,6 +/- 13,5	51,5 +/- 14,4

La formulación que contenía alcohol bencílico logró, ya después de 6 horas y hasta la segunda semana, niveles en

plasma de calcidiol superiores a los obtenidos con las formulaciones de la comparación, es decir que contenían el 0,5% de etanol, el 0,2% de polisorbato y el 0,05% de α -tocoferol o el 20% de lípidos de soja.

Ejemplo 6b

Estudio farmacocinético sobre la absorción de vitamina D tras la administración subcutánea de neridronato de sodio en ratas.

Se realizó la prueba con métodos y formulaciones similares a los usados para la prueba del ejemplo 6a (sustituyendo clodronato por cantidades adecuadas de ácido ibandronico), obteniendo resultados similares, demostrando que las propiedades de la formulación que se encontraron también se expresan para esta vía de administración.

Ejemplo 7

Estudios sobre la solubilización en agua de bisfosfonatos y vitamina D con alcohol bencílico y otros disolventes orgánicos

Con el fin de evaluar el grado de solubilización en agua de bisfosfonatos y vitamina D mediante adición de cantidades variables de alcohol bencílico y otros disolventes orgánicos miscibles con agua, se prepararon 2 disoluciones madre a una concentración de 100 mg de diclodronato de sodio o 5 mg de ácido zoledrónico en 2 ml de agua para inyección, ejemplos de dosis de bisfosfonatos respectivamente altas y bajas, y se tamponaron con bicarbonato de sodio a pH 6,5.

Después se diluyeron muestras de dos ml de ambas disoluciones con los dos bisfosfonatos mencionados anteriormente con agua hasta aproximadamente 3 ml (3 muestras: más precisamente 2997 μ l, 2991 μ l y 2970 μ l), hasta 2,7 ml (1 muestra) y hasta 2,4 ml (1 muestra). También se preparó una disolución madre que contenía colecalciferol en alcohol bencílico u otros disolventes orgánicos miscibles con agua en una razón de 0,35 mg:3,0 mg respectivamente (al 11,67% p/p) y se tomaron 2 series de 5 muestras de 3,35 mg de la misma y se mantuvieron como tales (1 muestra) o se diluyeron con 6,0 mg, 27,0 mg, 297,0 y 597,0 mg respectivamente del mismo disolvente (4 muestras). Después se añadieron las 5 muestras de disolución de colecalciferol, con agitación lenta, a las 5 muestras de disolución de cada bisfosfonato en orden, para proporcionar mezclas con una concentración de disolvente del 0,1, el 0,3, el 1,0, el 10,0 y el 20,0% (p/v), se dejaron reposar durante 10 minutos y después se examinaron según la prueba de recuento de partículas con microscopio o de manera visual (no se necesitaba un instrumento de recuento de partículas).

Los resultados se notifican en las tablas Va y Vb.

Tabla Va: material particulado en disoluciones en agua de diclodronato de sodio 100 mg/3 ml y colecalciferol 0,35 mg/3 ml, que contenían diferentes concentraciones en % (p/v) de disolventes orgánicos.

Tipo de prueba % de disolvente	Material particulado $\geq 10 \mu\text{m}$ por ml				
	0,1	0,3	1,0	10	20
Alcohol bencílico	8	0	0	0	*
Etanol	75	23	48	**	***
Polietilenglicol 400 (PEG 400)	40	18	13	*	**
Octadecil éter de polietilenglicol (Brij® 76)	92	48	66	**	***
Estearato de polioxietileno 8 (Myrj®45)	64	14	18	**	***
Monorricinoleato de polietilenglicol 40	35	10	8	**	**
Monopalmitato de sorbitano de polioxietileno (Tween® 40)	42	12	8	*	**
Monooleato de sorbitano (SPAN® 80)	83	74	56	**	***
Cremophor EL	22	13	7	*	**

*opalescente; **turbio; ***precipitado

Nota: el número de partículas $\geq 25 \mu\text{m}$ estaba en el intervalo del 10-30% del total y no se notifica.

Tabla Vb: material particulado en disoluciones en agua de ácido zoledrónico 5,0 mg/3 ml y colecalciferol 0,35 mg/3 ml, que contienen diferentes concentraciones en % (p/v) de disolventes orgánicos.

Tipo de prueba % de disolvente	Material particulado $\geq 10 \mu\text{m}$ por ml				
	0,1	0,3	1,0	10	20
Alcohol bencílico	10	0	0	0	*
Etanol	68	22	16	*	**
Polietilenglicol 400 (PEG 400)	42	18	9	*	**
Monorricinoleato de polietilenglicol 40	25	12	7	*	**

Monopalmitato de sorbitano de polioxietileno (Tween ® 40)	18	14	13	*	*
Cremophor EL	31	15	8	*	*

*opalescente; **turbio; ***precipitado

Nota: el número de partículas $\geq 25 \mu\text{m}$ estaba en el intervalo del 10-25% del total y no se notifica.

5 De los datos anteriores se obtiene como resultado que las disoluciones de bisfosfonatos y colecalciferol que contienen alcohol bencílico en el intervalo del 0,3-10,0% (p/v) tienen la propiedad única de proporcionar disoluciones transparentes libres de material particulado que se deriva de uno o ambos principios activos, en comparación con disoluciones que contienen una serie de otros disolventes o tensioactivos conocidos.

REIVINDICACIONES

1. Composición para uso farmacéutico que comprende un compuesto de la clase de bisfosfonatos y una vitamina del grupo D seleccionada del grupo que consiste en vitamina D3 (colecalfiferol) y vitamina D2 (ergocalciferol), en la que todos los componentes están disueltos en una disolución acuosa que contiene alcohol bencílico a una concentración de entre el 0,3% (3 mg/ml) y el 10% (100 mg/ml) p/v y en un volumen adecuado para administración intramuscular y subcutánea.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que el contenido del compuesto de la clase de bisfosfonatos es de entre 1 mg y 400 mg, preferiblemente entre 3 mg y 200 mg.
3. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la vitamina del grupo D es vitamina D3 y su contenido es de no menos de 2700 UI, preferiblemente entre 2700 UI y 900000 UI, más preferiblemente entre 5600 UI y 90000 UI.
4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en la que la vitamina del grupo D es vitamina D3 y la concentración de vitamina D3 es de no menos de 540 UI/ml, y siempre entre 540 UI/ml y 1,8 millones de UI/ml.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en la que la vitamina del grupo D es vitamina D2 (ergocalciferol) y está en un contenido tal como para proporcionar una actividad biológica equivalente a la proporcionada por los contenidos de vitamina D3 especificados en la reivindicación 3.
6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en la que la vitamina del grupo D es vitamina D2 (ergocalciferol) y está en una concentración tal como para proporcionar una actividad biológica equivalente a la proporcionada por las concentraciones de vitamina D3 especificadas en la reivindicación 4.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de alcohol bencílico es de entre el 0,5% (5 mg/ml) y el 5% (50 mg/ml) y preferiblemente entre el 1% (10 mg/ml) y el 3% (30 mg/ml).
8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el volumen es de no más de 5 ml, preferiblemente entre 0,5 y 5,0 ml, más preferiblemente entre 0,5 y 3,5 ml, e incluso más preferiblemente entre 1 y 2,0 ml.
9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de la clase de bisfosfonatos se selecciona del grupo que comprende clodronato, alendronato, etidronato, neridronato, pamidronato, risedronato, zoledronato, ibandronato, incadronato, olpadronato, tiludronato, solos o una combinación de los mismos.
10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de la clase de bisfosfonatos incluye la forma de ácido o sales del mismo con bases farmacéuticamente aceptables, habitualmente sales de sodio a diversos grados de salificación, así como cualquier forma hidratada y anhidra, cualquier racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y cualquier forma polimorfa cristalina y amorfa.
11. Formulación farmacéutica para administración intramuscular y subcutánea, que comprende una composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y al menos un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
12. Formulación farmacéutica según la reivindicación 11, en la que dicho al menos un excipiente y/o adyuvante se selecciona del grupo de azúcares tales como glucosa, sacarosa, lactosa o manosa; del grupo de polialcoholes, tales como glicerol, xilitol y otros; de conservantes tales como parabenos y otros; de tensioactivos iónicos y no iónicos, tales como desoxicolato de sodio, glicocolato de sodio y otras sales biliares, laurilsulfato de sodio, Tween y Cremophor; de tampones básicos, neutros o ácidos, tales como carbonatos o bicarbonatos alcalinos, fosfatos o tampón TRIS, o en general del grupo de disolventes orgánicos miscibles con agua y farmacéuticamente aceptables, en cantidades limitadas; de antioxidantes tales como tocoferol, palmitato de ascorbilo, butil-hidroxianisol y butil-hidroxitolueno; estabilizadores y codisolventes; o la formulación se protege de manera adecuada en una atmósfera inerte tal como nitrógeno.
13. Formulación farmacéutica según la reivindicación 12, que contiene un anestésico local, preferiblemente lidocaína.
14. Método para producir la formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que comprende disolver el compuesto de la clase de bisfosfonatos y la vitamina del grupo D en una disolución acuosa con alcohol bencílico junto con dicho al menos un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable y poner la disolución obtenida en una condición estéril lista para

administración.

15. Método de producir la formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que comprende:
 - 5 a) disolver el compuesto de la clase de bisfosfonatos en una disolución acuosa, opcionalmente junto con dicho al menos un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable,
 - b) disolver la vitamina del grupo D en una disolución acuosa que contiene alcohol bencílico, opcionalmente junto con dicho al menos un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, obteniendo así dos disoluciones separadas, que son adecuadas para o bien combinarse de manera extemporánea antes de la administración o bien inyectarse por separado de una manera secuencial.
- 10 16. Método para producir la formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que comprende las etapas de
 - proporcionar un primer componente que consiste en el compuesto de la clase de bisfosfonatos y dicho al menos un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable
 - en el estado seco, como sustancia liofilizada o como polvo estéril;
 - 15 - proporcionar un segundo componente que consiste en alcohol bencílico y vitamina D disueltos en agua, en el que los dos componentes están preferiblemente contenidos en una ampolla-jeringa y están adaptados para combinarse de manera extemporánea antes de la inyección.
- 20 17. Formulación farmacéutica para administración intramuscular y subcutánea según las reivindicaciones 11-13 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de todas las enfermedades óseas sensibles a la acción del bisfosfonato y de vitamina D, tales como pérdida de tejido óseo y/o su recambio aumentado, y en los estados de deficiencia de vitamina D.
- 25 18. Formulación farmacéutica para administración intramuscular y subcutánea según las reivindicaciones 11-13 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de osteoporosis de cualquier origen, tal como osteoporosis posmenopáusica, osteoporosis inducida por esteroides o glucocorticoides, osteoporosis en hombres, osteoporosis inducida por otras enfermedades o idiopática; enfermedad de Paget; osteoartritis; pérdida ósea localizada asociada con implantes de huesos o con osteolisis; fracturas de huesos; enfermedades óseas relacionadas con metástasis óseas; osificación incompleta o imperfecta; enfermedad periodontal y caída de dientes; hipercalcemia maligna; mieloma múltiple; osteopenia, incluyendo osteopenia inducida por inmovilización prolongada y por metástasis óseas.