

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 072**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/66 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2011 PCT/US2011/023427**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2011 WO11097269**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2011 E 11740284 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2531200**

54 Título: **Método de cristalización y biodisponibilidad**

30 Prioridad:

10.05.2010 US 333041 P
30.07.2010 US 847568
03.09.2010 US 379814 P
30.07.2010 WO PCT/US2010/043892
29.06.2010 US 359544 P
26.10.2010 US 455778 P
30.07.2010 WO PCT/US2010/043916
29.03.2010 US 318503 P
10.05.2010 US 333028 P
11.03.2010 US 312879 P
06.02.2010 US 302110 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2017

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es:

HANNA, MAZEN;
SHAN, NING;
CHENEY, MIRANDA, L.;
WEYNA, DAVID, R. y
HOUCK, RAYMOND

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 638 072 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

Método de cristalización y biodisponibilidad

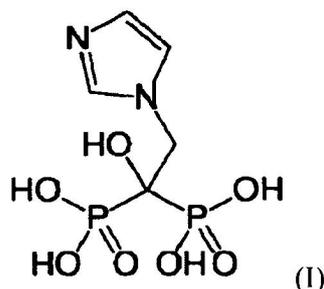
CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta descripción se refiere a la mejora de la solubilidad en agua y la permeabilidad de compuestos farmacológicos poco permeables y escasamente solubles en agua mediante la generación de nuevas formas cristalinas de dichos fármacos. Las nuevas formas incluyen, aunque no de forma exclusiva, cocristales, sales, hidratos, solvatos, solvatos de sales y mezclas de los mismos. Se describen métodos de preparación y composiciones farmacéuticas adecuadas para sistemas de administración de fármacos que incluyen una o más de estas nuevas formas.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Muchos fármacos de las clases III o IV según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) adolecen de falta de permeabilidad por la membrana del tracto gastrointestinal (GI), lo que conduce a una escasa biodisponibilidad oral. Ya se han puesto en práctica diferentes estrategias para mejorar la permeabilidad y posteriormente la biodisponibilidad de dichos fármacos. Por ejemplo, la solicitud de patente U.S. 20060068010 describe un método de formulación para mejorar la permeabilidad de fármacos y posteriormente aumentar su biodisponibilidad mediante granulación de la mezcla sólida física del fármaco con uno o más aminoácidos, al menos un polímero hidrófilo intergranular y un excipiente de liberación inmediata adicional. Otra solicitud, la WO 200602009 A1, describe el aumento de la biodisponibilidad oral de fármacos de bisfosfonato poco permeables; risedronato, un ejemplo de bisfosfonato, se mezcló con un agente quelante tal como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) y otros excipientes para producir una forma de administración oral de mayor biodisponibilidad. En otra solicitud, el documento WO 2007093226 describe un método para mejorar la biodisponibilidad de ibandronato mediante la generación de una mezcla física del fármaco junto con un aminoácido modificado (acilación o sulfonación del grupo amino con fenilo o ciclohexilo) y otros excipientes. Otra solicitud, la WO 2003007916 A1, informa sobre un sistema de retención gástrica para mejorar la biodisponibilidad de un fármaco poco permeable, el alendronato, que se formula para la administración oral con vitamina D y que se libera una hora después de la liberación inmediata de la vitamina D. El documento WO 2006080780 describe otro método más para mejorar la permeabilidad y biodisponibilidad del alendronato mezclando éste con un polímero catiónico biocompatible (es decir, quitosano soluble en agua) en una relación quitosano:fármaco de hasta 10:1, mientras que la mezcla resultante se puede formular en una forma de administración oral sólida o líquida. En la solicitud de patente U.S. 2007/014319 A1 se muestra un método adicional para mejorar la permeabilidad de materiales farmacológicos donde una forma de administración oral se formula mediante la mezcla de polvo de un ácido bisfosfónico (por ejemplo, ácido zoledrónico) junto con un ingrediente inactivo (bien un éster de un ácido graso de cadena media, bien un éster de polietilenglicol lipófilo). En la solicitud US 2007/0238707 A1 se describe una propuesta similar, donde un ácido graso con una longitud de cadena media o su derivado (cadena de ácido graso de 6-20 átomos de carbono) se mezcla físicamente con un fármaco poco permeable (por ejemplo ácido zoledrónico) en una cápsula que tiene un revestimiento entérico.

El ácido zoledrónico, conocido como ácido (1-hidroxi-2-imidazol-1-il-1-fosfonoetil)fosfónico, está representado por la siguiente estructura química:



El ácido zoledrónico es un bisfosfonato de tercera generación que es muy superior a las generaciones anteriores en términos de eficacia y se utiliza predominantemente para indicaciones de osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia e inhibición de metástasis ósea. Fue desarrollado originalmente por Novartis y comercializado como monohidrato bajo los nombres comerciales Zometa® y Reclast®. El ácido zoledrónico fue aprobado por primera vez en el año 2000 para el tratamiento de la hipercalcemia en Canadá. Su uso se aprobó posteriormente en EEUU para la hipercalcemia en 2001, para el mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos en 2002 y para la osteoporosis y la enfermedad de Paget en 2007. También se han realizado y están en curso ensayos clínicos para explorar el uso del ácido zoledrónico en la terapia del cáncer neoadyuvante o adyuvante, Coleman, et al., British J Cancer 2010; 102(7):1099-1105, Gnant, et al., New England J Medicine. 2009, 360 (17):679-691 y Davies, et al. J Clinical Oncology, 2010, 28(7s): Abstract 8021. El ácido zoledrónico se administra como una dosis intravenosa (IV) de 4 mg a lo largo de 15 minutos para la hipercalcemia de malignidad, mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores

sólidos, mientras que para la osteoporosis y la enfermedad de Paget se utiliza una dosis IV de 5 mg a lo largo de 15 minutos.

- 5 El ácido zoledrónico es escasamente soluble en agua y en solución de HCl 0,1N, pero es libremente soluble en NaOH 0,1N. El ácido zoledrónico es prácticamente insoluble en diversos disolventes orgánicos. Se han hecho muchos esfuerzos para generar nuevas formulaciones orales de ácido zoledrónico mediante cristalización y formación de sales metálicas para mejorar su solubilidad en agua, permeabilidad y posterior biodisponibilidad oral. En la solicitud de patente US 2006/0178439 A1 y la solicitud de patente internacional WO2007/032808 se describe un trihidrato cristalino. En la solicitud de patente WO2005/005447 A2 también se dan a conocer siete formas hidratadas, una forma amorfa, tres sales monosódicas y once sales disódicas de ácido zoledrónico con grados variables de hidratación. En la revista *Drugs of the Future* (Sorbera et al, *Drugs of the Future*, 2000, 25(3): 259-268) se informó sobre sales metálicas de zoledronato, incluyendo Na⁺, Mg²⁺, Zn²⁺. El zoledronato, zoledrónico o sal zoledrónica representa la forma iónica del ácido zoledrónico. La solicitud de patente WO2008/064849 A1 de Novartis da a conocer sales metálicas adicionales, incluyendo dos sales de Ca²⁺, dos sales de Zn²⁺, una sal de Mg²⁺, así como un monohidrato, un trihidrato, una forma amorfa y una forma anhidra.
- 10
- 15 De acuerdo con el Summary Basis of Approval (Resumen de la Base de Aprobación) (SBA) de la US Food and Drug Administration (FDA) para el ácido zoledrónico, la mala biodisponibilidad oral (aproximadamente 1%) se debe en parte a su poca permeabilidad en el tracto GI. También se señaló que en la parte superior de los intestinos se formaban complejos metálicos insolubles, en la mayoría de los casos con calcio. Además se ha comprobado que el ácido zoledrónico causa irritaciones gástricas e intestinales graves.
- 20 Todos los intentos arriba indicados de mejorar la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico estaban enfocados en mejorar la solubilidad en agua bien mediante la generación de nuevas formas sólidas, bien mediante la mezcla del fármaco con un ingrediente inactivo que tiene una permeabilidad aumentada en el tracto GI. La mejora de la solubilidad en agua no ha logrado mejorar la biodisponibilidad del ácido zoledrónico, ya que es poco probable que se prevenga la formación de complejos cálcicos de zoledronato insolubles. Por otro lado, las mezclas de polvo del fármaco poco permeable con mejoradores de la permeabilidad inactivos mejoraron la biodisponibilidad del fármaco. Esta propuesta de mezclar diferentes materiales con diferentes tamaños de partícula y distribuciones de tamaños podría resultar en una mala uniformidad de la combinación/mezcla física. Los constituyentes de la mezcla también se podrían separar durante el transporte o con agitación y vibración. Adicionalmente, las mezclas de polvo requieren una coherencia rigurosa lote a lote para asegurar la uniformidad de los lotes de la mezcla.
- 25
- 30 En especial, la tendencia creciente del uso de fármacos orales continúa en vista del objetivo de disminuir el gasto global de la asistencia sanitaria. Los fármacos administrados vía oral están adquiriendo más preferencia en diversas áreas terapéuticas, incluyendo la oncología. Evidentemente, existe una oportunidad de crear formas de administración oral de fármacos de escasa solubilidad en agua y/o permeabilidad. Un ejemplo es el ácido zoledrónico, que solo está aprobado para la administración intravenosa debido a su baja biodisponibilidad oral, resultante de la poca permeabilidad. Mediante el uso de coformadores farmacéuticamente aceptables y/o aprobados para hidrógeno o enlazados iónicamente con un IFA, se pueden crear nuevos complejos moleculares (por ejemplo cocrystalos, sales, solvatos y mezclas de los mismos) de mejor solubilidad y/o permeabilidad. Estos nuevos complejos moleculares podrían emplearse en el desarrollo de nuevas formas de administración oral de fármacos de las clases BCS III y IV.
- 35

SUMARIO DE LA INVENCION

- 40 La presente invención aborda la cuestión de la baja biodisponibilidad oral utilizando dos estrategias. La primera estrategia representa un diseño molecular deliberado en forma de un complejo molecular que comprende un fármaco y uno o más excipientes determinados (coformador(es)) en una estructura cristalina simple. La ventaja de dicho diseño es que permite reducir los problemas de la uniformidad de mezcla de carga a carga y de segregación de partículas, lo que con frecuencia ocurre con las mezclas de polvo. Además, esta invención simplifica la fabricación de una forma de administración sólida (formada por fármaco y excipiente), de modo que la forma de administración final es, en una realización, un material en forma de partículas o polvo del complejo molecular. Adicionalmente, los complejos moleculares resultantes poseen propiedades fisicoquímicas muy diferentes en comparación con el fármaco precursor o coformador o la mezcla física de éstos. Estas propiedades incluyen, aunque no de forma exclusiva, el punto de fusión, la conductividad térmica y eléctrica, la solubilidad en agua, la velocidad de disolución y la permeabilidad a través de la membrana del tracto GI. La segunda estrategia aborda la cuestión de la baja permeabilidad de los fármacos de las clases BCS III y IV. La estrategia implica combinar un fármaco de baja permeabilidad con un aminoácido que puede aumentar la permeabilidad y la posterior biodisponibilidad oral.
- 45
- 50 La presente descripción está orientada a la generación de nuevas formas de IFA, por ejemplo ácido zoledrónico, con propiedades fisicoquímicas mejoradas, tal como mejor solubilidad en agua, velocidad de disolución y, en particular, mejor permeabilidad, que resulta en una mayor biodisponibilidad. La presente invención está orientada más específicamente a la materia expuesta en las reivindicaciones adjuntas.
- 55

Un aspecto de la presente invención incluye nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden complejos moleculares cristalinos de ácido zoledrónico en forma de cocrystalos, sales, cocrystalos de sales y solvatos (incluyendo hidratos y solvatos mixtos) de los mismos, así como coformadores de complejo molecular seleccionados entre lisina

y glicina y excipientes farmacéuticamente aceptables, comprendiendo además un comonomero adicional seleccionado entre lisina y/o glicina, siendo la relación másica entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 5.000:1. Además, la descripción incluye adicionalmente procesos de preparación y métodos de utilización. En este aspecto, la función del coformador "adicional" o "en exceso" es la de un excipiente funcional. En particular, el coformador adicional de la invención es lisina o glicina y más concretamente lisina, aumentando el coformador, lisina o glicina, en particular lisina, la biodisponibilidad oral de los fármacos de las clases III y IV BGS, tal como del ácido zoledrónico.

En un aspecto, la relación molar entre el coformador y el IFA es de aproximadamente 1:1. En otro aspecto, el coformador está en un exceso molar con respecto al IFA. En una realización, la relación molar entre el coformador y el IFA está entre aproximadamente 2:1 y 10:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 5:1. En otra realización, la relación es de aproximadamente 2:1. En otra realización, la relación es de aproximadamente 3:1. En otra realización, la relación es de aproximadamente 4:1. En otra realización, la relación es de aproximadamente 5:1.

En un aspecto, el IFA está en un exceso molar con respecto al coformador. En una realización, la relación molar del IFA con respecto al coformador está entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 10:1. En otra realización, la relación molar está entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 5:1. En otra realización, la relación molar es de aproximadamente 2:1. En otra realización, la relación molar es de aproximadamente 3:1. En otra realización, la relación molar es de aproximadamente 4:1. En otra realización, la relación molar es de aproximadamente 5:1.

En este aspecto, la composición de la presente invención comprende además un "coformador adicional" que no está en forma de complejo molecular con IFA, siendo la relación másica entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 5.000:1. En una realización, el coformador adicional y el coformador que forma un complejo molecular con el IFA (es decir, el "coformador de complejo molecular") son iguales. En otra realización, el coformador adicional y el coformador de complejo molecular son diferentes. En otra realización, el coformador adicional es cristalino. En otra realización, el coformador adicional es amorfo. En una realización, la cantidad de coformador adicional en la composición es mayor que la cantidad de coformador de complejo molecular. En algunas realizaciones, la relación está entre aproximadamente 1.000:1 y aproximadamente 5.000:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 1.000:1 y aproximadamente 4.000:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 2.000:1 y aproximadamente 4.000:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 1.000:1 y aproximadamente 2.000:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 2.000:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 1.000:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 750:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 500:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 275:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 275:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 175:1 y aproximadamente 275:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 150:1 y aproximadamente 250:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 250:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 200:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 200:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 150:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 100:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 100:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 11:1 y aproximadamente 100:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 25:1 y aproximadamente 100:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 100:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 75:1 y aproximadamente 100:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 50:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 50:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 50:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 11:1 y aproximadamente 50:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 12:1 y aproximadamente 50:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 13:1 y aproximadamente 50:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 14:1 y aproximadamente 50:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 15:1 y aproximadamente 50:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 25:1 y aproximadamente 50:1. En otra realización, la relación está entre aproximadamente 35:1 y aproximadamente 50:1.

La presente invención da a conocer diversas composiciones en la Tabla 11.

Se ha comprobado que el coformador de la presente invención aumenta la biodisponibilidad oral del IFA. En una realización, el coformador aumenta la biodisponibilidad oral del IFA al menos en un 10%. En una realización, el coformador aumenta la biodisponibilidad oral del IFA al menos en un 25%. En una realización, el coformador aumenta la biodisponibilidad oral del IFA al menos en un 75%. En una realización, el coformador aumenta la biodisponibilidad oral del IFA al menos al doble. En una realización, el coformador aumenta la biodisponibilidad oral del IFA para ser al menos el triple. En una realización, el coformador aumenta la biodisponibilidad oral del IFA para ser al menos el quintuple.

5 En otro aspecto, el coformador aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ del IFA. En una realizaci3n, el coformador aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ del IFA al menos en un 10%. En una realizaci3n, el coformador aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ del IFA al menos en un 25%. En una realizaci3n, el coformador aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ del IFA al menos en un 75%. En una realizaci3n, el coformador aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ del IFA al menos al doble. En una realizaci3n, el coformador aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ del IFA al menos al triple. En una realizaci3n, el coformador aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ del IFA al menos al quíntuple.

10 En otro aspecto, el coformador reduce el tiempo hasta la $T_{m\acute{a}x}$ del IFA. En una realizaci3n, el coformador reduce el tiempo hasta la $T_{m\acute{a}x}$ del IFA al menos en un 10%. En una realizaci3n, el coformador reduce el tiempo hasta la $T_{m\acute{a}x}$ del IFA al menos en un 25%. En una realizaci3n, el coformador reduce el tiempo hasta la $T_{m\acute{a}x}$ del IFA al menos en un 75%. En una realizaci3n, el coformador reduce el tiempo hasta la $T_{m\acute{a}x}$ del IFA en al menos el doble. En una realizaci3n, el coformador reduce el tiempo hasta la $T_{m\acute{a}x}$ del IFA en al menos el triple. En una realizaci3n, el coformador reduce el tiempo hasta la $T_{m\acute{a}x}$ del IFA en al menos el quíntuple.

15 En otro aspecto, el coformador aumenta la permeabilidad del IFA en el intestino delgado. En una realizaci3n, el coformador aumenta la permeabilidad del IFA al menos en un 10%. En una realizaci3n, el coformador aumenta la permeabilidad del IFA al menos en un 25%. En una realizaci3n, el coformador aumenta la permeabilidad del IFA al menos en un 75%. En una realizaci3n, el coformador aumenta la permeabilidad del IFA para ser al menos el doble. En una realizaci3n, el coformador aumenta la permeabilidad del IFA para ser al menos el triple. En una realizaci3n, el coformador aumenta la permeabilidad del IFA para ser al menos el quíntuple.

En algunas realizaciones, la composici3n farmac3utica es una forma de administraci3n oral. En algunas realizaciones, la composici3n farmac3utica es una dosis unitaria.

20 Aquí tambi3n se describe un m3todo para tratar o prevenir una enfermedad para la que est3 indicado el IFA, comprendiendo el m3todo la etapa de administrar a un paciente que necesite el IFA una cantidad terap3uticamente eficaz de una composici3n farmac3utica de la presente invenci3n. En algunos casos, el m3todo es para tratar dicha enfermedad. En algunos casos, el m3todo es para prevenir dicha enfermedad.

25 Otro aspecto de la presente invenci3n proporciona una composici3n farmac3utica de la presente invenci3n para su uso en el tratamiento o la prevenci3n de una enfermedad para la que est3 indicado el IFA. En un aspecto, el medicamento est3 previsto para su uso en el tratamiento de dicha enfermedad. En otro aspecto, el medicamento est3 previsto para su uso en la prevenci3n de dicha enfermedad.

30 Los diversos aspectos y realizaciones de la presente invenci3n proporcionan expresamente combinaciones de cualquier modo coherente, ya que la previsi3n de todas estas combinaciones alargaría excesivamente la descripci3n. Por ejemplo, los intervalos proporcionados para la cantidad de IFA o coformador son aplicables a cualquiera de las combinaciones de IFA-coformador individuales y, por consiguiente, cada uno de ellos debería considerarse como una realizaci3n específica de la presente invenci3n. La enumeraci3n de cada una de estas combinaciones de IFA o coformador para cada intervalo alargaría innecesariamente la descripci3n.

35 La siguiente descripci3n detallada, incluyendo ejemplos, en referencia a las figuras adjuntas y tablas est3 concebida para que ser ilustrativa y no limitativa de la invenci3n.

BREVE DESCRIPCI3N DE LAS FIGURAS

FIG. 1: PXR D difractogramas de: (A = complejo de ácido zoledr3nico, sal zoledr3nica de sodio y agua), (B = NaCl), (Z1 = monohidrato de ácido zoledr3nico), (Z3 = trihidrato de ácido zoledr3nico).

FIG. 2: espectro FTIR de un complejo que comprende ácido zoledr3nico, sal zoledr3nica de sodio y agua.

40 FIG. 3: difractogramas PXR D de: (C = complejo de sal zoledr3nica de amonio y agua), (Z1 = monohidrato de ácido zoledr3nico) y (Z3 = trihidrato de ácido zoledr3nico).

FIG. 4: espectro FTIR de complejo de sal zoledr3nica de amonio y agua.

FIG. 5: difractogramas PXR D de: (D = complejo de zoledr3nico, L-lisina y agua), (E = L-lisina), (Z1 = monohidrato de ácido zoledr3nico) y (Z3 = trihidrato de ácido zoledr3nico).

45 FIG. 6: espectro FTIR de complejo de zoledr3nico, L-lisina y agua.

FIG. 7: difractogramas PXR D de: (F = complejo de zoledr3nico, DL-lisina y agua), (G = DL-lisina), (Z1 = monohidrato de ácido zoledr3nico) y (Z3 = trihidrato de ácido zoledr3nico).

FIG. 8: espectro FTIR de complejo de zoledr3nico, DL-lisina y agua.

50 FIG. 9: difractogramas PXR D de: (H = complejo de ácido zoledr3nico, zoledr3nico, DL-lisina, etanol y agua), (G = DL-lisina), (Z1 = Monohidrato de ácido zoledr3nico) (Z3 = Trihidrato de ácido zoledr3nico).

FIG. 10: espectro FTIR de complejo de ácido zoledr3nico, zoledr3nico, DL-lisina, etanol y agua.

FIG. 11: difractogramas PXR D de: (I = complejo de zoledr3nico, nicotinamida y agua), (J = nicotinamida), (Z1 = monohidrato de ácido zoledr3nico) y (Z3 = trihidrato de ácido zoledr3nico).

- FIG. 12: espectro FTIR de complejo de zoledrónico, nicotinamida y agua.
- FIG. 13: difractogramas PXRD de: (K = complejo de zoledrónico, adenina y agua), (L = adenina), (Z1 = monohidrato de ácido zoledrónico), (Z3 = trihidrato de ácido zoledrónico).
- FIG. 14: espectro FTIR de complejo de zoledrónico, adenina y agua.
- 5 FIG. 15: difractogramas PXRD de: (M = complejo de zoledrónico y glicina), (N = glicina), (Z1 = monohidrato de ácido zoledrónico) y (Z3 = trihidrato de ácido zoledrónico).
- FIG. 16: espectro FTIR de complejo de zoledrónico y glicina.
- FIG. 17: difractogramas PXRD de: (O = complejo de diamoniaco zoledrónico y agua), (Z1 = monohidrato de ácido zoledrónico) y (Z3 = trihidrato de ácido zoledrónico).
- 10 FIG. 18: espectro FTIR de complejo de diamoniaco zoledrónico y agua.
- FIG. 19: difractogramas PXRD de: (P = complejo de zoledrónico, DL-lisina, y agua), (G = DL-lisina), (Z1 = monohidrato de ácido zoledrónico) y (Z3 = trihidrato de ácido zoledrónico).
- FIG. 20: espectro FTIR de complejo de zoledrónico, DL-lisina y agua.
- 15 FIG. 21: difractogramas PXRD de: (R = complejo de zoledrónico, DL-lisina, y agua), (G = DL-lisina), (Z1 = monohidrato de ácido zoledrónico) y (Z3 = trihidrato de ácido zoledrónico).
- FIG. 22: espectro FTIR de complejo de zoledrónico, DL-lisina y agua.
- FIG. 23: difractogramas PXRD de: (R = complejo de zoledrónico, DL-lisina, y agua), (G = DL-lisina), (Z1 = monohidrato de ácido zoledrónico) y (Z3 = trihidrato de ácido zoledrónico).
- FIG. 24: espectro FTIR de complejo de zoledrónico, DL-lisina y agua.
- 20 FIG. 25: difractogramas PXRD de: (Q = complejo de zoledrónico, L-lisina, y agua), (E = L-lisina), (Z1 = monohidrato de ácido zoledrónico) y (Z3 = trihidrato de ácido zoledrónico).
- FIG. 26: espectro FTIR de complejo de zoledrónico, L-lisina y agua.
- FIG. 27: perfil PK de 24 horas en plasma de rata de ácido zoledrónico precursor y complejos de ácido zoledrónico administrados vía IV, oral e intraduodenal (ID).
- 25 FIG. 28: perfil PK de 4 horas en plasma de rata de ácido zoledrónico precursor y complejos de ácido zoledrónico administrados vía oral.
- FIG. 29: perfil PK de 4 horas en plasma de rata de ácido zoledrónico precursor y complejos de ácido zoledrónico administrados vía ID.
- FIG. 30: perfil PK de 24 horas en plasma de rata de ácido zoledrónico precursor y complejos de ácido zoledrónico administrados por alimentación oral forzada.
- 30 FIG. 31: perfil PK de 4 horas en plasma de rata de ácido zoledrónico precursor y complejos de ácido zoledrónico administrados vía oral.
- FIG. 32: perfil PK de 4 horas en plasma de rata de ácido zoledrónico precursor y complejos de ácido zoledrónico seleccionados administrados vía oral.
- 35 FIG. 33: perfil PK en suero de perro de ácido zoledrónico precursor y complejos de ácido zoledrónico administrados vía IV y oral.
- FIG. 34: perfil PK de 4 horas en suero de perro de ácido zoledrónico precursor y complejos de ácido zoledrónico administrados vía IV y oral.
- FIG. 35: perfil PK en suero de perro de ácido zoledrónico precursor y complejos de ácido zoledrónico administrados vía IV y oral utilizando cápsulas con y sin revestimiento entérico.
- 40 FIG. 36: perfil PK de 6 horas en suero de perro de ácido zoledrónico precursor y complejos de ácido zoledrónico administrados vía IV y oral utilizando cápsulas con y sin revestimiento entérico.
- FIG. 37: datos PK en suero de perro correspondientes a las cápsulas de gelatina dura sin revestimiento entérico.
- FIG. 38: perfil PK de 24 horas en suero de perro de complejos de ácido zoledrónico administrados vía IV y oral.
- 45 FIG. 39: perfil PK de 4 horas en suero de perro de complejos de ácido zoledrónico administrados vía IV y oral.
- FIG. 40: perfil PK de 4 horas en suero de perro de complejos de ácido zoledrónico administrados vía oral.
- FIG. 41: perfil PK de 24 horas en suero de perro de complejos de ácido zoledrónico administrados vía oral.

FIG. 42: perfil PK de 4 horas en suero de perro de complejo de ácido zoledrónico administrado vía oral.

FIG. 43: perfil PK de 24 horas en suero de perro de complejo de ácido zoledrónico administrado vía oral.

FIG. 44: perfil PK de 4 horas en suero de perro de complejo de ácido zoledrónico con coformador en exceso administrado vía oral.

- 5 FIG. 45: perfil PK de 24 horas en suero de perro de complejo de ácido zoledrónico con coformador en exceso administrado vía oral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES PREFERENTES

10 Nuevas formas y formulaciones de IFA proporcionan una oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico. La presente descripción se refiere a nuevas formas de de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) con propiedades fisicoquímicas mejoradas, tales como solubilidad en agua y velocidad de disolución mejoradas y, en particular, con permeabilidad y biodisponibilidad aumentadas.

El concepto "ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)" o "IFA" se refiere a la sustancia en un medicamento farmacéutico que es biológicamente activo.

15 Tal como se utilizan aquí, los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a aliviar, reducir o suprimir uno o más síntomas o características de una enfermedad y pueden tener efectos curativos, paliativos, profilácticos o de ralentización de la progresión de la enfermedad. El concepto "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de fármaco que provocará una respuesta biológica o farmacológica deseada, es decir una cantidad suficiente para tratar dicha enfermedad.

20 El término "paciente" incluye mamíferos, en especial humanos. En una realización, el paciente es un humano. En otra realización, el paciente es un humano masculino. En otra realización, el paciente es un humano femenino.

25 El término "excipiente" se refiere a una sustancia inactiva farmacéuticamente aceptable utilizada como soporte para el o los ingredientes farmacéuticamente activos e incluye antiadherentes, aglutinantes, revestimientos, disgregantes, materiales de masa, diluyentes, aromatizantes, materiales de carga, colorantes, agentes deslizantes, agentes dispersantes, agentes humectantes, lubricantes, conservantes, sorbentes y edulcorantes. La selección del o de los excipientes dependerá de factores como el modo de administración particular y la naturaleza de la forma de administración. El concepto "excipiente funcional" se refiere a un excipiente que mejora la biodisponibilidad oral de un fármaco, por ejemplo aumentando la absorción, por ejemplo, aumentando la permeabilidad paracelular y/o transcelular o aumentando la solubilidad en agua.

El concepto "biodisponibilidad oral" se define como $AUC_{oral} \cdot dosis_{IV} / AUC_{IV} \cdot dosis_{oral} \cdot 100\%$.

30 El concepto "significativo" o "de forma significativa" se determina mediante un ensayo T al nivel de significancia 0,05.

35 El concepto "complejo molecular" se refiere a un material que comprende dos o más moléculas únicas (en el caso de un cocrystal) o iones (en el caso de una sal) que están unidas entre sí, siendo una de las macromoléculas/iones un IFA y siendo la otra de las macromoléculas/iones un coformador. El IFA y el coformador están unidos por enlaces iónicos (en el caso de una sal) o enlaces de hidrógeno (en el caso de un cocrystal) o por una combinación de enlaces iónicos y de hidrógeno en el caso de un cocrystal de una sal. También pueden estar presentes otros modos de reconocimiento molecular, incluyendo apilamiento pi, formación de complejos huésped-anfitrión e interacciones de van der Waals. Dicho concepto también incluye solvatos, incluyendo hidratos, del mismo.

40 El término "cocrystal" se refiere a un material cristalino que comprende dos o más moléculas únicas que son sólidas a temperatura ambiente, siendo una de las moléculas un IFA y otra de las moléculas un coformador, siendo tanto el IFA como el coformador sólidos a temperatura ambiente y estando unidos entre sí por enlaces de hidrógeno. También pueden estar presentes otros modos de reconocimiento molecular, incluyendo apilamiento pi, formación de complejos huésped-anfitrión e interacciones de van der Waals. Dicho concepto también incluye solvatos de cocrystal, es decir, un cocrystal solvatado, incluyendo hidratos de los mismos.

45 El término "sal" se refiere a un compuesto iónico resultante de la reacción de neutralización de un ácido y una base, y, en el caso de una composición de la presente invención, siendo uno de los iones un IFA y siendo otro de los iones de carga opuesta un coformador, siendo el producto neutro (sin una carga neta).

50 El término "coformador" se refiere a un "coformador de complejo molecular" o a un "coformador adicional" ("coformador en exceso") (o a ambos). El concepto "coformador de complejo molecular" se refiere a un coformador que es un componente de un complejo molecular con un IFA. Los conceptos "coformador adicional" o "coformador en exceso" se refieren a un coformador de la presente invención que no está unido al IFA como parte de un complejo molecular, es decir, siendo el coformador un "excipiente funcional". Un "coformador adicional" o "coformador en exceso" puede estar presente de forma adicional a un "coformador de complejo molecular" o puede estar presente en ausencia de un "coformador de complejo molecular" (por ejemplo, cuando un IFA es un ácido libre o una base libre).

El concepto "dosis unitaria" se refiere a la cantidad de un IFA administrada a un paciente en una sola dosis.

La presente invención describe composiciones farmacéuticas con permeabilidad aumentada. La permeabilidad aumentada se consigue adicionando un coformador a una composición farmacéutica que comprende un IFA, siendo el coformador un aminoácido.

5 En algunos casos, el IFA está en forma de un complejo molecular con el aminoácido u otro coformador. En otro aspecto, una parte del aminoácido está en forma de un complejo molecular con el IFA (como un coformador de complejo molecular) y una parte no está unida al IFA (como un coformador adicional). En algunos casos, el complejo molecular de IFA-aminoácido es un cocrystal. En algunos casos, el complejo molecular de IFA y aminoácidos es una sal. En algunos casos, la sal es cristalina. En algunos casos, el aminoácido no unido al IFA es cristalino (únicamente como coformador adicional).

10 La presente invención también describe una composición farmacéutica que comprende un aminoácido y un IFA, siendo el IFA un fármaco de la clase BCS III o IV.

15 En algunos casos, el aminoácido es un aminoácido estándar. En casos particulares, el aminoácido es isoleucina, alanina, leucina, asparagina, lisina, ácido aspártico, metionina, cisteína, fenilalanina, ácido glutámico, treonina, glutamina, triptófano, glicina, valina, prolina, serina, tirosina, arginina o histidina. En otro caso, el aminoácido es selenocisteína, ornitina o taurina. En otros casos particulares el aminoácido es la forma L (por ejemplo L-lisina). En otros casos particulares, el aminoácido es la forma D (por ejemplo D-lisina). En otros casos particulares, el aminoácido es la forma DL (por ejemplo DL-lisina).

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen permeabilidad aumentada del IFA (en comparación con la composición correspondiente sin el coformador de complejo molecular seleccionado entre lisina y glicina). En una realización, las composiciones tienen transporte paracelular aumentado del IFA. En otra realización, las composiciones tienen transporte transcelular aumentado del IFA. El aumento de la permeabilidad conduce a un aumento de la biodisponibilidad del IFA. Por tanto, las composiciones de la presente invención son particularmente ventajosas para formas de administración oral.

25 En un aspecto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen una biodisponibilidad oral del IFA aumentada (en comparación con la composición correspondiente sin el coformador de complejo molecular seleccionado entre lisina y glicina). En una realización, el aumento de la biodisponibilidad oral es de al menos un 10%. En otra realización, el aumento de la biodisponibilidad oral es de al menos un 25%. En otra realización, el aumento de la biodisponibilidad oral es de al menos un 50%. En otra realización, el aumento de la biodisponibilidad oral es de al menos un 75%. En otra realización, el aumento de la biodisponibilidad oral es de al menos el doble. En otra realización, el aumento de la biodisponibilidad oral es de al menos el triple.

30 En una realización, el aumento de la biodisponibilidad oral se logra sin necesidad de excipientes adicionales, por ejemplo un polímero hidrófilo intragranular.

35 Aquí también se describe un método para aumentar la permeabilidad de un IFA, que comprende la etapa de combinar el IFA con un aminoácido para formar una composición farmacéutica de la presente invención. En un caso, el IFA es un fármaco de clase BCS III o IV y el aminoácido es L-lisina. En otro caso, el IFA es un fármaco de clase BCS III o IV y el aminoácido es DL-lisina. En otro caso, el IFA es un fármaco de clase BCS III o IV y el aminoácido es D-lisina. En otro caso, el IFA es un fármaco de clase BCS III o IV y el aminoácido es glicina.

40 En un aspecto, la composición farmacéutica es una forma de administración oral. En una realización, la forma de administración oral es una forma de administración oral sólida. En una realización, la forma de administración oral es una forma de administración oral líquida. En una realización, la forma de administración oral líquida es una solución. En otra realización, la forma de administración oral líquida es una suspensión. En una realización, la forma de administración oral es una forma de administración oral semisólida.

45 En otro aspecto, la composición farmacéutica es una dosis unitaria. En una realización, la dosis unitaria comprende al menos 100 mg del coformador de complejo molecular (un aminoácido seleccionado entre lisina y glicina). En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 250 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 500 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 750 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 100 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 1.250 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 1.750 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 2.000 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 2.500 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 3.000 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 3.500 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 4.000 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 4.500 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 5.000 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 6.000 mg de aminoácido.

55 En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 7.000 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 8.000 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 9.000 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 10 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 11 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 12 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 13 g de aminoácido. En otra realización, la dosis

unitaria comprende al menos 14 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 15 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 16 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 17 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 18 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 19 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende al menos 20 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 50 y aproximadamente 5.000 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1.000 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 1.250 y aproximadamente 5.000 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 2.000 y aproximadamente 5.000 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 3.000 y aproximadamente 5.000 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 1.250 y aproximadamente 3.000 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 1.250 y aproximadamente 2.500 mg de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 1 g y aproximadamente 20 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 1.250 mg y aproximadamente 20 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 1.500 mg y aproximadamente 20 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 1 g y aproximadamente 10 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 1.250 mg y aproximadamente 10 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 1.500 mg y aproximadamente 10 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 1 g y aproximadamente 5 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 1.250 mg y aproximadamente 5 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 1.500 mg y aproximadamente 5 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 5 g y aproximadamente 15 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 5 g y aproximadamente 10 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 7 g y aproximadamente 10 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 10 g y aproximadamente 20 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 10 g y aproximadamente 15 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 10 g y aproximadamente 12,5 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 12,5 g y aproximadamente 20 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 12,5 g y aproximadamente 17,5 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 15 g y aproximadamente 20 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 17,5 g y aproximadamente 20 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 1 g y aproximadamente 2 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 1 g y aproximadamente 2 g de aminoácido. En otra realización, la dosis unitaria comprende entre aproximadamente 1 g y aproximadamente 2 g de aminoácido. En una realización, el aminoácido es lisina. En otra realización, el aminoácido es glicina. En otra realización, el aminoácido es L-lisina. En otra realización, el aminoácido es DL-lisina. En otra realización, el aminoácido es D-lisina.

Aquí también se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad para la que está indicado un IFA, comprendiendo el método la etapa de administrar a un paciente que necesite el IFA una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención que comprende el IFA. En un caso, el método es para tratar dicha enfermedad. En otro caso, el método es para prevenir dicha enfermedad. Otro aspecto de la presente invención proporciona un medicamento que comprende una composición farmacéutica de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad para la que está indicado el IFA. En otra realización, el medicamento es para su uso en el tratamiento de dicha enfermedad. En otra realización, el medicamento es para su uso en la prevención de dicha enfermedad.

Ácidos bisfosfónicos

Una parte de la presente descripción se refiere a nuevas formas cristalinas y composiciones de ácidos bisfosfónicos. Los ácidos bisfosfónicos aquí descritos incluyen ácido zoledrónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido risedrónico o ácido ibandrónico.

Por ejemplo, aquí se ha sintetizado, caracterizado y descrito una serie de nuevas formas de ácido zoledrónico y composiciones con propiedades mejoradas. Tienen un interés particular las nuevas formas cristalinas de ácido zoledrónico y composiciones que comprenden ácido zoledrónico y un aminoácido estándar con permeabilidad aumentada.

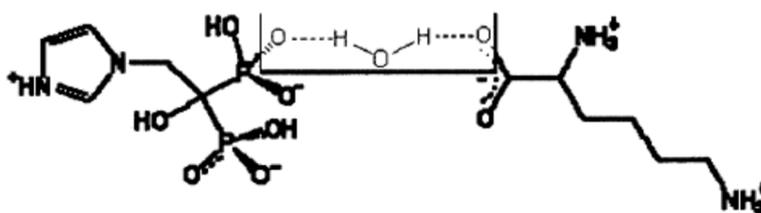
Los resultados con ácidos bisfosfónicos, por ejemplo ácido zoledrónico, son tanto sorprendentes como inesperados. Por ejemplo, es sabido que los ácidos bisfosfónicos forman complejos insolubles con iones metálicos tales como Ca^{2+} . Dos medios para agotar el Ca^{2+} en el intestino delgado serían quelar el ion metálico o provocar su absorción antes de que se pueda unir al ácido bisfosfónico. Sin embargo, la lisina y la glicina no pueden formar un enlace covalente coordinado con Ca^{2+} debido a su estructura. Al pH fisiológico del intestino delgado, que es de aproximadamente 6-6,5 en el duodeno y de aproximadamente 7,5 en el yeyuno e íleon, la lisina tiene una carga neta positiva. Incluso a $\text{pH} \geq 10,5$, solo portaría una carga negativa neta de -1. De modo similar, la glicina puede tener como máximo una carga neta negativa de -1, que se produce aproximadamente a $\text{pH} \geq 9,7$ y, por tanto, no puede formar un enlace covalente

coordinado con el Ca^{2+} . A pH fisiológico, la glicina es neutra. Alternativamente, si la lisina o la glicina actuaran para aumentar la absorción de Ca^{2+} en el intestino, sería de esperar que el aminoácido tuviera que ser liberado en el intestino delgado mucho antes que el ácido bisfosfónico con el fin de proporcionar tiempo suficiente para que el intestino delgado absorbiera el Ca^{2+} presente en el tracto GI. La publicación PCT WO 03/007916 enseña que es necesario liberar un activador de la absorción de Ca^{2+} en el intestino delgado al menos una hora antes que el ácido bisfosfónico. Por otro lado, las composiciones de la presente invención no conllevan requisitos de formulación adicionales. Las composiciones no requieren que el ácido bisfosfónico se formule como una liberación retardada. Además, las composiciones no tienen requisitos de granulación particulares. Por ejemplo, las composiciones no deben granularse con un polímero hidrófilo, como ocurre en el caso de las composiciones de la publicación PCT WO 06/039499.

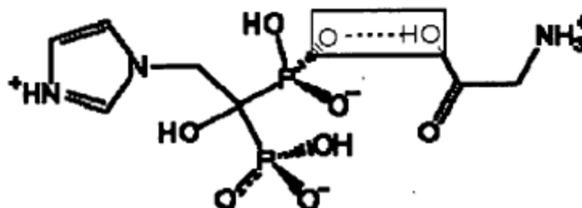
También es inesperado y sorprendente el grado en el que las composiciones de la presente invención mejoran la biodisponibilidad oral de los ácidos bisfosfónicos. Por ejemplo, se alcanza una biodisponibilidad oral de más de un 8% con ácido zoledrónico (véase Etapa 37). Los datos predicen una biodisponibilidad oral muy superior a ésta con cantidades crecientes de aminoácido. La capacidad de alcanzar niveles de biodisponibilidad oral tan altos tiene la ventaja evidente de permitir reducir la dosis del fármaco, aumentando así la seguridad del paciente. En el caso de los ácidos bisfosfónicos, los efectos secundarios se centran en irritación y ulceración esofágicas y GI graves, que son peores cuando no se siguen unas estrictas directrices de dosificación. Una dosis menor de ácido bisfosfónico debería conducir a una irritación o ulceración esofágica y GI reducida y, por tanto, a un aumento de la seguridad del paciente. Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a una forma de administración oral de una composición farmacéutica de la presente invención, teniendo dicha composición farmacéutica un perfil de seguridad mejorado con respecto a la formulación comercializada correspondiente: en el caso del ácido zoledrónico, comercializada como ZOMETA como una dosis de 4 mg para hipercalcemia de malignidad, enfermedad ósea metastásica, osteoporosis y enfermedad de Paget, y comercializada como RECLAST como una dosis anual de 5 mg para la osteoporosis postmenopáusica. Otro aspecto de la invención se refiere a una forma de administración oral de una composición farmacéutica de la presente invención, produciendo dicha composición farmacéutica una irritación o ulceración esofágica y GI reducida con respecto al ácido zoledrónico correspondiente o su formulación comercializada. Otro aspecto de la invención es una forma de administración oral de una composición farmacéutica de la presente invención, donde la permeabilidad de dicha composición farmacéutica afectada por la ingesta es menor en comparación con la de la formulación oral comercializada correspondiente.

Más abajo se muestran diagramas esquemáticos de complejos de ácido zoledrónico:aminoácido (un complejo de ácido zoledrónico:lisina y un complejo de ácido zoledrónico:glicina, dos realizaciones de la invención). Los diagramas muestran una estructura molecular del complejo e interacciones posibles entre los constituyentes del complejo que es diferente a la mezcla física de los constituyentes.

Complejo de ácido zoledrónico:lisina



Complejo de ácido zoledrónico:glicina



Éstos representan una de las disposiciones en las que las moléculas del fármaco y los cofactores de aminoácidos estándar podrían interactuar para formar un complejo estable que, incluso cuando es sometido a estrés térmico en un entorno de humedad relativa (HR) elevada, no ha mostrado ningún signo de deterioro o desintegración en sus constituyentes originales. Esta estabilidad puede ser atribuida al enlace de hidrógeno (línea discontinua en el recuadro) o a interacciones iónicas en estos complejos moleculares. Cuando se envasan en una estructura de cristal, estos complejos muestran una disposición espacial muy diferente en comparación con la de sus constituyentes o su mezcla física, tal como se indica mediante los patrones de difracción de rayos X en polvo, y por tanto tendrían propiedades fisicoquímicas diferentes impredecibles.

La presente descripción incluye nuevas formas y formulaciones de ácidos bisfosfónicos, incluyendo ácido zoledrónico, con propiedades fisicoquímicas mejoradas, como seguridad, estabilidad, solubilidad en agua, velocidad de disolución y permeabilidad mejoradas y/o biodisponibilidad aumentada.

5 La presente descripción incluye nuevos complejos moleculares de ácidos bisfosfónicos (por ejemplo ácido zoledrónico) en forma de cocristales, sales, cocristales-sales mixtos y solvatos (por ejemplo hidratos), así como combinaciones de estos materiales. Además, la descripción incluye además métodos para la preparación de dichos complejos moleculares.

10 En una realización, el complejo molecular es una sal. En otra realización, el complejo molecular es un cocrystal. En otra realización, el complejo molecular es un complejo molecular cristalino de dos componentes entre ácido zoledrónico y un solo coformador seleccionado entre lisina y glicina. En otra realización, el complejo molecular es un complejo molecular cristalino de tres componentes que comprende el ácido zoledrónico y al menos un coformador. En otra realización, el complejo molecular cristalino de tres componentes consiste en el ácido zoledrónico, un primer coformador y un segundo coformador (diferente). En otra realización, el complejo molecular cristalino de tres componentes consiste en el ácido zoledrónico, un coformador y un disolvente. En otra realización, el disolvente es agua.

20 En un aspecto, la relación molar entre el coformador y el ácido zoledrónico en el complejo molecular es de aproximadamente 1:1. En otro aspecto, el coformador está en un exceso molar con respecto al ácido zoledrónico. En una realización, la relación molar entre el coformador y el ácido zoledrónico está entre aproximadamente 2:1 y 10:1. En otra realización, la relación molar está entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 5:1. En otra realización, la relación molar es de aproximadamente 2:1. En otra realización, la relación molar es de aproximadamente 3:1. En otra realización, la relación molar es de aproximadamente 4:1. En otra realización, la relación molar es de aproximadamente 5:1. En otro aspecto, el ácido zoledrónico está en relación molar con respecto al coformador. En una realización, la relación molar está entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 10:1. En otra realización, la relación molar está entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 5:1. En otra realización, la relación molar es de aproximadamente 2:1. En otra realización, la relación molar es de aproximadamente 3:1. En otra realización, la relación molar es de aproximadamente 4:1. En otra realización, la relación molar es de aproximadamente 5:1.

30 En una realización, el coformador adicional y el coformador que forma un complejo molecular con el ácido zoledrónico, es decir, el coformador de complejo molecular, son iguales. En otra realización, el coformador adicional y el coformador de complejo molecular son diferentes. En otra realización, el coformador adicional es cristalino. En otra realización, el coformador adicional es amorfo. La relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está en general entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 5.000:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 1.000:1 y aproximadamente 5.000:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 1.000:1 y aproximadamente 4.000:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 2.000:1 y aproximadamente 4.000:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 1.000:1 y aproximadamente 2.000:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 2.000:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 1000:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 750:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 500:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 275:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 275:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 175:1 y aproximadamente 275:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 150:1 y aproximadamente 250:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 250:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 200:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 200:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 150:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 100:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 100:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 100:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 100:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 11:1 y

realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 2:1. En otra realización, la relación en masa masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 5:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 10:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 11:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 15:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 25:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 35:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 50:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 65:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 75:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 85:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 100:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 125:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 150:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 175:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 200:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 225:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 250:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 275:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 500:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 750:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 1.000:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 2.000:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 3.000:1. En otra realización, la relación en masa entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico es de al menos 4.000:1. En una realización, el ácido bisfosfónico es ácido zoledrónico. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido clodrónico. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido tiludrónico. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido pamidrónico. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido alendrónico. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido risedrónico. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido ibandrónico. Aquí también se describen composiciones tal como se definen en las Tablas 12, 13, 14 y 15.

Aquí también se describe un método para aumentar la solubilidad en agua de un ácido bisfosfónico (por ejemplo ácido zoledrónico) en comparación con el ácido libre, que comprende la etapa de combinar un ácido bisfosfónico con un coformador y formar una composición de la presente invención. En una realización, el método comprende la etapa de formar un complejo molecular de la presente invención. En otra realización, el método comprende la etapa de combinar un ácido bisfosfónico (incluyendo sales, cocrystalos, solvatos y profármacos) con un aminoácido. En una realización, el ácido bisfosfónico es ácido zoledrónico. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido clodrónico. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido tiludrónico. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido pamidrónico. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido alendrónico. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido risedrónico. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido ibandrónico. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido zoledrónico y el aminoácido es lisina o glicina. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido zoledrónico y el aminoácido es L-lisina. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido zoledrónico y el aminoácido es DL-lisina. En otra realización, el ácido bisfosfónico es ácido zoledrónico y el aminoácido es D-lisina. En otra realización, la solubilidad en agua de la composición que comprende ácido zoledrónico es de al menos 5 mg/ml. En otra realización, la solubilidad en agua de la composición que comprende ácido zoledrónico es de al menos 10 mg/ml. En otra realización, la solubilidad en agua de la composición que comprende ácido zoledrónico es de al menos 13 mg/ml.

Aquí también se describe un complejo molecular, siendo dicho complejo un complejo de ácido zoledrónico cristalino, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y $25,6 \pm 0,2$ grados dos-theta.

Aquí también se describe un complejo molecular, siendo dicho complejo un complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio cristalino y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 10,1, 14,6, 15,4, 19,9 y $29,4 \pm 0,2$ grados dos-theta.

Aquí también se describe un complejo molecular, siendo dicho complejo un complejo de diamoniaco de ácido zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,1 y $19,3 \pm 0,2$ grados dos-theta.

En una realización, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico cristalino, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y $29,6 \pm 0,2$ grados dos-theta.

En otra realización, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico cristalino, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, $23,5 \pm 0,2$ grados dos-theta.

En otra realización, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico cristalino, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y $20,8 \pm 0,2$ grados dos-theta.

5 En otra realización, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico cristalino, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y $26,0 \pm 0,2$ grados dos-theta.

En otra realización, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico cristalino, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta.

10 En otra realización, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico cristalino, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y $26,5 \pm 0,2$ grados dos-theta.

Aquí también se describe un complejo molecular, siendo dicho complejo un complejo de ácido zoledrónico cristalino, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y $29,5 \pm 0,2$ grados dos-theta.

15 Aquí también se describe un complejo molecular, siendo dicho complejo un complejo de ácido zoledrónico cristalino, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y $26,5 \pm 0,2$ grados dos-theta.

20 En otra realización particular, la forma cristalina de zoledrónico y glicina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y $28,1 \pm 0,2$ grados dos-theta.

En una realización, la composición farmacéutica es una forma de administración sólida. En otra realización, la composición farmacéutica es una forma de administración líquida. En otra realización, la composición farmacéutica es una forma de administración oral. En otra realización, la composición farmacéutica es una dosis unitaria. En otra realización, la dosis unitaria es una sola pastilla o cápsula. En otra realización, la dosis unitaria son dos pastillas o cápsulas. En otra realización, la dosis unitaria está en forma de un material particulado, por ejemplo un material particulado granulado o polvo. En otra realización, la dosis unitaria se introduce en un sobre, un envase desechable de un solo uso. En otra realización, la dosis unitaria está en forma de solución. En otra realización, la dosis unitaria está en forma de suspensión. En otra realización, la dosis unitaria es una formulación efervescente. En un aspecto de una forma de administración oral, tanto el ácido zoledrónico como el coformador adicional están formulados de modo que presentan el mismo perfil de liberación. En otra realización, tanto el ácido zoledrónico como el coformador adicional están formulados de modo que presentan un perfil de liberación entérica. En otra realización, el ácido zoledrónico está formulado de modo que presenta un perfil de liberación entérica. En otra realización, tanto el ácido zoledrónico como el coformador adicional están formulados de modo que presentan un perfil de liberación prolongada. En otra realización, el ácido zoledrónico está formulado de modo que presenta un perfil de liberación prolongada. En otra realización, el coformador adicional está formulado de modo que presenta un perfil de liberación prolongada. En otra realización, tanto el ácido zoledrónico como el coformador adicional están formulados de modo que presentan un perfil de liberación retardada + prolongada. En otra realización, el ácido zoledrónico está formulado de modo que presenta un perfil de liberación retardada + prolongada. En otra realización, el coformador adicional está formulado de modo que presenta un perfil de liberación retardada + prolongada. En una realización, la liberación prolongada es una liberación de primer orden. En otra realización, la liberación prolongada es una liberación de orden cero. En otra realización, el ácido zoledrónico y el coformador adicional están formulados para una liberación bifásica. En una realización, la $T_{m\acute{a}x}$ del ácido zoledrónico se alcanza en un plazo de una hora después de la $T_{m\acute{a}x}$ del coformador. En otra realización, la $T_{m\acute{a}x}$ del ácido zoledrónico se alcanza en un plazo de 45 minutos después de la $T_{m\acute{a}x}$ del coformador. En otra realización, la $T_{m\acute{a}x}$ del ácido zoledrónico se alcanza en un plazo de 30 minutos después de la $T_{m\acute{a}x}$ del coformador. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ del ácido zoledrónico se alcanza en un plazo de una hora después de la $C_{m\acute{a}x}$ del coformador. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ del ácido zoledrónico se alcanza en un plazo de 45 minutos después de la $C_{m\acute{a}x}$ del coformador. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ del ácido zoledrónico se alcanza en un plazo de 30 minutos después de la $C_{m\acute{a}x}$ del coformador. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $T_{m\acute{a}x}$ del coformador se produce menos de una hora antes que la $C_{m\acute{a}x}$ y la $T_{m\acute{a}x}$ del ácido zoledrónico. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $T_{m\acute{a}x}$ del coformador se produce menos de 45 minutos antes que la $C_{m\acute{a}x}$ y la $T_{m\acute{a}x}$ del ácido zoledrónico. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $T_{m\acute{a}x}$ del coformador se produce menos de 30 minutos antes que la $C_{m\acute{a}x}$ y la $T_{m\acute{a}x}$ del ácido bisfosfónico. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $T_{m\acute{a}x}$ del ácido zoledrónico se produce antes que la $C_{m\acute{a}x}$ y la $T_{m\acute{a}x}$ del coformador.

Las composiciones farmacéuticas generalmente contienen de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 99% en peso de al menos un nuevo complejo molecular de ácido zoledrónico, comprendiendo el 99% al 1 en peso restante uno o más coformadores y uno o más excipientes farmacéuticos adecuados.

55 En otra realización, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre aproximadamente 50 y aproximadamente 5.000 mg de lisina. En otra realización, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1.000 mg de lisina. En otra realización, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre

5 tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 5%. En otra realización, la composición tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 8%. En una realización, el aminoácido es L-lisina y la biodisponibilidad oral es de al menos un 3%. En una realización, el aminoácido es L-lisina y la biodisponibilidad oral es de al menos un 5%. En una realización, el aminoácido es L-lisina y la biodisponibilidad oral es de al menos un 8%. En una realización, el aminoácido es DL-lisina y la biodisponibilidad oral es de al menos un 3%. En una realización, el aminoácido es DL-lisina y la biodisponibilidad oral es de al menos un 5%. En una realización, el aminoácido es DL-lisina y la biodisponibilidad oral es de al menos un 3%. En una realización, el aminoácido es D-lisina y la biodisponibilidad oral es de al menos un 5%. En una realización, el aminoácido es D-lisina y la biodisponibilidad oral es de al menos un 8%. En una realización, el aminoácido es glicina y la biodisponibilidad oral es de al menos un 3%. En una realización, el aminoácido es glicina y la biodisponibilidad oral es de al menos un 5%. En una realización, el aminoácido es glicina y la biodisponibilidad oral es de al menos un 8%.

15 En un aspecto, la mayoría del aumento de la biodisponibilidad oral se debe a la presencia del coformador como parte de un complejo molecular o como un coformador adicional. En una realización, el coformador es el único componente de una composición farmacéutica que comprende un complejo molecular de ácido bisfosfónico-coformador que aumenta significativamente la biodisponibilidad oral del complejo molecular. En una realización, la lisina o glicina añadida como excipiente es el único componente de una composición farmacéutica que comprende un ácido bisfosfónico que aumenta la biodisponibilidad oral del complejo molecular. En una realización, el aumento de la biodisponibilidad oral se logra sin necesidad de excipientes adicionales, por ejemplo un polímero hidrófilo intragranular.

20 En un aspecto, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina o glicina es de como máximo 4,1 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En una realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina o glicina es de como máximo 2,5 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otra realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina o glicina es de como máximo 1,5 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otra realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina o glicina es de como máximo 1 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otra realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina o glicina es de como máximo 0,75 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otra realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina o glicina es de como máximo 0,5 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otra realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina o glicina es de como máximo 0,3 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En una realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es de como máximo 4,1 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En una realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es de como máximo 2,5 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otra realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es de como máximo 1,5 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otra realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es de como máximo 1 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otra realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es de como máximo 0,75 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otra realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es de como máximo 0,5 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otra realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es de como máximo 0,3 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otras realizaciones particulares, la dosis unitaria consiste o consiste esencialmente en ácido zoledrónico y lisina. En una realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y L-lisina es de como máximo 4,1 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En una realización, una

eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otra realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y glicina es de como máximo 1,5 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otra realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y glicina es de como máximo 1 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otra realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y glicina es de como máximo 0,75 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otra realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y glicina es de como máximo 0,5 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otra realización, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y glicina es de como máximo 0,3 mg/kg y es al menos equivalente en eficacia a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercializada ZOMETA (o su equivalente) administrada vía intravenosa. En otras realizaciones particulares, la dosis unitaria consiste o consiste esencialmente en ácido zoledrónico y glicina.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un medicamento que comprende una composición farmacéutica de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad para la que está indicado el ácido zoledrónico. En una realización, la enfermedad se selecciona entre osteoporosis, hipercalcemia, metástasis ósea inducida por cáncer, enfermedad de Paget, terapia de cáncer adyuvante o terapia de cáncer neoadyuvante. En una realización, el medicamento es para su uso en el tratamiento de dicha enfermedad. En otra realización, el medicamento es para su uso en la prevención de dicha enfermedad.

Aquí también se describen complejos de un ácido bisfosfónico (por ejemplo ácido zoledrónico) con sodio, amonio, amoniaco, L-lisina, DL-lisina, nicotinamida, adenina y glicina, que pueden formar complejos en estado sólido, por ejemplo mediante molienda en seco o con goteo de disolvente (molienda apoyada con líquido), calentamiento o evaporación de disolvente de su solución en sistemas de disolventes individuales o mixtos, suspensión espesa, fluidos supercríticos u otras técnicas conocidas por los expertos.

En un caso, la presente invención describe un complejo de ácido zoledrónico y nicotinamida que se prepara disolviendo ambos compuestos en una mezcla agua:acetato de etilo (1:1 v/v) y permitiendo que el disolvente se evapore para formar un material cristalino.

En otro caso, la presente invención describe un complejo sólido de ácido zoledrónico y glicina preparado disolviendo ambos compuestos en agua y permitiendo que el disolvente se evapore para formar un material cristalino.

En otro caso, la presente invención describe un complejo molecular de ácido zoledrónico y un coformador seleccionado entre sodio, amonio, amoniaco, L-lisina, DL-lisina, nicotinamida, adenina o glicina, adecuado para una formulación farmacéutica que puede ser administrada al cuerpo humano vía oral.

Composiciones farmacéuticas

Una composición farmacéutica de la invención puede estar en cualquier forma farmacéutica, por ejemplo pastilla, cápsula, material particulado, por ejemplo material granulado en forma partículas o polvo, suspensión líquida oral, solución líquida oral, solución inyectable, material liofilizado para su reconstitución, supositorio, producto tópico o transdérmico.

En un aspecto, la invención proporciona una composición que comprende un complejo molecular micronizado de la presente invención. En una realización, el complejo molecular micronizado es un complejo molecular de zoledrónico, DL-lisina y agua. En otra realización, la composición comprende además un exceso de formador de cocrisales micronizado (por ejemplo DL-lisina).

Otra realización de la presente invención proporciona un nuevo complejo de ácido zoledrónico micronizado (zoledrónico, DL-lisina y agua) donde el diámetro medio de partícula es de 5 micras por volumen.

Otro aspecto de la invención proporciona un exceso de coformador micronizado (por ejemplo DL-lisina) donde el diámetro medio de partícula es de 5 micras por volumen.

En general, las formas de administración orales aquí descritas contendrán entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un IFA (por ejemplo ácido bisfosfónico) en una base de peso anhidro, dependiendo del IFA particular administrado. En un aspecto, la forma de administración oral es una dosis unitaria de ácido zoledrónico. En una realización, la dosis unitaria está entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 400 mg. En otra realización, la dosis unitaria está entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg. En otra realización, la dosis unitaria está entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 400 mg. En otra realización, la dosis unitaria está entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 100 mg. En otra realización, la dosis unitaria está entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 50 mg. En otra realización, la dosis unitaria está entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg. En una realización, el ácido zoledrónico se administra de forma diaria. En otra

- realización, el ácido zoledrónico se administra dos veces por semana. En una realización, el ácido zoledrónico se administra de forma semanal. En una realización, el tiempo entre dosis es de diez días. En otra realización, el tiempo entre dosis es de dos semanas. En otra realización, el tiempo entre dosis es de tres semanas. En otra realización, el tiempo entre dosis es de cuatro semanas. En otra realización, el tiempo entre dosis es de un mes. En otra realización, el tiempo entre dosis es de seis semanas. En otra realización, el tiempo entre dosis es de ocho semanas. En otra realización, el tiempo entre dosis es de dos meses. En una realización, el ácido zoledrónico se administra con una frecuencia de como máximo una vez en un período de tres meses. En una realización, el ácido zoledrónico se administra con una frecuencia de como máximo una vez en un período de seis meses. En una realización, el ácido zoledrónico se administra con una frecuencia de como máximo una vez al año. En una realización, un curso de tratamiento oscila entre un mes y un año. En otra realización, un curso de tratamiento oscila entre un mes y seis meses. En una realización, un curso de tratamiento oscila entre un mes y tres meses. En una realización, un curso de tratamiento oscila entre tres meses y seis meses. En una realización, un curso de tratamiento es de un mes. En otra realización, un curso de tratamiento es de dos meses. En otra realización, un curso de tratamiento es de tres meses.
- Las combinaciones de IFA (en forma de complejo molecular o como ácido o base libre) y coformador adicional de la presente invención (por ejemplo un complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua y lisina en exceso) se pueden administrar juntas o de forma secuencial, en dosis simples o múltiples.
- En un aspecto, el IFA y el coformador en exceso se administran como un producto de combinación de dosis fija (por ejemplo, una pastilla que contiene tanto el complejo molecular como el coformador en exceso). En una realización, el producto de combinación de dosis fija es una pastilla o una cápsula. En otra realización, el producto de combinación de dosis fija es una solución o suspensión líquida. En otra realización, el producto de combinación de dosis fija es un material particulado, por ejemplo polvo. En otra realización, el producto de combinación de dosis fija es un material particulado y está introducido en un sobre. En otra realización, el producto de combinación de dosis fija se administra en dosis individuales como parte de un programa o régimen de tratamiento terapéutico. En otra realización, el producto de combinación de dosis fija se administra en dosis múltiples como parte de un programa o régimen de tratamiento terapéutico.
- En otro aspecto, el IFA y el coformador en exceso se administran como dosis unitarias individuales (por ejemplo dos pastillas diferentes), pero como parte del mismo programa o régimen de tratamiento terapéutico. En una realización, el IFA y el coformador en exceso se administran de forma simultánea. En otra realización, el IFA y el coformador en exceso se administran de forma secuencial. En otra realización, el coformador en exceso se administra antes que el IFA. En otra realización, el IFA y el coformador en exceso se administran en una sola dosis como parte del mismo programa o régimen de tratamiento terapéutico. En otra realización, el IFA y/o el coformador en exceso se administran en dosis múltiples como parte del mismo programa o régimen de tratamiento terapéutico.
- Las composiciones y formas de administración aquí descritas se pueden administrar por cualquier vía de administración convencional. En una realización, la vía de administración es oral.
- Ejemplos de composiciones orales adecuadas de la presente invención incluyen pastillas, cápsulas, tabletas, pastillas para chupar, suspensiones, soluciones, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, jarabes y elixires.
- Ejemplos de materiales de carga y diluyentes de la presente invención incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de sodio y celulosa vegetal (material de relleno vegetal puro). En cápsulas de gelatina blanda se puede utilizar una gama de ácidos y aceites vegetales. Otros ejemplos de materiales de carga de la presente invención incluyen sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol y estearato de magnesio.
- Ejemplos de materiales de granulación y disgregantes de la presente invención incluyen almidón de maíz y ácido algínico, polivinilpirrolidona reticulada, glicolato de almidón-sodio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa).
- Ejemplos de agentes aglutinantes de la presente invención incluyen almidón, gelatina, goma arábiga, celulosa, derivados de celulosa como metilcelulosa, celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, sacarosa, polietilenglicol, lactosa o alcoholes de azúcar tales como xilitol, sorbitol y maltitol.
- Ejemplos de lubricantes de la presente invención incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.
- Ejemplos de revestimientos de la presente invención incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y gelatina.
- Las pastillas de la presente invención pueden no estar revestidas o estar revestidas mediante técnicas conocidas. Estos revestimientos pueden retrasar la disgregación y, por tanto, la absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando así una acción prolongada durante un período más largo.
- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden un IFA y un coformador en exceso se pueden formular de modo que el IFA y el coformador en exceso tengan el mismo perfil de liberación o perfiles de liberación diferentes. En un aspecto, el IFA y el coformador en exceso tienen el mismo perfil de liberación. En una realización, una composición farmacéutica que comprende ácido zoledrónico y un aminoácido (por ejemplo lisina) se formula de modo que el ácido zoledrónico y el aminoácido tienen el mismo perfil de liberación. En otra realización, el ácido zoledrónico se libera en un plazo de una hora después del aminoácido. En otra realización, el ácido zoledrónico

se libera en un plazo de 30 minutos después del aminoácido. En otra realización, el ácido zoledrónico se libera en un plazo de 15 minutos después del aminoácido. En otra realización, el ácido zoledrónico se libera antes que el aminoácido. En otro aspecto, el IFA se libera antes que el coformador en exceso. En otro aspecto, el coformador en exceso se libera antes que el IFA. En otro aspecto, el aminoácido se libera antes que el IFA.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular como una formulación de liberación prolongada de modo que el IFA o el coformador en exceso es liberado durante un período de tiempo más largo que el que sería si se formularan como una formulación de liberación inmediata. En una realización, el coformador en exceso se formula como una formulación de liberación prolongada. En otra realización el IFA se formula como una formulación de liberación prolongada. En otra realización, tanto el IFA como el coformador en exceso se formulan como una formulación de liberación prolongada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden formular como una formulación de liberación inmediata. En una realización, el coformador en exceso se formula como una formulación de liberación inmediata. En otra realización el IFA se formula como una formulación de liberación inmediata. En otra realización, tanto el IFA como el coformador en exceso se formulan como una formulación de liberación inmediata.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular además como una formulación "de liberación retardada + prolongada", una formulación prevista para retardar la liberación de un fármaco hasta que la forma de administración ha pasado a través del estómago, seguida por una liberación prolongada del fármaco en el intestino delgado. Un perfil de liberación de este tipo se puede lograr, por ejemplo, mediante el revestimiento de pastillas multiparticuladas o de matriz hidrófila con polímeros de revestimiento dependientes del pH, o mediante revestimiento con combinaciones de polímeros de revestimiento dependientes del pH y sistemas de membrana barrera de liberación extendida. En una realización, el coformador en exceso se formula como una formulación de liberación retardada + prolongada. En otra realización, el IFA se formula como una formulación de liberación retardada + prolongada.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular además como una formulación "de liberación entérica", una formulación prevista para retardar la liberación de un fármaco hasta que la forma de administración ha pasado a través del estómago, seguida por una liberación rápida del fármaco en el intestino delgado anterior. Un perfil de liberación de este tipo se puede lograr mediante el revestimiento de partículas o gránulos dentro de una pastilla o cápsula, o mediante el revestimiento de las pastillas con un sistema de revestimiento polimérico dependiente del pH. En una realización, el coformador en exceso se formula como una formulación de liberación entérica. En otra realización, el IFA se formula como una formulación de liberación entérica. En otra realización, la composición farmacéutica es una forma de administración con revestimiento entérico. En una realización, la forma de administración con revestimiento entérico es una cápsula de gelatina dura con revestimiento entérico. En otra realización, la forma de administración con revestimiento entérico es una cápsula de gelatina blanda o dura con revestimiento entérico. En otra realización, la forma de administración con revestimiento entérico es una pastilla con revestimiento entérico.

40 El concepto "liberación entérica modificada" se refiere a una formulación que permite que una pequeña porción de una dosis de fármaco se libere en el estómago, teniendo lugar el resto de la liberación rápidamente después de que la forma de administración entra en el intestino delgado. Un perfil de liberación de este tipo se puede lograr mediante el uso de formadores de poros hidrófilos en revestimientos entéricos dependientes del pH. En una realización, el coformador en exceso se formula como una formulación de liberación entérica modificada. En otra realización, el IFA se formula como una formulación de liberación entérica modificada. En otra realización, tanto el coformador en exceso como el IFA se formulan como una formulación de liberación entérica modificada.

45 El concepto "liberación bifásica" se refiere a una formulación mediante la cual un fármaco es liberado de un modo bifásico más que en una sola fase. También se refiere a una formulación en la que dos componentes diferentes, por ejemplo el coformador en exceso y el IFA de la presente invención, son liberados de un modo bifásico más que en una sola fase. Por ejemplo, una primera dosis puede ser liberada como una fracción de dosis de liberación inmediata, mientras que una segunda dosis es liberada como una fase de liberación extendida. Se pueden encontrar ejemplos de estos sistemas como pastillas bicapa, matrices de fármaco estratificadas, o combinaciones en forma de múltiples partículas con perfiles de liberación diferentes. En una realización, el coformador en exceso se formula como una formulación de liberación bifásica. En otra realización, el complejo molecular se formula como una formulación de liberación bifásica.

55 En otra realización, el coformador en exceso y el complejo molecular se formulan como una formulación bifásica, siendo formulados dicho coformador en exceso y dicho IFA para ser liberados en fases diferentes, definiendo así un perfil de liberación bifásico. En otra realización, el coformador en exceso y el IFA se formulan como una formulación de liberación bifásica, siendo formulado dicho coformador en exceso para ser liberado como una primera fase y siendo formulado dicho IFA para ser liberado como una segunda fase. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención se formula como una pastilla bicapa que comprende una primera capa y una segunda capa, comprendiendo dicha primera capa un coformador en exceso y un excipiente, y comprendiendo dicha segunda capa un IFA y un excipiente.

En otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención se formula como una formulación multiparticulada, es decir, una formulación que comprende múltiples partículas. En una realización, el IFA y el coformador en exceso están en la misma partícula.

5 En otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención se formula como una pastilla o cápsula que comprende una combinación multiparticulada, comprendiendo dicha combinación multiparticulada una primera formulación multiparticulada y una segunda formulación multiparticulada, comprendiendo dicha primera formulación multiparticulada un coformador en exceso y, opcionalmente, uno o más excipientes, y comprendiendo dicha segunda formulación multiparticulada un IFA y, opcionalmente, uno o más excipientes.

10 En una realización, las partículas que comprenden el IFA o el coformador en exceso, o tanto el IFA como el coformador en exceso, tienen un diámetro medio en volumen entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.000 micras. En una realización, las partículas tienen un tamaño medio entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 micras. En una realización, las partículas tienen un tamaño medio entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 micras. En una realización, las partículas tienen un tamaño medio entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 micras. En una realización, las partículas tienen un tamaño medio entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000 micras. En una realización, las partículas tienen un tamaño medio entre aproximadamente 100 y aproximadamente 500 micras. En una realización, las partículas tienen un tamaño medio entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 micras. En una realización, las partículas tienen un tamaño medio entre aproximadamente 300 y aproximadamente 500 micras.

El término " $C_{m\acute{a}x}$ " se refiere a la concentración plasmática máxima de un fármaco después de su administración.

20 En una realización, el coformador en exceso y el IFA se formulan como una formulación de liberación bifásica, siendo formulado dicho coformador en exceso para ser liberado como una primera fase y siendo formulado dicho IFA para ser liberado como una segunda fase, y produciéndose una $C_{m\acute{a}x}$ de dicho coformador en exceso menos de 60 minutos antes que una $C_{m\acute{a}x}$ de dicho IFA. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ de dicho coformador en exceso tiene lugar menos de 45 minutos antes que la $C_{m\acute{a}x}$ de dicho IFA. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ de dicho coformador en exceso tiene lugar menos de 30 minutos antes que la $C_{m\acute{a}x}$ de dicho IFA. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ de dicho coformador en exceso tiene lugar antes que la $C_{m\acute{a}x}$ de dicho IFA. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ de dicho IFA tiene lugar antes que la $C_{m\acute{a}x}$ de dicho coformador en exceso. En una realización particular en la que la composición farmacéutica comprende un ácido bisfosfónico, por ejemplo ácido zoledrónico, y un aminoácido, por ejemplo lisina, la $C_{m\acute{a}x}$ de dicho aminoácido tiene lugar menos de 60 minutos antes que la $C_{m\acute{a}x}$ de dicho ácido bisfosfónico. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ del aminoácido tiene lugar menos de 45 minutos antes que la $C_{m\acute{a}x}$ del ácido bisfosfónico. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ del aminoácido tiene lugar menos de 30 minutos antes que la $C_{m\acute{a}x}$ del ácido bisfosfónico. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ del ácido bisfosfónico tiene lugar antes que la $C_{m\acute{a}x}$ del aminoácido. En una realización, el coformador en exceso y el IFA se formulan como una formulación de liberación bifásica, siendo formulado dicho coformador en exceso para ser liberado como una primera fase y siendo formulado dicho IFA para ser liberado como una segunda fase, y teniendo lugar un $T_{m\acute{a}x}$ de dicho coformador en exceso menos de 60 minutos antes que un $T_{m\acute{a}x}$ de dicho IFA. En otra realización, el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho coformador en exceso tiene lugar menos de 45 minutos antes que el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho IFA. En otra realización, el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho coformador en exceso tiene lugar menos de 30 minutos antes que el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho IFA. En otra realización, el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho IFA tiene lugar antes que el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho coformador en exceso. En una realización particular en la que la composición farmacéutica comprende un ácido bisfosfónico, por ejemplo ácido zoledrónico, y un aminoácido, por ejemplo lisina, el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho aminoácido tiene lugar menos de 60 minutos antes que el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho ácido bisfosfónico. En otra realización, el $T_{m\acute{a}x}$ del aminoácido tiene lugar menos de 45 minutos antes que el $T_{m\acute{a}x}$ del ácido bisfosfónico. En otra realización, el $T_{m\acute{a}x}$ del aminoácido tiene lugar menos de 30 minutos antes que el $T_{m\acute{a}x}$ del ácido bisfosfónico. En otra realización, el $T_{m\acute{a}x}$ del ácido bisfosfónico tiene lugar antes que el $T_{m\acute{a}x}$ del aminoácido.

45 En una realización, el coformador en exceso y el IFA se formulan como una formulación de liberación bifásica, siendo formulado dicho coformador en exceso para ser liberado como una primera fase y siendo formulado dicho IFA para ser liberado como una segunda fase, y produciéndose una $C_{m\acute{a}x}$ y un $T_{m\acute{a}x}$ de dicho coformador en exceso menos de 60 minutos antes que una $C_{m\acute{a}x}$ y un $T_{m\acute{a}x}$ de dicho IFA. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho coformador en exceso tienen lugar menos de 45 minutos antes que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho IFA. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho coformador en exceso tienen lugar menos de 30 minutos antes que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho IFA. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho coformador en exceso tienen lugar antes que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho IFA. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho IFA tienen lugar antes que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho coformador en exceso. En una realización particular en la que la composición farmacéutica comprende un ácido bisfosfónico, por ejemplo ácido zoledrónico, y un aminoácido, por ejemplo lisina, la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho aminoácido tienen lugar menos de 60 minutos antes que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ de dicho ácido bisfosfónico. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ del aminoácido tienen lugar menos de 45 minutos antes que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ del ácido bisfosfónico. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ del aminoácido tienen lugar menos de 30 minutos antes que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ del ácido bisfosfónico. En otra realización, la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ del ácido bisfosfónico tienen lugar antes que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ del aminoácido.

60 En otra realización, el IFA y el coformador en exceso se formulan en una bicapa, siendo combinados y comprimidos el IFA y un material de matriz para formar una capa de liberación prolongada, y siendo mezclado el coformador en exceso con uno o más agentes para formar una segunda capa. En una realización, la capa de coformador en exceso

es una formulación de liberación inmediata. En otra realización, la forma de administración bicapa presenta un revestimiento entérico. En otra realización, la capa de coformador en exceso y/o la capa de IFA son una formulación de liberación entérica.

5 El concepto "liberación de primer orden" se refiere al caso en el que la velocidad de eliminación del fármaco del plasma es proporcional a la concentración plasmática del fármaco. En una realización, el coformador en exceso es liberado de la composición farmacéutica como una liberación de primer orden. En una realización, el IFA es liberado de la composición farmacéutica como una liberación de primer orden. En una realización, tanto el coformador en exceso como el IFA son liberados de la composición farmacéutica como una liberación de primer orden.

10 El concepto "liberación de orden cero" se refiere a la capacidad para suministrar un fármaco a una velocidad que es independiente del tiempo y la concentración del fármaco dentro de una forma de administración farmacéutica. El mecanismo de orden cero asegura la liberación de una cantidad constante de fármaco a lo largo del tiempo, reduciendo al mínimo las fluctuaciones potenciales de pico/valle y los efectos secundarios, y a la vez aumentando al máximo el tiempo durante el cual las concentraciones de fármaco permanecen dentro de la ventana terapéutica (eficacia). Para la obtención de perfiles de liberación de fármaco de orden cero se pueden utilizar, por ejemplo, formulaciones de pastillas osmóticas, matrices de pastillas revestidas, y el uso de combinaciones poliméricas en matrices hidrófilas. En una realización, el coformador en exceso es liberado de la composición farmacéutica como una liberación de orden cero. En una realización, el IFA es liberado de la composición farmacéutica como una liberación de orden cero. En una realización, tanto el coformador en exceso como el IFA son liberados de la composición farmacéutica como una liberación de orden cero.

20 Los compuestos útiles para modificar un perfil de liberación de un fármaco son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede utilizar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. La forma de administración también se puede revestir mediante técnicas (por ejemplo, las descritas en las Patentes US nº 4.256.108; 4.166.452 y 4.265.874, cada una de ellas incorporada en su totalidad por referencia) para formar pastillas terapéuticas osmóticas de liberación controlada. Otras tecnologías de liberación controlada también están disponibles e incorporadas aquí. Ingredientes típicos útiles para ralentizar la liberación del fármaco en pastillas de liberación prolongada incluyen diversos compuestos celulósicos tales como metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón y similares. Diversos materiales naturales y sintéticos también se utilizan en las formulaciones de liberación prolongada. Como ejemplos se incluyen ácido alginico y diversos alginatos, polivinilpirrolidona, tragacanto, goma garrofín, goma guar, gelatina, diversos alcoholes de cadena larga como alcohol cetílico y cera de abeja.

35 Una realización de la invención incluye una pastilla de liberación prolongada que comprende el IFA en combinación con uno o más de los compuestos celulósicos arriba indicados comprimidos en una pastilla de liberación prolongada para formar una matriz polimérica. En otra realización, el IFA y el material formador de matriz se combinan y se comprimen para formar un núcleo de liberación prolongada, mezclándose el coformador en exceso con uno o más agentes de revestimiento y aplicándose sobre la superficie exterior del núcleo.

40 En una realización, el coformador en exceso se proporciona como una combinación de una primera dosis de liberación inmediata y una segunda dosis de liberación prolongada. La dosis de liberación prolongada puede ser, por ejemplo, de orden cero o de primer orden. En determinadas realizaciones, la segunda dosis tiene un tiempo de retardo con el que el fármaco es liberado de la segunda dosis aproximadamente 30 minutos, en otra realización 1 hora, en otra realización 1,5 horas, en otra realización 2 horas, en otra realización 2,5 horas, en otra realización 3 horas, en otra realización 3,5 horas y en otra realización 4 horas después de la administración. La dosis inicial puede ser una cantidad igual o diferente a la segunda dosis.

45 En un aspecto, el IFA se proporciona como una combinación de una primera dosis de liberación inmediata y una segunda dosis de liberación prolongada. La dosis de liberación prolongada puede ser, por ejemplo, de orden cero o de primer orden. En determinadas realizaciones, la segunda dosis tiene un tiempo de retardo con el que el fármaco es liberado de la segunda dosis aproximadamente 30 minutos, en otra realización 1 hora, en otra realización 1,5 horas, en otra realización 2 horas, en otra realización 2,5 horas, en otra realización 3 horas, en otra realización 3,5 horas y en otra realización 4 horas después de la administración. La dosis inicial puede ser una cantidad igual o diferente a la segunda dosis.

50 En un aspecto, el coformador en exceso y el IFA se proporcionan en una dosis unitaria simple combinada, siendo proporcionado el coformador en exceso como una dosis de liberación inmediata y el IFA como una dosis de liberación prolongada. La dosis de liberación prolongada de IFA puede ser, por ejemplo, de orden cero o de primer orden. En una realización, la segunda dosis de IFA tiene un tiempo de retardo con el que el fármaco es liberado aproximadamente 30 minutos, en otra realización 1 hora, en otra realización 1,5 horas, en otra realización 2 horas, en otra realización 2,5 horas, en otra realización 3 horas, en otra realización 3,5 horas y en otra realización 4 horas después de la administración.

Los intervalos de tiempo de liberación típicos para pastillas de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención van desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 48 horas, preferentemente desde aproximadamente

4 hasta aproximadamente 24 horas y de forma especialmente preferente desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 16 horas.

Las cápsulas de gelatina dura constituyen otra forma de administración sólida para uso oral. Estas cápsulas incluyen similarmente los ingredientes activos mezclados con materiales de soporte tal como se describe más arriba. Las cápsulas de gelatina blanda incluyen los ingredientes activos mezclados con disolventes miscibles con agua, como propilenglicol, PEG y etanol, y un aceite, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. También están previstas suspensiones acuosas que contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Estos excipientes incluyen agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, por ejemplo lecitina; conservantes, por ejemplo parahidroxibenzoato de m-propilo o etilo; colorantes; aromatizantes; edulcorantes; y similares.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan los ingredientes activos mezclados con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ilustran con los ya mencionados más arriba. También se pueden formular soluciones acuosas, suspensiones, jarabes y elixires.

Las técnicas y estrategias expuestas en la presente descripción pueden emplearse además por los expertos para preparar variantes de las mismas, siendo consideradas dichas variantes como parte de la descripción de la invención.

Ejemplos

Se preparan complejos moleculares de ácido zoledrónico y sodio, amonio, amoníaco, L-lisina, DL-lisina, nicotinamida, adenina y glicina, caracterizados por sus patrones PXRD y espectros FTIR aquí descritos. Además se obtienen datos *in vivo* en ratas de la biodisponibilidad oral de ácido zoledrónico administrado vía oral, intravenosa e intraduodenal, así como perfiles PK del compuesto precursor.

El ácido zoledrónico utilizado como material de partida en todos los experimentos de esta descripción fue suministrado por Farmkemi Limited (Wuhan Pharma Chemical Co.), China, con una pureza de aproximadamente un 98%, y se purificó adicionalmente por recristalización a partir de agua. Todos los demás productos químicos puros (calidad analítica) fueron suministrados por Sigma-Aldrich y se utilizaron sin ninguna purificación adicional.

El revestimiento entérico de cápsulas de gelatina se adquirió en AzoPharma, Hollywood, FL, EEUU. En el dispositivo de revestimiento en bandeja Vector LDCS se utilizó una solución de revestimiento al 10% p/p de Eudragit L 100-55, y citrato de trietilo, 9,09 y 0,91% p/p, respectivamente, en agua purificada y acetona, para obtener una capa de revestimiento uniforme sobre las cápsulas. La uniformidad del revestimiento y la funcionalidad para la administración vía duodenal se analizó mediante disolución durante 2 horas en fluido gástrico simulado agitado a 75 rpm y a 37°C. Todas las cápsulas permanecieron cerradas durante todo el tiempo de ensayo.

La micronización se llevó a cabo en una Jet Pulverizer Company (NJ, EE.UU.) utilizando un molino de 7,62 cm (tres pulgadas) de diámetro.

Caracterización de la fase sólida

Las técnicas analíticas utilizadas para observar las formas cristalinas incluyen difracción de rayos X en polvo (PXRD) y espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR). La metodología particular utilizada en estas técnicas analíticas debe ser considerada como ilustrativa y no limitativa en el contexto de la recopilación de datos. Por ejemplo, la instrumentación particular utilizada para recopilar datos puede variar; las normas de calibración o error de operador rutinario pueden variar; el método de preparación de muestras puede variar (por ejemplo, el uso de un disco KBr o de técnica Nujol mull para análisis FTIR).

Espectroscopía FTIR con transformada de Fourier (FTIR): El análisis FTIR se llevó a cabo en un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR equipado con un accesorio ATR en estado sólido. Difracción de rayos X en polvo (PXRD): Todos los productos de complejo molecular de ácido zoledrónico se observaron con un difractor de rayos X en polvo D-8 Bruker utilizando Cu Ka ($\lambda = 1,540562 \text{ \AA}$), 40 kV, 40 mA. Los datos se recopilaron en un intervalo angular de 3° a 40° 2 θ en modo de exploración continuo a temperatura ambiente utilizando un tamaño de paso de 0,05° 2 θ y una velocidad de exploración de 6,17°/min.

Análisis de tamaño de partículas por dispersión láser: Todas las muestras micronizadas se analizaron utilizando el analizador de tamaño de partículas por dispersión láser Horiba LA950, método en seco utilizando aire a una presión de 0,3 MPA para fluidizar las muestras micronizadas antes de fluir y entrar en el camino del haz láser. Las muestras micronizadas se analizaron además utilizando microscopía óptica para verificar los resultados obtenidos con el Horiba.

Ejemplo 1: Preparación de un complejo de ácido zoledrónico, sal zoledrónica de sodio y agua.

200 mg de ácido zoledrónico se suspendieron con 180 mg de cloruro de sodio en etanol:agua 1:1 a lo largo de la noche. El material se filtró y se lavó. El material en forma de partículas se recogió y se guardó en un vial con tapa

roscada para su análisis posterior. El material se caracterizó mediante PXRD y FTIR, correspondientes a la FIG. 1 y la FIG. 2, respectivamente.

Ejemplo 2: Preparación de un complejo de sal zoledrónica de amonio y agua.

- 5 300 mg de ácido zoledrónico se suspendieron en amoníaco 7N en metanol a lo largo de la noche. El material se filtró y se lavó. El material en forma de partículas se disolvió en agua y se dejó evaporar en condiciones ambiente para obtener placas incoloras después de 1 semana. El material se caracterizó mediante PXRD y FTIR, correspondientes a la FIG. 3 y la FIG. 4, respectivamente.

Ejemplo 3: Preparación de un complejo de zoledrónico, L-lisina y agua.

- 10 200 mg de ácido zoledrónico y 54 mg de L-lisina se suspendieron en 2 ml de tetrahidrofurano y 200 µl de agua a lo largo de la noche. Los sólidos recogidos después de la filtración se secaron y se guardaron en viales con tapa roscada para su análisis posterior. El material se caracterizó mediante PXRD y FTIR, correspondientes a la FIG. 5 y la FIG. 6, respectivamente.

Ejemplo 4: Preparación de un complejo de zoledrónico, DL-lisina y agua.

- 15 204 mg de ácido zoledrónico y 59 mg de DL-lisina se suspendieron en 2 ml de tetrahidrofurano y 200 µl de agua a lo largo de la noche. Los sólidos recogidos después de la filtración se secaron y se guardaron en viales con tapa roscada para su análisis posterior. El material se caracterizó mediante PXRD y FTIR, correspondientes a la FIG. 7 y la FIG. 8, respectivamente.

Ejemplo 5: Preparación de un complejo de ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua.

- 20 103 mg de ácido zoledrónico y 54 mg de DL-lisina se disolvieron en 400 µ de agua, se taparon y se agitaron a lo largo de la noche. El día siguiente se añadieron gota a gota 0,25 ml de etanol. El vial se tapó con una tapa roscada y 1 día después aparecieron unos cristales, que se filtraron. El material se guardó para su análisis posterior. El material se caracterizó mediante PXRD y FTIR, correspondientes a la FIG. 9 y la FIG. 10, respectivamente.

Ejemplo 6: Preparación de un complejo de zoledrónico, nicotinamida y agua mediante molienda con goteo de disolvente.

- 25 99 mg de ácido zoledrónico se molieron con 44 mg de nicotinamida y a la mezcla sólida se le añadieron 40 µl de agua. Los sólidos recogidos después de la molienda se guardaron en viales con tapa roscada para su análisis posterior. El material se caracterizó mediante PXRD y FTIR, correspondientes a la FIG. 11 y la FIG. 12, respectivamente.

Ejemplo 7: Preparación de un complejo de zoledrónico, nicotinamida y agua a partir de cristalización de solución.

- 30 25 mg de ácido zoledrónico y 138 mg de nicotinamida se disolvieron en 2 ml de una mezcla de agua:acetato de etilo (1:1 v/v). Después, la solución se dejó reposar durante varias horas para que se produjera la evaporación lenta del disolvente. Los sólidos recogidos se caracterizaron y produjeron patrones PXRD y FTIR muy similares a los del producto del Ejemplo 6.

Ejemplo 8: Preparación de un complejo de zoledrónico, adenina y agua mediante molienda con goteo de disolvente.

- 35 96 mg de ácido zoledrónico se molieron con 65 mg de adenina y a la mezcla sólida se le añadieron 60 µl de agua. Los sólidos recogidos después de la molienda se guardaron en viales con tapa roscada para su análisis posterior. El material se caracterizó mediante PXRD y FTIR, correspondientes a la FIG. 13 y la FIG. 14, respectivamente.

Ejemplo 9: Preparación de un complejo de zoledrónico, adenina y agua a partir de una solución espesa de polvo.

- 40 99 mg de ácido zoledrónico y 54 mg de adenina se suspendieron en 2 ml de una mezcla de agua:etanol (1:1 v/v) a lo largo de la noche. Los sólidos recogidos después de la filtración se secaron, se caracterizaron y produjeron patrones PXRD y FTIR muy similares a los del producto del Ejemplo 8.

Ejemplo 10: Preparación de un complejo de zoledrónico y glicina.

178 mg de ácido zoledrónico y 45 mg de glicina se suspendieron en 2 ml de agua a lo largo de la noche. Los sólidos recogidos después de la filtración se secaron y se guardaron en viales con tapa roscada para su análisis posterior. El material se caracterizó mediante PXRD y FTIR, correspondientes a la FIG. 15 y la FIG. 16, respectivamente.

- 45 **Ejemplo 11:** Preparación de un complejo de zoledrónico, diamoníaco y agua.

1,5 g de ácido zoledrónico se suspendieron en amoníaco 7N en metanol. El material se filtró y se lavó. El material en forma de partículas se disolvió en agua con calor medio y se dejó evaporar en condiciones ambiente para obtener bloques incoloros 1 día después. El material se caracterizó mediante PXRD y FTIR, correspondientes a la FIG. 17 y la FIG. 18, respectivamente.

- 50 **Ejemplo 12:** Preparación de un complejo de zoledrónico, DL-lisina y agua.

200 mg de ácido zoledrónico y 102 mg de DL-lisina se suspendieron en 2 ml de tetrahidrofurano y 400 µl de agua a lo largo de la noche. Los sólidos recogidos después de la filtración se secaron y se guardaron en viales con tapa roscada para su análisis posterior. El material se caracterizó mediante PXRD y FTIR, correspondientes a la FIG. 19 y la FIG. 20, respectivamente.

5 **Ejemplo 13:** Preparación de un complejo de zoledrónico, DL-lisina y agua.

1 g de ácido zoledrónico y 283 mg de DL-lisina se suspendieron en 80 ml de tetrahidrofurano y 8 ml de agua a lo largo de la noche. Los sólidos recogidos después de la filtración se secaron y se guardaron en viales con tapa roscada para su análisis posterior. El material se caracterizó mediante PXRD y FTIR, correspondientes a la FIG. 21 y la FIG. 22, respectivamente.

10 **Ejemplo 14:** Preparación de un complejo de zoledrónico, DL-lisina y agua mediante el método de antisolvente.

Este complejo también se puede preparar mediante el método de antisolvente disolviendo 1 g de ácido zoledrónico y 283 mg de DL-lisina en 5 ml de agua caliente y añadiendo 40 ml de etanol como antisolvente agitando a lo largo de la noche. Se obtuvieron perfiles PXRD y FTIR similares, tal como se muestra en la FIG. 23 y la FIG. 24, respectivamente.

15 **Ejemplo 15:** Preparación de un complejo de zoledrónico, L-lisina y agua.

1 g de ácido zoledrónico y 255 mg de L-lisina se disolvieron en 60 ml de agua caliente. Después se añadieron 100 ml de etanol como un antisolvente. Los sólidos recogidos después de filtración se secaron y se guardaron en viales con tapa roscada para su análisis posterior. El material se caracterizó mediante PXRD y FTIR, correspondientes a la FIG. 25 y la FIG. 26, respectivamente.

20 **Ejemplo 16:** Estudios PK en animales

Estos estudios se llevaron a cabo en ratas y perros, ya que son modelos animales adecuados para el ácido zoledrónico. Esto puede ser atribuido al hecho de que ambos animales se han utilizado históricamente en la evaluación de seguridad y los estudios de selección PK y son recomendados por las agencias reguladoras apropiadas. Además, las ratas y los perros también han sido establecidos como especies apropiadas para evaluar la absorción de fármacos de bisfosfonato que incluyen ácido zoledrónico. A las ratas y los perros se les administraron por las vías IV u orales ácido zoledrónico puro y complejos de ácido zoledrónico preparados mediante los métodos de esta invención. Otros análisis adicionales incluían la administración ID a ratas y la administración de cápsulas con revestimiento entérico a perros. Todos los compuestos administrados fueron bien tolerados por los animales sin que se observaran efectos negativos o anomalías físicas.

30 **Sujetos de ensayo:** Ratas Sprague-Dawley macho de 8 semanas obtenidas de Hilltop Lab Animals, Scottsdale, PA EE.UU. A algunos animales se les implantaron catéteres quirúrgicos (vena yugular e intraduodeno) antes de los estudios. En los estudios aquí presentados se utilizaron perros sabuesos de Marshall Farms, NY, EE.UU., con un peso de 9-12 kg. Antes de los estudios se implantaron catéteres quirúrgicos (vena yugular).

35 **Alojamiento:** Las ratas se alojaron individualmente en jaulas de acero inoxidable para evitar la exteriorización de los catéteres. La aclimatación (fase previa a la dosis) tuvo lugar durante 1 día. Los perros ya se encontraban en las instalaciones de prueba (Absorption Systems Inc., EE.UU.) y no necesitaron aclimatación.

Ambiente: Se establecieron controles ambientales para el espacio de los animales con el fin de mantener de 18 a 26°C, una humedad relativa del 30 al 70%, un mínimo de 10 cambios de aire/hora y un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. El ciclo de luz/oscuridad se podía interrumpir para actividades relacionadas con el estudio.

40 **Dieta:** A las ratas se les proporcionó agua y Rodent Diet #8728C (Harlan Teklad) certificada. A los perros se les suministró agua y dieta para perros estándar dos veces al día (cada 12 horas).

Ayuno: Todos los animales de ensayo ayunaron durante la noche antes de la administración IV, oral o ID de ácido zoledrónico o complejos de ácido zoledrónico.

45 **Vías de administración a ratas:** El ácido zoledrónico y sus formulaciones en complejos se administraron vía IV, oral e ID. Las dosis administradas a todas las ratas en estos estudios se midieron como ácido zoledrónico, no como la forma compleja contenida en la suspensión.

i. Administración IV: La dosis de ácido zoledrónico para la administración IV era de 0,5 mg/kg. La dosis de cada rata se calculó sobre una base por rata (no sobre un peso medio de todas las ratas del lote).

50 ii. Administración por alimentación oral forzada: Se administraron suspensiones sólidas. La dosis de cada rata se calculó en base a una rata (no sobre un peso medio de todas las ratas del lote). En cuanto a las suspensiones sólidas, a los animales se les administraron 5 mg/kg de ácido zoledrónico o 5 mg/kg de ácido zoledrónico en complejos de ácido zoledrónico contenidos en una suspensión de PEG 400.

iii. Administración por cánula duodenal: Se administraron suspensiones sólidas. La dosis de cada rata se calculó en base a una rata (no sobre un peso medio de todas las ratas del lote). En cuanto a las suspensiones sólidas, a

los animales se les administraron 5 mg/kg de ácido zoledrónico o 5 mg/kg de ácido zoledrónico en complejos de ácido zoledrónico contenidos en una suspensión de PEG 400.

Vías de administración a perros: El ácido zoledrónico y sus formulaciones en complejos se administraron vía IV y oral. Las dosis administradas a todos los perros en estos estudios se midieron como ácido zoledrónico en cada complejo, no como la forma compleja contenida en el polvo dentro de la cápsula de gelatina o en solución para IV:

- 5
- i. Administración IV: El volumen de dosis de cada perro se ajustó en base al peso medio del perro.
- ii. Administración oral: las formulaciones de ácido zoledrónico y su equivalente de complejo de ácido zoledrónico se administraron mediante cápsulas de gelatina de tamaño 0 o 00 sobre la base del peso medio de los perros.
- 10
- iii. Administración oral con cápsulas con revestimiento entérico: las formulaciones de ácido zoledrónico y su equivalente de complejo de ácido zoledrónico se administraron mediante cápsulas de gelatina con revestimiento entérico de tamaño 0 en base al peso medio de los perros.
- iv. Administración oral de los complejos moleculares con cofactores adicionales: Se administraron mezclas físicas de complejos de ácido zoledrónico con cofactores adicionales mediante cápsulas de gelatina de tamaño 0, 00, 000 o 13 en base al peso medio de los perros.

15 Grupos: Para el estudio se seleccionaron dos grupos principales de animales.

El Grupo 1 consiste en estudios con ratas. Los estudios con ratas se dividieron en cuatro subgrupos (I-IV), donde los resultados de cada punto de datos en el perfil PK era la concentración de fármaco media en plasma de 3 ratas. El Grupo 2 consiste en estudios con perros. Los estudios con perros se dividieron en cinco grupos con subgrupos (A, B, C, D, E, F, G, H, J, L, M) donde los resultados de cada punto de datos en el perfil PK era la concentración de fármaco media en el suero principalmente de 5 perros. El perfil PK del subgrupo N era el perfil medio de 4 perros.

20

Detalles del Grupo 1 administración a ratas

Grupo I (administración IV). Los miembros del grupo y las dosis IV designadas se indican más abajo)

Grupo nº I	Designación	nº de ratas	Dosis*	Volumen de dosis
G1	Ác.zoledrónico	3	0,5 mg/kg	1 ml

25 Grupo de comparación IV, se llevó a cabo para calcular el TMA (tiempo medio de absorción) y la ka (constante de velocidad de absorción) para los grupos de administración oral.

Grupo II (alimentación oral forzada): Las designaciones de grupo y las dosis orales se indican más abajo:

Grupo nº II	Designación	Nº de ratas	Dosis*	Volumen dosis ml/kg	Compuesto
G2	Ác.zoledrónico en PEG400	3	5 mg/kg	1 ml	Ácido zoledrónico
G3	Suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Complejo zoledrónico y glicina
G4	Suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Complejo zoledrónico, nicotinamida y agua
G5	Suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Complejo ácido zoledrónico, sal zoledrónica de sodio y agua
G6	Suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Complejo zoledrónico, L-lisina y agua
G7	Suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua

Grupo III (administración ID): Las designaciones de grupo y las dosis orales se indican más abajo:

Grupo nº III	Designación	Nº de ratas	Dosis*	Volumen de dosis ml/kg	Compuesto
G8	Ác. zoledrónico en PEG400	3	5 mg/kg	1 ml	Ácido zoledrónico
G9	Suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Complejo zoledrónico y glicina

Grupo nº III	Designación	Nº de ratas	Dosis*	Volumen de dosis ml/kg	Compuesto
G10	Suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Complejo zoledrónico, nicotinamida y agua
G11	Suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Complejo ácido zoledrónico, sal zoledrónica de sodio y agua
G12	Suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Complejo zoledrónico, L-lisina y agua
G13	Suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua

Grupo IV (alimentación oral forzada): Las designaciones de grupo y las dosis orales se indican más abajo:

Grupo nº IV	Compuesto	Nº de ratas	Dosis	Volumen dosis/kg	Coformador en exceso	Cantidad de coformador en exceso mg/kg
G14	Complejo zoledrónico y glicina, suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Glicina	45
G15	Complejo zoledrónico y glicina, suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Glicina	25
G16	Complejo zoledrónico y glicina, suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Glicina	5
G17	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua, suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Monohidrato de DL-lisina	39,32
G18	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua, suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Monohidrato de DL-lisina	28,08
G19	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua, suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	Monohidrato de DL-lisina	5,62
G20	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua, suspensión sólida en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 ml	n/a	n/a

5 Recogida, manipulación y análisis de muestras de sangre de rata: Se tomaron muestras de sangre (aproximadamente 300 µl por muestra) de cada uno de 3 animales en el Grupo I (administración IV) en ocho (8) momentos: 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas y 24 horas después de la administración inicial de ácido zoledrónico o sus complejos, en tubos de plasma EDTA. El plasma se recogió después de centrifugación a 13.000 rpm durante 5 minutos a 4°C e inmediatamente después se congeló y se guardó a -60 a -80°C hasta su análisis.

10 Las muestras se descongelaron el día del análisis y la cantidad de ácido zoledrónico en las muestras se cuantificó por análisis mediante el método LC/MS/MS.

Detalles de la administración a perros del Grupo 2: Antes de la administración, todos los perros recibieron una dosis de 20 ml de ácido cítrico (24 mg/ml en agua) para reducir el pH del estómago. Después de una administración de cápsulas o IV, todos los perros recibieron 6,25 ml adicionales de una disolución de ácido cítrico (24 mg/ml en agua) como lavado.

15 Grupo A (administración IV). Los miembros del grupo y las dosis IV designadas se indican más abajo)

Grupo A	Designación	nº de perros en ayunas	Dosis*	Volumen de dosis
Etapa 1	Ác.zoledrónico	5	0,05 mg/kg	1 ml/kg

Grupo de comparación IV, se llevó a cabo para calcular el TMA (tiempo medio de absorción) y la ka (constante de velocidad de absorción) para los grupos de administración oral.

Grupo B (administración oral): Las designaciones de grupo y las dosis orales se indican más abajo:

Grupo B	Compuesto	Vía adm.	Dosis de compuesto en cápsulas de gelatina	Nº de perros en ayunas (9-12 kg)	Conc. de solución admin. mg/ml
Etapa 2	Ácido zoledrónico	oral	5 mg/kg equivalente	5	n/a
Etapa 3	Complejo zoledrónico y glicina	oral	5 mg/kg equivalente	5	n/a
Etapa 4	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	oral	5 mg/kg equivalente	5	n/a
Etapa 5	Complejo zoledrónico, L-lisina y agua	oral	5 mg/kg equivalente	5	n/a
Etapa 6	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	oral	5 mg/kg equivalente	5	n/a

5

Grupo C (administración oral): Las designaciones de grupo y las dosis orales se indican más abajo:

Grupo C	Compuesto	Nº de perros ayunas (9-12 kg)	Vía admin.	Dosis comp. en cápsulas de gelatina	Coformador en exceso	Cantidad coformador en exceso
Etapa 7	Monohidrato de ácido zoledrónico	5	oral	56,0 mg; cápsulas con revestimiento entérico	n/a	n/a
Etapa 8	Complejo zoledrónico y glicina	5	oral	67,0 mg; cápsulas con revestimiento entérico	n/a	n/a
Etapa 9	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	5	oral	87,7 mg	DL-lisina	294,8 mg
Etapa 10	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	5	oral	87,7 mg; cápsulas con revestimiento entérico	Monohidrato de DL-lisina	294,8 mg
Etapa 11	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	5	oral	84,2 mg	DL-lisina	294,8 mg
Etapa 12	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	5	oral	87,7 mg; cápsulas con revestimiento entérico	n/a	n/a

Grupo D (15 min infusión IV): Los miembros del grupo y las dosis IV designadas se indican más abajo)

Grupo D	Designación	Nº de perros en ayunas (9-12 kg)	Dosis*	Concentración solución de dosificación
Etapa 13	Ác. zoledrónico	5	0,183 mg/kg IV	0,1 mg/ml

10

Grupo E (administración oral): Los miembros del grupo y las dosis IV designadas se indican más abajo)

Grupo E	Compuesto	Nº de perros ayunas (9-12 kg)	Vía admin.	Dosis de compuesto en cápsulas de gelatina	Coformador en exceso	Cantidad coformador en exceso
Etapa 14	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	5	oral	35,4 mg	Monohidrato de DL-lisina	123,8 mg
Etapa 15	Complejo zoledrónico y glicina	5	oral	67,0 mg	Monohidrato de DL-lisina	294,8 mg
Etapa 16	Complejo zoledrónico, L-lisina y agua	5	oral	87,7 mg	Monohidrato de DL-lisina	294,8 mg
Etapa 17	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	5	oral	35,4 mg	Monohidrato de DL-lisina	294,8 mg

Grupo F (15 min infusión IV): Los miembros del grupo y las dosis IV designadas se indican más abajo)

Grupo F	Designación	Nº de perros en ayunas (9-12 kg)	Dosis*	Concentración de solución de dosificación
Etapa 18	Ác. zoledrónico	5	0,12 mg/kg infusión IV	0,1 mg/ml

Grupo G (administración oral): Las designaciones de grupo y las dosis orales se indican más abajo:

Grupo G	Compuesto	Nº de perros en ayunas (10-13 kg)	Vía de admin.	Dosis comp. en cápsulas de gelatina	Coformador en exceso	Cantidad coformador en exceso
Etapa 19	Ác. zoledrónico	5	PO	61,3 mg	Monohidrato de DL-lisina	322,9 mg
Etapa 20	Complejo zoledrónico, L-lisina y agua	5	PO	76,8 mg	L-lisina HCl	359,2 mg

5

Grupo H (administración oral): Las designaciones de grupo y las dosis orales se indican más abajo:

Grupo H	Compuesto	Nº de perros ayunas (9-12 kg)	Vía admin.	Dosis compuesto en cápsulas de gelatina	Coformador en exceso	Cantidad coformador en exceso
Etapa 21	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	5	PO	84,2 mg	L-lisina HCl	328,0 mg
Etapa 22	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	5	PO	69,0 mg	Monohidrato de DL-lisina	241,8 mg
Etapa 23	Complejo zoledrónico, L-lisina y agua	5	PO	70,1 mg	Monohidrato de DL-lisina	294,9 mg

10

Grupo J (administración oral): Las designaciones de grupo y las dosis orales se indican más abajo:

ES 2 638 072 T3

Grupo J	Compuesto	Nº de perros ayunas (10,5-13,5kg)	Vía admin.	Dosis de compuesto en cápsulas de gelatina	Coformador en exceso	Cantidad coformador en exceso
Etapa 24	Ác.zoledrónico	5	PO	64,0 mg	L-lisina HCl	374,8 mg
Etapa 25	Complejo zoledrónico, L-lisina y agua	5	PO	80,1 mg	N/A	N/A
Etapa 26	Complejo zoledrónico y glicina	5	PO	76,5 mg	L-lisina HCl	374,8 mg

Grupo K (administración oral): Las designaciones de grupo y las dosis orales se indican más abajo:

Grupo K	Compuesto	Nº de perros ayunas (8-11 kg)	Vía de admin.	Dosis de compuesto en cápsulas de gelatina	Coformador en exceso	Cantidad de coformador en exceso
Etapa 27	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	5	PO	32,0 mg	Monohidrato de DL-lisina	266,8 mg
Etapa 28	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	5	PO	76,2 mg	Monohidrato de DL-lisina	266,8 mg

Grupo L (administración oral): Las designaciones de grupo y las dosis orales se indican más abajo:

Grupo L	Compuesto	Nº de perros ayunas (8,3-11,3 kg)	Vía admin.	Dosis de compuesto en cápsulas de gelatina	Coformador en exceso	Cantidad coformador en exceso
Etapa 29	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	5	PO	64,4 mg	Monohidrato de DL-lisina	275,2 mg
Etapa 30	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua micronizado	5	PO	64,4 mg	Monohidrato de DL-lisina micronizado	275,2 mg

5

Grupo M (administración oral): Las designaciones de grupo y las dosis orales se indican más abajo:

Grupo M	Compuesto	Nº de perros ayunas (8,4-11,4 kg)	Vía admin.	Dosis de compuesto en cápsulas de gelatina	Coformador en exceso	Cantidad coformador en exceso
Etapa 31	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	4	PO	50,8 mg	Monohidrato de DL-lisina	278,0 mg
Etapa 32	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua micronizado	5	PO	50,8 mg	Monohidrato de DL-lisina micronizado	278,0 mg
Etapa 33	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	4 (7,5-10,5 kg)	PO	59,2 mg en las cápsulas de gelatina	Monohidrato de DL-lisina	112,3 mg
Etapa 34	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	4 (8,1-11,1 kg)	PO	63,1 mg en las cápsulas de gelatina	Monohidrato de DL-lisina	280,8 mg
Etapa 35	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	4 (10,1-13,1 kg)	PO	76,3 mg en las cápsulas de gelatina	Monohidrato de DL-lisina	561,6 mg

Grupo M	Compuesto	Nº de perros ayunas (8,4-11,4 kg)	Vía admin.	Dosis de compuesto en cápsulas de gelatina	Coformador en exceso	Cantidad coformador en exceso
Etapa 36	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	4 (7,5-10,5 kg)	PO	59,2 mg en las cápsulas de gelatina	Monohidrato de DL-lisina	1123,3 mg
Etapa 37	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	4 (8,1-11,1 kg)	PO	63,1 mg en las cápsulas de gelatina	Monohidrato de DL-lisina	1965,7 mg
Etapa 38	Ácido zoledrónico	4 (10,1-13,1 kg)	PO	0,12 mg/kg, 15 min infusión IV	N/A	N/A

Después de la administración inicial de ácido zoledrónico o sus complejos, se extrajo sangre de cada uno de 5 animales en el Grupo A (administración IV) en 15 momentos: antes de la administración (0), 2, 5, 10, 15, 30, 45 minutos, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 horas, y en 13 momentos en el caso del Grupo B (administración oral): antes de la administración (0), 5, 10, 15, 30, 45 minutos, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8 y 24 horas. Las muestras se dispusieron sin utilizar ningún anticoagulante y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Después, las muestras se centrifugaron a una temperatura de 4°C, a una velocidad de 13.000 rpm, durante 5 minutos. El suero se recogió y se dividió en dos partes alícuotas, que se guardaron congeladas (-80°C) hasta su análisis. Las muestras se descongelaron el día del análisis y se procesaron utilizando procedimientos analíticos para ácido zoledrónico incluyendo un método de análisis LC/MS/MS.

10 Resultados de estudios PK en animales

Estudio con ratas: Los resultados del primer estudio con ratas están resumidos en la Tabla 1; las concentraciones (ng/ml) de ácido zoledrónico en las muestras de plasma son los valores medios de los resultados analíticos de 3 ratas. Además, en la Figura 27 se muestran los perfiles PK de los grupos de administración IV, oral e ID. En las Figuras 28 y 29 se muestran los perfiles de grupos de administración oral e ID. Los resultados sugieren que algunos complejos de ácido zoledrónico tienen una biodisponibilidad oral mejorada en comparación con la del ácido zoledrónico precursor. Los complejos con biodisponibilidad mejorada se analizaron adicionalmente en un segundo estudio PK con ratas en el que se añadieron coformadores en exceso a los complejos de ácido zoledrónico y después se administraron a ratas mediante alimentación oral forzada. Los resultados de este segundo estudio están resumidos en la Tabla 2 y sus perfiles PK se muestran en las Figuras 30, 31 y 32. Estas figuras muestran biodisponibilidades mejoradas de varios complejos de ácido zoledrónico con coformadores en exceso. El efecto de los coformadores en exceso con complejos de ácido zoledrónico en la mejora de la biodisponibilidad no se comprende completamente.

Estudio con perros: Los resultados del primer estudio con perros (Etapas 1-6) están resumidos en la Tabla 3. Las concentraciones (ng/ml) de ácido zoledrónico son los valores medios de los resultados analíticos de 5 perros. Los perfiles PK de los grupos de administración IV y oral se muestran en las Figuras 33 y 34, que representan las primeras cuatro horas del perfil PK de 48 horas. Estos resultados y la Figura 34 sugieren que la mayor parte de los complejos de ácido zoledrónico, si no todos ellos, han alcanzado una biodisponibilidad oral mejorada en comparación con la del ácido zoledrónico precursor administrado vía oral.

En la Tabla 4 están resumidos los resultados de otro estudio con perros (Etapas 7-13); las concentraciones (ng/ml) de ácido zoledrónico mostradas son los valores medios de los resultados analíticos de 5 perros. En las Figuras 35 y 36 se muestran los perfiles PK de los grupos de administración IV y oral. La Figura 36 representa las 6 primeras horas del perfil PK de 24 horas. Estos resultados y la Figura 35 sugieren que la mayor parte de los complejos de ácido zoledrónico, si no todos ellos, han alcanzado una biodisponibilidad oral mejorada en comparación con la del ácido zoledrónico precursor administrado vía oral. Específicamente se produjo una mejora significativa de la biodisponibilidad del ácido zoledrónico en el caso de los nuevos complejos de ácido zoledrónico con coformador de aminoácidos en exceso (Etapa 11, Figura 37) en comparación con la del fármaco precursor. Los resultados también han demostrado que se producía una mejora de la biodisponibilidad de las cápsulas con revestimiento entérico en comparación con las cápsulas sin revestimiento entérico (Figura 37, Etapas 7 y 2, Etapas 8 y 3, Etapas 12 y 4), pero sorprendentemente la biodisponibilidad se alteraba de forma significativa cuando se añadía un coformador de aminoácidos en exceso para formar una mezcla física dentro de las cápsulas con revestimiento entérico (Figura 37, Etapas 9 y 10). La razón de ello no se comprende completamente.

Los resultados han demostrado que se produce un ligero aumento de la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico de las cápsulas con revestimiento entérico rellenas únicamente con complejos de aminoácidos de ácido zoledrónico (es decir, sin coformador en exceso). Por tanto, se supone que el coformador en exceso con los nuevos complejos de ácido zoledrónico también conduciría a una biodisponibilidad aumentada cuando se suministra en cápsulas con revestimiento entérico. Sorprendentemente, cuando se añadió coformador en exceso al ácido zoledrónico, la biodisponibilidad de las cápsulas con revestimiento entérico era menor que la de las cápsulas sin revestimiento entérico. Esto sugiere que una mezcla de polvo física del complejo molecular y coformador en exceso puede disminuir

la biodisponibilidad cuando se suministra al duodeno. Todavía no se comprende el mecanismo subyacente a este sorprendente descubrimiento.

5 Los resultados analíticos de otro estudio más con perros (Etapas 14-18) se muestran en la Tabla 5, que contiene los datos medios de cinco perros. En las Figuras 38 y 39 se muestran los perfiles PK de los grupos de administración IV y oral. La Figura 39 representa las primeras 4 horas del perfil PK de 24 horas.

Los resultados analíticos de otro estudio con perros (Etapas 19-26) se muestran en la Tabla 6, que contiene los datos medios de cinco perros. En las Figuras 40 y 41 se muestran los perfiles PK de los grupos de administración IV y oral. La Figura 40 representa las primeras 4 horas del perfil PK de 24 horas.

10 Los resultados analíticos de otro estudio con perros (Etapas 27-32) se muestran en la Tabla 7, que contiene los datos medios de cinco perros con la excepción de la Etapa 31, que es la media de 4 perros. En este estudio, en algunas etapas se utilizaron materiales micronizados (complejo de zoledrónico:DL-lisina:agua y DL-lisina pura) con un diámetro medio de 5 micras en volumen. En nuestro estudio se emplearon materiales micronizados para examinar la posibilidad de aumentar la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco mediante el aumento del área superficial y mejorar posteriormente su velocidad de disolución, lo que debería conducir a una mayor concentración del fármaco disponible para absorción a través del tracto GI. Los resultados están resumidos en las Etapas 30 y 32 en la Tabla 7. Los resultados de los materiales micronizados en las dos etapas han demostrado un ligero aumento de la biodisponibilidad del fármaco. En las Figuras 42 y 43 se muestran los perfiles PK de los grupos de administración oral. La Figura 42 representa las primeras 4 horas del perfil PK de 24 horas.

20 Los resultados analíticos de otro estudio más con perros (Etapas 33-38) se muestran en las Tablas 8 y 9, que contienen los datos medios de 4 perros. En este estudio se utilizaron cápsulas de materiales en forma de partículas (complejo de zoledrónico:DL-lisina:agua y DL-lisina pura en exceso). Antes de la administración, todos los perros recibieron una dosis de 20 ml de ácido cítrico (24 mg/ml en agua) para reducir el pH del estómago. Después de una administración de cápsulas o IV, todos los perros recibieron 6,25 ml adicionales de una disolución de ácido cítrico (24 mg/ml en agua) como un lavado.

25 Durante el estudio se recogieron muestras tanto de suero como de orina de los animales. Las muestras de orina se recogieron (N = 4) en cinco intervalos, 0-4 horas, 4-8 horas, 8-12 horas, 12-24 horas y 24-96 horas. Después de la administración se realizaron bioanálisis de muestras de excreción urinaria. Las muestras se ensayaron en cuanto al ácido zoledrónico utilizando un método LC/MS/MS validado.

30 Los resultados de las Etapas 33-38 están resumidos en la Tabla 8 (suero) y la Tabla 9 (orina). Los resultados muestran un aumento significativo de la biodisponibilidad del ácido bisfosfónico, en particular con altos niveles de lisina. En las Figuras 44 y 45 se muestran los perfiles PK de los grupos de administración oral. La Figura 44 representa las primeras 4 horas del perfil PK de 24 horas.

Tabla 1. Concentraciones plasmáticas de ácido zoledrónico en ratas procedente de ácido zoledrónico puro y complejos de ácido zoledrónico suministrados por diferentes vías

Grupo nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración plasmática media de 3 ratas (ng/ml)
G1	Ácido zoledrónico	IV	Agua	0,083333	3254,05
				0,25	1950,62
				0,5	1128,75
				1	404,28
				2	112,68
				4	30,46
				8	10,66
G2	Ácido zoledrónico	PO	PEG 400	24	2,98
				0,25	330,06
				0,5	267,45
				1	138,91
				2	47,72
				4	11,78
G3	Complejo zoledrónico y glicina	PO	PEG 400	8	2,00
				24	0,00
				0,25	648,01
				0,5	435,38
				1	200,88
				4	12,78
				8	1,46
				24	0,00

ES 2 638 072 T3

Grupo nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración plasmática media de 3 ratas (ng/ml)
G4	Complejo zoledrónico, nicotinamida y agua	PO	PEG 400	0,25	434,61
				0,5	304,94
				1	122,35
				4	7,68
				8	1,82
G5	Complejo ácido zoledrónico, sal zoledrónica de sodio y agua	PO	PEG 400	24	0,00
				0,25	278,47
				0,5	280,20
				1	171,59
				4	13,42
G6	Complejo zoledrónico, L-lisina y agua	PO	PEG 400	8	1,78
				24	0,00
				0,25	258,43
				0,5	249,82
				1	184,95
G7	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	PO	PEG 400	4	28,70
				8	3,27
				24	0,00
				0,25	494,31
				0,5	379,27
G8	Ácido zoledrónico	ID	PEG 400	1	213,48
				4	14,57
				8	3,42
				24	0,00
				0,25	145,67
G9	Complejo de zoledrónico y glicina	ID	PEG 400	0,5	109,92
				1	47,36
				2	12,94
				4	3,85
				8	0,97
G10	Complejo de zoledrónico, nicotinamida y agua	ID	PEG 400	24	0,00
				0,25	86,51
				1	33,93
				4	1,75
				8	1,55
G11	Complejo de ácido zoledrónico, sal zoledrónica de sodio y agua	ID	PEG 400	24	0,00
				0,25	69,71
				1	21,03
				4	0,86
				8	0,00
G12	Complejo de zoledrónico, L-lisina y agua	ID	PEG 400	24	0,00
				0,25	91,21
				1	26,53
				4	0,74
				8	0,00
G13	Complejo de zoledrónico, DL-lisina y agua	ID	PEG 400	24	0,00
				0,25	98,25
				1	34,61
				4	2,65
				8	1,02

Tabla 2. Concentraciones plasmáticas de ácido zoledrónico en ratas procedente de complejos de ácido zoledrónico con cofomadores en exceso, suministrados por alimentación oral forzada

Grupo nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración plasmática media de 3 ratas (ng/ml)
G14	Complejo zoledrónico y glicina y 45 mg/kg de glicina	PO	PEG 400	0,0333333	14,61
				0,0833333	206,26
				0,1666667	340,19
				0,25	375,99
				0,5	321,36
				1	197,01
				4	17,35
				24	0,00
G15	Complejo zoledrónico y glicina y 25 mg/kg de glicina	PO	PEG 400	0,0333333	24,48
				0,0833333	281,08
				0,1666667	502,20
				0,25	516,58
				0,5	430,10
				1	203,48
				2	73,27
				4	14,70
24	0,00				
G16	Complejo zoledrónico y glicina y 5 mg/kg de glicina	PO	PEG 400	0,0333333	60,03
				0,0833333	365,23
				0,1666667	563,83
				0,25	625,05
				0,5	464,34
				1	209,65
				2	74,28
				4	12,17
24	0,00				
G17	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua y 39,32 mg/kg de monohidrato de DL-lisina	PO	PEG 400	0,0333333	168,19
				0,0833333	263,28
				0,1666667	440,26
				0,25	456,18
				0,5	385,57
				1	209,26
				2	85,65
				4	14,58

Grupo nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración plasmática media de 3 ratas (ng/ml)
				24	0,71
G18	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua y 28,08 mg/kg de monohidrato de DL-lisina	PO	PEG 400	0,0333333	219,95
				0,0833333	427,02
				0,1666667	729,65
				0,25	777,54
				0,5	632,07
				1	300,86
				2	100,59
				4	21,14
				24	0,00
G19	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua y 5,62 mg/kg de monohidrato de DL-lisina	PO	PEG 400	0,0333333	53,78
				0,0833333	394,73
				0,1666667	649,52
				0,25	669,20
				0,5	530,00
				1	265,20
				2	73,31
				4	15,41
				24	0,00
G20	Complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	PO	PEG 400	0,0333333	103,13
				0,0833333	352,18
				0,1666667	475,33
				0,25	505,48
				0,5	431,41
				1	224,56
				2	69,95
				4	14,96
				24	0,00

Tabla 3. Concentraciones de ácido zoledrónico en suero en perros procedente de ácido zoledrónico puro y complejos de ácido zoledrónico suministrados por diferentes vías

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
1	0,05 mg/kg de ácido zoledrónico	IV	Solución salina	0	0,00
				0,0333	413,44

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
				0,0833	311,68
				0,1667	228,97
				0,25	178,63
				0,5	111,11
				0,75	75,91
				1	56,07
				1,5	30,35
				2	17,61
				4	4,29
				8	1,13
				24	0,00
2	Cápsula de 56,0 mg de monohidrato de ácido zoledrónico	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,00
				0,25	0,31
				0,5	110,73
				0,75	97,98
				1	103,60
				1,5	80,57
				2	75,16
				4	17,86
				8	2,71
24	0,56				
3	Cápsula de 67,0 mg de complejo de zoledrónico y glicina	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	2,45
				0,1667	12,75
				0,25	37,07
				0,5	149,20
				0,75	206,14
				1	254,20
				1,5	176,11
				2	109,25
				4	20,43
				8	3,96

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
				24	0,97
4	Cápsula de 87,7 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	3,11
				0,1667	6,49
				0,25	22,55
				0,5	68,28
				0,75	162,72
				1	206,14
				1,5	149,92
				2	105,81
				4	25,51
				8	4,22
				24	0,56
5	Cápsula de 87,7 mg de complejo zoledrónico, L-lisina y agua	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	3,13
				0,25	10,06
				0,5	188,52
				0,75	345,28
				1	318,97
				1,5	180,77
				2	109,23
				4	23,11
				8	9,73
				24	1,93
6	Cápsula de 84,2 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,20
				0,25	1,92
				0,5	106,47
				0,75	120,13
				1	108,13
				1,5	90,45
				2	54,48
				4	18,14

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
				8	4,35
				24	1,06

Tabla 4. Concentraciones de ácido zoledrónico en suero en perros procedente de ácido zoledrónico puro y complejos de ácido zoledrónico suministrados por diferentes vías, utilizando cápsulas de gelatina con o sin revestimiento entérico

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
7	Cápsula de 56,0 mg de monohidrato de ácido zoledrónico con revestimiento entérico	PO	n/a	0	0,00
				0,1667	0,00
				0,25	0,00
				0,5	0,00
				0,75	0,00
				1	9,84
				1,5	86,13
				2	109,37
				4	107,64
				6	14,15
				8	4,57
8	Cápsula de 67,0 mg de zoledrónico y glicina con revestimiento entérico	PO	n/a	0	0,00
				0,1667	0,00
				0,25	0,00
				0,5	0,00
				0,75	0,00
				1	4,42
				1,5	208,97
				2	274,53
				4	101,20
				6	16,71
				8	7,14
9	Cápsula de 87,7 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 294,8 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	13,31
				0,1667	39,76
				0,25	120,41

ES 2 638 072 T3

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
				0,5	364,68
				0,75	487,59
				1	499,60
				1,5	362,16
				2	254,72
				4	52,22
				6	16,61
				8	8,93
				24	2,92
10	Cápsula de 87,7 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 294,8 mg de monohidrato de DL-lisina con revestimiento entérico	PO	n/a	0	0,00
				0,1667	0,00
				0,25	0,00
				0,5	0,00
				0,75	3,71
				1	51,32
				1,5	403,15
				2	309,08
				4	44,83
				6	13,15
				8	7,09
				24	2,66
11	Cápsula de 84,2 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 294,8 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,22
				0,1667	167,03
				0,25	533,96
				0,5	878,63
				0,75	838,82
				1	633,50
				1,5	326,63
				2	185,44
				4	46,86
				6	20,26
				8	11,49
				24	5,95
				12	Cápsula de 87,7 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con
0,1667	0,60				

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
	revestimiento entérico			0,25	0,59
				0,5	0,61
				0,75	0,40
				1	132,15
				1,5	566,18
				2	402,12
				4	65,35
				6	21,02
				8	12,18
				24	4,33
13	0,183 mg/kg de ácido zoledrónico	IV	Solución salina	0	0,64
				0,0833	476,79
				0,1667	755,68
				0,25	1057,75
				0,3333	745,67
				0,4167	629,22
				0,5	522,78
				0,75	342,58
				1	245,36
				1,25	182,59
				1,5	139,77
				2	80,87
				4	23,40
				8	8,78
24	3,84				

Tabla 5. Concentraciones de ácido zoledrónico en suero en perros procedente de ácido zoledrónico puro y complejos de ácido zoledrónico suministrados por diferentes vías

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
14	Cápsula de gelatina de 35,4 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 123,8 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,72
				0,25	11,40
				0,5	78,95

ES 2 638 072 T3

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
				0,75	126,46
				1	137,38
				1,5	64,73
				2	33,38
				4	6,14
				8	0,89
				24	0,00
15	Cápsula de gelatina de 67,0 mg de complejo zoledrónico y glicina con 294,8 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	2,58
				0,1667	26,13
				0,25	55,58
				0,5	225,41
				0,75	234,95
				1	221,91
				1,5	204,90
				2	117,22
				4	17,79
				8	3,34
				24	0,77
16	Cápsula de gelatina de 87,7 mg de complejo zoledrónico, L-lisina y agua con 294,8 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	3,26
				0,1667	17,21
				0,25	213,77
				0,5	504,17
				0,75	436,00
				1	325,21
				1,5	171,42
				2	100,81
				4	23,38
				8	4,65
				24	1,48
17	Cápsula de gelatina de 35,4 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 294,8 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	13,47
				0,25	50,04

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
				0,5	146,68
				0,75	137,24
				1	116,38
				1,5	66,70
				2	44,94
				4	8,87
				8	1,58
				24	0,21
18	0,12 mg/kg de ácido zoledrónico	IV	Solución salina	0	0,00
				0,0833	309,13
				0,1667	524,58
				0,25	717,15
				0,3333	501,70
				0,4167	392,35
				0,5	322,84
				0,75	201,78
				1	132,86
				1,25	93,22
				1,5	69,06
				2	38,38
				4	9,14
				8	3,24
24	1,21				

Tabla 6. Concentraciones de ácido zoledrónico en suero en perros procedente de ácido zoledrónico puro y complejos de ácido zoledrónico suministrados por vía oral

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
19	Cápsula de gelatina de 61,3 mg de ácido zoledrónico con 322,9 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	34,10
				0,1667	42,74
				0,25	219,76
				0,5	659,25
				0,75	478,77
				1	383,80

ES 2 638 072 T3

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
				1,5	209,87
				2	135,97
				4	34,22
				8	8,53
				24	2,07
20	Cápsula de gelatina de 76,8 mg de complejo zoledrónico, L-lisina y agua con 359,2 mg de L-lisina HCl	PO	n/a	0	0,20
				0,0833	0,21
				0,1667	4,10
				0,25	12,03
				0,5	156,89
				0,75	263,80
				1	265,48
				1,5	178,89
				2	118,73
				4	36,12
				8	12,32
				24	2,56
21	Cápsula de gelatina de 84,2 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 328,0 mg de L-lisina HCl	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,20
				0,1667	5,77
				0,25	32,62
				0,5	273,09
				0,75	373,00
				1	314,46
				1,5	214,18
				2	128,08
				4	30,87
				8	6,80
				24	2,12
22	Cápsula de gelatina de 69,0 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 241,8 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	7,35
				0,1667	48,84
				0,25	204,61
				0,5	398,98

ES 2 638 072 T3

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
				0,75	465,56
				1	406,10
				1,5	265,75
				2	161,63
				4	36,68
				8	9,66
				24	3,45
23	Cápsula de gelatina de 70,1 mg de complejo zoledrónico, L-lisina y agua con 294,9 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,52
				0,0833	1,99
				0,1667	31,45
				0,25	135,92
				0,5	449,28
				0,75	474,97
				1	442,86
				1,5	290,01
				2	162,59
				4	42,25
				8	10,77
				24	3,28
24	Cápsula de gelatina de 64,0 mg de ácido zoledrónico con 374,8 mg de L-lisina HCl	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	1,20
				0,25	14,11
				0,5	171,59
				0,75	340,09
				1	283,01
				1,5	162,59
				2	99,96
				4	26,27
				8	4,56
				24	0,89
25	Cápsula de gelatina de 80,1 mg de complejo zoledrónico, L-lisina y agua	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,32
				0,25	2,16

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
				0,5	47,70
				0,75	181,00
				1	224,61
				1,5	142,02
				2	95,10
				4	23,06
				8	3,97
				24	1,20
26	Cápsula de gelatina de 76,5 mg de complejo zoledrónico y glicina con 374,8 mg de L-lisina HCl	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,85
				0,25	3,18
				0,5	169,29
				0,75	397,95
				1	352,39
				1,5	200,22
				2	109,96
				4	25,15
				8	4,34
				24	1,66

Tabla 7. Concentraciones de ácido zoledrónico en suero en perros procedente de ácido zoledrónico puro y complejos de ácido zoledrónico suministrados por vía oral

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
27	Cápsula de gelatina de 32,0 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 266,8 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,52
				0,25	4,25
				0,5	43,64
				0,75	91,85
				1	148,71
				1,5	71,25
				2	46,68
				4	8,83

ES 2 638 072 T3

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
				8	1,02
				24	0,00
28	Cápsula de gelatina de 76,2 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 266,8 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,37
				0,1667	3,48
				0,25	12,59
				0,5	162,37
				0,75	244,28
				1	295,79
				1,5	202,36
				2	110,16
				4	21,43
				8	3,16
				24	0,81
29	Cápsula de gelatina de 64,4 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 275,2 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	2,10
				0,25	23,08
				0,5	197,71
				0,75	361,80
				1	264,70
				1,5	173,72
				2	93,35
				4	15,54
				8	2,97
				24	0,71
30	Cápsula de gelatina de 64,4 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua micronizado, con 275,2 mg de monohidrato de DL-lisina micronizado	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	2,95
				0,1667	13,08
				0,25	61,19
				0,5	383,13
				0,75	377,27
				1	305,30
				1,5	172,67
2	86,54				

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 5 perros (ng/ml)
				4	13,56
				8	3,52
				24	0,87
31	Cápsula de gelatina de 50,8 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 278,0 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,00
				0,25	1,50
				0,5	116,12
				0,75	105,85
				1	214,29
				1,5	193,10
				2	103,50
				4	18,42
				8	2,57
24	0,31				
32	Cápsula de gelatina de 50,8 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua micronizado, con 278,0 mg de monohidrato de DL-lisina micronizado	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	2,42
				0,1667	33,98
				0,25	121,95
				0,5	212,75
				0,75	242,80
				1	221,71
				1,5	212,75
				2	126,93
				4	23,77
				8	3,64
24	0,80				

5

Tabla 8. Concentraciones de ácido zoledrónico en suero en perros procedente de ácido zoledrónico puro y complejos de ácido zoledrónico suministrados por diferentes vías

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 4 perros (ng/ml)
33	Cápsula de gelatina de 59,2 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 112,3	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,00

ES 2 638 072 T3

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 4 perros (ng/ml)
	mg de monohidrato de DL-lisina			0,1667	0,00
				0,25	0,00
				0,5	66,80
				0,75	139,37
				1	161,23
				1,5	124,08
				2	72,53
				4	16,99
				8	2,30
				24	0,00
34	Cápsula de gelatina de 63,1 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 280,8 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,00
				0,25	0,00
				0,5	206,30
				0,75	577,25
				1	449,00
				1,5	226,50
				2	125,33
				4	23,45
8	6,00				
24	1,37				
35	Cápsula de gelatina de 76,3 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 561,6 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	24,88
				0,25	38,21
				0,5	338,33
				0,75	429,38
				1	456,23
				1,5	304,78
				2	186,70
				4	41,48
8	11,11				
24	2,35				
36	Cápsula de gelatina de 59,2	PO	n/a	0	0,00

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 4 perros (ng/ml)
	mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 1.123,3 mg de monohidrato de DL-lisina			0,0833	0,00
				0,1667	0,31
				0,25	29,50
				0,5	192,57
				0,75	517,75
				1	688,50
				1,5	451,50
				2	259,75
				4	37,05
				8	6,95
				24	2,62
37	Cápsula de gelatina de 63,1 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 1.965,7 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,00
				0,25	5,55
				0,5	200,00
				0,75	504,73
				1	683,50
				1,5	606,00
				2	488,03
				4	81,28
				8	12,34
24	4,07				
38	0,12 mg/kg de ácido zoledrónico	IV	Solución salina	0	0,00
				0,0833	287,75
				0,1667	541,50
				0,25	710,75
				0,3333	528,75
				0,4167	405,50
				0,5	358,25
				0,75	239,50
				1	174,00
				1,25	121,38
				1,5	90,58
2	55,68				

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Concentración en suero media de 4 perros (ng/ml)
				4	15,13
				8	5,74
				24	2,49

Tabla 9. Cantidad de ácido zoledrónico en orina de perro, procedente de complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua y coformador en exceso suministrados por diferentes vías en diferentes dosis. Durante el estudio se tomaron muestras de orina de los animales (N = 4) en cinco intervalos, 0-4 horas, 4-8 horas, 8-12 horas, 12-24 horas y 24-96 horas. Después de la administración se realizaron bioanálisis de muestras de excreción urinaria. Las muestras se ensayaron en cuanto al ácido zoledrónico utilizando un método LC/MS/MS validado.

5

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Cantidad media de ác. zoledrónico en excreción urinaria de 4 perros (ng)
33	Cápsula de gelatina de 59,2 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 112,3 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0 - 4	43.251
				4 - 8	548
				8 - 12	102.750
				12 - 24	147.710
				24 - 96	20.571
34	Cápsula de gelatina de 63,1 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 280,8 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0 - 4	121.045
				4 - 8	1.393
				8 - 12	228.375
				12 - 24	204.485
				24 - 96	98.205
35	Cápsula de gelatina de 76,3 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 561,6 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0 - 4	440.062
				4 - 8	16.970
				8 - 12	285.490
				12 - 24	287.863
				24 - 96	97.306
36	Cápsula de gelatina de 59,2 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 1.123,3 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0 - 4	311.764
				4 - 8	24
				8 - 12	385.625
				12 - 24	456.538
				24 - 96	105.767
37	Cápsula de gelatina de 63,1 mg de complejo zoledrónico, DL-lisina y agua con 1.965,7 mg de monohidrato de DL-lisina	PO	n/a	0 - 4	234.333
				4 - 8	178.950
				8 - 12	888.750
				12 - 24	117.100
				24 - 96	186.090
38	0,12 mg/kg de ácido	IV	Solución	0 - 4	242.050

Etapa nº	Complejo	Vía admin.	Vehículo	Tiempo (horas)	Cantidad media de ác. zoledrónico en excreción urinaria de 4 perros (ng)
	zoledrónico		salina	4 - 8	21.165
				8 - 12	10.925
				12 - 24	43.700
				24 - 96	263.151

Tabla 10. Solubilidad acuosa de ácido zoledrónico (AZ) y nuevos complejos de ácido zoledrónico a temperatura ambiente

Compuesto	Conc. mg/ml	mMol/l (complejo)
AZ monohidrato	1,57	5,41
AZ: glicina	11,89	34,25
AZ: dihidrato de L-lisina	8,22	18,09
AZ: dihidrato de DL-lisina	6,85	15,08
AZ: monohidrato de DL-lisina	13,9	31,86

5

10

15

Tabla 11. Composiciones farmacéuticas de dosis unitaria particulares. Tal como se indica en las columnas 1-3 y 4-6 más arriba, las composiciones comprenden un IFA y coformador, estando presente el coformador como un coformador de complejo molecular, un coformador adicional o tanto un coformador de complejo molecular como un coformador adicional, estando indicada la cantidad total de coformador presente en la dosis unitaria. Cada combinación de tres celdas de IFA, coformador y cantidad de coformador representan una composición farmacéutica de dosis unitaria individual.

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
abacavir	lisina	≥ 100 mg	abacavir	lisina	≥ 3 g
acarbose	lisina	≥ 100 mg	acarbose	lisina	≥ 3 g
acetazolamida	lisina	≥ 100 mg	acetazolamida	lisina	≥ 3 g
aciclovir	lisina	≥ 100 mg	aciclovir	lisina	≥ 3 g
albuterol (salbutamol)	lisina	≥ 100 mg	albuterol (salbutamol)	lisina	≥ 3 g
alopurinol	lisina	≥ 100 mg	alopurinol	lisina	≥ 3 g
amilorida	lisina	≥ 100 mg	amilorida	lisina	≥ 3 g
amisulprida	lisina	≥ 100 mg	amisulprida	lisina	≥ 3 g
amlodipino	lisina	≥ 100 mg	amlodipino	lisina	≥ 3 g
amoxicilina	lisina	≥ 100 mg	amoxicilina	lisina	≥ 3 g
anfetamina	lisina	≥ 100 mg	anfetamina	lisina	≥ 3 g
atenolol	lisina	≥ 100 mg	atenolol	lisina	≥ 3 g
atropina	lisina	≥ 100 mg	atropina	lisina	≥ 3 g
azatioprina	lisina	≥ 100 mg	azatioprina	lisina	≥ 3 g
benserazida	lisina	≥ 100 mg	benserazida	lisina	≥ 3 g
benznidazol	lisina	≥ 100 mg	benznidazol	lisina	≥ 3 g
camostat	lisina	≥ 100 mg	camostat	lisina	≥ 3 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
captopril	lisina	≥ 100 mg	captopril	lisina	≥ 3 g
cefdinir	lisina	≥ 100 mg	cefdinir	lisina	≥ 3 g
clorhidrato de cefotiam hexetilo	lisina	≥ 100 mg	clorhidrato de cefotiam hexetilo	lisina	≥ 3 g
cefprozilo	lisina	≥ 100 mg	cefprozilo	lisina	≥ 3 g
cefuroxima axetilo	lisina	≥ 100 mg	cefuroxima axetilo	lisina	≥ 3 g
cloranfenicol	lisina	≥ 100 mg	cloranfenicol	lisina	≥ 3 g
cimetidina	lisina	≥ 100 mg	cimetidina	lisina	≥ 3 g
ciprofloxacino	lisina	≥ 100 mg	ciprofloxacino	lisina	≥ 3 g
codeína	lisina	≥ 100 mg	codeína	lisina	≥ 3 g
colchicina	lisina	≥ 100 mg	colchicina	lisina	≥ 3 g
ciclofosfamida	lisina	≥ 100 mg	ciclofosfamida	lisina	≥ 3 g
dapsona	lisina	≥ 100 mg	dapsona	lisina	≥ 3 g
dexametasona	lisina	≥ 100 mg	dexametasona	lisina	≥ 3 g
didanosina	lisina	≥ 100 mg	didanosina	lisina	≥ 3 g
dietilcarbamazina	lisina	≥ 100 mg	dietilcarbamazina	lisina	≥ 3 g
metionina	lisina	≥ 100 mg	metionina	lisina	≥ 3 g
dolasetrón	lisina	≥ 100 mg	dolasetrón	lisina	≥ 3 g
doxifluridina	lisina	≥ 100 mg	doxifluridina	lisina	≥ 3 g
doxiciclina	lisina	≥ 100 mg	doxiciclina	lisina	≥ 3 g
ergonovina	lisina	≥ 100 mg	ergonovina	lisina	≥ 3 g
etilsuccinato de eritromicina	lisina	≥ 100 mg	etilsuccinato de eritromicina	lisina	≥ 3 g
etambutol	lisina	≥ 100 mg	etambutol	lisina	≥ 3 g
etosuximida	lisina	≥ 100 mg	etosuximida	lisina	≥ 3 g
famotidina	lisina	≥ 100 mg	famotidina	lisina	≥ 3 g
fluconazol	lisina	≥ 100 mg	fluconazol	lisina	≥ 3 g
ácido fólico	lisina	≥ 100 mg	ácido fólico	lisina	≥ 3 g
furosemida	lisina	≥ 100 mg	furosemida	lisina	≥ 3 g
fursultiamina	lisina	≥ 100 mg	fursultiamina	lisina	≥ 3 g
gabapentina	lisina	≥ 100 mg	gabapentina	lisina	≥ 3 g
glipizida	lisina	≥ 100 mg	glipizida	lisina	≥ 3 g
granisetrón	lisina	≥ 100 mg	granisetrón	lisina	≥ 3 g
griseofulvina	lisina	≥ 100 mg	griseofulvina	lisina	≥ 3 g
hidralazina	lisina	≥ 100 mg	hidralazina	lisina	≥ 3 g
hidroclorotiazida	lisina	> 100 mg	hidroclorotiazida	lisina	≥ 3 g
imidapril	lisina	≥ 100 mg	imidapril	lisina	≥ 3 g
isoniazida	lisina	≥ 100 mg	isoniazida	lisina	≥ 3 g
lamivudina	lisina	≥ 100 mg	lamivudina	lisina	≥ 3 g
1-carbocisteína	lisina	≥ 100 mg	1-carbocisteína	lisina	≥ 3 g
levetiracetam	lisina	≥ 100 mg	levetiracetam	lisina	≥ 3 g
levofloxacino	lisina	≥ 100 mg	levofloxacino	lisina	≥ 3 g
linezolid	lisina	≥ 100 mg	linezolid	lisina	≥ 3 g
lisinopril	lisina	≥ 100 mg	lisinopril	lisina	≥ 3 g
losartán	lisina	≥ 100 mg	losartán	lisina	≥ 3 g
metotrexato	lisina	≥ 100 mg	metotrexato	lisina	≥ 3 g
metildopa	lisina	≥ 100 mg	metildopa	lisina	≥ 3 g
s-metilmetionina	lisina	≥ 100 mg	s-metilmetionina	lisina	≥ 3 g
metoclopramida	lisina	≥ 100 mg	metoclopramida	lisina	≥ 3 g
metronidazol	lisina	≥ 100 mg	metronidazol	lisina	≥ 3 g
moxifloxacina	lisina	≥ 100 mg	moxifloxacina	lisina	≥ 3 g
ácido nalidíxico	lisina	≥ 100 mg	ácido nalidíxico	lisina	≥ 3 g
nicorandil	lisina	≥ 100 mg	nicorandil	lisina	≥ 3 g
nifurtimox	lisina	≥ 100 mg	nifurtimox	lisina	≥ 3 g
nitrofurantoína	lisina	≥ 100 mg	nitrofurantoína	lisina	≥ 3 g
nizatidina	lisina	≥ 100 mg	nizatidina	lisina	≥ 3 g

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
nistatina	lisina	≥ 100 mg	nistatina	lisina	≥ 3 g
ondansetrón	lisina	≥ 100 mg	ondansetrón	lisina	≥ 3 g
oseltamivir	lisina	≥ 100 mg	oseltamivir	lisina	≥ 3 g
oxcarbazepina	lisina	≥ 100 mg	oxcarbazepina	lisina	≥ 3 g
penicilamina	lisina	≥ 100 mg	penicilamina	lisina	≥ 3 g
perindopril	lisina	≥ 100 mg	perindopril	lisina	≥ 3 g
fenobarbital	lisina	> 100 mg	fenobarbital	lisina	≥ 3 g
fenoximetilpenicilina	lisina	> 100 mg	fenoximetilpenicilina	lisina	≥ 3 g
pravastatina sódica	lisina	≥ 100 mg	pravastatina sódica	lisina	≥ 3 g
prednisolona	lisina	≥ 100 mg	prednisolona	lisina	≥ 3 g
primaquina	lisina	≥ 100 mg	primaquina	lisina	≥ 3 g
procaterol	lisina	≥ 100 mg	procaterol	lisina	≥ 3 g
propiltiouracilo	lisina	≥ 100 mg	propiltiouracilo	lisina	≥ 3 g
pseudoefedrina	lisina	≥ 100 mg	pseudoefedrina	lisina	≥ 3 g
pirazinamida	lisina	≥ 100 mg	pirazinamida	lisina	≥ 3 g
bromuro de piridostigmina	lisina	≥ 100 mg	bromuro de piridostigmina	lisina	≥ 3 g
clorhidrato de piridoxina	lisina	≥ 100 mg	clorhidrato de piridoxina	lisina	≥ 3 g
ranitidina	lisina	≥ 100 mg	ranitidina	lisina	≥ 3 g
ribavirina	lisina	≥ 100 mg	ribavirina	lisina	≥ 3 g
riboflavina	lisina	≥ 100 mg	riboflavina	lisina	≥ 3 g
rizatriptán	lisina	≥ 100 mg	rizatriptán	lisina	≥ 3 g
estavudina	lisina	≥ 100 mg	estavudina	lisina	≥ 3 g
sulfadiazina	lisina	≥ 100 mg	sulfadiazina	lisina	≥ 3 g
sulfametoxazol	lisina	≥ 100 mg	sulfametoxazol	lisina	≥ 3 g
sultamicilina	lisina	≥ 100 mg	sultamicilina	lisina	≥ 3 g
sumatriptán	lisina	≥ 100 mg	sumatriptán	lisina	≥ 3 g
taltirelina	lisina	≥ 100 mg	taltirelina	lisina	≥ 3 g
tegafur	lisina	≥ 100 mg	tegafur	lisina	≥ 3 g
tenofovir disoproxil	lisina	≥ 100 mg	tenofovir disoproxil	lisina	≥ 3 g
teofilina	lisina	≥ 100 mg	teofilina	lisina	≥ 3 g
tiamina	lisina	≥ 100 mg	tiamina	lisina	≥ 3 g
trimetazidina	lisina	≥ 100 mg	trimetazidina	lisina	≥ 3 g
trimetoprima	lisina	≥ 100 mg	trimetoprima	lisina	≥ 3 g
voglibosa	lisina	≥ 100 mg	voglibosa	lisina	≥ 3 g
zidovudina	lisina	≥ 100 mg	zidovudina	lisina	≥ 3 g
zolmitriptán	lisina	≥ 100 mg	zolmitriptán	lisina	≥ 3 g
acetilcarnitina	lisina	≥ 100 mg	acetilcarnitina	lisina	≥ 3 g
capecitabina	lisina	≥ 100 mg	capecitabina	lisina	≥ 3 g
cefaclor	lisina	≥ 100 mg	cefaclor	lisina	≥ 3 g
cefixima	lisina	≥ 100 mg	cefixima	lisina	≥ 3 g
cefmetazol	lisina	≥ 100 mg	cefmetazol	lisina	≥ 3 g
cefpodoxima proxetilo	lisina	≥ 100 mg	cefpodoxima proxetilo	lisina	≥ 3 g
cefroxadina	lisina	≥ 100 mg	cefroxadina	lisina	≥ 3 g
alfoscerato	lisina	≥ 100 mg	alfoscerato	lisina	≥ 3 g
cilazapril	lisina	≥ 100 mg	cilazapril	lisina	≥ 3 g
bromuro de cimetropro	lisina	≥ 100 mg	bromuro de cimetropro	lisina	≥ 3 g
diacereína	lisina	≥ 100 mg	diacereína	lisina	≥ 3 g
erdosteína	lisina	≥ 100 mg	erdosteína	lisina	≥ 3 g
famciclovir	lisina	≥ 100 mg	famciclovir	lisina	≥ 3 g
gemifloxacina	lisina	≥ 100 mg	gemifloxacina	lisina	≥ 3 g
levosulpirida	lisina	≥ 100 mg	levosulpirida	lisina	≥ 3 g
nabumetona	lisina	≥ 100 mg	nabumetona	lisina	≥ 3 g
oxiracetam	lisina	≥ 100 mg	oxiracetam	lisina	≥ 3 g

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
fendimetrazina	lisina	≥ 100 mg	fendimetrazina	lisina	≥ 3 g
rabeprazol	lisina	≥ 100 mg	rabeprazol	lisina	≥ 3 g
acetato de roxatidina	lisina	≥ 100 mg	acetato de roxatidina	lisina	≥ 3 g
tamsulosina	lisina	≥ 100 mg	tamsulosina	lisina	≥ 3 g
terazosina	lisina	≥ 100 mg	terazosina	lisina	≥ 3 g
tióctico	lisina	≥ 100 mg	tióctico	lisina	≥ 3 g
tosufloxacino	lisina	≥ 100 mg	tosufloxacino	lisina	≥ 3 g
triflusal	lisina	≥ 100 mg	triflusal	lisina	≥ 3 g
zaltoprofeno	lisina	≥ 100 mg	zaltoprofeno	lisina	≥ 3 g
ácido etidróico	lisina	≥ 100 mg	ácido etidróico	lisina	≥ 3 g
ácido zoledrónico	lisina	≥ 100 mg	ácido zoledrónico	lisina	≥ 3 g
ácido clodróico	lisina	≥ 100 mg	ácido clodróico	lisina	≥ 3 g
ácido tiludróico	lisina	≥ 100 mg	ácido tiludróico	lisina	≥ 3 g
ácido pamidróico	lisina	≥ 100 mg	ácido pamidróico	lisina	≥ 3 g
ácido alendrónico	lisina	≥ 100 mg	ácido alendrónico	lisina	≥ 3 g
ácido risedrónico	lisina	≥ 100 mg	ácido risedrónico	lisina	≥ 3 g
ácido ibandrónico	lisina	≥ 100 mg	ácido ibandrónico	lisina	≥ 3 g
abacavir	glicina	≥ 100 mg	abacavir	glicina	≥ 3 g
acarbose	glicina	≥ 100 mg	acarbose	glicina	≥ 3 g
acetazolamida	glicina	≥ 100 mg	acetazolamida	glicina	≥ 3 g
aciclovir	glicina	≥ 100 mg	aciclovir	glicina	≥ 3 g
albuterol (salbutamol)	glicina	≥ 100 mg	albuterol (salbutamol)	glicina	≥ 3 g
alopurinol	glicina	≥ 100 mg	alopurinol	glicina	≥ 3 g
amilorida	glicina	≥ 100 mg	amilorida	glicina	≥ 3 g
amisulprida	glicina	≥ 100 mg	amisulprida	glicina	≥ 3 g
amlodipino	glicina	≥ 100 mg	amlodipino	glicina	≥ 3 g
amoxicilina	glicina	≥ 100 mg	amoxicilina	glicina	≥ 3 g
anfetamina	glicina	≥ 100 mg	anfetamina	glicina	≥ 3 g
atenolol	glicina	≥ 100 mg	atenolol	glicina	≥ 3 g
atropina	glicina	≥ 100 mg	atropina	glicina	≥ 3 g
azatioprina	glicina	≥ 100 mg	azatioprina	glicina	≥ 3 g
benserazida	glicina	≥ 100 mg	benserazida	glicina	≥ 3 g
benznidazol	glicina	≥ 100 mg	benznidazol	glicina	≥ 3 g
camostat	glicina	≥ 100 mg	camostat	glicina	≥ 3 g
captopril	glicina	≥ 100 mg	captopril	glicina	≥ 3 g
cefdinir	glicina	≥ 100 mg	cefdinir	glicina	≥ 3 g
clorhidrato de cefotiam hexetilo	glicina	≥ 100 mg	clorhidrato de cefotiam hexetilo	glicina	≥ 3 g
cefprozilo	glicina	≥ 100 mg	cefprozilo	glicina	≥ 3 g
cefuroxima axetilo	glicina	≥ 100 mg	cefuroxima axetilo	glicina	≥ 3 g
cloranfenicol	glicina	≥ 100 mg	cloranfenicol	glicina	≥ 3 g
cimetidina	glicina	≥ 100 mg	cimetidina	glicina	≥ 3 g
ciprofloxacino	glicina	≥ 100 mg	ciprofloxacino	glicina	≥ 3 g
codeína	glicina	≥ 100 mg	codeína	glicina	≥ 3 g
colchicina	glicina	≥ 100 mg	colchicina	glicina	≥ 3 g
ciclofosfamida	glicina	≥ 100 mg	ciclofosfamida	glicina	≥ 3 g
dapsona	glicina	≥ 100 mg	dapsona	glicina	≥ 3 g
dexametasona	glicina	≥ 100 mg	dexametasona	glicina	≥ 3 g
didanosina	glicina	≥ 100 mg	didanosina	glicina	≥ 3 g
dietilcarbamazina	glicina	≥ 100 mg	dietilcarbamazina	glicina	≥ 3 g
metionina	glicina	≥ 100 mg	metionina	glicina	≥ 3 g
dolasetrón	glicina	≥ 100 mg	dolasetrón	glicina	> 3 g
doxifluridina	glicina	≥ 100 mg	doxifluridina	glicina	≥ 3 g
doxiciclina	glicina	≥ 100 mg	doxiciclina	glicina	≥ 3 g
ergonovina	glicina	≥ 100 mg	ergonovina	glicina	≥ 3 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
etilsuccinato de eritromicina	glicina	≥ 100 mg	etilsuccinato de eritromicina	glicina	≥ 3 g
etambutol	glicina	≥ 100 mg	etambutol	glicina	≥ 3 g
etosuximida	glicina	≥ 100 mg	etosuximida	glicina	≥ 3 g
famotidina	glicina	≥ 100 mg	famotidina	glicina	> 3 g
fluconazol	glicina	≥ 100 mg	fluconazol	glicina	≥ 3 g
ácido fólico	glicina	≥ 100 mg	ácido fólico	glicina	≥ 3 g
furosemida	glicina	≥ 100 mg	furosemida	glicina	≥ 3 g
fursultiamina	glicina	≥ 100 mg	fursultiamina	glicina	≥ 3 g
gabapentina	glicina	≥ 100 mg	gabapentina	glicina	≥ 3 g
glipizida	glicina	≥ 100 mg	glipizida	glicina	≥ 3 g
granisetron	glicina	≥ 100 mg	granisetron	glicina	≥ 3 g
griseofulvina	glicina	≥ 100 mg	griseofulvina	glicina	≥ 3 g
hidralazina	glicina	≥ 100 mg	hidralazina	glicina	≥ 3 g
hidroclorotiazida	glicina	≥ 100 mg	hidroclorotiazida	glicina	≥ 3 g
imidapril	glicina	≥ 100 mg	imidapril	glicina	≥ 3 g
isoniazida	glicina	≥ 100 mg	isoniazida	glicina	≥ 3 g
lamivudina	glicina	≥ 100 mg	lamivudina	glicina	≥ 3 g
l-carbocisteína	glicina	≥ 100 mg	l-carbocisteína	glicina	≥ 3 g
levetiracetam	glicina	≥ 100 mg	levetiracetam	glicina	≥ 3 g
levofloxacino	glicina	≥ 100 mg	levofloxacino	glicina	≥ 3 g
linezolid	glicina	≥ 100 mg	linezolid	glicina	≥ 3 g
lisinopril	glicina	≥ 100 mg	lisinopril	glicina	≥ 3 g
losartán	glicina	≥ 100 mg	losartán	glicina	≥ 3 g
metotrexato	glicina	≥ 100 mg	metotrexato	glicina	≥ 3 g
metildopa	glicina	≥ 100 mg	metildopa	glicina	≥ 3 g
s-metilmetionina	glicina	≥ 100 mg	s-metilmetionina	glicina	≥ 3 g
metoclopramida	glicina	≥ 100 mg	metoclopramida	glicina	≥ 3 g
metronidazol	glicina	≥ 100 mg	metronidazol	glicina	≥ 3 g
moxifloxacina	glicina	≥ 100 mg	moxifloxacina	glicina	≥ 3 g
ácido nalidíxico	glicina	≥ 100 mg	ácido nalidíxico	glicina	≥ 3 g
nicorandil	glicina	≥ 100 mg	nicorandil	glicina	≥ 3 g
nifurtimox	glicina	≥ 100 mg	nifurtimox	glicina	≥ 3 g
nitrofurantoína	glicina	≥ 100 mg	nitrofurantoína	glicina	≥ 3 g
nizatidina	glicina	≥ 100 mg	nizatidina	glicina	≥ 3 g
nistatina	glicina	≥ 100 mg	nistatina	glicina	≥ 3 g
ondansetrón	glicina	≥ 100 mg	ondansetrón	glicina	≥ 3 g
oseltamivir	glicina	≥ 100 mg	oseltamivir	glicina	≥ 3 g
oxcarbazepina	glicina	≥ 100 mg	oxcarbazepina	glicina	≥ 3 g
penicilamina	glicina	≥ 100 mg	penicilamina	glicina	≥ 3 g
perindopril	glicina	≥ 100 mg	perindopril	glicina	≥ 3 g
fenobarbital	glicina	≥ 100 mg	fenobarbital	glicina	≥ 3 g
fenoximetilpenicilina	glicina	≥ 100 mg	fenoximetilpenicilina	glicina	≥ 3 g
pravastatina sódica	glicina	≥ 100 mg	pravastatina sódica	glicina	≥ 3 g
prednisolona	glicina	≥ 100 mg	prednisolona	glicina	≥ 3 g
primaquina	glicina	≥ 100 mg	primaquina	glicina	≥ 3 g
procaterol	glicina	≥ 100 mg	procaterol	glicina	≥ 3 g
propiltiouracilo	glicina	≥ 100 mg	propiltiouracilo	glicina	≥ 3 g
pseudoefedrina	glicina	≥ 100 mg	pseudoefedrina	glicina	≥ 3 g
pirazinamida	glicina	≥ 100 mg	pirazinamida	glicina	≥ 3 g
bromuro de piridostigmina	glicina	≥ 100 mg	bromuro de piridostigmina	glicina	≥ 3 g
clorhidrato de piridoxina	glicina	≥ 100 mg	clorhidrato de piridoxina	glicina	≥ 3 g
ranitidina	glicina	≥ 100 mg	ranitidina	glicina	≥ 3 g
ribavirina	glicina	≥ 100 mg	ribavirina	glicina	≥ 3 g

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
riboflavina	glicina	≥ 100 mg	riboflavina	glicina	≥ 3 g
rizatriptán	glicina	≥ 100 mg	rizatriptán	glicina	≥ 3 g
estavudina	glicina	≥ 100 mg	estavudina	glicina	≥ 3 g
sulfadiazina	glicina	≥ 100 mg	sulfadiazina	glicina	≥ 3 g
sulfametoxazol	glicina	≥ 100 mg	sulfametoxazol	glicina	≥ 3 g
sultamicilina	glicina	≥ 100 mg	sultamicilina	glicina	≥ 3 g
sumatriptán	glicina	≥ 100 mg	sumatriptán	glicina	≥ 3 g
taltirelina	glicina	≥ 100 mg	taltirelina	glicina	≥ 3 g
tegafur	glicina	≥ 100 mg	tegafur	glicina	≥ 3 g
tenofovir disoproxil	glicina	≥ 100 mg	tenofovir disoproxil	glicina	≥ 3 g
teofilina	glicina	≥ 100 mg	teofilina	glicina	≥ 3 g
tiamina	glicina	≥ 100 mg	tiamina	glicina	≥ 3 g
trimetazidina	glicina	≥ 100 mg	trimetazidina	glicina	≥ 3 g
trimetoprima	glicina	≥ 100 mg	trimetoprima	glicina	≥ 3 g
voglibosa	glicina	≥ 100 mg	voglibosa	glicina	≥ 3 g
zidovudina	glicina	≥ 100 mg	zidovudina	glicina	≥ 3 g
zolmitriptán	glicina	≥ 100 mg	zolmitriptán	glicina	≥ 3 g
acetilcarnitina	glicina	≥ 100 mg	acetilcarnitina	glicina	≥ 3 g
capecitabina	glicina	≥ 100 mg	capecitabina	glicina	≥ 3 g
cefaclor	glicina	≥ 100 mg	cefaclor	glicina	≥ 3 g
cefixima	glicina	≥ 100 mg	cefixima	glicina	≥ 3 g
cefmetazol	glicina	≥ 100 mg	cefmetazol	glicina	≥ 3 g
cefpodoxima proxetilo	glicina	≥ 100 mg	cefpodoxima proxetilo	glicina	≥ 3 g
cefroxadina	glicina	≥ 100 mg	cefroxadina	glicina	≥ 3 g
alfoscerato	glicina	≥ 100 mg	alfoscerato	glicina	≥ 3 g
cilazapril	glicina	≥ 100 mg	cilazapril	glicina	≥ 3 g
bromuro de cimetropio	glicina	≥ 100 mg	bromuro de cimetropio	glicina	≥ 3 g
diacereína	glicina	≥ 100 mg	diacereína	glicina	≥ 3 g
erdosteína	glicina	≥ 100 mg	erdosteína	glicina	≥ 3 g
famciclovir	glicina	≥ 100 mg	famciclovir	glicina	≥ 3 g
gemifloxacina	glicina	≥ 100 mg	gemifloxacina	glicina	≥ 3 g
levosulpirida	glicina	≥ 100 mg	levosulpirida	glicina	≥ 3 g
nabumetona	glicina	≥ 100 mg	nabumetona	glicina	≥ 3 g
oxiracetam	glicina	≥ 100 mg	oxiracetam	glicina	≥ 3 g
fendimetrazina	glicina	≥ 100 mg	fendimetrazina	glicina	≥ 3 g
rabeprazol	glicina	≥ 100 mg	rabeprazol	glicina	≥ 3 g
acetato de roxatidina	glicina	≥ 100 mg	acetato de roxatidina	glicina	≥ 3 g
tamsulosina	glicina	≥ 100 mg	tamsulosina	glicina	≥ 3 g
terazosina	glicina	≥ 100 mg	terazosina	glicina	≥ 3 g
tióctico	glicina	≥ 100 mg	tióctico	glicina	≥ 3 g
tosufloxacino	glicina	≥ 100 mg	tosufloxacino	glicina	≥ 3 g
triflusal	glicina	≥ 100 mg	triflusal	glicina	≥ 3 g
zaltoprofeno	glicina	≥ 100 mg	zaltoprofeno	glicina	≥ 3 g
ácido etidróico	glicina	≥ 100 mg	ácido etidróico	glicina	≥ 3 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 100 mg	ácido zoledrónico	glicina	≥ 3 g
ácido clodrónico	glicina	≥ 100 mg	ácido clodrónico	glicina	≥ 3 g
ácido tiludrónico	glicina	≥ 100 mg	ácido tiludrónico	glicina	≥ 3 g
ácido pamidrónico	glicina	≥ 100 mg	ácido pamidrónico	glicina	≥ 3 g
ácido alendrónico	glicina	≥ 100 mg	ácido alendrónico	glicina	≥ 3 g
ácido risedrónico	glicina	≥ 100 mg	ácido risedrónico	glicina	≥ 3 g
ácido ibandrónico	glicina	≥ 100 mg	ácido ibandrónico	glicina	≥ 3 g
ácido ibandrónico	glicina	≥ 100 mg	abacavir	lisina	≥ 5 g
abacavir	lisina	≥ 500 mg	acarbosa	lisina	≥ 5 g
acarbosa	lisina	≥ 500 mg	acetazolamida	lisina	≥ 5 g
acetazolamida	lisina	≥ 500 mg	aciclovir	lisina	≥ 5 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
aciclovir	lisina	≥ 500 mg	albuterol (salbutamol)	lisina	≥ 5 g
albuterol (salbutamol)	lisina	≥ 500 mg	alopurinol	lisina	≥ 5 g
alopurinol	lisina	≥ 500 mg	amilorida	lisina	≥ 5 g
amilorida	lisina	≥ 500 mg	amisulprida	lisina	≥ 5 g
amisulprida	lisina	≥ 500 mg	amlodipino	lisina	≥ 5 g
amlodipino	lisina	≥ 500 mg	amoxicilina	lisina	≥ 5 g
amoxicilina	lisina	≥ 500 mg	anfetamina	lisina	≥ 5 g
anfetamina	lisina	≥ 500 mg	atenolol	lisina	≥ 5 g
atenolol	lisina	≥ 500 mg	atropina	lisina	≥ 5 g
atropina	lisina	≥ 500 mg	azatioprina	lisina	≥ 5 g
azatioprina	lisina	≥ 500 mg	benserazida	lisina	≥ 5 g
benserazida	lisina	≥ 500 mg	benznidazol	lisina	≥ 5 g
benznidazol	lisina	≥ 500 mg	camostat	lisina	≥ 5 g
camostat	lisina	≥ 500 mg	captopril	lisina	≥ 5 g
captopril	lisina	≥ 500 mg	cefdinir	lisina	≥ 5 g
cefdinir	lisina	≥ 500 mg	clorhidrato de cefotiam hexetilo	lisina	≥ 5 g
clorhidrato de cefotiam hexetilo	lisina	≥ 500 mg	cefprozilo	lisina	≥ 5 g
cefprozilo	lisina	≥ 500 mg	cefuroxima axetilo	lisina	≥ 5 g
cefuroxima axetilo	lisina	≥ 500 mg	cloranfenicol	lisina	≥ 5 g
cloranfenicol	lisina	≥ 500 mg	cimetidina	lisina	≥ 5 g
cimetidina	lisina	≥ 500 mg	ciprofloxacino	lisina	≥ 5 g
ciprofloxacino	lisina	≥ 500 mg	codeína	lisina	≥ 5 g
codeína	lisina	≥ 500 mg	colchicina	lisina	≥ 5 g
colchicina	lisina	≥ 500 mg	ciclofosfamida	lisina	≥ 5 g
ciclofosfamida	lisina	≥ 500 mg	dapsona	lisina	≥ 5 g
dapsona	lisina	≥ 500 mg.	dexametasona	lisina	≥ 5 g
dexametasona	lisina	≥ 500 mg	didanosina	lisina	≥ 5 g
didanosina	lisina	≥ 500 mg	dietilcarbamazina	lisina	≥ 5 g
dietilcarbamazina	lisina	≥ 500 mg	metionina	lisina	≥ 5 g
metionina	lisina	≥ 500 mg	dolasetrón	lisina	≥ 5 g
dolasetrón	lisina	≥ 500 mg	doxifluridina	lisina	≥ 5 g
doxifluridina	lisina	≥ 500 mg	doxiciclina	lisina	≥ 5 g
doxiciclina	lisina	≥ 500 mg	ergonovina	lisina	≥ 5 g
ergonovina	lisina	≥ 500 mg	etilsuccinato de eritromicina	lisina	≥ 5 g
etilsuccinato de eritromicina	lisina	≥ 500 mg	etambutol	lisina	≥ 5 g
etambutol	lisina	≥ 500 mg	etosuximida	lisina	≥ 5 g
etosuximida	lisina	≥ 500 mg	famotidina	lisina	≥ 5 g
famotidina	lisina	≥ 500 mg	fluconazol	lisina	≥ 5 g
fluconazol	lisina	≥ 500 mg	ácido fólico	lisina	≥ 5 g
ácido fólico	lisina	≥ 500 mg	furosemida	lisina	> 5 g
furosemida	lisina	≥ 500 mg	fursultiamina	lisina	≥ 5 g
fursultiamina	lisina	≥ 500 mg	gabapentina	lisina	≥ 5 g
gabapentina	lisina	≥ 500 mg	glipizida	lisina	≥ 5 g
glipizida	lisina	≥ 500 mg	granisetrón	lisina	≥ 5 g
granisetrón	lisina	≥ 500 mg	griseofulvina	lisina	≥ 5 g
griseofulvina	lisina	≥ 500 mg	hidralazina	lisina	≥ 5 g
hidralazina	lisina	≥ 500 mg	hidroclorotiazida	lisina	≥ 5 g
hidroclorotiazida	lisina	≥ 500 mg	imidapril	lisina	≥ 5 g
imidapril	lisina	≥ 500 mg	isoniazida	lisina	≥ 5 g
isoniazida	lisina	≥ 500 mg	lamivudina	lisina	≥ 5 g
lamivudina	lisina	≥ 500 mg	1-carbocisteína	lisina	≥ 5 g
1-carbocisteína	lisina	≥ 500 mg	levetiracetam	lisina	≥ 5 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
levetiracetam	lisina	≥ 500 mg	levofloxacino	lisina	≥ 5 g
levofloxacino	lisina	≥ 500 mg	linezolid	lisina	≥ 5 g
linezolid	lisina	≥ 500 mg	lisinopril	lisina	≥ 5 g
lisinopril	lisina	≥ 500 mg	losartán	lisina	≥ 5 g
losartán	lisina	≥ 500 mg	metotrexato	lisina	≥ 5 g
metotrexato	lisina	≥ 500 mg	metildopa	lisina	≥ 5 g
metildopa	lisina	≥ 500 mg	s-metilmetionina	lisina	≥ 5 g
s-metilmetionina	lisina	≥ 500 mg	metoclopramida	lisina	≥ 5 g
metoclopramida	lisina	≥ 500 mg	metronidazol	lisina	≥ 5 g
metronidazol	lisina	≥ 500 mg	moxifloxacina	lisina	≥ 5 g
moxifloxacina	lisina	≥ 500 mg	ácido nalidíxico	lisina	≥ 5 g
ácido nalidíxico	lisina	≥ 500 mg	nicorandil	lisina	≥ 5 g
nicorandil	lisina	≥ 500 mg	nifurtimox	lisina	≥ 5 g
nifurtimox	lisina	≥ 500 mg	nitrofurantoína	lisina	≥ 5 g
nitrofurantoína	lisina	≥ 500 mg	nizatidina	lisina	≥ 5 g
nizatidina	lisina	≥ 500 mg	nistatina	lisina	≥ 5 g
nistatina	lisina	≥ 500 mg	ondansetrón	lisina	≥ 5 g
ondansetrón	lisina	≥ 500 mg	oseltamivir	lisina	≥ 5 g
oseltamivir	lisina	≥ 500 mg	oxcarbazepina	lisina	≥ 5 g
oxcarbazepina	lisina	≥ 500 mg	penicilamina	lisina	≥ 5 g
penicilamina	lisina	≥ 500 mg	perindopril	lisina	≥ 5 g
perindopril	lisina	≥ 500 mg	fenobarbital	lisina	≥ 5 g
fenobarbital	lisina	≥ 500 mg	fenoximetilpenicilina	lisina	≥ 5 g
fenoximetilpenicilina	lisina	≥ 500 mg	pravastatina sódica	lisina	≥ 5 g
pravastatina sódica	lisina	≥ 500 mg	prednisolona	lisina	≥ 5 g
prednisolona	lisina	≥ 500 mg	primaquina	lisina	≥ 5 g
primaquina	lisina	≥ 500 mg	procatérol	lisina	≥ 5 g
procatérol	lisina	≥ 500 mg	propiltiouracilo	lisina	≥ 5 g
propiltiouracilo	lisina	≥ 500 mg	pseudoefedrina	lisina	≥ 5 g
pseudoefedrina	lisina	≥ 500 mg	pirazinamida	lisina	≥ 5 g
pirazinamida	lisina	≥ 500 mg	bromuro de piridostigmina	lisina	≥ 5 g
bromuro de piridostigmina	lisina	≥ 500 mg	clorhidrato de piridoxina	lisina	≥ 5 g
clorhidrato de piridoxina	lisina	≥ 500 mg	ranitidina	lisina	≥ 5 g
ranitidina	lisina	≥ 500 mg	ribavirina	lisina	≥ 5 g
ribavirina	lisina	≥ 500 mg	riboflavina	lisina	≥ 5 g
riboflavina	lisina	≥ 500 mg	rizatriptán	lisina	≥ 5 g
rizatriptán	lisina	≥ 500 mg	estavudina	lisina	≥ 5 g
estavudina	lisina	≥ 500 mg	sulfadiazina	lisina	≥ 5 g
sulfadiazina	lisina	≥ 500 mg	sulfametoxazol	lisina	≥ 5 g
sulfametoxazol	lisina	≥ 500 mg	sultamicilina	lisina	≥ 5 g
sultamicilina	lisina	≥ 500 mg	sumatriptán	lisina	≥ 5 g
sumatriptán	lisina	≥ 500 mg	taltirelina	lisina	≥ 5 g
taltirelina	lisina	≥ 500 mg	tegafur	lisina	≥ 5 g
tegafur	lisina	≥ 500 mg	tenofovir disoproxil	lisina	≥ 5 g
tenofovir disoproxil	lisina	≥ 500 mg	teofilina	lisina	≥ 5 g
teofilina	lisina	≥ 500 mg	tiamina	lisina	≥ 5 g
tiamina	lisina	≥ 500 mg	trimetazidina	lisina	≥ 5 g
trimetazidina	lisina	≥ 500 mg	trimetoprima	lisina	≥ 5 g
trimetoprima	lisina	≥ 500 mg	voglibosa	lisina	≥ 5 g
voglibosa	lisina	≥ 500 mg	zidovudina	lisina	≥ 5 g
zidovudina	lisina	≥ 500 mg	zolmitriptán	lisina	≥ 5 g
zolmitriptán	lisina	≥ 500 mg	acetilcarnitina	lisina	≥ 5 g
acetilcarnitina	lisina	≥ 500 mg	capecitabina	lisina	≥ 5 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
capecitabina	lisina	≥ 500 mg	cefaclor	lisina	≥ 5 g
cefaclor	lisina	≥ 500 mg	cefixima	lisina	≥ 5 g
cefixima	lisina	≥ 500 mg	cefmetazol	lisina	≥ 5 g
cefmetazol	lisina	≥ 500 mg	cefpodoxima proxetilo	lisina	≥ 5 g
cefpodoxima proxetilo	lisina	≥ 500 mg	cefroxadina	lisina	≥ 5 g
cefroxadina	lisina	≥ 500 mg	alfoscerato	lisina	≥ 5 g
alfoscerato	lisina	≥ 500 mg	cilazapril	lisina	≥ 5 g
cilazapril	lisina	≥ 500 mg	bromuro de cimetropio	lisina	≥ 5 g
bromuro de cimetropio	lisina	≥ 500 mg	diacereína	lisina	≥ 5 g
diacereína	lisina	≥ 500 mg	erdosteína	lisina	≥ 5 g
erdosteína	lisina	≥ 500 mg	famciclovir	lisina	≥ 5 g
famciclovir	lisina	≥ 500 mg	gemifloxacina	lisina	≥ 5 g
gemifloxacina	lisina	≥ 500 mg	levosulpirida	lisina	≥ 5 g
levosulpirida	lisina	≥ 500 mg	nabumetona	lisina	≥ 5 g
nabumetona	lisina	≥ 500 mg	oxiracetam	lisina	≥ 5 g
oxiracetam	lisina	≥ 500 mg	fendimetrazina	lisina	≥ 5 g
fendimetrazina	lisina	≥ 500 mg	rabeprazol	lisina	≥ 5 g
rabeprazol	lisina	≥ 500 mg	acetato de roxatidina	lisina	≥ 5 g
acetato de roxatidina	lisina	≥ 500 mg	tamsulosina	lisina	≥ 5 g
tamsulosina	lisina	≥ 500 mg	terazosina	lisina	≥ 5 g
terazosina	lisina	≥ 500 mg	tióctico	lisina	≥ 5 g
tióctico	lisina	≥ 500 mg	tosufloxacino	lisina	≥ 5 g
tosufloxacino	lisina	≥ 500 mg	triflusal	lisina	≥ 5 g
triflusal	lisina	≥ 500 mg	zaltoprofeno	lisina	≥ 5 g
zaltoprofeno	lisina	≥ 500 mg	ácido etidróico	lisina	≥ 5 g
ácido etidróico	lisina	≥ 500 mg	ácido zoledrónico	lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	lisina	≥ 500 mg	ácido clodróico	lisina	≥ 5 g
ácido clodróico	lisina	≥ 500 mg	ácido tiludróico	lisina	≥ 5 g
ácido tiludróico	lisina	≥ 500 mg	ácido pamidróico	lisina	≥ 5 g
ácido pamidróico	lisina	≥ 500 mg	ácido alendrónico	lisina	≥ 5 g
ácido alendrónico	lisina	≥ 500 mg	ácido risedrónico	lisina	≥ 5 g
ácido risedrónico	lisina	≥ 500 mg	ácido ibandrónico	lisina	≥ 5 g
ácido ibandrónico	lisina	≥ 500 mg	abacavir	glicina	≥ 5 g
abacavir	glicina	≥ 500 mg	acarbose	glicina	≥ 5 g
acarbose	glicina	≥ 500 mg	acetazolamida	glicina	≥ 5 g
acetazolamida	glicina	≥ 500 mg	aciclovir	glicina	≥ 5 g
aciclovir	glicina	≥ 500 mg	albuterol (salbutamol)	glicina	≥ 5 g
albuterol (salbutamol)	glicina	≥ 500 mg	alopurinol	glicina	≥ 5 g
alopurinol	glicina	≥ 500 mg	amilorida	glicina	≥ 5 g
amilorida	glicina	≥ 500 mg	amisulprida	glicina	≥ 5 g
amisulprida	glicina	≥ 500 mg	amlodipino	glicina	≥ 5 g
amlodipino	glicina	≥ 500 mg	amoxicilina	glicina	≥ 5 g
amoxicilina	glicina	≥ 500 mg	anfetamina	glicina	≥ 5 g
anfetamina	glicina	≥ 500 mg	atenolol	glicina	≥ 5 g
atenolol	glicina	≥ 500 mg	atropina	glicina	≥ 5 g
atropina	glicina	≥ 500 mg	azatioprina	glicina	≥ 5 g
azatioprina	glicina	≥ 500 mg	benserazida	glicina	≥ 5 g
benserazida	glicina	≥ 500 mg	benznidazol	glicina	≥ 5 g
benznidazol	glicina	≥ 500 mg	camostat	glicina	≥ 5 g
camostat	glicina	≥ 500 mg	captopril	glicina	≥ 5 g
captopril	glicina	≥ 500 mg	cefdinir	glicina	≥ 5 g
cefdinir	glicina	≥ 500 mg	clorhidrato de cefotiam hexetilo	glicina	≥ 5 g
clorhidrato de cefotiam hexetilo	glicina	≥ 500 mg	cefprozilo	glicina	≥ 5 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
cefprozilo	glicina	≥ 500 mg	cefuroxima axetilo	glicina	≥ 5 g
cefuroxima axetilo	glicina	≥ 500 mg	cloranfenicol	glicina	≥ 5 g
cloranfenicol	glicina	≥ 500 mg	cimetidina	glicina	≥ 5 g
cimetidina	glicina	≥ 500 mg	ciprofloxacino	glicina	≥ 5 g
ciprofloxacino	glicina	≥ 500 mg	codeína	glicina	≥ 5 g
codeína	glicina	≥ 500 mg	colchicina	glicina	≥ 5 g
colchicina	glicina	≥ 500 mg	ciclofosfamida	glicina	≥ 5 g
ciclofosfamida	glicina	≥ 500 mg	dapsona	glicina	≥ 5 g
dapsona	glicina	≥ 500 mg	dexametasona	glicina	≥ 5 g
dexametasona	glicina	≥ 500 mg	didanosina	glicina	≥ 5 g
didanosina	glicina	≥ 500 mg	dietilcarbamazina	glicina	≥ 5 g
dietilcarbamazina	glicina	≥ 500 mg	metionina	glicina	≥ 5 g
metionina	glicina	≥ 500 mg	dolasetrón	glicina	≥ 5 g
dolasetrón	glicina	≥ 500 mg	doxifluridina	glicina	≥ 5 g
doxifluridina	glicina	≥ 500 mg	doxiciclina	glicina	≥ 5 g
doxiciclina	glicina	≥ 500 mg	ergonovina	glicina	≥ 5 g
ergonovina	glicina	≥ 500 mg	etilsuccinato de eritromicina	glicina	≥ 5 g
etilsuccinato de eritromicina	glicina	≥ 500 mg	etambutol	glicina	≥ 5 g
etambutol	glicina	≥ 500 mg	etosuximida	glicina	≥ 5 g
etosuximida	glicina	≥ 500 mg	famotidina	glicina	≥ 5 g
famotidina	glicina	≥ 500 mg	fluconazol	glicina	≥ 5 g
fluconazol	glicina	≥ 500 mg	ácido fólico	glicina	≥ 5 g
ácido fólico	glicina	≥ 500 mg	furosemida	glicina	≥ 5 g
furosemida	glicina	≥ 500 mg	fursultiamina	glicina	≥ 5 g
fursultiamina	glicina	≥ 500 mg	gabapentina	glicina	≥ 5 g
gabapentina	glicina	≥ 500 mg	glipizida	glicina	≥ 5 g
glipizida	glicina	≥ 500 mg	granisetrón	glicina	≥ 5 g
granisetrón	glicina	≥ 500 mg	griseofulvina	glicina	≥ 5 g
griseofulvina	glicina	≥ 500 mg	hidralazina	glicina	≥ 5 g
hidralazina	glicina	≥ 500 mg	hidroclorotiazida	glicina	≥ 5 g
hidroclorotiazida	glicina	≥ 500 mg	imidapril	glicina	≥ 5 g
imidapril	glicina	≥ 500 mg	isoniazida	glicina	≥ 5 g
isoniazida	glicina	≥ 500 mg	lamivudina	glicina	≥ 5 g
lamivudina	glicina	≥ 500 mg	1-carbocisteína	glicina	≥ 5 g
1-carbocisteína	glicina	≥ 500 mg	levetiracetam	glicina	≥ 5 g
levetiracetam	glicina	≥ 500 mg	levofloxacino	glicina	≥ 5 g
levofloxacino	glicina	≥ 500 mg	linezolid	glicina	≥ 5 g
linezolid	glicina	≥ 500 mg	lisinopril	glicina	≥ 5 g
lisinopril	glicina	≥ 500 mg	losartán	glicina	≥ 5 g
losartán	glicina	≥ 500 mg	metotrexato	glicina	≥ 5 g
metotrexato	glicina	≥ 500 mg	metildopa	glicina	≥ 5 g
metildopa	glicina	≥ 500 mg	s-metilmetionina	glicina	≥ 5 g
s-metilmetionina	glicina	≥ 500 mg	metoclopramida	glicina	≥ 5 g
metoclopramida	glicina	≥ 500 mg	metronidazol	glicina	≥ 5 g
metronidazol	glicina	≥ 500 mg	moxifloxacina	glicina	≥ 5 g
moxifloxacina	glicina	≥ 500 mg	ácido nalidixico	glicina	≥ 5 g
ácido nalidixico	glicina	≥ 500 mg	nicorandil	glicina	≥ 5 g
nicorandil	glicina	≥ 500 mg	nifurtimox	glicina	≥ 5 g
nifurtimox	glicina	≥ 500 mg	nitrofurantoína	glicina	≥ 5 g
nitrofurantoína	glicina	≥ 500 mg	nizatidina	glicina	≥ 5 g
nizatidina	glicina	≥ 500 mg	nistatina	glicina	≥ 5 g
nistatina	glicina	≥ 500 mg	ondansetrón	glicina	≥ 5 g
ondansetrón	glicina	≥ 500 mg	oseltamivir	glicina	≥ 5 g
oseltamivir	glicina	≥ 500 mg	oxcarbazepina	glicina	≥ 5 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
oxcarbazepina	glicina	≥ 500 mg	penicilamina	glicina	≥ 5 g
penicilamina	glicina	≥ 500 mg	perindopril	glicina	≥ 5 g
perindopril	glicina	≥ 500 mg	fenobarbital	glicina	≥ 5 g
fenobarbital	glicina	≥ 500 mg	fenoximetilpenicilina	glicina	≥ 5 g
fenoximetilpenicilina	glicina	≥ 500 mg	pravastatina sódica	glicina	≥ 5 g
pravastatina sódica	glicina	≥ 500 mg	prednisolona	glicina	≥ 5 g
prednisolona	glicina	≥ 500 mg	primaquina	glicina	≥ 5 g
primaquina	glicina	≥ 500 mg	procaterol	glicina	≥ 5 g
procaterol	glicina	≥ 500 mg	propiltiouracilo	glicina	≥ 5 g
propiltiouracilo	glicina	≥ 500 mg	pseudoefedrina	glicina	≥ 5 g
pseudoefedrina	glicina	≥ 500 mg	pirazinamida	glicina	≥ 5 g
pirazinamida	glicina	≥ 500 mg	bromuro de piridostigmina	glicina	≥ 5 g
bromuro de piridostigmina	glicina	≥ 500 mg	clorhidrato de piridoxina	glicina	≥ 5 g
clorhidrato de piridoxina	glicina	≥ 500 mg	ranitidina	glicina	≥ 5 g
ranitidina	glicina	≥ 500 mg	ribavirina	glicina	≥ 5 g
ribavirina	glicina	≥ 500 mg	riboflavina	glicina	≥ 5 g
riboflavina	glicina	≥ 500 mg	rizatriptán	glicina	≥ 5 g
rizatriptán	glicina	≥ 500 mg	estavudina	glicina	≥ 5 g
estavudina	glicina	≥ 500 mg	sulfadiazina	glicina	≥ 5 g
sulfadiazina	glicina	≥ 500 mg	sulfametoxazol	glicina	≥ 5 g
sulfametoxazol	glicina	≥ 500 mg	sultamicilina	glicina	≥ 5 g
sultamicilina	glicina	≥ 500 mg	sumatriptán	glicina	≥ 5 g
sumatriptán	glicina	≥ 500 mg	taltirelina	glicina	≥ 5 g
taltirelina	glicina	≥ 500 mg	tegafur	glicina	≥ 5 g
tegafur	glicina	≥ 500 mg	tenofovir disoproxil	glicina	≥ 5 g
tenofovir disoproxil	glicina	≥ 500 mg	teofilina	glicina	≥ 5 g
teofilina	glicina	≥ 500 mg	tiamina	glicina	≥ 5 g
tiamina	glicina	≥ 500 mg	trimetazidina	glicina	≥ 5 g
trimetazidina	glicina	≥ 500 mg	trimetoprima	glicina	≥ 5 g
trimetoprima	glicina	≥ 500 mg	voglibosa	glicina	≥ 5 g
voglibosa	glicina	≥ 500 mg	zidovudina	glicina	≥ 5 g
zidovudina	glicina	≥ 500 mg	zolmitriptán	glicina	≥ 5 g
zolmitriptán	glicina	≥ 500 mg	acetilcarnitina	glicina	≥ 5 g
acetilcarnitina	glicina	≥ 500 mg	capecitabina	glicina	≥ 5 g
capecitabina	glicina	≥ 500 mg	cefaclor	glicina	≥ 5 g
cefaclor	glicina	≥ 500 mg	cefixima	glicina	≥ 5 g
cefixima	glicina	≥ 500 mg	cefmetazol	glicina	≥ 5 g
cefmetazol	glicina	≥ 500 mg	cefpodoxima proxetilo	glicina	≥ 5 g
cefpodoxima proxetilo	glicina	≥ 500 mg	cefroxadina	glicina	≥ 5 g
cefroxadina	glicina	≥ 500 mg	alfoscerato	glicina	≥ 5 g
alfoscerato	glicina	≥ 500 mg	cilazapril	glicina	≥ 5 g
cilazapril	glicina	≥ 500 mg	bromuro de cimetropio	glicina	≥ 5 g
bromuro de cimetropio	glicina	≥ 500 mg	diacereína	glicina	≥ 5 g
diacereína	glicina	≥ 500 mg	erdosteína	glicina	≥ 5 g
erdosteína	glicina	≥ 500 mg	famciclovir	glicina	≥ 5 g
famciclovir	glicina	≥ 500 mg	gemifloxacina	glicina	≥ 5 g
gemifloxacina	glicina	≥ 500 mg	levosulpirida	glicina	≥ 5 g
levosulpirida	glicina	≥ 500 mg	nabumetona	glicina	≥ 5 g
nabumetona	glicina	≥ 500 mg	oxiracetam	glicina	≥ 5 g
oxiracetam	glicina	≥ 500 mg	fendimetrazina	glicina	≥ 5 g
fendimetrazina	glicina	≥ 500 mg	rabeprazol	glicina	≥ 5 g
rabeprazol	glicina	≥ 500 mg	acetato de roxatidina	glicina	≥ 5 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
acetato de roxatidina	glicina	≥ 500 mg	tamsulosina	glicina	≥ 5 g
tamsulosina	glicina	≥ 500 mg	terazosina	glicina	≥ 5 g
terazosina	glicina	≥ 500 mg	tióctico	glicina	≥ 5 g
tióctico	glicina	≥ 500 mg	tosufloxacino	glicina	≥ 5 g
tosufloxacino	glicina	≥ 500 mg	triflusal	glicina	≥ 5 g
triflusal	glicina	≥ 500 mg	zaltoprofeno	glicina	≥ 5 g
zaltoprofeno	glicina	≥ 500 mg	ácido etidróico	glicina	≥ 5 g
ácido etidróico	glicina	≥ 500 mg	ácido zoledróico	glicina	≥ 5 g
ácido zoledróico	glicina	≥ 500 mg	ácido clodróico	glicina	≥ 5 g
ácido clodróico	glicina	≥ 500 mg	ácido tiludróico	glicina	≥ 5 g
ácido tiludróico	glicina	≥ 500 mg	ácido pamidróico	glicina	≥ 5 g
ácido pamidróico	glicina	≥ 500 mg	ácido alendróico	glicina	≥ 5 g
ácido alendróico	glicina	≥ 500 mg	ácido risedróico	glicina	≥ 5 g
ácido risedróico	glicina	≥ 500 mg	ácido ibandróico	glicina	≥ 5 g
ácido ibandróico	glicina	≥ 500 mg	abacavir	lisina	≥ 7,5 g
abacavir	lisina	≥ 1,25 g	acarbosa	lisina	≥ 7,5 g
acarbosa	lisina	≥ 1,25 g	acetazolamida	lisina	≥ 7,5 g
acetazolamida	lisina	≥ 1,25 g	aciclovir	lisina	≥ 7,5 g
aciclovir	lisina	≥ 1,25 g	albuterol (salbutamol)	lisina	≥ 7,5 g
albuterol (salbutamol)	lisina	≥ 1,25 g	alopurinol	lisina	≥ 7,5 g
alopurinol	lisina	≥ 1,25 g	amilorida	lisina	≥ 7,5 g
amilorida	lisina	≥ 1,25 g	amisulprida	lisina	≥ 7,5 g
amisulprida	lisina	≥ 1,25 g	amlodipino	lisina	≥ 7,5 g
amlodipino	lisina	≥ 1,25 g	amoxicilina	lisina	≥ 7,5 g
amoxicilina	lisina	≥ 1,25 g	anfetamina	lisina	≥ 7,5 g
anfetamina	lisina	≥ 1,25 g	atenolol	lisina	≥ 7,5 g
atenolol	lisina	≥ 1,25 g	atropina	lisina	≥ 7,5 g
atropina	lisina	≥ 1,25 g	azatioprina	lisina	≥ 7,5 g
azatioprina	lisina	≥ 1,25 g	benserazida	lisina	≥ 7,5 g
benserazida	lisina	≥ 1,25 g	benznidazol	lisina	≥ 7,5 g
benznidazol	lisina	≥ 1,25 g	camostat	lisina	≥ 7,5 g
camostat	lisina	≥ 1,25 g	captopril	lisina	≥ 7,5 g
captopril	lisina	≥ 1,25 g	cefdirinir	lisina	≥ 7,5 g
cefdirinir	lisina	≥ 1,25 g	clorhidrato de cefotiam hexetilo	lisina	≥ 7,5 g
clorhidrato de cefotiam hexetilo	lisina	≥ 1,25 g	cefprozilo	lisina	≥ 7,5 g
cefprozilo	lisina	≥ 1,25 g	cefuroxima axetilo	lisina	≥ 7,5 g
cefuroxima axetilo	lisina	≥ 1,25 g	cloranfenicol	lisina	≥ 7,5 g
cloranfenicol	lisina	≥ 1,25 g	cimetidina	lisina	≥ 7,5 g
cimetidina	lisina	≥ 1,25 g	ciprofloxacino	lisina	≥ 7,5 g
ciprofloxacino	lisina	≥ 1,25 g	codeína	lisina	≥ 7,5 g
codeína	lisina	≥ 1,25 g	colchicina	lisina	≥ 7,5 g
colchicina	lisina	≥ 1,25 g	ciclofosfamida	lisina	≥ 7,5 g
ciclofosfamida	lisina	≥ 1,25 g	dapsona	lisina	≥ 7,5 g
dapsona	lisina	≥ 1,25 g	dexametasona	lisina	≥ 7,5 g
dexametasona	lisina	≥ 1,25 g	didanosina	lisina	≥ 7,5 g
didanosina	lisina	≥ 1,25 g	dietilcarbamazina	lisina	≥ 7,5 g
dietilcarbamazina	lisina	≥ 1,25 g	metionina	lisina	≥ 7,5 g
metionina	lisina	≥ 1,25 g	dolasetrón	lisina	≥ 7,5 g
dolasetrón	lisina	≥ 1,25 g	doxifluridina	lisina	≥ 7,5 g
doxifluridina	lisina	≥ 1,25 g	doxiciclina	lisina	≥ 7,5 g
doxiciclina	lisina	≥ 1,25 g	ergonovina	lisina	≥ 7,5 g
ergonovina	lisina	≥ 1,25 g	etilsuccinato de eritromicina	lisina	≥ 7,5 g
etilsuccinato de eritromicina	lisina	≥ 1,25 g	etambutol	lisina	≥ 7,5 g
etambutol	lisina	≥ 1,25 g			

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
etilsuccinato de eritromicina	lisina	≥ 1,25 g	etosuximida	lisina	≥ 7,5 g
etambutol	lisina	≥ 1,25 g	famotidina	lisina	≥ 7,5 g
etosuximida	lisina	≥ 1,25 g	fluconazol	lisina	≥ 7,5 g
famotidina	lisina	≥ 1,25 g	ácido fólico	lisina	≥ 7,5 g
fluconazol	lisina	≥ 1,25 g	furosemida	lisina	≥ 7,5 g
ácido fólico	lisina	≥ 1,25 g	fursultiamina	lisina	≥ 7,5 g
furosemida	lisina	≥ 1,25 g	gabapentina	lisina	≥ 7,5 g
fursultiamina	lisina	≥ 1,25 g	glipizida	lisina	≥ 7,5 g
gabapentina	lisina	≥ 1,25 g	granisetron	lisina	≥ 7,5 g
glipizida	lisina	≥ 1,25 g	griseofulvina	lisina	≥ 7,5 g
granisetron	lisina	≥ 1,25 g	hidralazina	lisina	≥ 7,5 g
griseofulvina	lisina	≥ 1,25 g	hidroclorotiazida	lisina	≥ 7,5 g
hidralazina	lisina	≥ 1,25 g	imidapril	lisina	≥ 7,5 g
hidroclorotiazida	lisina	≥ 1,25 g	isoniazida	lisina	≥ 7,5 g
imidapril	lisina	≥ 1,25 g	lamivudina	lisina	≥ 7,5 g
isoniazida	lisina	≥ 1,25 g	1-carbocisteína	lisina	≥ 7,5 g
lamivudina	lisina	≥ 1,25 g	levetiracetam	lisina	≥ 7,5 g
1-carbocisteína	lisina	≥ 1,25 g	levofloxacino	lisina	≥ 7,5 g
levetiracetam	lisina	≥ 1,25 g	linezolid	lisina	≥ 7,5 g
levofloxacino	lisina	≥ 1,25 g	lisinopril	lisina	≥ 7,5 g
linezolid	lisina	≥ 1,25 g	losartán	lisina	≥ 7,5 g
lisinopril	lisina	≥ 1,25 g	metotrexato	lisina	≥ 7,5 g
losartán	lisina	≥ 1,25 g	metildopa	lisina	≥ 7,5 g
metotrexato	lisina	≥ 1,25 g	s-metilmetionina	lisina	≥ 7,5 g
metildopa	lisina	≥ 1,25 g	metoclopramida	lisina	≥ 7,5 g
s-metilmetionina	lisina	≥ 1,25 g	metronidazol	lisina	≥ 7,5 g
metoclopramida	lisina	≥ 1,25 g	moxifloxacina	lisina	≥ 7,5 g
metronidazol	lisina	≥ 1,25 g	ácido nalidíxico	lisina	≥ 7,5 g
moxifloxacina	lisina	≥ 1,25 g	nicorandil	lisina	≥ 7,5 g
ácido nalidíxico	lisina	≥ 1,25 g	nifurtimox	lisina	≥ 7,5 g
nicorandil	lisina	≥ 1,25 g	nitrofurantoína	lisina	≥ 7,5 g
nifurtimox	lisina	≥ 1,25 g	nizatidina	lisina	≥ 7,5 g
nitrofurantoína	lisina	≥ 1,25 g	nistatina	lisina	≥ 7,5 g
nizatidina	lisina	≥ 1,25 g	ondansetrón	lisina	≥ 7,5 g
nistatina	lisina	≥ 1,25 g	oseltamivir	lisina	≥ 7,5 g
ondansetrón	lisina	≥ 1,25 g	oxcarbazepina	lisina	≥ 7,5 g
oseltamivir	lisina	≥ 1,25 g	penicilamina	lisina	≥ 7,5 g
oxcarbazepina	lisina	≥ 1,25 g	perindopril	lisina	≥ 7,5 g
penicilamina	lisina	≥ 1,25 g	fenobarbital	lisina	≥ 7,5 g
perindopril	lisina	≥ 1,25 g	fenoximetilpenicilina	lisina	≥ 7,5 g
fenobarbital	lisina	≥ 1,25 g	pravastatina sódica	lisina	≥ 7,5 g
fenoximetilpenicilina	lisina	≥ 1,25 g	prednisolona	lisina	≥ 7,5 g
pravastatina sódica	lisina	≥ 1,25 g	primaquina	lisina	≥ 7,5 g
prednisolona	lisina	≥ 1,25 g	procatérol	lisina	≥ 7,5 g
primaquina	lisina	≥ 1,25 g	propiltiouracilo	lisina	≥ 7,5 g
procatérol	lisina	≥ 1,25 g	pseudoefedrina	lisina	≥ 7,5 g
propiltiouracilo	lisina	≥ 1,25 g	pirazinamida	lisina	≥ 7,5 g
pseudoefedrina	lisina	≥ 1,25 g	bromuro de piridostigmina	lisina	≥ 7,5 g
pirazinamida	lisina	≥ 1,25 g	clorhidrato de piridoxina	lisina	≥ 7,5 g
bromuro de piridostigmina	lisina	≥ 1,25 g	ranitidina	lisina	≥ 7,5 g
clorhidrato de piridoxina	lisina	≥ 1,25 g	ribavirina	lisina	≥ 7,5 g
ranitidina	lisina	≥ 1,25 g	riboflavina	lisina	≥ 7,5 g

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
ribavirina	lisina	≥ 1,25 g	rizatriptán	lisina	≥ 7,5 g
riboflavina	lisina	≥ 1,25 g	estavudina	lisina	≥ 7,5 g
rizatriptán	lisina	≥ 1,25 g	sulfadiazina	lisina	≥ 7,5 g
estavudina	lisina	≥ 1,25 g	sulfametoxazol	lisina	≥ 7,5 g
sulfadiazina	lisina	≥ 1,25 g	sultamicilina	lisina	≥ 7,5 g
sulfametoxazol	lisina	≥ 1,25 g	sumatriptán	lisina	≥ 7,5 g
sultamicilina	lisina	≥ 1,25 g	taltirelina	lisina	≥ 7,5 g
sumatriptán	lisina	≥ 1,25 g	tegafur	lisina	≥ 7,5 g
taltirelina	lisina	≥ 1,25 g	tenofovir disoproxil	lisina	≥ 7,5 g
tegafur	lisina	≥ 1,25 g	teofilina	lisina	≥ 7,5 g
tenofovir disoproxil	lisina	≥ 1,25 g	tiamina	lisina	≥ 7,5 g
teofilina	lisina	≥ 1,25 g	trimetazidina	lisina	≥ 7,5 g
tiamina	lisina	≥ 1,25 g	trimetoprima	lisina	≥ 7,5 g
trimetazidina	lisina	≥ 1,25 g	voglibosa	lisina	≥ 7,5 g
trimetoprima	lisina	≥ 1,25 g	zidovudina	lisina	≥ 7,5 g
voglibosa	lisina	≥ 1,25 g	zolmitriptán	lisina	≥ 7,5 g
zidovudina	lisina	≥ 1,25 g	acetilcarnitina	lisina	≥ 7,5 g
zolmitriptán	lisina	≥ 1,25 g	capecitabina	lisina	≥ 7,5 g
acetilcarnitina	lisina	≥ 1,25 g	cefaclor	lisina	≥ 7,5 g
capecitabina	lisina	≥ 1,25 g	cefixima	lisina	≥ 7,5 g
cefaclor	lisina	≥ 1,25 g	cefmatazol	lisina	≥ 7,5 g
cefixima	lisina	≥ 1,25 g	cefpodoxima proxetilo	lisina	≥ 7,5 g
cefmatazol	lisina	≥ 1,25 g	cefroxadina	lisina	≥ 7,5 g
cefpodoxima proxetilo	lisina	≥ 1,25 g	alfoscerato	lisina	≥ 7,5 g
cefroxadina	lisina	≥ 1,25 g	cilazapril	lisina	≥ 7,5 g
alfoscerato	lisina	≥ 1,25 g	bromuro de cimetropro	lisina	≥ 7,5 g
cilazapril	lisina	≥ 1,25 g	diacereína	lisina	≥ 7,5 g
bromuro de cimetropro	lisina	≥ 1,25 g	erdosteína	lisina	≥ 7,5 g
diacereína	lisina	≥ 1,25 g	famciclovir	lisina	≥ 7,5 g
erdosteína	lisina	≥ 1,25 g	gemifloxacina	lisina	≥ 7,5 g
famciclovir	lisina	≥ 1,25 g	levosulpirida	lisina	≥ 7,5 g
gemifloxacina	lisina	≥ 1,25 g	nabumetona	lisina	≥ 7,5 g
levosulpirida	lisina	≥ 1,25 g	oxiracetam	lisina	≥ 7,5 g
nabumetona	lisina	≥ 1,25 g	fendimetrazina	lisina	≥ 7,5 g
oxiracetam	lisina	≥ 1,25 g	rabeprazol	lisina	≥ 7,5 g
fendimetrazina	lisina	≥ 1,25 g	acetato de roxatidina	lisina	≥ 7,5 g
rabeprazol	lisina	≥ 1,25 g	tamsulosina	lisina	≥ 7,5 g
acetato de roxatidina	lisina	≥ 1,25 g	terazosina	lisina	≥ 7,5 g
tamsulosina	lisina	≥ 1,25 g	tióctico	lisina	≥ 7,5 g
terazosina	lisina	≥ 1,25 g	tosufloxacino	lisina	≥ 7,5 g
tióctico	lisina	≥ 1,25 g	triflusal	lisina	≥ 7,5 g
tosufloxacino	lisina	≥ 1,25 g	zaltoprofeno	lisina	≥ 7,5 g
triflusal	lisina	≥ 1,25 g	ácido etidróico	lisina	≥ 7,5 g
zaltoprofeno	lisina	≥ 1,25 g	ácido zoledróico	lisina	≥ 7,5 g
ácido etidróico	lisina	≥ 1,25 g	ácido clodróico	lisina	≥ 7,5 g
ácido zoledróico	lisina	≥ 1,25 g	ácido tiludróico	lisina	≥ 7,5 g
ácido clodróico	lisina	≥ 1,25 g	ácido pamidróico	lisina	≥ 7,5 g
ácido tiludróico	lisina	≥ 1,25 g	ácido alendróico	lisina	≥ 7,5 g
ácido pamidróico	lisina	≥ 1,25 g	ácido risedróico	lisina	≥ 7,5 g
ácido alendróico	lisina	≥ 1,25 g	ácido ibandróico	lisina	≥ 7,5 g
ácido risedróico	lisina	≥ 1,25 g	abacavir	glicina	≥ 7,5 g
ácido ibandróico	lisina	≥ 1,25 g	acarbosa	glicina	≥ 7,5 g
abacavir	glicina	≥ 1,25 g	acetazolamida	glicina	≥ 7,5 g
acarbosa	glicina	≥ 1,25 g	aciclovir	glicina	≥ 7,5 g
acetazolamida	glicina	≥ 1,25 g	albuterol (salbutamol)	glicina	≥ 7,5 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
aciclovir	glicina	≥ 1,25 g	alopurinol	glicina	≥ 7,5 g
albuterol (salbutamol)	glicina	≥ 1,25 g	amilorida	glicina	≥ 7,5 g
alopurinol	glicina	≥ 1,25 g	amisulprida	glicina	≥ 7,5 g
amilorida	glicina	≥ 1,25 g	amlodipino	glicina	≥ 7,5 g
amisulprida	glicina	≥ 1,25 g	amoxicilina	glicina	≥ 7,5 g
amlodipino	glicina	≥ 1,25 g	anfetamina	glicina	≥ 7,5 g
amoxicilina	glicina	≥ 1,25 g	atenolol	glicina	≥ 7,5 g
anfetamina	glicina	≥ 1,25 g	atropina	glicina	≥ 7,5 g
atenolol	glicina	≥ 1,25 g	azatioprina	glicina	≥ 7,5 g
atropina	glicina	≥ 1,25 g	benserazida	glicina	≥ 7,5 g
azatioprina	glicina	≥ 1,25 g	benznidazol	glicina	≥ 7,5 g
benserazida	glicina	≥ 1,25 g	camostat	glicina	≥ 7,5 g
benznidazol	glicina	≥ 1,25 g	captopril	glicina	≥ 7,5 g
camostat	glicina	≥ 1,25 g	cefdinir	glicina	≥ 7,5 g
captopril	glicina	≥ 1,25 g	clorhidrato de cefotiam hexetilo	glicina	≥ 7,5 g
cefdinir	glicina	≥ 1,25 g	cefprozilo	glicina	≥ 7,5 g
clorhidrato de cefotiam hexetilo	glicina	≥ 1,25 g	cefuroxima axetilo	glicina	≥ 7,5 g
cefprozilo	glicina	≥ 1,25 g	cloranfenicol	glicina	≥ 7,5 g
cefuroxima axetilo	glicina	≥ 1,25 g	cimetidina	glicina	≥ 7,5 g
cloranfenicol	glicina	≥ 1,25 g	ciprofloxacino	glicina	≥ 7,5 g
cimetidina	glicina	≥ 1,25 g	codeína	glicina	≥ 7,5 g
ciprofloxacino	glicina	≥ 1,25 g	colchicina	glicina	≥ 7,5 g
codeína	glicina	≥ 1,25 g	ciclofosfamida	glicina	≥ 7,5 g
colchicina	glicina	≥ 1,25 g	dapsona	glicina	≥ 7,5 g
ciclofosfamida	glicina	≥ 1,25 g	dexametasona	glicina	≥ 7,5 g
dapsona	glicina	≥ 1,25 g	didanosina	glicina	≥ 7,5 g
dexametasona	glicina	≥ 1,25 g	dietilcarbamazina	glicina	≥ 7,5 g
didanosina	glicina	≥ 1,25 g	metionina	glicina	≥ 7,5 g
dietilcarbamazina	glicina	≥ 1,25 g	dolasetrón	glicina	≥ 7,5 g
metionina	glicina	≥ 1,25 g	doxifluridina	glicina	≥ 7,5 g
dolasetrón	glicina	≥ 1,25 g	doxiciclina	glicina	≥ 7,5 g
doxifluridina	glicina	≥ 1,25 g	ergonovina	glicina	≥ 7,5 g
doxiciclina	glicina	≥ 1,25 g	etilsuccinato de eritromicina	glicina	≥ 7,5 g
ergonovina	glicina	≥ 1,25 g	etambutol	glicina	≥ 7,5 g
etilsuccinato de eritromicina	glicina	≥ 1,25 g	etosuximida	glicina	≥ 7,5 g
etambutol	glicina	≥ 1,25 g	famotidina	glicina	≥ 7,5 g
etosuximida	glicina	≥ 1,25 g	fluconazol	glicina	≥ 7,5 g
famotidina	glicina	≥ 1,25 g	ácido fólico	glicina	≥ 7,5 g
fluconazol	glicina	≥ 1,25 g	furosemida	glicina	≥ 7,5 g
ácido fólico	glicina	≥ 1,25 g	fursultiamina	glicina	≥ 7,5 g
furosemida	glicina	≥ 1,25 g	gabapentina	glicina	≥ 7,5 g
fursultiamina	glicina	≥ 1,25 g	glipizida	glicina	≥ 7,5 g
gabapentina	glicina	≥ 1,25 g	granisetrón	glicina	≥ 7,5 g
glipizida	glicina	≥ 1,25 g	griseofulvina	glicina	≥ 7,5 g
granisetrón	glicina	≥ 1,25 g	hidralazina	glicina	≥ 7,5 g
griseofulvina	glicina	≥ 1,25 g	hidroclorotiazida	glicina	≥ 7,5 g
hidralazina	glicina	≥ 1,25 g	imidapril	glicina	≥ 7,5 g
hidroclorotiazida	glicina	≥ 1,25 g	isoniazida	glicina	≥ 7,5 g
imidapril	glicina	≥ 1,25 g	lamivudina	glicina	≥ 7,5 g
isoniazida	glicina	≥ 1,25 g	1-carbocisteína	glicina	≥ 7,5 g
lamivudina	glicina	≥ 1,25 g	levetiracetam	glicina	≥ 7,5 g
1-carbocisteína	glicina	≥ 1,25 g	levofloxacino	glicina	≥ 7,5 g

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
levetiracetam	glicina	≥ 1,25 g	linezolid	glicina	≥ 7,5 g
levofloxacino	glicina	≥ 1,25 g	lisinopril	glicina	≥ 7,5 g
linezolid	glicina	≥ 1,25 g	losartán	glicina	≥ 7,5 g
lisinopril	glicina	≥ 1,25 g	metotrexato	glicina	≥ 7,5 g
losartán	glicina	≥ 1,25 g	metildopa	glicina	≥ 7,5 g
metotrexato	glicina	≥ 1,25 g	s-metilmetionina	glicina	≥ 7,5 g
metildopa	glicina	≥ 1,25 g	metoclopramida	glicina	≥ 7,5 g
s-metilmetionina	glicina	≥ 1,25 g	metronidazol	glicina	≥ 7,5 g
metoclopramida	glicina	≥ 1,25 g	moxifloxacina	glicina	≥ 7,5 g
metronidazol	glicina	≥ 1,25 g	ácido nalidíxico	glicina	≥ 7,5 g
moxifloxacina	glicina	≥ 1,25 g	nicorandil	glicina	≥ 7,5 g
ácido nalidíxico	glicina	≥ 1,25 g	nifurtimox	glicina	≥ 7,5 g
nicorandil	glicina	≥ 1,25 g	nitrofurantoína	glicina	≥ 7,5 g
nifurtimox	glicina	> 1,25 g	nizatidina	glicina	≥ 7,5 g
nitrofurantoína	glicina	≥ 1,25 g	nistatina	glicina	≥ 7,5 g
nizatidina	glicina	≥ 1,25 g	ondansetrón	glicina	≥ 7,5 g
nistatina	glicina	≥ 1,25 g	oseltamivir	glicina	≥ 7,5 g
ondansetrón	glicina	≥ 1,25 g	oxcarbazepina	glicina	≥ 7,5 g
oseltamivir	glicina	≥ 1,25 g	penicilamina	glicina	≥ 7,5 g
oxcarbazepina	glicina	≥ 1,25 g	perindopril	glicina	≥ 7,5 g
penicilamina	glicina	≥ 1,25 g	fenobarbital	glicina	≥ 7,5 g
perindopril	glicina	≥ 1,25 g	fenoximetilpenicilina	glicina	≥ 7,5 g
fenobarbital	glicina	≥ 1,25 g	pravastatina sódica	glicina	≥ 7,5 g
fenoximetilpenicilina	glicina	≥ 1,25 g	prednisolona	glicina	≥ 7,5 g
pravastatina sódica	glicina	≥ 1,25 g	primaquina	glicina	≥ 7,5 g
prednisolona	glicina	≥ 1,25 g	procaterol	glicina	≥ 7,5 g
primaquina	glicina	≥ 1,25 g	propiltiouracilo	glicina	≥ 7,5 g
procaterol	glicina	≥ 1,25 g	pseudoefedrina	glicina	≥ 7,5 g
propiltiouracilo	glicina	≥ 1,25 g	pirazinamida	glicina	≥ 7,5 g
pseudoefedrina	glicina	≥ 1,25 g	bromuro de piridostigmina	glicina	≥ 7,5 g
pirazinamida	glicina	≥ 1,25 g	clorhidrato de piridoxina	glicina	≥ 7,5 g
bromuro de piridostigmina	glicina	≥ 1,25 g	ranitidina	glicina	≥ 7,5 g
clorhidrato de piridoxina	glicina	≥ 1,25 g	ribavirina	glicina	≥ 7,5 g
ranitidina	glicina	≥ 1,25 g	riboflavina	glicina	≥ 7,5 g
ribavirina	glicina	≥ 1,25 g	rizatriptán	glicina	≥ 7,5 g
riboflavina	glicina	≥ 1,25 g	estavudina	glicina	≥ 7,5 g
rizatriptán	glicina	≥ 1,25 g	sulfadiazina	glicina	≥ 7,5 g
estavudina	glicina	≥ 1,25 g	sulfametoxazol	glicina	≥ 7,5 g
sulfadiazina	glicina	≥ 1,25 g	sultamicilina	glicina	≥ 7,5 g
sulfametoxazol	glicina	≥ 1,25 g	sumatriptán	glicina	≥ 7,5 g
sultamicilina	glicina	≥ 1,25 g	taltirelina	glicina	≥ 7,5 g
sumatriptán	glicina	≥ 1,25 g	tegafur	glicina	≥ 7,5 g
taltirelina	glicina	≥ 1,25 g	tenofovir disoproxil	glicina	≥ 7,5 g
tegafur	glicina	≥ 1,25 g	teofilina	glicina	≥ 7,5 g
tenofovir disoproxil	glicina	≥ 1,25 g	tiamina	glicina	≥ 7,5 g
teofilina	glicina	≥ 1,25 g	trimetazidina	glicina	≥ 7,5 g
tiamina	glicina	≥ 1,25 g	trimetoprima	glicina	≥ 7,5 g
trimetazidina	glicina	≥ 1,25 g	voglibosa	glicina	≥ 7,5 g
trimetoprima	glicina	≥ 1,25 g	zidovudina	glicina	≥ 7,5 g
voglibosa	glicina	≥ 1,25 g	zolmitriptán	glicina	≥ 7,5 g
zidovudina	glicina	≥ 1,25 g	acetilcarnitina	glicina	≥ 7,5 g
zolmitriptán	glicina	≥ 1,25 g	capecitabina	glicina	≥ 7,5 g
acetilcarnitina	glicina	≥ 1,25 g	cefaclor	glicina	≥ 7,5 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
capecitabina	glicina	≥ 1,25 g	cefixima	glicina	≥ 7,5 g
cefactor	glicina	≥ 1,25 g	cefmetazol	glicina	≥ 7,5 g
cefixima	glicina	≥ 1,25 g	cefpodoxima proxetilo	glicina	≥ 7,5 g
cefmetazol	glicina	≥ 1,25 g	cefroxadina	glicina	≥ 7,5 g
cefpodoxima proxetilo	glicina	≥ 1,25 g	alfoscerato	glicina	≥ 7,5 g
cefroxadina	glicina	≥ 1,25 g	cilazapril	glicina	≥ 7,5 g
alfoscerato	glicina	≥ 1,25 g	bromuro de cimetropio	glicina	≥ 7,5 g
cilazapril	glicina	≥ 1,25 g	diacereína	glicina	≥ 7,5 g
bromuro de cimetropio	glicina	≥ 1,25 g	erdosteína	glicina	≥ 7,5 g
diacereína	glicina	≥ 1,25 g	famciclovir	glicina	≥ 7,5 g
erdosteína	glicina	≥ 1,25 g	gemifloxacina	glicina	≥ 7,5 g
famciclovir	glicina	≥ 1,25 g	levosulpirida	glicina	≥ 7,5 g
gemifloxacina	glicina	≥ 1,25 g	nabumetona	glicina	≥ 7,5 g
levosulpirida	glicina	≥ 1,25 g	oxiracetam	glicina	≥ 7,5 g
nabumetona	glicina	≥ 1,25 g	fendimetrazina	glicina	≥ 7,5 g
oxiracetam	glicina	≥ 1,25 g	rabeprazol	glicina	≥ 7,5 g
fendimetrazina	glicina	≥ 1,25 g	acetato de roxatidina	glicina	≥ 7,5 g
rabeprazol	glicina	≥ 1,25 g	tamsulosina	glicina	≥ 7,5 g
acetato de roxatidina	glicina	≥ 1,25 g	terazosina	glicina	≥ 7,5 g
tamsulosina	glicina	≥ 1,25 g	tióctico	glicina	≥ 7,5 g
terazosina	glicina	≥ 1,25 g	tosufloxacino	glicina	≥ 7,5 g
tióctico	glicina	≥ 1,25 g	triflusal	glicina	≥ 7,5 g
tosufloxacino	glicina	≥ 1,25 g	zaltoprofeno	glicina	≥ 7,5 g
triflusal	glicina	≥ 1,25 g	ácido etidróico	glicina	≥ 7,5 g
zaltoprofeno	glicina	≥ 1,25 g	ácido zoledrónico	glicina	≥ 7,5 g
ácido etidróico	glicina	≥ 1,25 g	ácido clodrónico	glicina	≥ 7,5 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1,25 g	ácido tiludrónico	glicina	≥ 7,5 g
ácido clodrónico	glicina	≥ 1,25 g	ácido pamidrónico	glicina	≥ 7,5 g
ácido tiludrónico	glicina	≥ 1,25 g	ácido alendrónico	glicina	≥ 7,5 g
ácido pamidrónico	glicina	≥ 1,25 g	ácido risedrónico	glicina	≥ 7,5 g
ácido alendrónico	glicina	≥ 1,25 g	ácido ibandrónico	glicina	≥ 7,5 g
ácido risedrónico	glicina	≥ 1,25 g	abacavir	lisina	≥ 10 g
ácido ibandrónico	glicina	≥ 1,25 g	acarbose	lisina	≥ 10 g
abacavir	lisina	≥ 1,5 g	acetazolamida	lisina	≥ 10 g
acarbose	lisina	≥ 1,5 g	aciclovir	lisina	≥ 10 g
acetazolamida	lisina	≥ 1,5 g	albuterol (salbutamol)	lisina	≥ 10 g
aciclovir	lisina	≥ 1,5 g	alopurinol	lisina	≥ 10 g
albuterol (salbutamol)	lisina	≥ 1,5 g	amilorida	lisina	≥ 10 g
alopurinol	lisina	≥ 1,5 g	amisulprida	lisina	≥ 10 g
amilorida	lisina	≥ 1,5 g	amlodipino	lisina	≥ 10 g
amisulprida	lisina	≥ 1,5 g	amoxicilina	lisina	≥ 10 g
amlodipino	lisina	≥ 1,5 g	anfetamina	lisina	≥ 10 g
amoxicilina	lisina	≥ 1,5 g	atenolol	lisina	≥ 10 g
anfetamina	lisina	≥ 1,5 g	atropina	lisina	≥ 10 g
atenolol	lisina	≥ 1,5 g	azatioprina	lisina	≥ 10 g
atropina	lisina	≥ 1,5 g	benserazida	lisina	≥ 10 g
azatioprina	lisina	≥ 1,5 g	benznidazol	lisina	≥ 10 g
benserazida	lisina	≥ 1,5 g	camostat	lisina	≥ 10 g
benznidazol	lisina	≥ 1,5 g	captopril	lisina	≥ 10 g
camostat	lisina	≥ 1,5 g	cefdinir	lisina	≥ 10 g
captopril	lisina	≥ 1,5 g	clorhidrato de cefotiam hexetilo	lisina	≥ 10 g
cefdinir	lisina	≥ 1,5 g	cefprozilo	lisina	≥ 10 g
clorhidrato de cefotiam hexetilo	lisina	≥ 1,5 g	cefuroxima axetilo	lisina	≥ 10 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
cefprozilo	lisina	≥ 1,5 g	cloranfenicol	lisina	≥ 10 g
cefuroxima axetilo	lisina	≥ 1,5 g	cimetidina	lisina	≥ 10 g
cloranfenicol	lisina	≥ 1,5 g	ciprofloxacino	lisina	≥ 10 g
cimetidina	lisina	≥ 1,5 g	codeína	lisina	≥ 10 g
ciprofloxacino	lisina	≥ 1,5 g	colchicina	lisina	≥ 10 g
codeína	lisina	≥ 1,5 g	ciclofosfamida	lisina	≥ 10 g
colchicina	lisina	≥ 1,5 g	dapsona	lisina	≥ 10 g
ciclofosfamida	lisina	≥ 1,5 g	dexametasona	lisina	≥ 10 g
dapsona	lisina	≥ 1,5 g	didanosina	lisina	≥ 10 g
dexametasona	lisina	≥ 1,5 g	dietilcarbamazina	lisina	≥ 10 g
didanosina	lisina	≥ 1,5 g	metionina	lisina	≥ 10 g
dietilcarbamazina	lisina	≥ 1,5 g	dolasetrón	lisina	≥ 10 g
metionina	lisina	≥ 1,5 g	doxifluridina	lisina	≥ 10 g
dolasetrón	lisina	≥ 1,5 g	doxiciclina	lisina	≥ 10 g
doxifluridina	lisina	≥ 1,5 g	ergonovina	lisina	≥ 10 g
doxiciclina	lisina	≥ 1,5 g	etilsuccinato de eritromicina	lisina	≥ 10 g
ergonovina	lisina	≥ 1,5 g	etambutol	lisina	≥ 10 g
etilsuccinato de eritromicina	lisina	≥ 1,5 g	etosuximida	lisina	≥ 10 g
etambutol	lisina	≥ 1,5 g	famotidina	lisina	≥ 10 g
etosuximida	lisina	≥ 1,5 g	fluconazol	lisina	≥ 10 g
famotidina	lisina	≥ 1,5 g	ácido fólico	lisina	≥ 10 g
fluconazol	lisina	≥ 1,5 g	furosemida	lisina	≥ 10 g
ácido fólico	lisina	≥ 1,5 g	fursultiamina	lisina	≥ 10 g
furosemida	lisina	≥ 1,5 g	gabapentina	lisina	≥ 10 g
fursultiamina	lisina	≥ 1,5 g	glipizida	lisina	≥ 10 g
gabapentina	lisina	≥ 1,5 g	granisetrón	lisina	≥ 10 g
glipizida	lisina	≥ 1,5 g	griseofulvina	lisina	≥ 10 g
granisetrón	lisina	≥ 1,5 g	hidralazina	lisina	≥ 10 g
griseofulvina	lisina	≥ 1,5 g	hidroclorotiazida	lisina	≥ 10 g
hidralazina	lisina	≥ 1,5 g	imidapril	lisina	≥ 10 g
hidroclorotiazida	lisina	≥ 1,5 g	isoniazida	lisina	≥ 10 g
imidapril	lisina	≥ 1,5 g	lamivudina	lisina	≥ 10 g
isoniazida	lisina	≥ 1,5 g	1-carbocisteína	lisina	≥ 10 g
lamivudina	lisina	≥ 1,5 g	levetiracetam	lisina	≥ 10 g
1-carbocisteína	lisina	≥ 1,5 g	levofloxacino	lisina	≥ 10 g
levetiracetam	lisina	≥ 1,5 g	linezolid	lisina	≥ 10 g
levofloxacino	lisina	≥ 1,5 g	lisinopril	lisina	≥ 10 g
linezolid	lisina	≥ 1,5 g	losartán	lisina	≥ 10 g
lisinopril	lisina	≥ 1,5 g	metotrexato	lisina	≥ 10 g
losartán	lisina	≥ 1,5 g	metildopa	lisina	≥ 10 g
metotrexato	lisina	≥ 1,5 g	s-metilmetionina	lisina	≥ 10 g
metildopa	lisina	≥ 1,5 g	metoclopramida	lisina	≥ 10 g
s-metilmetionina	lisina	≥ 1,5 g	metronidazol	lisina	≥ 10 g
metoclopramida	lisina	≥ 1,5 g	moxifloxacina	lisina	≥ 10 g
metronidazol	lisina	≥ 1,5 g	ácido nalidíxico	lisina	≥ 10 g
moxifloxacina	lisina	≥ 1,5 g	nicorandil	lisina	≥ 10 g
ácido nalidíxico	lisina	≥ 1,5 g	nifurtimox	lisina	≥ 10 g
nicorandil	lisina	≥ 1,5 g	nitrofurantoína	lisina	≥ 10 g
nifurtimox	lisina	≥ 1,5 g	nizatidina	lisina	≥ 10 g
nitrofurantoína	lisina	≥ 1,5 g	nistatina	lisina	≥ 10 g
nizatidina	lisina	≥ 1,5 g	ondansetrón	lisina	≥ 10 g
nistatina	lisina	≥ 1,5 g	oseltamivir	lisina	≥ 10 g
ondansetrón	lisina	≥ 1,5 g	oxcarbazepina	lisina	≥ 10 g
oseltamivir	lisina	≥ 1,5 g	penicilamina	lisina	≥ 10 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
oxcarbazepina	lisina	≥ 1,5 g	perindopril	lisina	≥ 10 g
penicilamina	lisina	≥ 1,5 g	fenobarbital	lisina	≥ 10 g
perindopril	lisina	≥ 1,5 g	fenoximetilpenicilina	lisina	≥ 10 g
fenobarbital	lisina	≥ 1,5 g	pravastatina sódica	lisina	≥ 10 g
fenoximetilpenicilina	lisina	≥ 1,5 g	prednisolona	lisina	≥ 10 g
pravastatina sódica	lisina	≥ 1,5 g	primaquina	lisina	≥ 10 g
prednisolona	lisina	≥ 1,5 g	procaterol	lisina	≥ 10 g
primaquina	lisina	≥ 1,5 g	propiltiouracilo	lisina	≥ 10 g
procaterol	lisina	≥ 1,5 g	pseudoefedrina	lisina	≥ 10 g
propiltiouracilo	lisina	≥ 1,5 g	pirazinamida	lisina	≥ 10 g
pseudoefedrina	lisina	≥ 1,5 g	bromuro de piridostigmina	lisina	≥ 10 g
pirazinamida	lisina	≥ 1,5 g	clorhidrato de piridoxina	lisina	≥ 10 g
bromuro de piridostigmina	lisina	≥ 1,5 g	ranitidina	lisina	≥ 10 g
clorhidrato de piridoxina	lisina	≥ 1,5 g	ribavirina	lisina	≥ 10 g
ranitidina	lisina	≥ 1,5 g	riboflavina	lisina	≥ 10 g
ribavirina	lisina	≥ 1,5 g	rizatriptán	lisina	≥ 10 g
riboflavina	lisina	≥ 1,5 g	estavudina	lisina	≥ 10 g
rizatriptán	lisina	≥ 1,5 g	sulfadiazina	lisina	≥ 10 g
estavudina	lisina	≥ 1,5 g	sulfametoxazol	lisina	≥ 10 g
sulfadiazina	lisina	≥ 1,5 g	sultamicilina	lisina	≥ 10 g
sulfametoxazol	lisina	≥ 1,5 g	sumatriptán	lisina	≥ 10 g
sultamicilina	lisina	≥ 1,5 g	taltirelina	lisina	≥ 10 g
sumatriptán	lisina	≥ 1,5 g	tegafur	lisina	≥ 10 g
taltirelina	lisina	≥ 1,5 g	tenofovir disoproxil	lisina	≥ 10 g
tegafur	lisina	≥ 1,5 g	teofilina	lisina	≥ 10 g
tenofovir disoproxil	lisina	≥ 1,5 g	tiamina	lisina	≥ 10 g
teofilina	lisina	≥ 1,5 g	trimetazidina	lisina	≥ 10 g
tiamina	lisina	≥ 1,5 g	trimetoprima	lisina	≥ 10 g
trimetazidina	lisina	≥ 1,5 g	voglibosa	lisina	≥ 10 g
trimetoprima	lisina	≥ 1,5 g	zidovudina	lisina	≥ 10 g
voglibosa	lisina	≥ 1,5 g	zolmitriptán	lisina	≥ 10 g
zidovudina	lisina	≥ 1,5 g	acetilcarnitina	lisina	≥ 10 g
zolmitriptán	lisina	≥ 1,5 g	capecitabina	lisina	≥ 10 g
acetilcarnitina	lisina	≥ 1,5 g	cefaclor	lisina	≥ 10 g
capecitabina	lisina	≥ 1,5 g	cefixima	lisina	≥ 10 g
cefaclor	lisina	≥ 1,5 g	cefmetazol	lisina	≥ 10 g
cefixima	lisina	≥ 1,5 g	cefpodoxima proxetilo	lisina	≥ 10 g
cefmetazol	lisina	≥ 1,5 g	cefroxadina	lisina	≥ 10 g
cefpodoxima proxetilo	lisina	≥ 1,5 g	alfoscerato	lisina	≥ 10 g
cefroxadina	lisina	≥ 1,5 g	cilazapril	lisina	≥ 10 g
alfoscerato	lisina	≥ 1,5 g	bromuro de cimetropio	lisina	≥ 10 g
cilazapril	lisina	≥ 1,5 g	diacereína	lisina	≥ 10 g
bromuro de cimetropio	lisina	≥ 1,5 g	erdosteína	lisina	≥ 10 g
diacereína	lisina	≥ 1,5 g	famciclovir	lisina	≥ 10 g
erdosteína	lisina	≥ 1,5 g	gemifloxacina	lisina	≥ 10 g
famciclovir	lisina	≥ 1,5 g	levosulpirida	lisina	≥ 10 g
gemifloxacina	lisina	≥ 1,5 g	nabumetona	lisina	≥ 10 g
levosulpirida	lisina	≥ 1,5 g	oxiracetam	lisina	≥ 10 g
nabumetona	lisina	≥ 1,5 g	fendimetrazina	lisina	≥ 10 g
oxiracetam	lisina	≥ 1,5 g	rabeprazol	lisina	≥ 10 g
fendimetrazina	lisina	≥ 1,5 g	acetato de roxatidina	lisina	≥ 10 g
rabeprazol	lisina	≥ 1,5 g	tamsulosina	lisina	≥ 10 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
acetato de roxatidina	lisina	> 1,5 g	terazosina	lisina	> 10 g
tamsulosina	lisina	≥ 1,5 g	tióctico	lisina	≥ 10 g
terazosina	lisina	≥ 1,5 g	tosufloxacino	lisina	≥ 10 g
tióctico	lisina	≥ 1,5 g	triflusal	lisina	≥ 10 g
tosufloxacino	lisina	≥ 1,5 g	zaltoprofeno	lisina	≥ 10 g
triflusal	lisina	≥ 1,5 g	ácido etidróico	lisina	≥ 10 g
zaltoprofeno	lisina	≥ 1,5 g	ácido zoledrónico	lisina	≥ 10 g
ácido etidróico	lisina	≥ 1,5 g	ácido clodrónico	lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	lisina	≥ 1,5 g	ácido tiludrónico	lisina	≥ 10 g
ácido clodrónico	lisina	≥ 1,5 g	ácido pamidrónico	lisina	≥ 10 g
ácido tiludrónico	lisina	≥ 1,5 g	ácido alendrónico	lisina	≥ 10 g
ácido pamidrónico	lisina	≥ 1,5 g	ácido risedrónico	lisina	≥ 10 g
ácido alendrónico	lisina	≥ 1,5 g	ácido ibandrónico	lisina	≥ 10 g
ácido risedrónico	lisina	≥ 1,5 g	abacavir	glicina	≥ 10 g
ácido ibandrónico	lisina	≥ 1,5 g	acarbose	glicina	≥ 10 g
abacavir	glicina	≥ 1,5 g	acetazolamida	glicina	≥ 10 g
acarbose	glicina	≥ 1,5 g	aciclovir	glicina	≥ 10 g
acetazolamida	glicina	≥ 1,5 g	albuterol (salbutamol)	glicina	≥ 10 g
aciclovir	glicina	≥ 1,5 g	alopurinol	glicina	≥ 10 g
albuterol (salbutamol)	glicina	≥ 1,5 g	amilorida	glicina	≥ 10 g
alopurinol	glicina	≥ 1,5 g	amisulprida	glicina	≥ 10 g
amilorida	glicina	≥ 1,5 g	amlodipino	glicina	≥ 10 g
amisulprida	glicina	≥ 1,5 g	amoxicilina	glicina	≥ 10 g
amlodipino	glicina	≥ 1,5 g	anfetamina	glicina	≥ 10 g
amoxicilina	glicina	≥ 1,5 g	atenolol	glicina	≥ 10 g
anfetamina	glicina	≥ 1,5 g	atropina	glicina	≥ 10 g
atenolol	glicina	≥ 1,5 g	azatioprina	glicina	≥ 10 g
atropina	glicina	≥ 1,5 g	benserazida	glicina	≥ 10 g
azatioprina	glicina	≥ 1,5 g	benznidazol	glicina	≥ 10 g
benserazida	glicina	≥ 1,5 g	camostat	glicina	≥ 10 g
benznidazol	glicina	≥ 1,5 g	captopril	glicina	≥ 10 g
camostat	glicina	≥ 1,5 g	cefdinir	glicina	≥ 10 g
captopril	glicina	≥ 1,5 g	clorhidrato de cefotiam hexetilo	glicina	≥ 10 g
cefdinir	glicina	≥ 1,5 g	cefprozilo	glicina	≥ 10 g
clorhidrato de cefotiam hexetilo	glicina	≥ 1,5 g	cefuroxima axetilo	glicina	≥ 10 g
cefprozilo	glicina	≥ 1,5 g	cloranfenicol	glicina	≥ 10 g
cefuroxima axetilo	glicina	≥ 1,5 g	cimetidina	glicina	≥ 10 g
cloranfenicol	glicina	≥ 1,5 g	ciprofloxacino	glicina	≥ 10 g
cimetidina	glicina	≥ 1,5 g	codeína	glicina	≥ 10 g
ciprofloxacino	glicina	≥ 1,5 g	colchicina	glicina	≥ 10 g
codeína	glicina	≥ 1,5 g	ciclofosfamida	glicina	≥ 10 g
colchicina	glicina	≥ 1,5 g	dapsona	glicina	≥ 10 g
ciclofosfamida	glicina	≥ 1,5 g	dexametasona	glicina	≥ 10 g
dapsona	glicina	≥ 1,5 g	didanosina	glicina	≥ 10 g
dexametasona	glicina	≥ 1,5 g	dietilcarbamazina	glicina	≥ 10 g
didanosina	glicina	≥ 1,5 g	metionina	glicina	≥ 10 g
dietilcarbamazina	glicina	≥ 15 g	dolasetrón	glicina	≥ 10 g
metionina	glicina	≥ 1,5 g	doxifluridina	glicina	≥ 10 g
dolasetrón	glicina	≥ 1,5 g	doxiciclina	glicina	≥ 10 g
doxifluridina	glicina	≥ 1,5 g	ergonovina	glicina	≥ 10 g
doxiciclina	glicina	≥ 1,5 g	etilsuccinato de eritromicina	glicina	≥ 10 g
ergonovina	glicina	≥ 1,5 g	etambutol	glicina	≥ 10 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
etilsuccinato de eritromicina	glicina	≥ 1,5 g	etosuximida	glicina	≥ 10 g
etambutol	glicina	≥ 1,5 g	famotidina	glicina	≥ 10 g
etosuximida	glicina	≥ 1,5 g	fluconazol	glicina	≥ 10 g
famotidina	glicina	≥ 1,5 g	ácido fólico	glicina	≥ 10 g
fluconazol	glicina	≥ 1,5 g	furosemida	glicina	≥ 10 g
ácido fólico	glicina	≥ 1,5 g	fursultiamina	glicina	≥ 10 g
furosemida	glicina	≥ 1,5 g	gabapentina	glicina	≥ 10 g
fursultiamina	glicina	≥ 1,5 g	glipizida	glicina	≥ 10 g
gabapentina	glicina	≥ 1,5 g	granisetron	glicina	≥ 10 g
glipizida	glicina	≥ 1,5 g	griseofulvina	glicina	≥ 10 g
granisetron	glicina	≥ 1,5 g	hidralazina	glicina	≥ 10 g
griseofulvina	glicina	≥ 1,5 g	hidroclorotiazida	glicina	≥ 10 g
hidralazina	glicina	≥ 1,5 g	imidapril	glicina	≥ 10 g
hidroclorotiazida	glicina	≥ 1,5 g	isoniazida	glicina	≥ 10 g
imidapril	glicina	≥ 1,5 g	lamivudina	glicina	≥ 10 g
isoniazida	glicina	≥ 1,5 g	1-carbocisteína	glicina	≥ 10 g
lamivudina	glicina	≥ 1,5 g	levetiracetam	glicina	≥ 10 g
l-carbocisteína	glicina	≥ 1,5 g	levofloxacino	glicina	≥ 10 g
levetiracetam	glicina	≥ 1,5 g	linezolid	glicina	≥ 10 g
levofloxacino	glicina	≥ 1,5 g	lisinopril	glicina	≥ 10 g
linezolid	glicina	≥ 1,5 g	losartán	glicina	≥ 10 g
lisinopril	glicina	≥ 1,5 g	metotrexato	glicina	≥ 10 g
losartán	glicina	≥ 1,5 g	metildopa	glicina	≥ 10 g
metotrexato	glicina	≥ 1,5 g	s-metilmetionina	glicina	≥ 10 g
metildopa	glicina	≥ 1,5 g	metoclopramida	glicina	≥ 10 g
s-metilmetionina	glicina	≥ 1,5 g	metronidazol	glicina	≥ 10 g
metoclopramida	glicina	≥ 1,5 g	moxifloxacina	glicina	≥ 10 g
metronidazol	glicina	≥ 1,5 g	ácido nalidíxico	glicina	≥ 10 g
moxifloxacina	glicina	≥ 1,5 g	nicorandil	glicina	≥ 10 g
ácido nalidíxico	glicina	≥ 1,5 g	nifurtimox	glicina	≥ 10 g
nicorandil	glicina	≥ 1,5 g	nitrofurantoína	glicina	≥ 10 g
nifurtimox	glicina	≥ 1,5 g	nizatidina	glicina	≥ 10 g
nitrofurantoína	glicina	≥ 1,5 g	nistatina	glicina	≥ 10 g
nizatidina	glicina	≥ 1,5 g	ondansetrón	glicina	≥ 10 g
nistatina	glicina	≥ 1,5 g	oseltamivir	glicina	≥ 10 g
ondansetrón	glicina	≥ 1,5 g	oxcarbazepina	glicina	≥ 10 g
oseltamivir	glicina	≥ 1,5 g	penicilamina	glicina	≥ 10 g
oxcarbazepina	glicina	≥ 1,5 g	perindopril	glicina	≥ 10 g
penicilamina	glicina	≥ 1,5 g	fenobarbital	glicina	≥ 10 g
perindopril	glicina	≥ 1,5 g	fenoximetilpenicilina	glicina	≥ 10 g
fenobarbital	glicina	≥ 1,5 g	pravastatina sódica	glicina	≥ 10 g
fenoximetilpenicilina	glicina	≥ 1,5 g	prednisolona	glicina	≥ 10 g
pravastatina sódica	glicina	≥ 1,5 g	primaquina	glicina	≥ 10 g
prednisolona	glicina	≥ 1,5 g	procatérol	glicina	≥ 10 g
primaquina	glicina	≥ 1,5 g	propiltiouracilo	glicina	≥ 10 g
procatérol	glicina	≥ 1,5 g	pseudoefedrina	glicina	≥ 10 g
propiltiouracilo	glicina	≥ 1,5 g	pirazinamida	glicina	≥ 10 g
pseudoefedrina	glicina	≥ 1,5 g	bromuro de piridostigmina	glicina	≥ 10 g
pirazinamida	glicina	≥ 1,5 g	clorhidrato de piridoxina	glicina	≥ 10 g
bromuro de piridostigmina	glicina	≥ 1,5 g	ranitidina	glicina	≥ 10 g
clorhidrato de piridoxina	glicina	≥ 1,5 g	ribavirina	glicina	≥ 10 g
ranitidina	glicina	≥ 1,5 g	riboflavina	glicina	≥ 10 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
ribavirina	glicina	≥ 1. g	rizatriptán	glicina	≥ 10 g
riboflavina	glicina	≥ 1,5 g	estavudina	glicina	≥ 10 g
rizatriptán	glicina	≥ 1,5 g	sulfadiazina	glicina	≥ 10 g
estavudina	glicina	≥ 1,5 g	sulfametoxazol	glicina	≥ 10 g
sulfadiazina	glicina	≥ 1,5 g	sultamicilina	glicina	≥ 10 g
sulfametoxazol	glicina	≥ 10 g	sumatriptán	glicina	≥ 10 g
sultamicilina	glicina	≥ 1,5 g	taltirelina	glicina	≥ 10 g
sumatriptán	glicina	≥ 1,5 g	tegafur	glicina	≥ 10 g
taltirelina	glicina	≥ 1,5 g	tenofovir disoproxil	glicina	≥ 10 g
tegafur	glicina	≥ 1,5 g	teofilina	glicina	≥ 10 g
tenofovir disoproxil	glicina	≥ 1,5 g	tiamina	glicina	≥ 10 g
teofilina	glicina	≥ 1,5 g	trimetazidina	glicina	≥ 10 g
tiamina	glicina	≥ 1,5 g	trimetoprima	glicina	≥ 10 g
trimetazidina	glicina	≥ 1,5 g	voglibosa	glicina	≥ 10 g
trimetoprima	glicina	≥ 1,5 g	zidovudina	glicina	≥ 10 g
voglibosa	glicina	≥ 1,5 g	zolmitriptán	glicina	≥ 10 g
zidovudina	glicina	≥ 1,5 g	acetilcarnitina	glicina	≥ 10 g
zolmitriptán	glicina	≥ 1,5 g	capecitabina	glicina	≥ 10 g
acetilcarnitina	glicina	≥ 1,5 g	cefaclor	glicina	≥ 10 g
capecitabina	glicina	≥ 1,5 g	cefixima	glicina	≥ 10 g
cefaclor	glicina	≥ 1,5 g	cefmetazol	glicina	≥ 10 g
cefixima	glicina	≥ 1,5 g	cefpodoxima proxetilo	glicina	≥ 10 g
cefmetazol	glicina	≥ 1,5 g	cefroxadina	glicina	≥ 10 g
cefpodoxima proxetilo	glicina	≥ 1,5 g	alfoscerato	glicina	≥ 10 g
cefroxadina	glicina	≥ 1,5 g	cilazapril	glicina	≥ 10 g
alfoscerato	glicina	≥ 1,5 g	bromuro de cimetropro	glicina	≥ 10 g
cilazapril	glicina	≥ 1,5 g	diacereína	glicina	≥ 10 g
bromuro de cimetropro	glicina	≥ 1,5 g	erdosteína	glicina	≥ 10 g
diacereína	glicina	≥ 1,5 g	famciclovir	glicina	≥ 10 g
erdosteína	glicina	≥ 1,5 g	gemifloxacina	glicina	≥ 10 g
famciclovir	glicina	≥ 1,5 g	levosulpirida	glicina	≥ 10 g
gemifloxacina	glicina	≥ 1,5 g	nabumetona	glicina	≥ 10 g
levosulpirida	glicina	≥ 1,5 g	oxiracetam	glicina	≥ 10 g
nabumetona	glicina	≥ 1,5 g	fendimetrazina	glicina	≥ 10 g
oxiracetam	glicina	≥ 1,5 g	rabeprazol	glicina	≥ 10 g
fendimetrazina	glicina	≥ 1,5 g	acetato de roxatidina	glicina	≥ 10 g
rabeprazol	glicina	≥ 1,5 g	tamsulosina	glicina	≥ 10 g
acetato de roxatidina	glicina	≥ 1,5 g	terazosina	glicina	≥ 10 g
tamsulosina	glicina	≥ 1,5 g	tióctico	glicina	≥ 10 g
terazosina	glicina	≥ 1,5 g	tosufloxacino	glicina	≥ 10 g
tióctico	glicina	≥ 1,5 g	triflusal	glicina	≥ 10 g
tosufloxacino	glicina	≥ 1,5 g	zaltoprofeno	glicina	≥ 10 g
triflusal	glicina	≥ 1,5 g	ácido etidróico	glicina	≥ 10 g
zaltoprofeno	glicina	≥ 1,5 g	ácido zoledróico	glicina	≥ 10 g
ácido etidróico	glicina	≥ 1,5 g	ácido clodróico	glicina	≥ 10 g
ácido zoledróico	glicina	≥ 1,5 g	ácido tiludróico	glicina	≥ 10 g
ácido clodróico	glicina	≥ 1,5 g	ácido pamidróico	glicina	≥ 10 g
ácido tiludróico	glicina	≥ 1,5 g	ácido alendróico	glicina	≥ 10 g
ácido pamidróico	glicina	≥ 1,5 g	ácido risedróico	glicina	≥ 10 g
ácido alendróico	glicina	≥ 10 g	ácido ibandróico	glicina	≥ 10 g
ácido risedróico	glicina	≥ 1,5 g	abacavir	lisina	≥ 15 g
ácido ibandróico	glicina	≥ 1,5 g	acarbosa	lisina	≥ 15 g
abacavir	lisina	≥ 1,75 g	acetazolamida	lisina	≥ 15 g
acarbosa	lisina	≥ 1,75 g	aciclovir	lisina	≥ 15 g
acetazolamida	lisina	≥ 1,75 g	albuterol (salbutamol)	lisina	≥ 15 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
aciclovir	lisina	≥ 1,75 g	alopurinol	lisina	≥ 15 g
albuterol (salbutamol)	lisina	≥ 1,75 g	amilorida	lisina	≥ 15 g
alopurinol	lisina	≥ 1,75 g	amisulprida	lisina	≥ 15 g
amilorida	lisina	≥ 1,75 g	amlodipino	lisina	≥ 15 g
amisulprida	lisina	≥ 1,75 g	amoxicilina	lisina	≥ 15 g
amlodipino	lisina	≥ 1,75 g	anfetamina	lisina	≥ 15 g
amoxicilina	lisina	≥ 1,75 g	atenolol	lisina	≥ 15 g
anfetamina	lisina	≥ 1,75 g	atropina	lisina	≥ 15 g
atenolol	lisina	≥ 1,75 g	azatioprina	lisina	≥ 15 g
atropina	lisina	≥ 1,75 g	benserazida	lisina	≥ 15 g
azatioprina	lisina	≥ 1,75 g	benznidazol	lisina	≥ 15 g
benserazida	lisina	≥ 1,75 g	camostat	lisina	≥ 1
benznidazol	lisina	≥ 1,75 g	captopril	lisina	≥ 15 g
camostat	lisina	≥ 1,75 g	cefdinir	lisina	≥ 15 g
captopril	lisina	≥ 1,75 g	clorhidrato de cefotiam hexetilo	lisina	≥ 15 g
cefdinir	lisina	≥ 1,75 g	cefprozilo	lisina	≥ 15 g
clorhidrato de cefotiam hexetilo	lisina	≥ 1,75 g	cefuroxima axetilo	lisina	≥ 15 g
cefprozilo	lisina	≥ 1,75 g	cloranfenicol	lisina	≥ 15 g
cefuroxima axetilo	lisina	≥ 1,75 g	cimetidina	lisina	≥ 15 g
cloranfenicol	lisina	≥ 1,75 g	ciprofloxacino	lisina	≥ 15 g
cimetidina	lisina	≥ 1,75 g	codeína	lisina	≥ 15 g
ciprofloxacino	lisina	≥ 1,75 g	colchicina	lisina	≥ 15 g
codeína	lisina	≥ 1,75 g	ciclofosfamida	lisina	≥ 15 g
colchicina	lisina	≥ 1,75 g	dapsona	lisina	≥ 15 g
ciclofosfamida	lisina	≥ 1,75 g	dexametasona	lisina	≥ 15 g
dapsona	lisina	≥ 1,75 g	didanosina	lisina	≥ 15 g
dexametasona	lisina	≥ 1,75 g	dietilcarbamazina	lisina	≥ 15 g
didanosina	lisina	≥ 1,75 g	metionina	lisina	≥ 15 g
dietilcarbamazina	lisina	≥ 1,75 g	dolasetrón	lisina	≥ 15 g
metionina	lisina	≥ 1,75 g	doxifluridina	lisina	≥ 15 g
dolasetrón	lisina	≥ 1,75 g	doxiciclina	lisina	≥ 15 g
doxifluridina	lisina	≥ 1,75 g	ergonovina	lisina	≥ 15 g
doxiciclina	lisina	≥ 1,75 g	etilsuccinato de eritromicina	lisina	≥ 15 g
ergonovina	lisina	≥ 1,75 g	etambutol	lisina	≥ 15 g
etilsuccinato de eritromicina	lisina	≥ 1,75 g	etosuximida	lisina	≥ 15 g
etambutol	lisina	≥ 1,75 g	famotidina	lisina	≥ 15 g
etosuximida	lisina	≥ 1,75 g	fluconazol	lisina	≥ 15 g
famotidina	lisina	≥ 1,75 g	ácido fólico	lisina	≥ 15 g
fluconazol	lisina	≥ 1,75 g	furosemida	lisina	≥ 15 g
ácido fólico	lisina	≥ 1,75 g	fursultiamina	lisina	≥ 15 g
furosemida	lisina	≥ 1,75 g	gabapentina	lisina	≥ 15 g
fursultiamina	lisina	≥ 1,75 g	glipizida	lisina	≥ 15 g
gabapentina	lisina	≥ 1,75 g	granisetrón	lisina	≥ 15 g
glipizida	lisina	≥ 1,75 g	griseofulvina	lisina	≥ 15 g
granisetrón	lisina	≥ 1,75 g	hidralazina	lisina	≥ 15 g
griseofulvina	lisina	≥ 1,75 g	hidroclorotiazida	lisina	≥ 15 g
hidralazina	lisina	≥ 1,75 g	imidapril	lisina	≥ 15 g
hidroclorotiazida	lisina	≥ 1,75 g	isoniazida	lisina	≥ 15 g
imidapril	lisina	≥ 1,75 g	lamivudina	lisina	≥ 15 g
isoniazida	lisina	≥ 1,75 g	1-carbocisteína	lisina	≥ 15 g
lamivudina	lisina	≥ 1,75 g	levetiracetam	lisina	≥ 15 g
l-carbocisteína	lisina	≥ 1,75 g	levofloxacino	lisina	≥ 15 g

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
levetiracetam	lisina	≥ 1,75 g	linezolid	lisina	≥ 15 g
levofloxacino	lisina	≥ 1,75 g	lisinopril	lisina	≥ 15 g
linezolid	lisina	≥ 1,75 g	losartán	lisina	≥ 15 g
lisinopril	lisina	≥ 1,75 g	metotrexato	lisina	≥ 15 g
losartán	lisina	≥ 1,75 g	metildopa	lisina	≥ 15 g
metotrexato	lisina	≥ 1,75 g	s-metilmetionina	lisina	≥ 15 g
metildopa	lisina	≥ 1,75 g	metoclopramida	lisina	≥ 15 g
s-metilmetionina	lisina	≥ 1,75 g	metronidazol	lisina	≥ 15 g
metoclopramida	lisina	≥ 1,75 g	moxifloxacina	lisina	≥ 15 g
metronidazol	lisina	≥ 1,75 g	ácido nalidíxico	lisina	≥ 15 g
moxifloxacina	lisina	≥ 1,75 g	nicorandil	lisina	≥ 15 g
ácido nalidíxico	lisina	≥ 1,75 g	nifurtimox	lisina	≥ 15 g
nicorandil	lisina	≥ 1,75 g	nitrofurantoina	lisina	≥ 15 g
nifurtimox	lisina	≥ 1,75 g	nizatidina	lisina	≥ 15 g
nitrofurantoina	lisina	≥ 1,75 g	nistatina	lisina	≥ 15 g
nizatidina	lisina	≥ 1,75 g	ondansetrón	lisina	≥ 15 g
nistatina	lisina	≥ 1,75 g	oseltamivir	lisina	≥ 15 g
ondansetrón	lisina	≥ 1,75 g	oxcarbazepina	lisina	≥ 15 g
oseltamivir	lisina	≥ 1,75 g	penicilamina	lisina	≥ 15 g
oxcarbazepina	lisina	≥ 1,75 g	perindopril	lisina	≥ 15 g
penicilamina	lisina	≥ 1,75 g	fenobarbital	lisina	≥ 15 g
perindopril	lisina	≥ 1,75 g	fenoximetilpenicilina	lisina	≥ 15 g.
fenobarbital	lisina	≥ 1,75 g	pravastatina sódica	lisina	≥ 15 g
fenoximetilpenicilina	lisina	≥ 1,75 g	prednisolona	lisina	≥ 15 g
pravastatina sódica	lisina	≥ 1,75 g	primaquina	lisina	≥ 15 g
prednisolona	lisina	≥ 1,75 g	procaterol	lisina	≥ 15 g
primaquina	lisina	≥ 1,75 g	propiltiouracilo	lisina	≥ 15 g
procaterol	lisina	≥ 1,75 g	pseudoefedrina	lisina	≥ 15 g
propiltiouracilo	lisina	≥ 1,75 g	pirazinamida	lisina	≥ 15 g
pseudoefedrina	lisina	≥ 1,75 g	bromuro de piridostigmina	lisina	≥ 15 g
pirazinamida	lisina	≥ 1,75 g	clorhidrato de piridoxina	lisina	≥ 15 g
bromuro de piridostigmina	lisina	≥ 1,75 g	ranitidina	lisina	≥ 15 g
clorhidrato de piridoxina	lisina	≥ 1,75 g	ribavirina	lisina	≥ 15 g
ranitidina	lisina	≥ 1,75 g	riboflavina	lisina	≥ 15 g
ribavirina	lisina	≥ 1,75 g	rizatriptán	lisina	≥ 15 g
riboflavina	lisina	≥ 1,75 g	estavudina	lisina	≥ 15 g
rizatriptán	lisina	≥ 1,75 g	sulfadiazina	lisina	≥ 15 g
estavudina	lisina	≥ 1,75 g	sulfametoxazol	lisina	≥ 15 g
sulfadiazina	lisina	≥ 1,75 g	sultamicilina	lisina	≥ 15 g
sulfametoxazol	lisina	≥ 1,75 g	sumatriptán	lisina	≥ 15 g
sultamicilina	lisina	≥ 1,75 g	taltirelina	lisina	≥ 15 g
sumatriptán	lisina	≥ 1,75 g	tegafur	lisina	≥ 15 g
taltirelina	lisina	≥ 1,75 g	tenofovir disoproxil	lisina	≥ 15 g
tegafur	lisina	≥ 1,75 g	teofilina	lisina	≥ 15 g
tenofovir disoproxil	lisina	≥ 1,75 g	tiamina	lisina	≥ 15 g
teofilina	lisina	≥ 1,75 g	trimetazidina	lisina	≥ 15 g
tiamina	lisina	≥ 1,75 g	trimetoprima	lisina	≥ 15 g
trimetazidina	lisina	≥ 1,75 g	voglibosa	lisina	≥ 15 g
trimetoprima	lisina	≥ 1,75 g	zidovudina	lisina	≥ 15 g
voglibosa	lisina	≥ 1,75 g	zolmitriptán	lisina	≥ 15 g
zidovudina	lisina	≥ 1,75 g	acetilcarnitina	lisina	≥ 15 g
zolmitriptán	lisina	≥ 1,75 g	capecitabina	lisina	≥ 15 g
acetilcarnitina	lisina	≥ 1,75 g	cefaclor	lisina	≥ 15 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
capecitabina	lisina	≥ 1,75 g	cefixima	lisina	≥ 15 g
cefactor	lisina	≥ 1,75 g	cefmetazol	lisina	≥ 15 g
cefixima	lisina	≥ 1,75 g	cefpodoxima proxetilo	lisina	≥ 15 g
cefmetazol	lisina	≥ 1,75 g	cefroxadina	lisina	≥ 15 g
cefpodoxima proxetilo	lisina	≥ 1,75 g	alfoscerato	lisina	≥ 15 g
cefroxadina	lisina	≥ 1,75 g	cilazapril	lisina	≥ 15 g
alfoscerato	lisina	≥ 1,75 g	bromuro de cimetropio	lisina	≥ 15 g
cilazapril	lisina	≥ 1,75 g	diacereína	lisina	≥ 15 g
bromuro de cimetropio	lisina	≥ 1,75 g	erdosteína	lisina	≥ 15 g
diacereína	lisina	≥ 1,75 g	famciclovir	lisina	≥ 15 g
erdosteína	lisina	≥ 1,75 g	gemifloxacina	lisina	≥ 15 g
famciclovir	lisina	≥ 1,75 g	levosulpirida	lisina	≥ 15 g
gemitloxacina	lisina	≥ 1,75 g	nabumetona	lisina	≥ 15 g
levosulpirida	lisina	≥ 1,75 g	oxiracetam	lisina	≥ 15 g
nabumetona	lisina	≥ 1,75 g	fendimetrazina	lisina	≥ 15 g
oxiracetam	lisina	≥ 1,75 g	rabeprazol	lisina	≥ 15 g
fendimetrazina	lisina	≥ 1,75 g	acetato de roxatidina	lisina	≥ 15 g
rabeprazol	lisina	≥ 1,75 g	tamsulosina	lisina	≥ 15 g
acetato de roxatidina	lisina	≥ 1,75 g	terazosina	lisina	≥ 15 g
tamsulosina	lisina	≥ 1,75 g	tióctico	lisina	≥ 15 g
terazosina	lisina	≥ 1,75 g	tosufloxacino	lisina	≥ 15 g
tióctico	lisina	≥ 1,75 g	triflusal	lisina	≥ 15 g
tosufloxacino	lisina	≥ 1,75 g	zaltoprofeno	lisina	≥ 15 g
triflusal	lisina	≥ 1,75 g	ácido etidróico	lisina	≥ 15 g
zaltoprofeno	lisina	≥ 0,75 g	ácido zoledrónico	lisina	≥ 15 g
ácido etidróico	lisina	≥ 1,75 g	ácido clodrónico	lisina	≥ 15 g
ácido zoledrónico	lisina	≥ 1,75 g	ácido tiludrónico	lisina	≥ 15 g
ácido clodrónico	lisina	≥ 1,75 g	ácido pamidrónico	lisina	≥ 15 g
ácido tiludrónico	lisina	≥ 1,75 g	ácido alendrónico	lisina	≥ 15 g
ácido pamidrónico	lisina	≥ 1,75 g	ácido risedrónico	lisina	≥ 15
ácido alendrónico	lisina	≥ 1,75 g	ácido ibandrónico	lisina	≥ 15 g
ácido risedrónico	lisina	≥ 1,75 g	abacavir	glicina	≥ 15 g
ácido ibandrónico	lisina	≥ 1,75 g	acarbose	glicina	≥ 15 g
abacavir	glicina	≥ 1,75 g	acetazolamida	glicina	≥ 15 g
acarbose	glicina	≥ 1,75 g	aciclovir	glicina	≥ 15 g
acetazolamida	glicina	≥ 1,75 g	albuterol (salbutamol)	glicina	≥ 15 g
aciclovir	glicina	≥ 1,75 g	alopurinol	glicina	≥ 15 g
albuterol (salbutamol)	glicina	≥ 1,75 g	amilorida	glicina	≥ 15 g
alopurinol	glicina	≥ 1,75 g	amisulprida	glicina	≥ 15 g
amilorida	glicina	≥ 1,75 g	amlodipino	glicina	≥ 15 g
amisulprida	glicina	≥ 1,75 g	amoxicilina	glicina	≥ 15 g
amlodipino	glicina	≥ 1,75 g	anfetamina	glicina	≥ 15 g
amoxicilina	glicina	≥ 1,75 g	atenolol	glicina	≥ 15 g
anfetamina	glicina	≥ 1,75 g	atropina	glicina	≥ 15 g
atenolol	glicina	≥ 1,75 g	azatioprina	glicina	≥ 15 g
atropina	glicina	≥ 1,75 g	benserazida	glicina	≥ 15 g
azatioprina	glicina	≥ 1,75 g	benznidazol	glicina	≥ 15 g
benserazida	glicina	≥ 1,75 g	camostat	glicina	≥ 15 g
benznidazol	glicina	≥ 1,75 g	captopril	glicina	≥ 15 g
camostat	glicina	≥ 1,75 g	cefdinir	glicina	≥ 15 g
captopril	glicina	≥ 1,75 g	clorhidrato de cefotiam hexetilo	glicina	≥ 15 g
cefdinir	glicina	≥ 1,75 g	cefprozilo	glicina	≥ 15 g
clorhidrato de cefotiam hexetilo	glicina	≥ 1,75 g	cefuroxima axetilo	glicina	≥ 15 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
cefprozilo	glicina	≥ 1,75 g	cloranfenicol	glicina	≥ 15 g
cefuroxima axetilo	glicina	≥ 1,75 g	cimetidina	glicina	≥ 15 g
cloranfenicol	glicina	≥ 1,75 g	ciprofloxacino	glicina	≥ 15 g
cimetidina	glicina	≥ 1,75 g	codeína	glicina	≥ 15 g
ciprofloxacino	glicina	≥ 1,75 g	colchicina	glicina	≥ 15 g
codeína	glicina	≥ 1,75 g	ciclofosfamida	glicina	≥ 15 g
colchicina	glicina	≥ 1,75 g	dapsona	glicina	≥ 15 g
ciclofosfamida	glicina	≥ 1,75 g	dexametasona	glicina	≥ 15 g
dapsona	glicina	≥ 1,75 g	didanosina	glicina	≥ 15 g
dexametasona	glicina	≥ 1,75 g	dietilcarbamazina	glicina	≥ 15 g
didanosina	glicina	≥ 1,75 g	metionina	glicina	≥ 15 g
dietilcarbamazina	glicina	≥ 1,75 g	dolasetrón	glicina	≥ 15 g
metionina	glicina	≥ 1,75 g	doxifluridina	glicina	≥ 15 g
dolasetrón	glicina	≥ 1,75 g	doxiciclina	glicina	≥ 15 g
doxifluridina	glicina	≥ 1,75 g	ergonovina	glicina	≥ 15 g
doxiciclina	glicina	≥ 1,75 g	etilsuccinato de eritromicina	glicina	≥ 15 g
ergonovina	glicina	≥ 1,75 g	etambutol	glicina	≥ 15 g
etilsuccinato de eritromicina	glicina	≥ 1,75 g	etosuximida	glicina	≥ 15 g
etambutol	glicina	≥ 1,75 g	famotidina	glicina	≥ 15 g
etosuximida	glicina	≥ 1,75 g	fluconazol	glicina	≥ 15 g
famotidina	glicina	≥ 1,75 g	ácido fólico	glicina	≥ 15 g
fluconazol	glicina	≥ 1,75 g	furosemida	glicina	≥ 15 g
ácido fólico	glicina	≥ 1,75 g	fursultiamina	glicina	≥ 15 g
furosemida	glicina	≥ 1,75 g	gabapentina	glicina	≥ 15 g
fursultiamina	glicina	≥ 1,75 g	glipizida	glicina	≥ 15 g
gabapentina	glicina	≥ 1,75 g	granisetrón	glicina	≥ 15 g
glipizida	glicina	≥ 1,75 g	griseofulvina	glicina	≥ 15 g
granisetrón	glicina	≥ 1,75 g	hidralazina	glicina	≥ 15 g
griseofulvina	glicina	≥ 1,75 g	hidroclorotiazida	glicina	≥ 15 g
hidralazina	glicina	≥ 1,75 g	imidapril	glicina	≥ 15 g
hidroclorotiazida	glicina	≥ 1,75 g	isoniazida	glicina	≥ 15 g
imidapril	glicina	≥ 1,75 g	lamivudina	glicina	≥ 15 g
isoniazida	glicina	≥ 1,75 g	1-carbocisteína	glicina	≥ 15 g
lamivudina	glicina	≥ 1,75 g	levetiracetam	glicina	≥ 15 g
l-carbocisteína	glicina	≥ 1,75 g	levofloxacino	glicina	≥ 15 g
levetiracetam	glicina	≥ 1,75 g	linezolid	glicina	≥ 15 g
levofloxacino	glicina	≥ 1,75 g	lisinopril	glicina	≥ 15 g
linezolid	glicina	≥ 1,75 g	losartán	glicina	≥ 15 g
lisinopril	glicina	≥ 1,75 g	metotrexato	glicina	≥ 15 g
losartán	glicina	≥ 1,75 g	metildopa	glicina	≥ 15 g
metotrexato	glicina	≥ 1,75 g	s-metilmetionina	glicina	≥ 15 g
metildopa	glicina	≥ 1,75 g	metoclopramida	glicina	≥ 15 g
s-metilmetionina	glicina	≥ 1,75 g	metronidazol	glicina	≥ 15 g
metoclopramida	glicina	≥ 1,75 g	moxifloxacina	glicina	≥ 15 g
metronidazol	glicina	≥ 1,75 g	ácido nalidíxico	glicina	≥ 15 g
moxifloxacina	glicina	≥ 1,75 g	nicorandil	glicina	≥ 15 g
ácido nalidíxico	glicina	≥ 1,75 g	nifurtimox	glicina	≥ 15 g
nicorandil	glicina	≥ 1,75 g	nitrofurantoína	glicina	≥ 15 g
nifurtimox	glicina	≥ 1,75 g	nizatidina	glicina	≥ 15 g
nitrofurantoína	glicina	≥ 1,75 g	nistatina	glicina	≥ 15 g
nizatidina	glicina	≥ 1,75 g	ondansetrón	glicina	≥ 15 g
nistatina	glicina	≥ 1,75 g	oseltamivir	glicina	≥ 15 g
ondansetrón	glicina	≥ 1,75 g	oxcarbazepina	glicina	≥ 15 g
oseltamivir	glicina	≥ 1,75 g	penicilamina	glicina	≥ 15 g

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
oxcarbazepina	glicina	≥ 1,75 g	perindopril	glicina	≥ 15 g
penicilamina	glicina	≥ 1,75 g	fenobarbital	glicina	≥ 15 g
perindopril	glicina	≥ 1,75 g	fenoximetilpenicilina	glicina	≥ 15 g
fenobarbital	glicina	≥ 1,75 g	pravastatina sódica	glicina	≥ 15 g
fenoximetilpenicilina	glicina	≥ 1,75 g	prednisolona	glicina	≥ 15 g
pravastatina sódica	glicina	≥ 1,75 g	primaquina	glicina	≥ 15 g
prednisolona	glicina	≥ 1,75 g	procatérol	glicina	≥ 15 g
primaquina	glicina	≥ 1,75 g	propiltiouracilo	glicina	≥ 15 g
procatérol	glicina	≥ 1,75 g	pseudoefedrina	glicina	≥ 15 g
propiltiouracilo	glicina	≥ 1,75 g	pirazinamida	glicina	≥ 15 g
pseudoefedrina	glicina	≥ 1,75 g	bromuro de piridostigmina	glicina	≥ 15 g
pirazinamida	glicina	≥ 1,75 g	clorhidrato de piridoxina	glicina	≥ 15 g
bromuro de piridostigmina	glicina	≥ 1,75 g	ranitidina	glicina	≥ 15 g
clorhidrato de piridoxina	glicina	≥ 1,75 g	ribavirina	glicina	≥ 15 g
ranitidina	glicina	≥ 1,75 g	riboflavina	glicina	≥ 15 g
ribavirina	glicina	≥ 1,75 g	rizatriptán	glicina	≥ 15 g
riboflavina	glicina	≥ 1,75 g	estavudina	glicina	≥ 15 g
rizatriptán	glicina	≥ 1,75 g	sulfadiazina	glicina	≥ 15 g
estavudina	glicina	≥ 1,75 g	sulfametoxazol	glicina	≥ 15 g
sulfadiazina	glicina	≥ 1,75 g	sultamicilina	glicina	≥ 15 g
sulfametoxazol	glicina	≥ 1,75 g	sumatriptán	glicina	≥ 15 g
sultamicilina	glicina	≥ 1,75 g	taltirelina	glicina	≥ 15 g
sumatriptán	glicina	≥ 1,75 g	tegafur	glicina	≥ 15 g
taltirelina	glicina	≥ 1,75 g	tenofovir disoproxil	glicina	≥ 15 g
tegafur	glicina	≥ 1,75 g	teofilina	glicina	≥ 15 g
tenofovir disoproxil	glicina	≥ 1,75 g	tiamina	glicina	≥ 15 g
teofilina	glicina	≥ 1,75 g	trimetazidina	glicina	≥ 15 g
tiamina	glicina	≥ 1,75 g	trimetoprima	glicina	≥ 15 g
trimetazidina	glicina	≥ 1,75 g	voglibosa	glicina	≥ 15 g
trimetoprima	glicina	≥ 1,75 g	zidovudina	glicina	≥ 15 g
voglibosa	glicina	≥ 1,7 sag	zolmitriptán	glicina	≥ 15 g
zidovudina	glicina	≥ 1,75 g	acetilcarnitina	glicina	≥ 15 g
zolmitriptán	glicina	≥ 1,75 g	capecitabina	glicina	≥ 15 g
acetilcarnitina	glicina	≥ 1,75 g	cefaclor	glicina	≥ 15 g
capecitabina	glicina	≥ 1,75 g	cefixima	glicina	≥ 15 g
cefaclor	glicina	≥ 1,75 g	cefmetazol	glicina	≥ 15 g
cefixima	glicina	≥ 1,75 g	cefpodoxima proxetilo	glicina	≥ 15 g
cefmetazol	glicina	≥ 1,75 g	cefroxadina	glicina	≥ 15 g
cefpodoxima proxetilo	glicina	≥ 1,75 g	alfoscerato	glicina	≥ 15 g
cefroxadina	glicina	≥ 1,75 g	cilazapril	glicina	≥ 15 g
alfoscerato	glicina	≥ 1,75 g	bromuro de cimetropio	glicina	≥ 15 g
cilazapril	glicina	≥ 1,75 g	diacereína	glicina	≥ 15 g
bromuro de cimetropio	glicina	≥ 1,75 g	erdosteína	glicina	≥ 15 g
diacereína	glicina	≥ 1,75 g	famciclovir	glicina	≥ 15 g
erdosteína	glicina	≥ 1,75 g	gemifloxacina	glicina	≥ 15 g
famciclovir	glicina	≥ 1,75 g	levosulpirida	glicina	≥ 15 g
gemifloxacina	glicina	≥ 1,75 g	nabumetona	glicina	≥ 15 g
levosulpirida	glicina	≥ 1,75 g	oxiracetam	glicina	≥ 15 g
nabumetona	glicina	≥ 1,75 g	fendimetrazina	glicina	≥ 15 g
oxiracetam	glicina	≥ 1,75 g	rabeprazol	glicina	≥ 15 g
fendimetrazina	glicina	≥ 1,75 g	acetato de roxatidina	glicina	≥ 15 g
rabeprazol	glicina	≥ 1,75 g	tamsulosina	glicina	≥ 15 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
acetato de roxatidina	glicina	≥ 1,75 g	terazosina	glicina	≥ 15 g
tamsulosina	glicina	≥ 1,75 g	tióctico	glicina	≥ 15 g
terazosina	glicina	≥ 1,75 g	tosufloxacino	glicina	≥ 15 g
tióctico	glicina	≥ 1,75 g	triflusal	glicina	≥ 15 g
tosufloxacino	glicina	≥ 1,75 g	zaltoprofeno	glicina	≥ 15 g
triflusal	glicina	≥ 1,75 g	ácido etidróico	glicina	≥ 15 g
zaltoprofeno	glicina	≥ 1,75 g	ácido zoledrónico	glicina	≥ 15 g
ácido etidróico	glicina	≥ 1,75 g	ácido clodrónico	glicina	≥ 15 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1,75 g	ácido tiludrónico	glicina	≥ 15 g
ácido clodrónico	glicina	≥ 1,75 g	ácido pamidrónico	glicina	≥ 15 g
ácido tiludrónico	glicina	≥ 1,75 g	ácido alendrónico	glicina	≥ 15 g
ácido pamidrónico	glicina	≥ 1,75 g	ácido risedrónico	glicina	≥ 15 g
ácido alendrónico	glicina	≥ 1,75 g	ácido ibandrónico	glicina	≥ 15 g
ácido risedrónico	glicina	≥ 1,75 g	abacavir	lisina	5 g a 20 g
ácido ibandrónico	glicina	≥ 1,75 g	acarbose	lisina	5 g a 20 g
abacavir	lisina	≥ 2 g	acetazolamida	lisina	5 g a 20 g
acarbose	lisina	≥ 2 g	aciclovir	lisina	5 g a 20 g
acetazolamida	lisina	≥ 2 g	albuterol (salbutamol)	lisina	5 g a 20 g
aciclovir	lisina	≥ 2 g	alopurinol	lisina	5 g a 20 g
albuterol (salbutamol)	lisina	≥ 2 g	amilorida	lisina	5 g a 20 g
alopurinol	lisina	≥ 2 g	amisulprida	lisina	5 g a 20 g
amilorida	lisina	≥ 2 g	amlodipino	lisina	5 g a 20 g
amisulprida	lisina	≥ 2 g	amoxicilina	lisina	5 g a 20 g
amlodipino	lisina	≥ 2 g	anfetamina	lisina	5 g a 20 g
amoxicilina	lisina	≥ 2 g	atenolol	lisina	5 g a 20 g
anfetamina	lisina	≥ 2 g	atropina	lisina	5 g a 20 g
atenolol	lisina	≥ 2 g	azatioprina	lisina	5 g a 20 g
atropina	lisina	≥ 2 g	benserazida	lisina	5 g a 20 g
azatioprina	lisina	≥ 2 g	benznidazol	lisina	5 g a 20 g
benserazida	lisina	≥ 2 g	camostat	lisina	5 g a 20 g
benznidazol	lisina	≥ 2 g	captopril	lisina	5 g a 20 g
camostat	lisina	≥ 2 g	cefdinir	lisina	5 g a 20 g
captopril	lisina	≥ 2 g	cefotiam hexetilo	lisina	5 g a 20 g
cefdinir	lisina	≥ 2 g	cefprozilo	lisina	5 g a 20 g
clorhidrato de cefotiam hexetilo	lisina	≥ 2 g	cefuroxima axetilo	lisina	5 g a 20 g
cefprozilo	lisina	≥ 2 g	cloranfenicol	lisina	5 g a 20 g
cefuroxima axetilo	lisina	≥ 2 g	cimetidina	lisina	5 g a 20 g
cloranfenicol	lisina	≥ 2 g	ciprofloxacino	lisina	5 g a 20 g
cimetidina	lisina	≥ 2 g	codeína	lisina	5 g a 20 g
ciprofloxacino	lisina	≥ 2 g	colchicina	lisina	5 g a 20 g
codeína	lisina	≥ 2 g	ciclofosfamida	lisina	5 g a 20 g
colchicina	lisina	≥ 2 g	dapsona	lisina	5 g a 20 g
ciclofosfamida	lisina	≥ 2 g	dexametasona	lisina	5 g a 20 g
dapsona	lisina	≥ 2 g	didanosina	lisina	5 g a 20 g
dexametasona	lisina	≥ 2 g	dietilcarbamazina	lisina	5 g a 20 g
didanosina	lisina	≥ 2 g	metionina	lisina	5 g a 20 g
dietilcarbamazina	lisina	≥ 2 g	dolasetrón	lisina	5 g a 20 g
metionina	lisina	≥ 2 g	doxifluridina	lisina	5 g a 20 g
dolasetrón	lisina	≥ 2 g	doxiciclina	lisina	5 g a 20 g
doxifluridina	lisina	≥ 2 g	ergonovina	lisina	5 g a 20 g
doxiciclina	lisina	≥ 2 g	etilsuccinato de eritromicina	lisina	5 g a 20 g
ergonovina	lisina	≥ 2 g	etambutol	lisina	5 g a 20 g
etilsuccinato de eritromicina	lisina	≥ 2 g	etosuximida	lisina	5 g a 20 g

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
etambutol	lisina	≥ 2 g	famotidina	lisina	5 g a 20 g
etosuximida	lisina	≥ 2 g	fluconazol	lisina	5 g a 20 g
famotidina	lisina	≥ 2 g	ácido fólico	lisina	5 g a 20 g
fluconazol	lisina	≥ 2 g	furosemida	lisina	5 g a 20 g
ácido fólico	lisina	≥ 2 g	fursultiamina	lisina	5 g a 20 g
furosemida	lisina	≥ 2 g	gabapentina	lisina	5 g a 20 g
fursultiamina	lisina	≥ 2 g	glipizida	lisina	5 g a 20 g
gabapentina	lisina	≥ 2 g	granisetron	lisina	5 g a 20 g
glipizida	lisina	≥ 2 g	griseofulvina	lisina	5 g a 20 g
granisetron	lisina	≥ 2 g	hidralazina	lisina	5 g a 20 g
griseofulvina	lisina	≥ 2 g	hidroclorotiazida	lisina	5 g a 20 g
hidralazina	lisina	≥ 2 g	imidapril	lisina	5 g a 20 g
hidroclorotiazida	lisina	≥ 2 g	isoniazida	lisina	5 g a 20 g
imidapril	lisina	≥ 2 g	lamivudina	lisina	5 g a 20 g
isoniazida	lisina	≥ 2 g	1-carbocisteína	lisina	5 g a 20 g
lamivudina	lisina	≥ 2 g	levetiracetam	lisina	5 g a 20 g
1-carbocisteína	lisina	≥ 2 g	levofloxacino	lisina	5 g a 20 g
levetiracetam	lisina	≥ 2 g	linezolid	lisina	5 g a 20 g
levofloxacino	lisina	≥ 2 g	lisinopril	lisina	5 g a 20 g
linezolid	lisina	≥ 2 g	losartán	lisina	5 g a 20 g
lisinopril	lisina	≥ 2 g	metotrexato	lisina	5 g a 20 g
losartán	lisina	≥ 2 g	metildopa	lisina	5 g a 20 g
metotrexato	lisina	≥ 2 g	s-metilmetionina	lisina	5 g a 20 g
metildopa	lisina	≥ 2 g	metoclopramida	lisina	5 g a 20 g
s-metilmetionina	lisina	≥ 2 g	metronidazol	lisina	5 g a 20 g
metoclopramida	lisina	≥ 2 g	moxifloxacina	lisina	5 g a 20 g
metronidazol	lisina	≥ 2 g	ácido nalidíxico	lisina	5 g a 20 g
moxifloxacina	lisina	≥ 2 g	nicorandil	lisina	5 g a 20 g
ácido nalidíxico	lisina	≥ 2 g	nifurtimox	lisina	5 g a 20 g
nicorandil	lisina	≥ 2 g	nitrofurantoína	lisina	5 g a 20 g
nifurtimox	lisina	≥ 2 g	nizatidina	lisina	5 g a 20 g
nitrofurantoína	lisina	≥ 2 g	nistatina	lisina	5 g a 20 g
nizatidina	lisina	≥ 2 g	ondansetrón	lisina	5 g a 20 g
nistatina	lisina	≥ 2 g	oseltamivir	lisina	5 g a 20 g
ondansetrón	lisina	≥ 2 g	oxcarbazepina	lisina	5 g a 20 g
oseltamivir	lisina	≥ 2 g	penicilamina	lisina	5 g a 20 g
oxcarbazepina	lisina	≥ 2 g	perindopril	lisina	5 g a 20 g
penicilamina	lisina	≥ 2 g	fenobarbital	lisina	5 g a 20 g
perindopril	lisina	≥ 2 g	fenoximetilpenicilina	lisina	5 g a 20 g
fenobarbital	lisina	≥ 2 g	pravastatina sódica	lisina	5 g a 20 g
fenoximetilpenicilina	lisina	≥ 2 g	prednisolona	lisina	5 g a 20 g
pravastatina sódica	lisina	≥ 2 g	primaquina	lisina	5 g a 20 g
prednisolona	lisina	≥ 2 g	procaterol	lisina	5 g a 20 g
primaquina	lisina	≥ 2 g	propiltiouracilo	lisina	5 g a 20 g
procaterol	lisina	≥ 2 g	pseudoefedrina	lisina	5 g a 20 g
propiltiouracilo	lisina	≥ 2 g	pirazinamida	lisina	5 g a 20 g
pseudoefedrina	lisina	≥ 2 g	bromuro de piridostigmina	lisina	5 g a 20 g
pirazinamida	lisina	≥ 2 g	clorhidrato de piridoxina	lisina	5 g a 20 g
bromuro de piridostigmina	lisina	≥ 2 g	ranitidina	lisina	5 g a 20 g
clorhidrato de piridoxina	lisina	≥ 2 g	ribavirina	lisina	5 g a 20 g
ranitidina	lisina	≥ 2 g	riboflavina	lisina	5 g a 20 g
ribavirina	lisina	≥ 2 g	rizatriptán	lisina	5 g a 20 g
riboflavina	lisina	≥ 2 g	estavudina	lisina	5 g a 20 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
rizatriptán	lisina	≥ 2 g	sulfadiazina	lisina	5 g a 20 g
estavudina	lisina	≥ 2 g	sulfametoxazol	lisina	5 g a 20 g
sulfadiazina	lisina	≥ 2 g	sultamicilina	lisina	5 g a 20 g
sulfametoxazol	lisina	≥ 2 g	sumatriptán	lisina	5 g a 20 g
sultamicilina	lisina	≥ 2 g	taltirelina	lisina,	5 g a 20 g
sumatriptán	lisina	≥ 2 g	tegafur	lisina	5 g a 20 g
taltirelina	lisina	≥ 2 g	tenofovir disoproxil	lisina	5 g a 20 g
tegafur	lisina	≥ 2 g	teofilina	lisina	5 g a 20 g
tenofovir disoproxil	lisina	≥ 2 g	tiamina	lisina	5 g a 20 g
teofilina	lisina	≥ 2 g	trimetazidina	lisina	5 g a 20 g
tiamina	lisina	≥ 2 g	trimetoprima	lisina	5 g a 20 g
trimetazidina	lisina	≥ 2 g	voglibosa	lisina	5 g a 20 g
trimetoprima	lisina	≥ 2 g	zidovudina	lisina	5 g a 20 g
voglibosa	lisina	≥ 2 g	zolmitriptán	lisina	5 g a 20 g
zidovudina	lisina	≥ 2 g	acetilcarnitina	lisina	5 g a 20 g
zolmitriptán	lisina	≥ 2 g	capecitabina	lisina	5 g a 20 g
acetilcarnitina	lisina	≥ 2 g	cefaclor	lisina	5 g a 20 g
capecitabina	lisina	≥ 2 g	cefixima	lisina	5 g a 20 g
cefaclor	lisina	≥ 2 g	cefmetazol	lisina	5 g a 20 g
cefixima	lisina	≥ 2 g	cefpodoxima proxetilo	lisina	5 g a 20 g
cefmetazol	lisina	≥ 2 g	cefroxadina	lisina	5 g a 20 g
cefpodoxima proxetilo	lisina	≥ 2 g	alfoscerato	lisina	5 g a 20 g
cefroxadina	lisina	≥ 2 g	cilazapril	lisina	5 g a 20 g
alfoscerato	lisina	≥ 2 g	bromuro de cimetropio	lisina	5 g a 20 g
cilazapril	lisina	≥ 2 g	diacereína	lisina	5 g a 20 g
bromuro de cimetropio	lisina	≥ 2 g	erdosteína	lisina	5 g a 20 g
diacereína	lisina	≥ 2 g	famciclovir	lisina	5 g a 20 g
erdosteína	lisina	≥ 2 g	gemifloxacina	lisina	5 g a 20 g
famciclovir	lisina	≥ 2 g	levosulpirida	lisina	5 g a 20 g
gemifloxacina	lisina	≥ 2 g	nabumetona	lisina	5 g a 20 g
levosulpirida	lisina	≥ 2 g	oxiracetam	lisina	5 g a 20 g
nabumetona	lisina	> 2 g	fendimetrazina	lisina	5 g a 20 g
oxiracetam	lisina	≥ 2 g	rabeprazol	lisina	5 g a 20 g
fendimetrazina	lisina	≥ 2 g	acetato de roxatidina	lisina	5 g a 20 g
rabeprazol	lisina	≥ 2 g	tamsulosina	lisina	5 g a 20 g
acetato de roxatidina	lisina	≥ 2 g	terazosina	lisina	5 g a 20 g
tamsulosina	lisina	≥ 2 g	tióctico	lisina	5 g a 20 g
terazosina	lisina	≥ 2 g	tosufloxacino	lisina	5 g a 20 g
tióctico	lisina	≥ 2 g	triflusal	lisina	5 g a 20 g
tosufloxacino	lisina	≥ 2 g	zaltoprofeno	lisina	5 g a 20 g
triflusal	lisina	≥ 2 g	ácido etidróico	lisina	5 g a 20 g
zaltoprofeno	lisina	≥ 2 g	ácido zoledrónico	lisina	5 g a 20 g
ácido etidróico	lisina	≥ 2 g	ácido clodrónico	lisina	5 g a 20 g
ácido zoledrónico	lisina	≥ 2 g	ácido tiludrónico	lisina	5 g a 20 g
ácido clodrónico	lisina	≥ 2 g	ácido pamidrónico	lisina	5 g a 20 g
ácido tiludrónico	lisina	≥ 2 g	ácido alendrónico	lisina	5 g a 20 g
ácido pamidrónico	lisina	≥ 2 g	ácido risedrónico	lisina	5 g a 20 g
ácido alendrónico	lisina	≥ 2 g	ácido ibandrónico	lisina	5 g a 20 g
ácido risedrónico	lisina	≥ 2 g	abacavir	glicina	5 g a 20 g
ácido ibandrónico	lisina	≥ 2 g	acarbose	glicina	5 g a 20 g
abacavir	glicina	≥ 2 g	acetazolamida	glicina	5 g a 20 g
acarbose	glicina	≥ 2 g	aciclovir	glicina	5 g a 20 g
acetazolamida	glicina	≥ 2 g	albuterol (salbutamol)	glicina	5 g a 20 g
aciclovir	glicina	≥ 2 g	alopurinol	glicina	5 g a 20 g
albuterol (salbutamol)	glicina	≥ 2 g	amilorida	glicina	5 g a 20 g

ES 2 638 072 T3

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
alopurinol	glicina	≥ 2 g	amisulprida	glicina	5 g a 20 g
amilorida	glicina	≥ 2 g	amlodipino	glicina	5 g a 20 g
amisulprida	glicina	≥ 2 g	amoxicilina	glicina	5 g a 20 g
amlodipino	glicina	≥ 2 g	anfetamina	glicina	5 g a 20 g
amoxicilina	glicina	≥ 2 g	atenolol	glicina	5 g a 20 g
anfetamina	glicina	≥ 2 g	atropina	glicina	5 g a 20 g
atenolol	glicina	≥ 2 g	azatioprina	glicina	5 g a 20 g
atropina	glicina	≥ 2 g	benserazida	glicina	5 g a 20 g
azatioprina	glicina	≥ 2 g	benznidazol	glicina	5 g a 20 g
benserazida	glicina	≥ 2 g	camostat	glicina	5 g a 20 g
benznidazol	glicina	≥ 2 g	captopril	glicina	5 g a 20 g
camostat	glicina	≥ 2 g	cefdinir	glicina	5 g a 20 g
captopril	glicina	≥ 2 g	clorhidrato de cefotiam hexetilo	glicina	5 g a 20 g
cefdinir	glicina	≥ 2 g	cefprozilo	glicina	5 g a 20 g
clorhidrato de cefotiam hexetilo	glicina	≥ 2 g	cefuroxima axetilo	glicina	5 g a 20 g
cefprozilo	glicina	≥ 2 g	cloranfenicol	glicina	5 g a 20 g
cefuroxima axetilo	glicina	≥ 2 g	cimetidina	glicina	5 g a 20 g
cloranfenicol	glicina	≥ 2 g	ciprofloxacino	glicina	5 g a 20 g
cimetidina	glicina	≥ 2 g	codeína	glicina	5 g a 20 g
ciprofloxacino	glicina	≥ 2 g	colchicina	glicina	5 g a 20 g
codeína	glicina	≥ 2 g	ciclofosfamida	glicina	5 g a 20 g
colchicina	glicina	≥ 2 g	dapsona	glicina	5 g a 20 g
ciclofosfamida	glicina	≥ 2 g	dexametasona	glicina	5 g a 20 g
dapsona	glicina	≥ 2 g	didanosina	glicina	5 g a 20 g
dexametasona	glicina	≥ 2 g	dietilcarbamazina	glicina	5 g a 20 g
didanosina	glicina	≥ 2 g	metionina	glicina	5 g a 20 g
dietilcarbamazina	glicina	≥ 2 g	dolasetrón	glicina	5 g a 20 g
metionina	glicina	≥ 2 g	doxifluridina	glicina	5 g a 20 g
dolasetrón	glicina	≥ 2 g	doxiciclina	glicina	5 g a 20 g
doxifluridina	glicina	≥ 2 g	ergonovina	glicina	5 g a 20 g
doxiciclina	glicina	≥ 2 g	etilsuccinato de eritromicina	glicina	5 g a 20 g
ergonovina	glicina	≥ 2 g	etambutol	glicina	5 g a 20 g
etilsuccinato de eritromicina	glicina	≥ 2 g	etosuximida	glicina	5 g a 20 g
etambutol	glicina	≥ 2 g	famotidina	glicina	5 g a 20 g
etosuximida	glicina	≥ 2 g	fluconazol	glicina	5 g a 20 g
famotidina	glicina	≥ 2 g	ácido fólico	glicina	5 g a 20 g
fluconazol	glicina	≥ 2 g	furosemida	glicina	5 g a 20 g
ácido fólico	glicina	≥ 2 g	fursultiamina	glicina	5 g a 20 g
furosemida	glicina	≥ 2 g	gabapentina	glicina	5 g a 20 g
fursultiamina	glicina	> 2 g	glipizida	glicina	5 g a 20 g
gabapentina	glicina	≥ 2 g	granisetrón	glicina	5 g a 20 g
glipizida	glicina	≥ 2 g	griseofulvina	glicina	5 g a 20 g
granisetrón	glicina	≥ 2 g	hidralazina	glicina	5 g a 20 g
griseofulvina	glicina	≥ 2 g	hidroclorotiazida	glicina	5 g a 20 g
hidralazina	glicina	≥ 2 g	imidapril	glicina	5 g a 20 g
hidroclorotiazida	glicina	≥ 2 g	isoniazida	glicina	5 g a 20 g
imidapril	glicina	≥ 2 g	lamivudina	glicina	5 g a 20 g
isoniazida	glicina	≥ 2 g	1-carbocisteína	glicina	5 g a 20 g
lamivudina	glicina	≥ 2 g	levetiracetam	glicina	5 g a 20 g
1-carbocisteína	glicina	≥ 2 g	levofloxacino	glicina	5 g a 20 g
levetiracetam	glicina	≥ 2 g	linezolid	glicina	5 g a 20 g
levofloxacino	glicina	≥ 2 g	lisinopril	glicina	5 g a 20 g

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
linezolid	glicina	≥ 2 g	losartán	glicina	5 g a 20 g
lisinopril	glicina	≥ 2 g	metotrexato	glicina	5 g a 20 g
losartán	glicina	≥ 2 g	metildopa	glicina	5 g a 20 g
metotrexato	glicina	≥ 2 g	s-metilmetionina	glicina	5 g a 20 g
metildopa	glicina	≥ 2 g	metoclopramida	glicina	5 g a 20 g
s-metilmetionina	glicina	≥ 2 g	metronidazol	glicina	5 g a 20 g
metoclopramida	glicina	≥ 2 g	moxifloxacina	glicina	5 g a 20 g
metronidazol	glicina	≥ 2 g	ácido nalidíxico	glicina	5 g a 20 g
moxifloxacina	glicina	≥ 2 g	nicorandil	glicina	5 g a 20 g
ácido nalidíxico	glicina	≥ 2 g	nifurtimox	glicina	5 g a 20 g
nicorandil	glicina	≥ 2 g	nitrofurantoína	glicina	5 g a 20 g
nifurtimox	glicina	≥ 2 g	nizatidina	glicina	5 g a 20 g
nitrofurantoína	glicina	≥ 2 g	nistatina	glicina	5 g a 20 g
nizatidina	glicina	≥ 2 g	ondansetrón	glicina	5 g a 20 g
nistatina	glicina	≥ 2 g	oseltamivir	glicina	5 g a 20 g
ondansetrón	glicina	≥ 2 g	oxcarbazepina	glicina	5 g a 20 g
oseltamivir	glicina	≥ 2 g	penicilamina	glicina	5 g a 20 g
oxcarbazepina	glicina	≥ 2 g	perindopril	glicina	5 g a 20 g
penicilamina	glicina	≥ 2 g	fenobarbital	glicina	5 g a 20 g
perindopril	glicina	≥ 2 g	fenoximetilpenicilina	glicina	5 g a 20 g
fenobarbital	glicina	≥ 2 g	pravastatina sódica	glicina	5 g a 20 g
fenoximetilpenicilina	glicina	≥ 2 g	prednisolona	glicina	5 g a 20 g
pravastatina sódica	glicina	≥ 2 g	primaquina	glicina	5 g a 20 g
prednisolona	glicina	≥ 2 g	procatérol	glicina	5 g a 20 g
primaquina	glicina	≥ 2 g	propiltiouracilo	glicina	5 g a 20 g
procatérol	glicina	≥ 2 g	pseudoefedrina	glicina	5 g a 20 g
pseudoefedrina	glicina	≥ 2 g	pirazinamida	glicina	5 g a 20 g
pirazinamida	glicina	≥ 2 g	bromuro de piridostigmina	glicina	5 g a 20 g
bromuro de piridostigmina	glicina	≥ 2 g	clorhidrato de piridoxina	glicina	5 g a 20 g
clorhidrato de piridoxina	glicina	≥ 2 g	ranitidina	glicina	5 g a 20 g
ranitidina	glicina	≥ 2 g	ribavirina	glicina	5 g a 20 g
ribavirina	glicina	≥ 2 g	riboflavina	glicina	5 g a 20 g
riboflavina	glicina	≥ 2 g	rizatriptán	glicina	5 g a 20 g
rizatriptán	glicina	≥ 2 g	estavudina	glicina	5 g a 20 g
estavudina	glicina	≥ 2 g	sulfadiazina	glicina	5 g a 20 g
sulfadiazina	glicina	≥ 2 g	sulfametoxazol	glicina	5 g a 20 g
sulfametoxazol	glicina	≥ 2 g	sulfamicilina	glicina	5 g a 20 g
sulfamicilina	glicina	≥ 2 g	sumatriptán	glicina	5 g a 20 g
sumatriptán	glicina	≥ 2 g	taltirelina	glicina	5 g a 20 g
taltirelina	glicina	≥ 2 g	teogafur	glicina	5 g a 20 g
teogafur	glicina	≥ 2 g	tenofovir disoproxil	glicina	5 g a 20 g
tenofovir disoproxil	glicina	≥ 2 g	teofilina	glicina	5 g a 20 g
teofilina	glicina	≥ 2 g	tiamina	glicina	5 g a 20 g
tiamina	glicina	≥ 2 g	trimetazidina	glicina	5 g a 20 g
trimetazidina	glicina	≥ 2 g	trimetoprima	glicina	5 g a 20 g
trimetoprima	glicina	≥ 2 g	voglibosa	glicina	5 g a 20 g
voglibosa	glicina	> 2 g	zidovudina	glicina	5 g a 20 g
zidovudina	glicina	≥ 2 g	zolmitriptán	glicina	5 g a 20 g
zolmitriptán	glicina	≥ 2 g	acetilcarnitina	glicina	5 g a 20 g
acetilcarnitina	glicina	≥ 2 g	capecitabina	glicina	5 g a 20 g
capecitabina	glicina	≥ 2 g	cefaclor	glicina	5 g a 20 g
cefaclor	glicina	≥ 2 g	cefixima	glicina	5 g a 20 g
			cefmetazol	glicina	5 g a 20 g

IFA	Aminoácido	Cantidad aminoacid. por dosis unitaria IFA	IFA	Aminoácido	Cantidad aminoác. por dosis unitaria de IFA
cefixima	glicina	≥ 2 g	cefpodoxima proxetilo	glicina	5 g a 20 g
cefmetazol	glicina	≥ 2 g	cefroxadina	glicina	5 g a 20 g
cefpodoxima proxetilo	glicina	≥ 2 g	alfoscerato	glicina	5 g a 20 g
cefroxadina	glicina	≥ 2 g	cilazapril	glicina	5 g a 20 g
alfoscerato	glicina	≥ 2 g	bromuro de cimetropro	glicina	5 g a 20 g
cilazapril	glicina	≥ 2 g	diacereína	glicina	5 g a 20 g
bromuro de cimetropro	glicina	≥ 2 g	erdosteína	glicina	5 g a 20 g
diacereína	glicina	≥ 2 g	famciclovir	glicina	5 g a 20 g
erdosteína	glicina	≥ 2 g	gemifloxacina	glicina	5 g a 20 g
famciclovir	glicina	≥ 2 g	levosulpirida	glicina	5 g a 20 g
gemifloxacina	glicina	≥ 2 g	nabumetona	glicina	5 g a 20 g
levosulpirida	glicina	≥ 2 g	oxiracetam	glicina	5 g a 20 g
nabumetona	glicina	≥ 2 g	fendimetrazina	glicina	5 g a 20 g
oxiracetam	glicina	≥ 2 g	rabeprazol	glicina	5 g a 20 g
fendimetrazina	glicina	≥ 2 g	acetato de roxatidina	glicina	5 g a 20 g
rabeprazol	glicina	≥ 2 g	tamsulosina	glicina	5 g a 20 g
acetato de roxatidina	glicina	≥ 2 g	terazosina	glicina	5 g a 20 g
tamsulosina	glicina	≥ 2 g	tióctico	glicina	5 g a 20 g
terazosina	glicina	≥ 2 g	tosufloxacino	glicina	5 g a 20 g
tióctico	glicina	≥ 2 g	triflusal	glicina	5 g a 20 g
tosufloxacino	glicina	≥ 2 g	zaltoprofeno	glicina	5 g a 20 g
triflusal	glicina	≥ 2 g	ácido etidróico	glicina	5 g a 20 g
zaltoprofeno	glicina	≥ 2 g	ácido zoledróico	glicina	5 g a 20 g
ácido etidróico	glicina	≥ 2 g	ácido clodróico	glicina	5 g a 20 g
ácido zoledróico	glicina	≥ 2 g	ácido tiludróico	glicina	5 g a 20 g
ácido clodróico	glicina	≥ 2 g	ácido pamidróico	glicina	5 g a 20 g
ácido tiludróico	glicina	≥ 2 g	ácido alendróico	glicina	5 g a 20 g
ácido pamidróico	glicina	≥ 2 g	ácido risedróico	glicina	5 g a 20 g
ácido alendróico	glicina	≥ 2 g	ácido ibandróico	glicina	5 g a 20 g
ácido risedróico	glicina	≥ 2 g			
ácido ibandróico	glicina	≥ 2 g			

Tabla 12. Composiciones particulares que comprenden: un ácido bisfosfónico (columna izquierda) en forma de un complejo molecular cristalino (por ejemplo, sal o cocrystal) con un coformador o en forma de un ácido libre (columna central), y un coformador adicional (columna derecha). Cada fila de la tabla más arriba representa una composición individual.

5

Ácido bisfosfónico	Coformador de complejo molecular	Coformador adicional como excipiente
ácido zoledróico	sodio	L-lisina
ácido alendróico	sodio	L-lisina
ácido ibandróico	sodio	L-lisina
ácido risedróico	sodio	L-lisina
ácido tiludróico	sodio	L-lisina
ácido zoledróico	sodio	DL-lisina
ácido alendróico	sodio	DL-lisina
ácido ibandróico	sodio	DL-lisina
ácido risedróico	sodio	DL-lisina

ES 2 638 072 T3

Ácido bisfosfónico	Coformador de complejo molecular	Coformador adicional como excipiente
ácido tiludrónico	sodio	DL-lisina
ácido zoledrónico	sodio	glicina
ácido alendrónico	sodio	glicina
ácido ibandrónico	sodio	glicina
ácido risedrónico	sodio	glicina
ácido tiludrónico	sodio	glicina
ácido zoledrónico	amonio	L-lisina
ácido alendrónico	amonio	L-lisina
ácido ibandrónico	amonio	L-lisina
ácido risedrónico	amonio	L-lisina
ácido tiludrónico	amonio	L-lisina
ácido zoledrónico	amonio	DL-lisina
ácido alendrónico	amonio	DL-lisina
ácido ibandrónico	amonio	DL-lisina
ácido risedrónico	amonio	DL-lisina
ácido tiludrónico	amonio	DL-lisina
ácido zoledrónico	amonio	glicina
ácido alendrónico	amonio	glicina
ácido ibandrónico	amonio	glicina
ácido risedrónico	amonio	glicina
ácido tiludrónico	amonio	glicina
ácido zoledrónico	amoníaco	L-lisina
ácido alendrónico	amoníaco	L-lisina
ácido ibandrónico	amoníaco	L-lisina
ácido risedrónico	amoníaco	L-lisina
ácido tiludrónico	amoníaco	L-lisina
ácido zoledrónico	amoníaco	DL-lisina
ácido alendrónico	amoníaco	DL-lisina
ácido ibandrónico	amoníaco	DL-lisina
ácido risedrónico	amoníaco	DL-lisina
ácido tiludrónico	amoníaco	DL-lisina
ácido zoledrónico	amoníaco	glicina
ácido alendrónico	amoníaco	glicina
ácido ibandrónico	amoníaco	glicina
ácido risedrónico	amoníaco	glicina
ácido tiludrónico	amoníaco	glicina

ES 2 638 072 T3

Ácido bisfosfónico	Coformador de complejo molecular	Coformador adicional como excipiente
ácido zoledrónico	L-lisina	L-lisina
ácido alendrónico	L-lisina	L-lisina
ácido ibandrónico	L-lisina	L-lisina
ácido risedrónico	L-lisina	L-lisina
ácido tiludrónico	L-lisina	L-lisina
ácido zoledrónico	L-lisina	DL-lisina
ácido alendrónico	L-lisina	DL-lisina
ácido ibandrónico	L-lisina	DL-lisina
ácido risedrónico	L-lisina	DL-lisina
ácido tiludrónico	L-lisina	DL-lisina
ácido zoledrónico	L-lisina	glicina
ácido alendrónico	L-lisina	glicina
ácido ibandrónico	L-lisina	glicina
ácido risedrónico	L-lisina	glicina
ácido tiludrónico	L-lisina	glicina
ácido zoledrónico	DL-lisina	L-lisina
ácido alendrónico	DL-lisina	L-lisina
ácido ibandrónico	DL-lisina	L-lisina
ácido risedrónico	DL-lisina	L-lisina
ácido tiludrónico	DL-lisina	L-lisina
ácido zoledrónico	DL-lisina	DL-lisina
ácido alendrónico	DL-lisina	DL-lisina
ácido ibandrónico	DL-lisina	DL-lisina
ácido risedrónico	DL-lisina	DL-lisina
ácido tiludrónico	DL-lisina	DL-lisina
ácido zoledrónico	DL--lisina	glicina
ácido alendrónico	DL-lisina	glicina
ácido ibandrónico	DL-lisina	glicina
ácido risedrónico	DL-lisina	glicina
ácido tiludrónico	DL-lisina	glicina
ácido zoledrónico	nicotinamida	L-lisina
ácido alendrónico	nicotinamida	L-lisina
ácido ibandrónico	nicotinamida	L-lisina
ácido risedrónico	nicotinamida	L-lisina
ácido tiludrónico	nicotinamida	L-lisina
ácido zoledrónico	nicotinamida	DL-lisina

ES 2 638 072 T3

Ácido bisfosfónico	Coformador de complejo molecular	Coformador adicional como excipiente
ácido alendrónico	nicotinamida	DL-lisina
ácido ibandrónico	nicotinamida	DL-lisina
ácido risedrónico	nicotinamida	DL-lisina
ácido tiludrónico	nicotinamida	DL-lisina
ácido zoledrónico	nicotinamida	glicina
ácido alendrónico	nicotinamida	glicina
ácido ibandrónico	nicotinamida	glicina
ácido risedrónico	nicotinamida	glicina
ácido tiludrónico	nicotinamida	glicina
ácido zoledrónico	adenina	L-lisina
ácido alendrónico	adenina	L-lisina
ácido ibandrónico	adenina	L-lisina
ácido risedrónico	adenina	L-lisina,
ácido tiludrónico	adenina	L-lisina
ácido zoledrónico	adenina	DL-lisina
ácido alendrónico	adenina	DL-lisina
ácido ibandrónico	adenina	DL-lisina
ácido risedrónico	adenina	DL-lisina
ácido tiludrónico	adenina	DL-lisina
ácido zoledrónico	adenina	glicina
ácido alendrónico	adenina	glicina
ácido ibandrónico	adenina	glicina
ácido risedrónico	adenina	glicina
ácido tiludrónico	adenina	glicina
ácido zoledrónico	glicina	L-lisina
ácido alendrónico	glicina	L-lisina
ácido ibandrónico	glicina	L-lisina
ácido risedrónico	glicina	L-lisina
ácido tiludrónico	glicina	L-lisina
ácido zoledrónico	glicina	DL-lisina
ácido alendrónico	glicina	DL-lisina
ácido ibandrónico	glicina	DL-lisina
ácido risedrónico	glicina	DL-lisina
ácido tiludrónico	glicina	DL-lisina
ácido zoledrónico	glicina	glicina
ácido alendrónico	glicina	glicina

Ácido bisfosfónico	Coformador de complejo molecular	Coformador adicional como excipiente
ácido ibandrónico	glicina	glicina
ácido risedrónico	glicina	glicina
ácido tiludrónico	glicina	glicina
ácido zoledrónico	ácido libre	L-lisina
ácido alendrónico	ácido libre	L-lisina
ácido ibandrónico	ácido libre	L-lisina
ácido risedrónico	ácido libre	L-lisina
ácido tiludrónico	ácido libre	L-lisina
ácido zoledrónico	ácido libre	DL-lisina
ácido alendrónico	ácido libre	DL-lisina
ácido ibandrónico	ácido libre	DL-lisina
ácido risedrónico	ácido libre	DL-lisina
ácido tiludrónico	ácido libre	DL-lisina
ácido zoledrónico	ácido libre	glicina
ácido alendrónico	ácido libre	glicina
ácido ibandrónico	ácido libre	glicina
ácido risedrónico	ácido libre	glicina
ácido tiludrónico	ácido libre	glicina

Tabla 13. Composiciones particulares que comprenden: (de izquierda a derecha) ácido zoledrónico (en forma de un complejo molecular cristalino (por ejemplo sal o cocrystal) con un coformador o en forma de un ácido libre), un coformador adicional, y la relación entre el coformador adicional y el ácido bisfosfónico (en masa). Cada fila de la

5

Ácido bisfosfónico	Coformador de complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: ácido bisfosfónico
ácido zoledrónico	sodio	L-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	sodio	L-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	sodio	L-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	sodio	L-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	sodio	L-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	sodio	DL-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	sodio	DL-lisina	≥ :50:1
ácido zoledrónico	sodio	DL-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	sodio	DL-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	sodio	DL-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	sodio	glicina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	sodio	glicina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	sodio	glicina	≥ 750:

ES 2 638 072 T3

Ácido bisfosfónico	Coformador de complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: ácido bisfosfónico
ácido zoledrónico	sodio	glicina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	sodio	glicina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	amonio	L-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	amonio	L-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	amonio	L-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	amonio	L-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	amonio	L-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	amonio	DL-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	amonio	DL-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	amonio	DL-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	amonio	DL-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	amonio	DL-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	amonio	glicina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	amonio	glicina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	amonio	glicina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	amonio	glicina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	amonio	glicina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	amoníaco	L-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	amoníaco	L-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	amoníaco	L-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	amoníaco	L-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	amoníaco	L-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	amoníaco	DL-lisina	> 5:1
ácido zoledrónico	amoníaco	DL-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	amoníaco	DL-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	amoníaco	DL-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	amoníaco	DL-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	amoníaco	glicina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	amoníaco	glicina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	amoníaco	glicina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	amoníaco	glicina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	amoníaco	glicina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	L-lisina	L-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	L-lisina	L-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	L-lisina	L-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	L-lisina	L-lisina	≥ 2.500:1

ES 2 638 072 T3

Ácido bisfosfónico	Coformador de complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: ácido bisfosfónico
ácido zoledrónico	L-lisina	L-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	L-lisina	DL-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	L-lisina	DL-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	L-lisina	DL-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	L-lisina	DL-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	L-lisina	DL-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	L-lisina	glicina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	L-lisina	glicina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	L-lisina	glicina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	L-lisina	glicina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	L-lisina	glicina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	L-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	L-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	L-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	L-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	L-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	DL-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	DL-lisina	> 50:1
ácido zoledrónico	L-lisina	DL-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	DL-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	D L-lisina	DL-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	glicina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	glicina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	glicina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	glicina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	glicina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	L-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	L-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	L-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	L-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	L-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	DL-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	DL-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	DL-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	DL-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	DL-lisina	≥ 5.000:1

ES 2 638 072 T3

Ácido bisfosfónico	Coformador de complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: ácido bisfosfónico
ácido zoledrónico	nicotinamida	glicina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	glicina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	glicina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	glicina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	glicina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	adenina	L-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	adenina	L-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	adenina	L-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	adenina	L-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	adenina	L-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	adenina	DL-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	adenina	DL-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	adenina	DL-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	adenina	DL-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	adenina	DL-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	adenina	glicina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	adenina	glicina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	adenina	glicina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	adenina	glicina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	adenina	glicina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	glicina	L-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	glicina	L-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	glicina	L-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	glicina	L-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	glicina	L-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	glicina	DL-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	glicina	DL-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	glicina	DL-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	glicina	DL-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	glicina	DL-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	glicina	glicina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	glicina	glicina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	glicina	glicina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	glicina	glicina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	glicina	glicina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	ácido libre	L-lisina	≥ 5:1

Ácido bisfosfónico	Coformador de complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: ácido bisfosfónico
ácido zoledrónico	ácido libre	L-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	ácido libre	L-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	ácido libre	L-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	ácido libre	L-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	ácido libre	DL-lisina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	ácido libre	DL-lisina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	ácido libre	DL-lisina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	ácido libre	DL-lisina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	ácido libre	DL-lisina	≥ 5.000:1
ácido zoledrónico	ácido libre	glicina	≥ 5:1
ácido zoledrónico	ácido libre	glicina	≥ 50:1
ácido zoledrónico	ácido libre	glicina	≥ 750:1
ácido zoledrónico	ácido libre	glicina	≥ 2.500:1
ácido zoledrónico	ácido libre	glicina	≥ 5.000:1

Tabla 14: Composiciones particulares que comprenden: un complejo molecular cristalino (columna izquierda), un coformador adicional (columna central), y relación entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular (en masa) indicada en la columna derecha. Cada fila de la tabla más arriba representa una composición individual.

5

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo ácido zoledrónico, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y 25,6 ± 0,2 grados dos-theta	L-lisina	≥ 5:1
Complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 11,0, 14,6, 15,4, 19,9 y 29,4 ± 0,2 grados dos-theta	L-lisina	≥ 5:1
Complejo de diamoniaco zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,1 y 19,3 ± 0,2 grados dos-theta	L-lisina	> 5:1
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y 29,6 ± 0,2 grados dos-theta	L-lisina	≥ 5:1
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, 23,5 ± 0,2 grados dos-theta	L-lisina	≥ 5:1

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y $20,8 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 5:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y $26,0 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 5:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 5:1$
Complejo ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y $26,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 5:1$
Complejo ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y $29,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$> 5:1$
Complejo ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y $26,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 5:1$
Complejo ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y $28,1 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 5:1$
Complejo ácido zoledrónico, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y $25,6 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 40:1$
Complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 11,0, 14,6, 15,4, 19,9 y $29,4 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 40:1$
Complejo de diamoniaco zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,1 y $19,3 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 40:1$
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y $29,6 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 40:1$

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, 23,5 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y 20,8 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y 26,0 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, 21,4 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	> 40:1
Complejo ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y 29,5 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y 28,1 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y 25,6 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	\geq 750:1
Complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 11,0, 14,6, 15,4, 19,9 y 29,4 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	\geq 750:1
Complejo de diamoniaco zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,1 y 19,3 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	\geq 750:1

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y $29,6 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 750:1$
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, $23,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 750:1$
Complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y $20,8 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 750:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y $26,0 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 750:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$> 750:1$
Complejo ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y $26,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 750:1$
Complejo ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y $29,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 750:1$
Complejo ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y $26,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 750:1$
Complejo ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y $28,1 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 750:1$
Complejo ácido zoledrónico, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y $25,6 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000:1$
Complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 11,0, 14,6, 15,4, 19,9 y $29,4 \pm 0,2$ grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000:1$

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo de diamoniaco zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,1 y 19,3 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y 29,6 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, 23,5 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y 20,8 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y 26,0 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, 21,4 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y 29,5 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y 28,1 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y 25,6 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000 \geq 5.000:1$

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 11,0, 14,6, 15,4, 19,9 y 29,4 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000 \geq 5.000:1$
Complejo de diamoniaco zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,1 y 19,3 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000 \geq 5.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y 29,6 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000 \geq 5.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, 23,5 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000 \geq 5.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y 20,8 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000 \geq 5.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y 26,0 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000 \geq 5.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, 21,4 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000 \geq 5.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000 \geq 5.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y 29,5 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000 \geq 5.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000 \geq 5.000:1$
Complejo ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y 28,1 \pm 0,2 grados dos-theta	L-lisina	$\geq 1.000 \geq 5.000:1$

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo ácido zoledrónico, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y 25,6 \pm 0,2 grados dos-theta	D,L-lisina	\geq 5:1
Complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 11,0, 14,6, 15,4, 19,9 y 29,4 \pm 0,2 grados dos-theta	D,L-lisina	> 5:1
Complejo de diamoniaco zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,1 y 19,3 \pm 0,2 grados dos-theta	D,L-lisina	\geq 5:1
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y 29,6 \pm 0,2 grados dos-theta	D,L-lisina	\geq 5:1
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, 23,5 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	> 5:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y 20,8 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 5:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y 26,0 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	> 5:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, 21,4 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 5:1
Complejo ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 5:1
Complejo ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y 29,5 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 5:1
Complejo ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	> 5:1

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y 28,1 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 5:1
Complejo ácido zoledrónico, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y 25,6 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 40:1
Complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 11,0, 14,6, 15,4, 19,9 y 29,4 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 40:1
Complejo de diamoniaco zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,1 y 19,3 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y 29,6 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, 23,5 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y 20,8 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y 26,0 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, 21,4 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y 29,5 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 40:1

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y 28,1 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 40:1
Complejo ácido zoledrónico, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y 25,6 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 750:1
Complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 11,0, 14,6, 15,4, 19,9 y 29,4 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 750:1
Complejo de diamoniaco zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,1 y 19,3 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 750:1
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y 29,6 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 750:1
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, 23,5 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 750:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y 20,8 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 750:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y 26,0 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 750:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, 21,4 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 750:1
Complejo ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 750:1

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y 29,5 ± 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	≥ 750:1
Complejo ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y 26,5 ± 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	≥ 750:1
Complejo ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y 28,1 ± 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	≥ 750:1
Complejo ácido zoledrónico, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y 25,6 ± 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	≥ 1.000:1
Complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 11,0, 14,6, 15,4, 19,9 y 29,4 ± 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	≥ 1.000:1
Complejo de diamoniaco zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,1 y 19,3 ± 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	≥ 1.000:1
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y 29,6 ± 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	≥ 1.000:1
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, 23,5 ± 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	≥ 1.000:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y 20,8 ± 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	≥ 1.000:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y 26,0 ± 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	≥ 1.000:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, 21,4 ± 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	≥ 1.000:1

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y $26,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	DL-lisina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y $29,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	DL-lisina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y $26,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	DL-lisina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y $28,1 \pm 0,2$ grados dos-theta	DL-lisina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y $25,6 \pm 0,2$ grados dos-theta	DL-lisina	$\geq 5.000:1$
Complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 11,0, 14,6, 15,4, 19,9 y $29,4 \pm 0,2$ grados dos-theta	DL-lisina	$\geq 5.000:1$
Complejo de diamoniaco zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,4 y $19,3 \pm 0,2$ grados dos-theta	DL-lisina	$\geq 5.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y $29,6 \pm 0,2$ grados dos-theta	DL-lisina	$\geq 5.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, $23,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	DL-lisina	$\geq 5.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y $20,8 \pm 0,2$ grados dos-theta	DL-lisina	$\geq 5.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y $26,0 \pm 0,2$ grados dos-theta	DL-lisina	$\geq 5.000:1$

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, 21,4 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 5.000:1
Complejo ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 5.000:1
Complejo ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y 29,5 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 5.000:1
Complejo ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 5.000:1
Complejo ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y 28,1 \pm 0,2 grados dos-theta	DL-lisina	\geq 5.000:1
Complejo ácido zoledrónico, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y 25,6 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5:1
Complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 11,0, 14,6, 15,4, 19,9 y 29,4 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5:1
Complejo de diamoniaco zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,1 y 19,3 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5:1
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y 29,6 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5:1
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, 23,5 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y 20,8 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5:1

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y $26,0 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 5:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 5:1$
Complejo ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y $26,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 5:1$
Complejo ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y $29,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 5:1$
Complejo ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y $26,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 5:1$
Complejo ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y $28,1 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 5:1$
Complejo ácido zoledrónico, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y $25,6 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 40:1$
Complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 11,0, 14,6, 15,4, 19,9 y $29,4 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 40:1$
Complejo de diamoniaco zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,1 y $19,3 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 40:1$
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y $29,6 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 40:1$
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, $23,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 40:1$

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y $20,8 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 40:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y $26,0 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 40:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 40:1$
Complejo ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y $26,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 40:1$
Complejo ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y $29,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 40:1$
Complejo ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y $26,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 40:1$
Complejo ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y $28,1 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 40:1$
Complejo ácido zoledrónico, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y $25,6 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 750:1$
Complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 11,0, 14,6, 15,4, 19,9 y $29,4 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 750:1$
Complejo de diamoniaco zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,1 y $19,3 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 750:1$
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y $29,6 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 750:1$

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, 23,5 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 750:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y 20,8 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 750:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y 26,0 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 750:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, 21,4 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 750:1
Complejo ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 750:1
Complejo ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y 29,5 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 750:1
Complejo ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	> 750:1
Complejo ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y 28,1 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 750:1
Complejo ácido zoledrónico, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y 25,6 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 1.000:1
Complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 11,0, 14,6, 15,4, 19,9 y 29,4 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 1.000:1
Complejo de diamoniaco zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,1 y 19,3 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 1.000:1

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y $29,6 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, $23,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y $20,8 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y $26,0 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y $26,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y $29,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y $26,5 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y $28,1 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 1.000:1$
Complejo ácido zoledrónico, zoledronato de sodio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 8,1, 13,3, 21,5, 24,6 y $25,6 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 5.000:1$
Complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 11,0, 14,6, 15,4, 19,9 y $29,4 \pm 0,2$ grados dos-theta	glicina	$\geq 5.000:1$

Complejo molecular	Coformador adicional	Relación en masa coformador adicional: coformador complejo molecular
Complejo de diamoniaco zoledrónico y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos fuertes a aproximadamente 12,2, 13,0, 14,1, 17,1 y 19,3 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5.000:1
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y 29,6 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5.000:1
Complejo ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, 23,5 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5.000:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y 20,8 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5.000:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y 26,0 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5.000:1
Complejo ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, 21,4 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5.000:1
Complejo ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5.000:1
Complejo ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,6, 15,9, 19,7, 27,9 y 29,5 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5.000:1
Complejo ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 13,1, 15,2, 21,0, 23,9 y 26,5 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5.000:1
Complejo ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y 28,1 \pm 0,2 grados dos-theta	glicina	\geq 5.000:1

Tabla 15. Dosis unitarias particulares de una composición farmacéutica que comprende: ácido zoledrónico (columna izquierda), un aminoácido, presente como coformador de complejo molecular, un coformador adicional o tanto un coformador de complejo molecular como un coformador adicional (columna central), y la cantidad del aminoácido en una dosis unitaria de ácido bisfosfónico (columna derecha)

ES 2 638 072 T3

Ácido bisfosfónico	Aminoácido	Cantidad de aminoácido por dosis unitaria de ácido bisfosfónico
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 100 mg

ES 2 638 072 T3

Ácido bisfosfónico	Aminoácido	Cantidad de aminoácido por dosis unitaria de ácido bisfosfónico
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.250 mg

ES 2 638 072 T3

Ácido bisfosfónico	Aminoácido	Cantidad de aminoácido por dosis unitaria de ácido bisfosfónico
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.750 mg

ES 2 638 072 T3

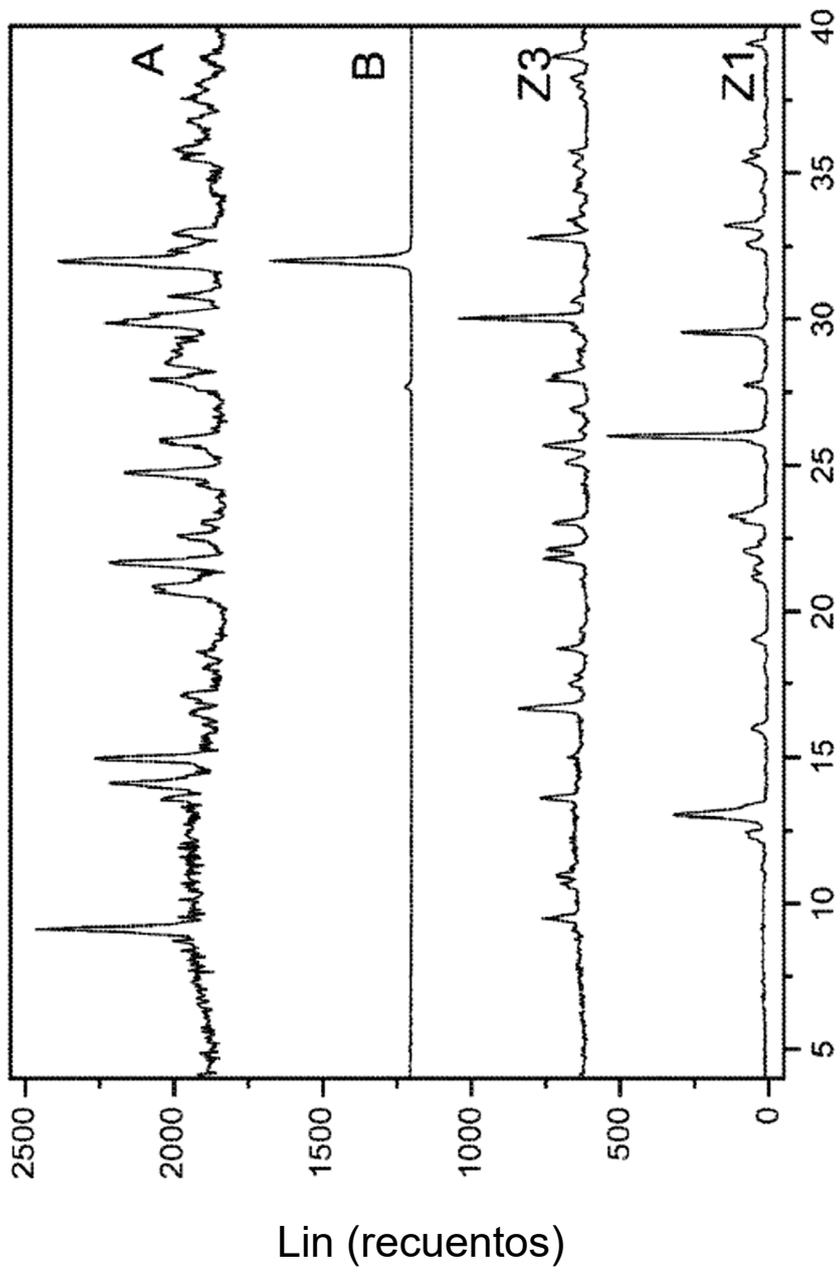
Ácido bisfosfónico	Aminoácido	Cantidad de aminoácido por dosis unitaria de ácido bisfosfónico
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	glicina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	glicina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 1.750 mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 5 g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥ 10 g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 100 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.250 mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥ 1.750 mg

Reivindicaciones

1. Composición farmacéutica que comprende:
 - un complejo molecular cristalino que comprende ácido zoledrónico o una sal del mismo y un coformador de complejo molecular seleccionado entre lisina y glicina, y un excipiente farmacéuticamente aceptable;
- 5 comprendiendo además un coformador adicional seleccionado entre lisina y/o glicina, donde la relación másica entre el coformador adicional y el coformador de complejo molecular está entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 5.000:1.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el coformador del complejo molecular es lisina.
- 10 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el coformador del complejo molecular es glicina.
4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el coformador de complejo molecular y el coformador adicional son iguales.
- 15 5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el coformador de complejo molecular y el coformador adicional son diferentes.
6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el complejo molecular cristalino se selecciona entre el grupo consistente en:
 - a. un complejo molecular que comprende ácido zoledrónico, lisina y agua;
 - b. un complejo molecular que consiste en ácido zoledrónico, lisina y agua;
 - 20 c. un complejo molecular que consiste en ácido zoledrónico, L-lisina y agua;
 - d. un complejo molecular que consiste en ácido zoledrónico, DL-lisina y agua;
 - e. un complejo molecular que consiste en ácido zoledrónico y lisina;
 - f. un complejo molecular que consiste en ácido zoledrónico y L-lisina;
 - g. un complejo molecular que consiste en ácido zoledrónico y DL-lisina;
 - 25 h. un complejo molecular que consiste en ácido zoledrónico, glicina y agua;
 - i. un complejo molecular que consiste en ácido zoledrónico y glicina;
 - j. un complejo molecular que consiste en ácido zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, donde el complejo molecular se selecciona entre el grupo consistente en:
 - 30 a. un complejo molecular de ácido zoledrónico cristalino, L-lisina y agua, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,0, 14,4, 18,1, 26,0 y $29,6 \pm 0,2$ grados dos-theta;
 - b. un complejo molecular de ácido zoledrónico cristalino, L-lisina y agua, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,6, 10,7, 14,3, 21,4, $23,5 \pm 0,2$ grados dos-theta;
 - 35 c. un complejo molecular de ácido zoledrónico cristalino, DL-lisina y agua, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,3, 11,8, 12,3, 15,8 y $20,8 \pm 0,2$ grados dos-theta;
 - d. un complejo molecular de ácido zoledrónico cristalino, DL-lisina y agua, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,1, 14,7, 18,0, 21,2 y $26,0 \pm 0,2$ grados dos-theta;
 - 40 e. un complejo molecular de ácido zoledrónico cristalino, DL-lisina y agua, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 9,7, 10,8, 14,4, 18,9, $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta;
 - 45 f. un complejo de ácido zoledrónico cristalino, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,8, 9,7, 17,6, 23,1 y $26,5 \pm 0,2$ grados dos-theta; y

g. un complejo molecular de ácido zoledrónico cristalino y glicina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 10,2, 17,8, 19,9, 22,9 y 28,1 ± 0,2 grados dos-theta;

- 5 cuando los patrones de difracción de rayos X en polvo se recogen en un intervalo angular de 3° a 40° 2θ utilizando radiación Cu Kα de $\lambda = 1,540562 \text{ \AA}$.
8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque la composición farmacéutica es una forma de administración oral.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque la composición es una forma de administración oral seleccionada entre una pastilla, una cápsula, una solución o una suspensión.
- 10 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, caracterizada porque la forma de administración oral está revestida entéricamente.
11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque la composición farmacéutica está en forma de una dosis unitaria, preferiblemente comprendiendo dicha dosis unitaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de ácido zoledrónico.
- 15 12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad para la que está indicado el ácido zoledrónico.
13. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 12, seleccionándose dicha enfermedad entre el grupo consistente en: osteoporosis, hipercalcemia, metástasis ósea inducida por cáncer, enfermedad de Paget, terapia de cáncer adyuvante o terapia de cáncer neoadyuvante.
- 20 14. Composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso para aumentar la biodisponibilidad oral o la permeabilidad del ácido zoledrónico o de una sal del mismo en un paciente que lo requiera.



Escala 2-theta

FIG. 1

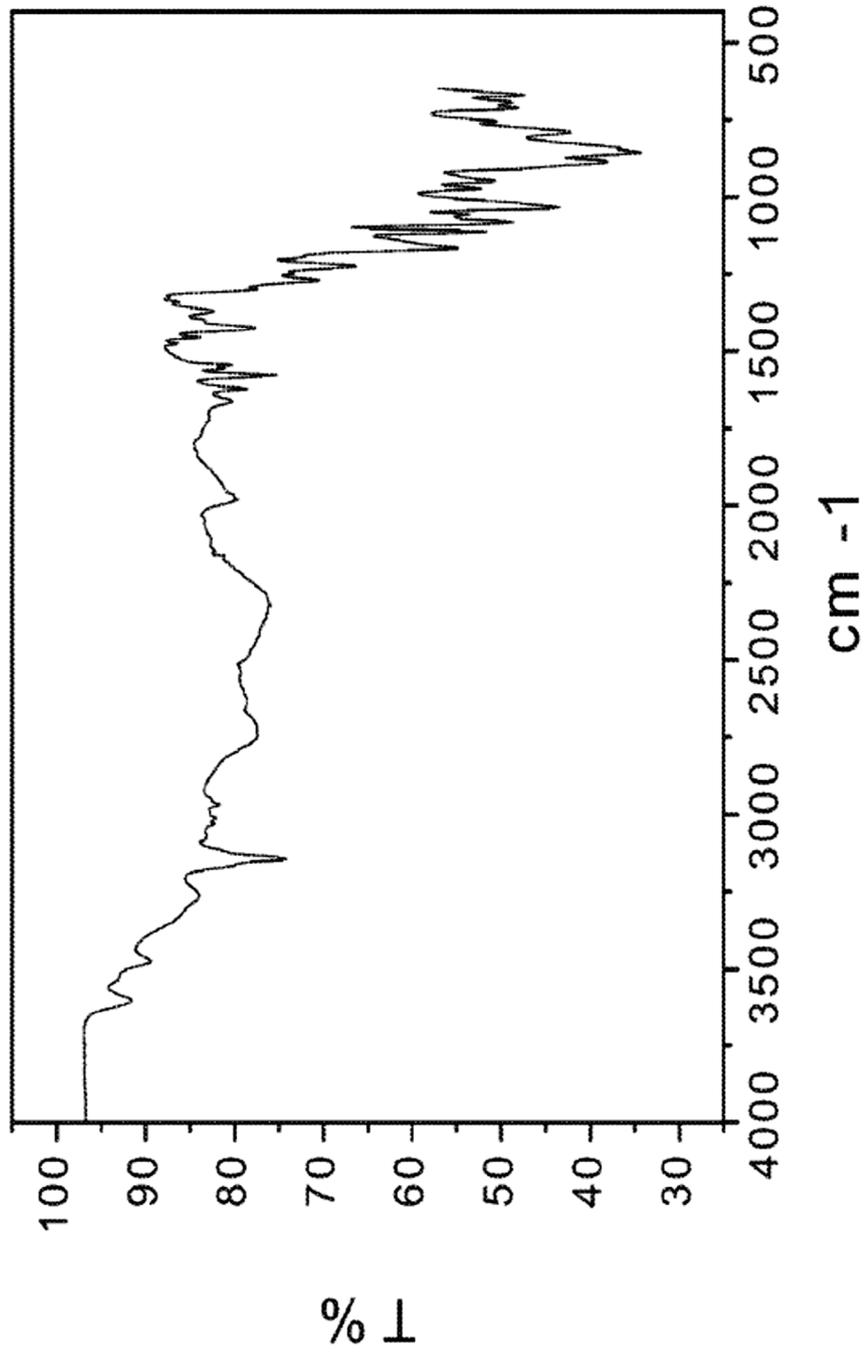


FIG. 2

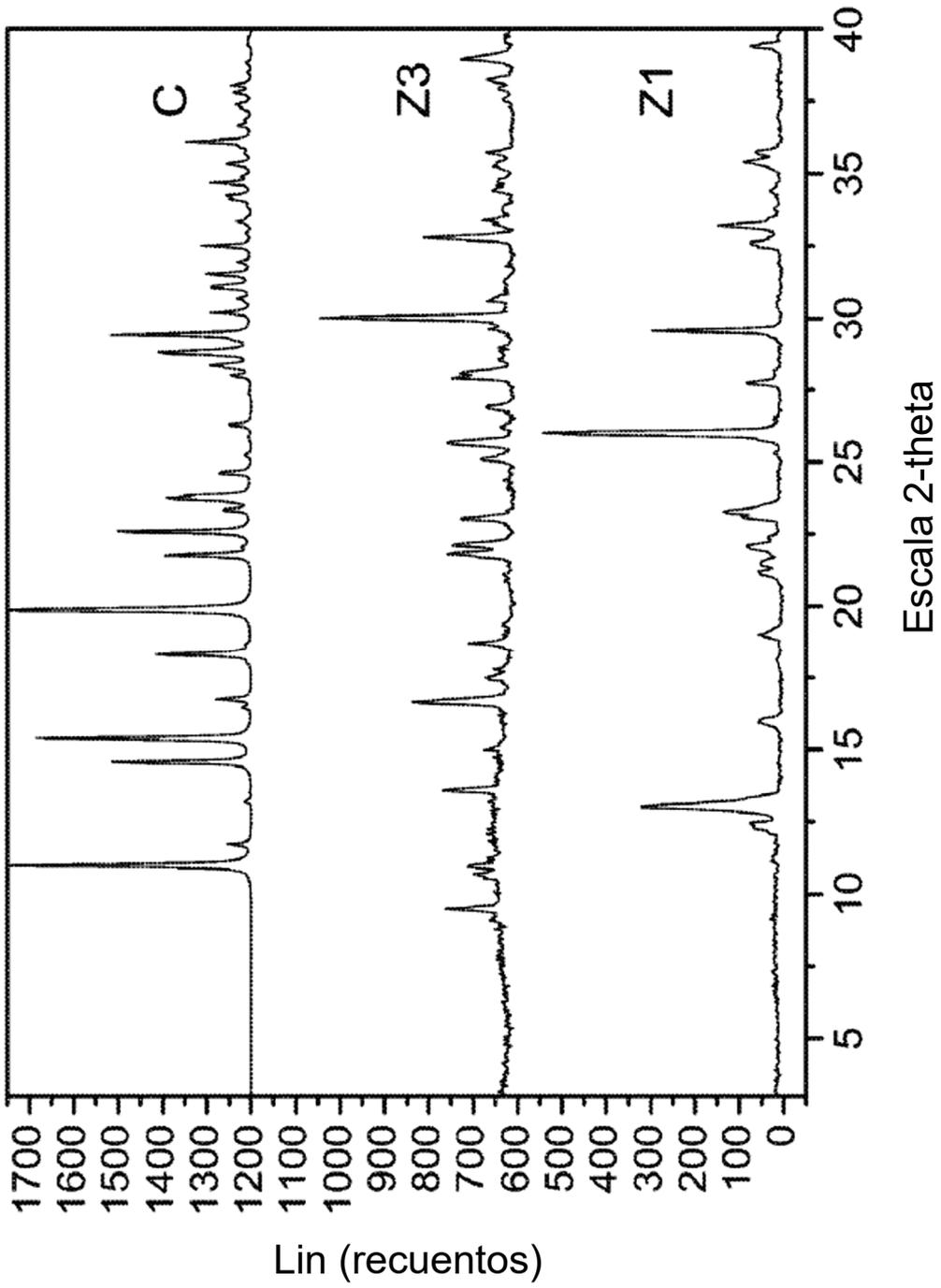


FIG. 3

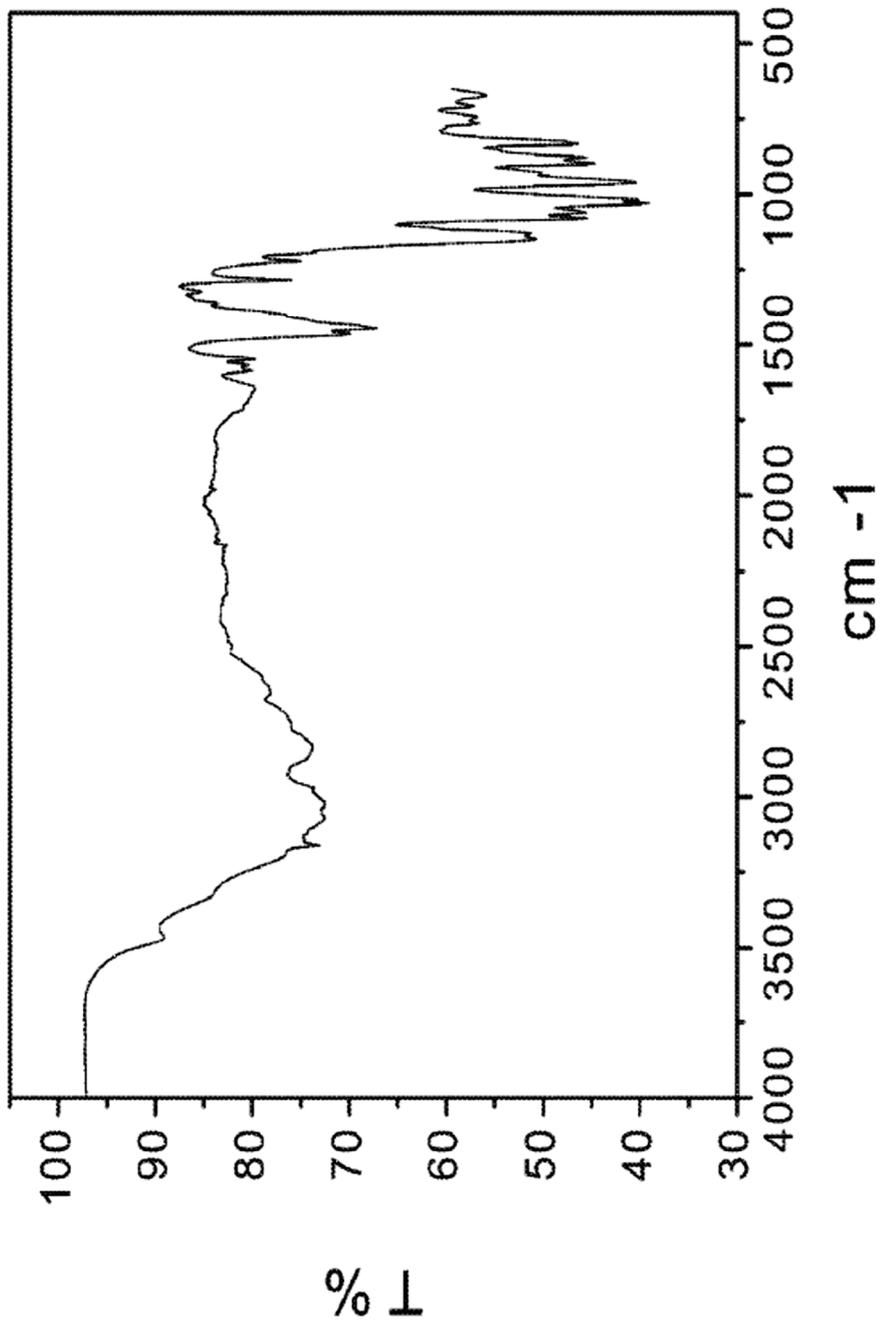


FIG. 4

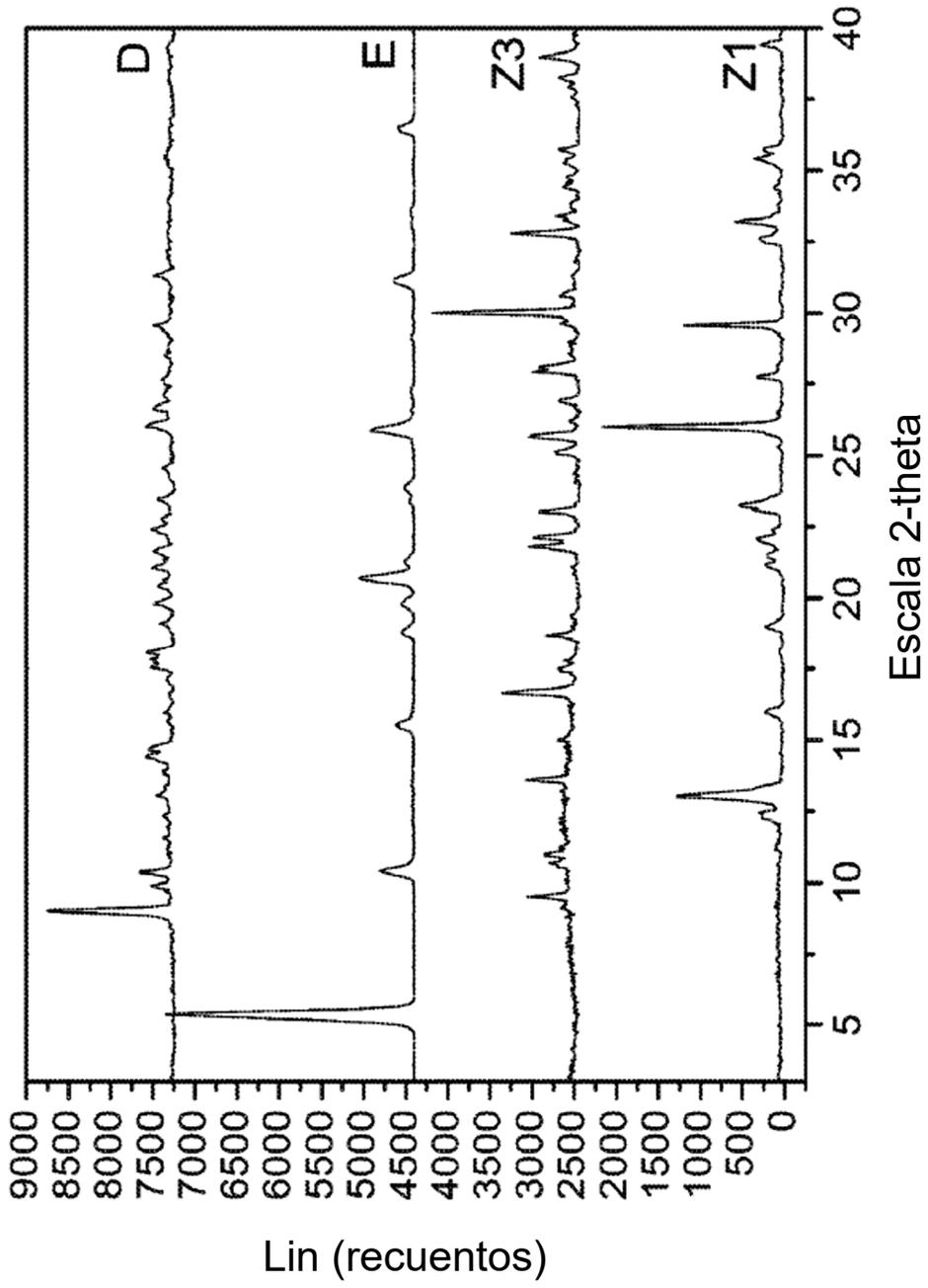


FIG. 5

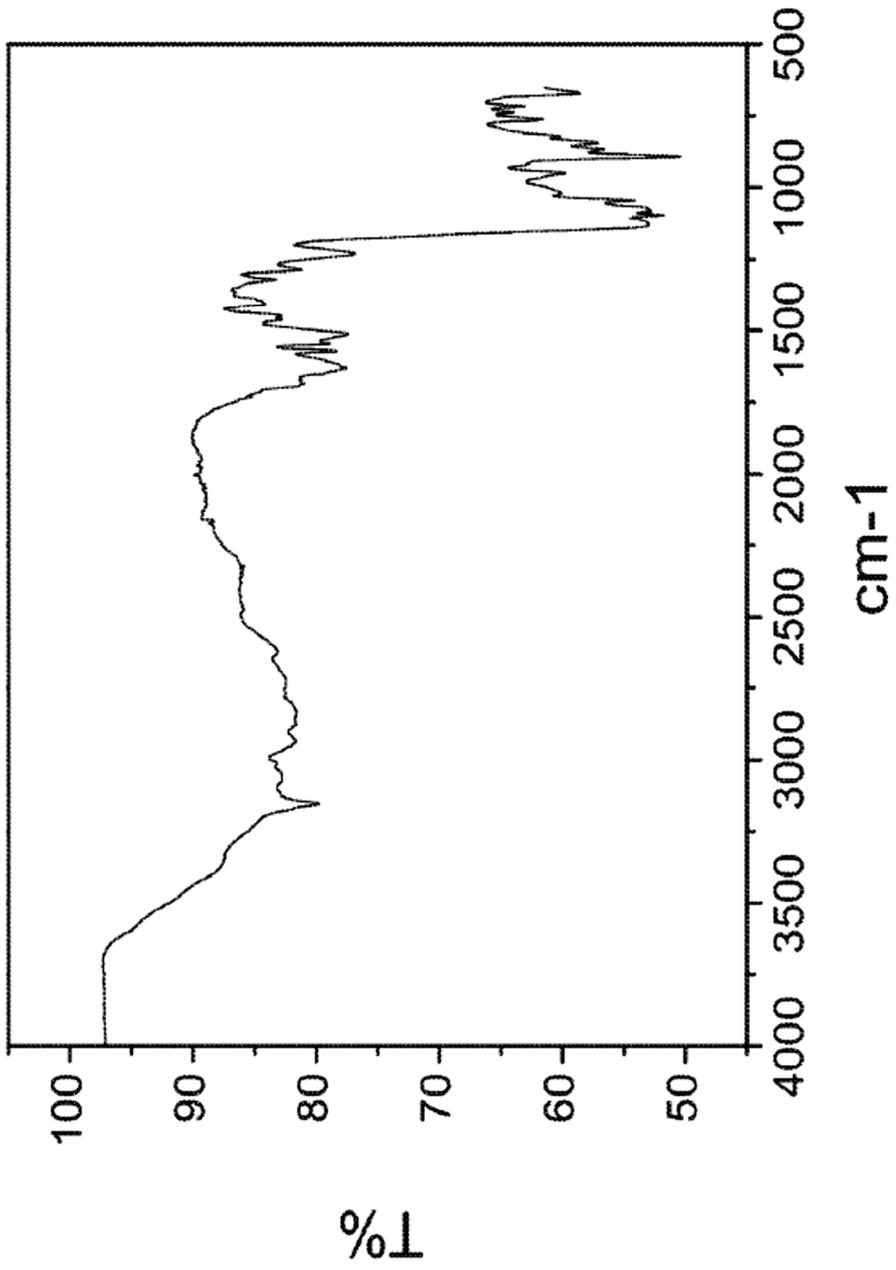


FIG. 6

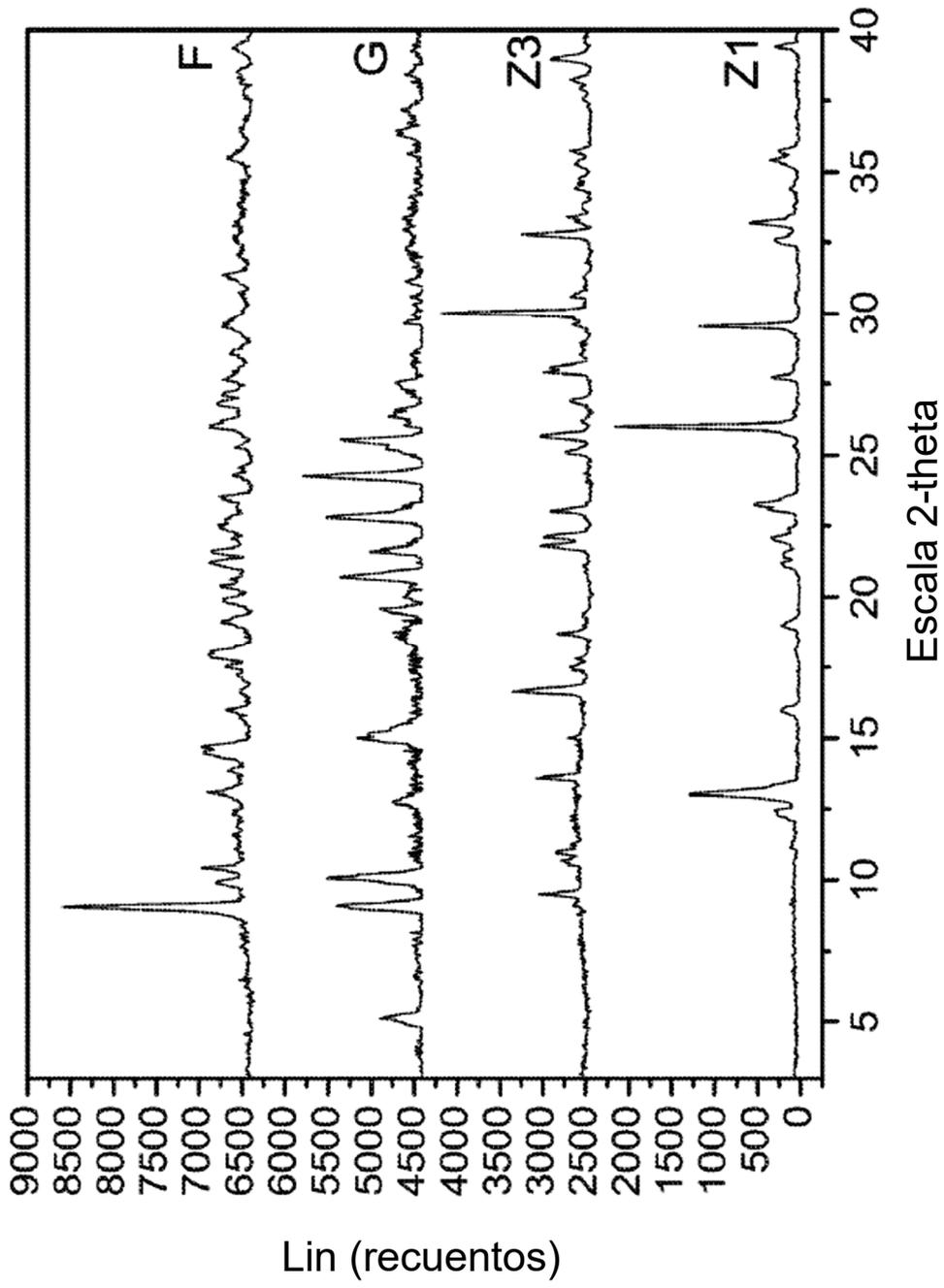


FIG. 7

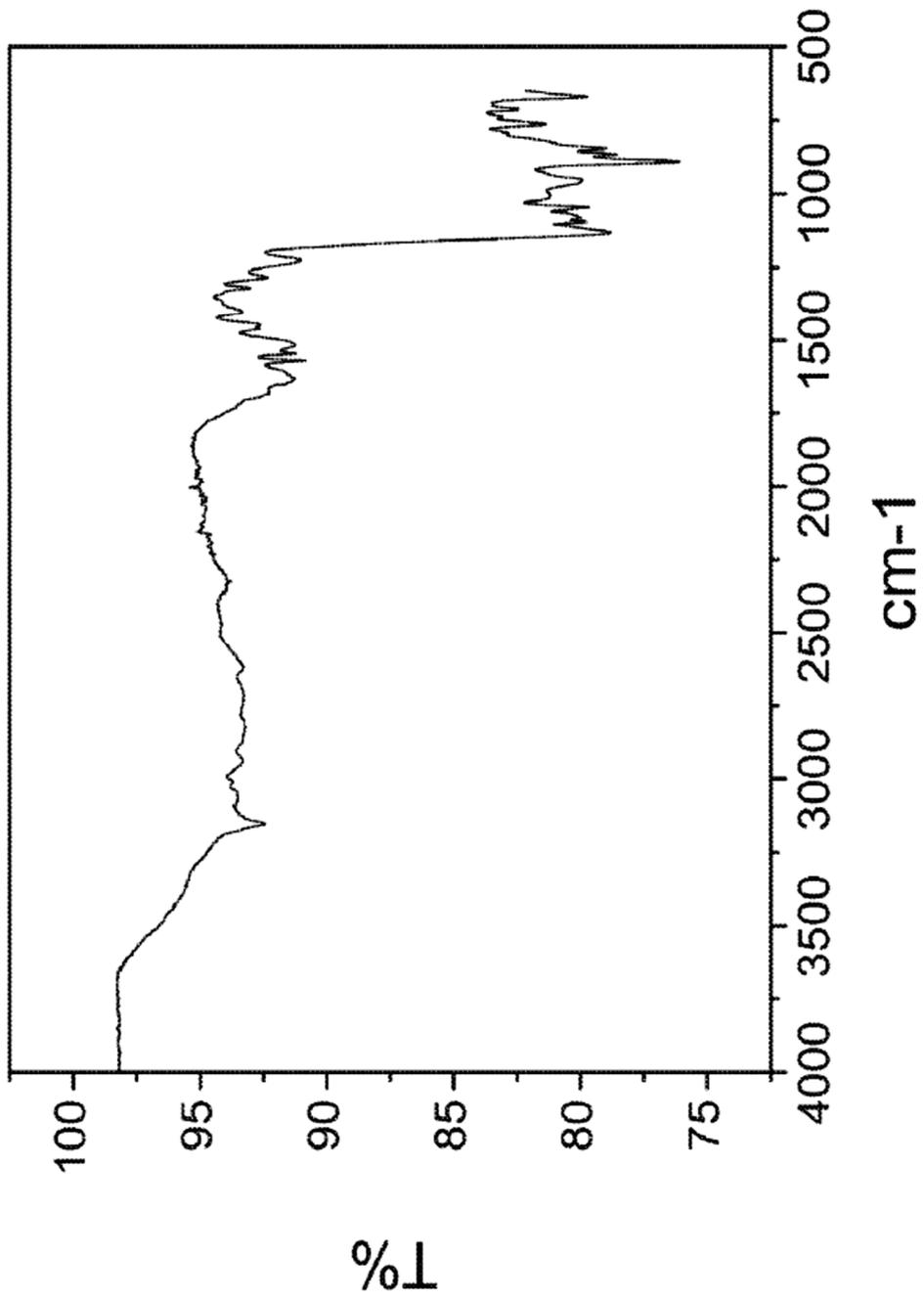


FIG. 8

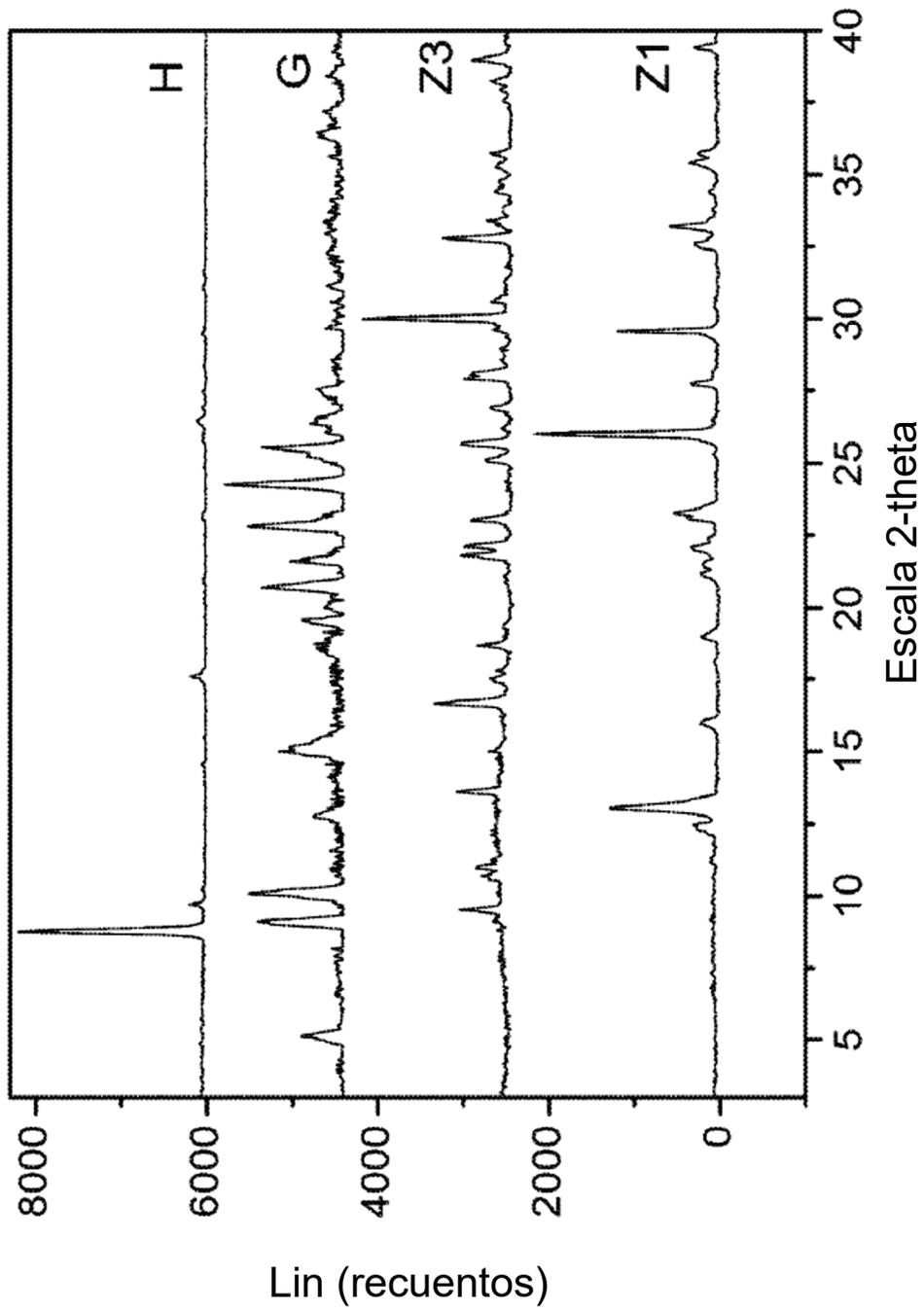


FIG. 9

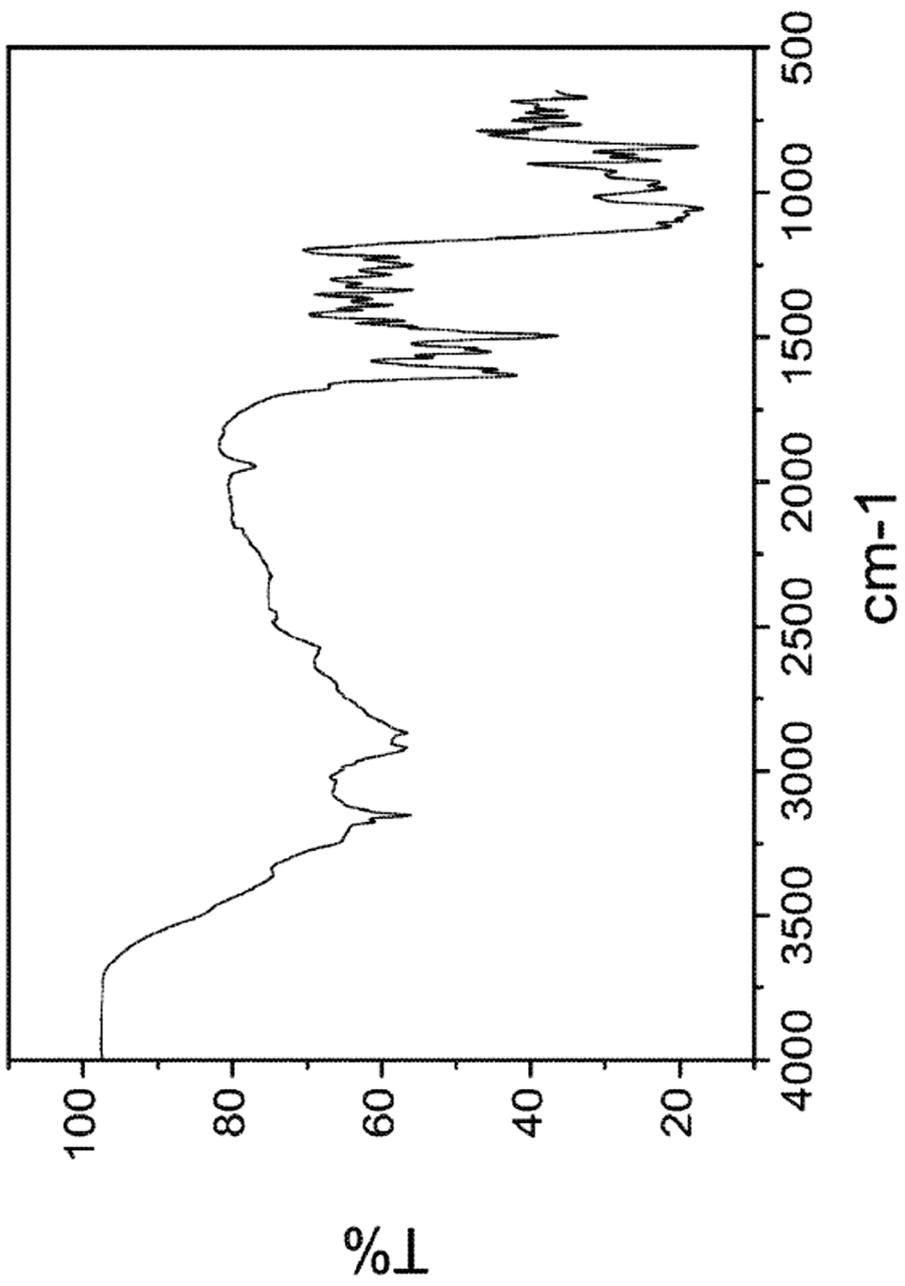


FIG. 10

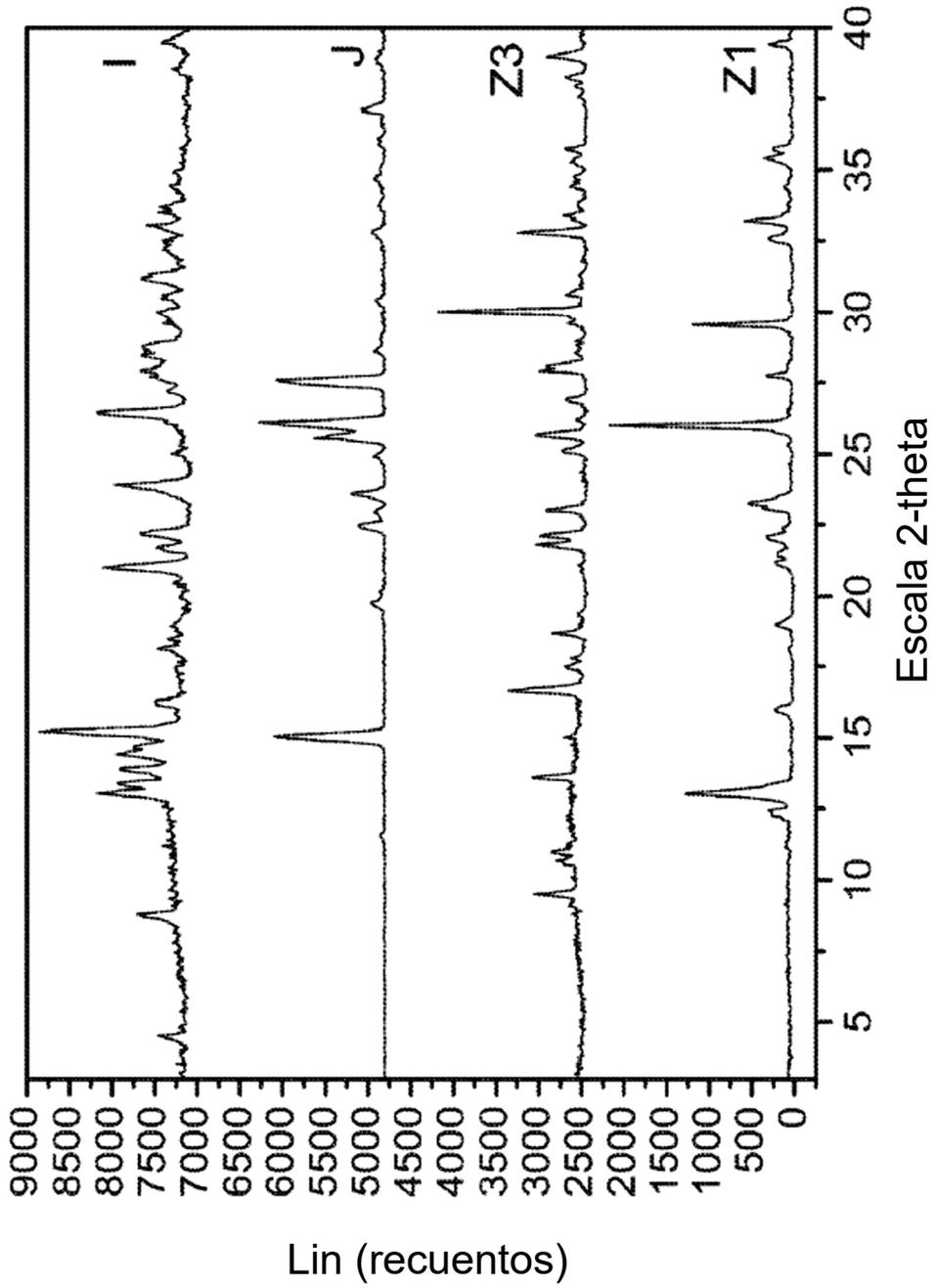


FIG. 11

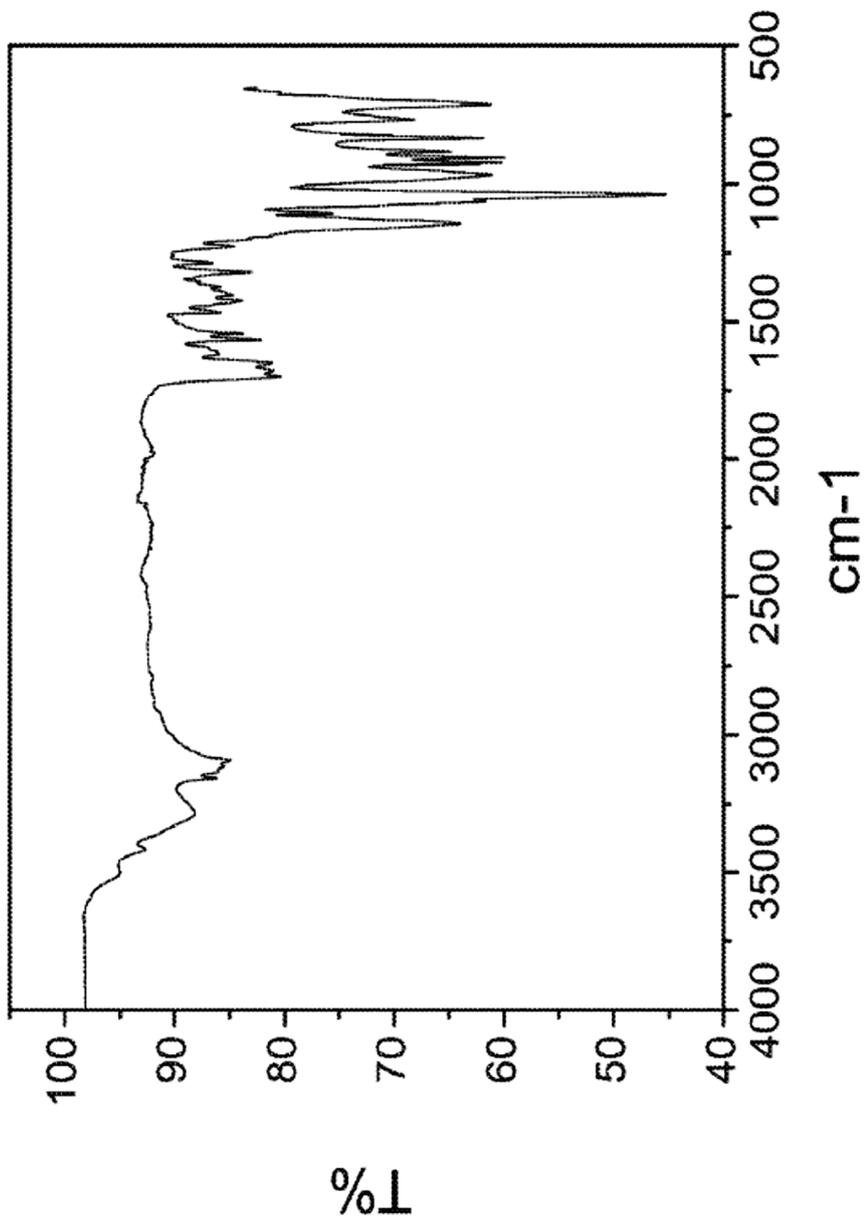


FIG. 12

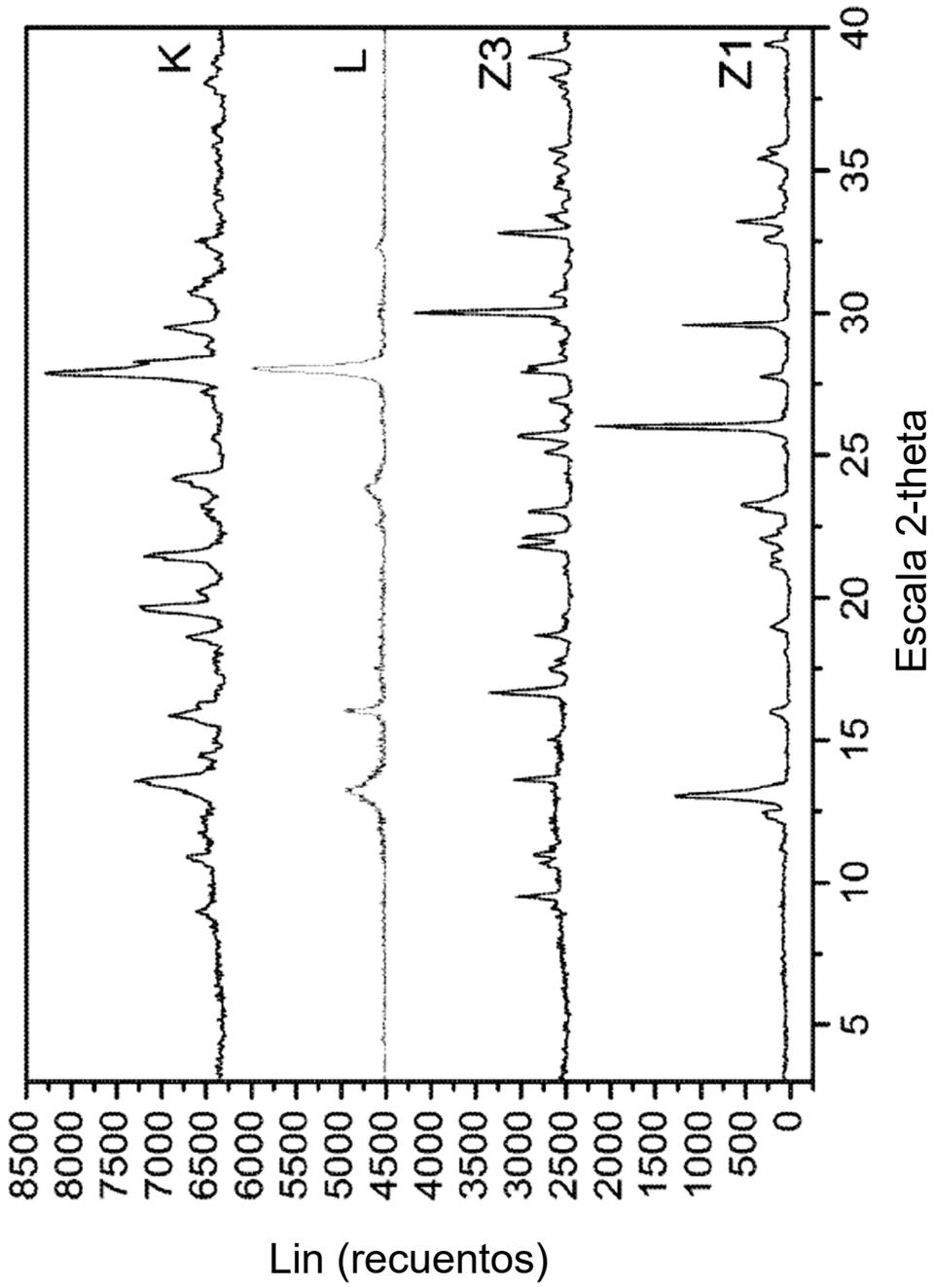


FIG. 13

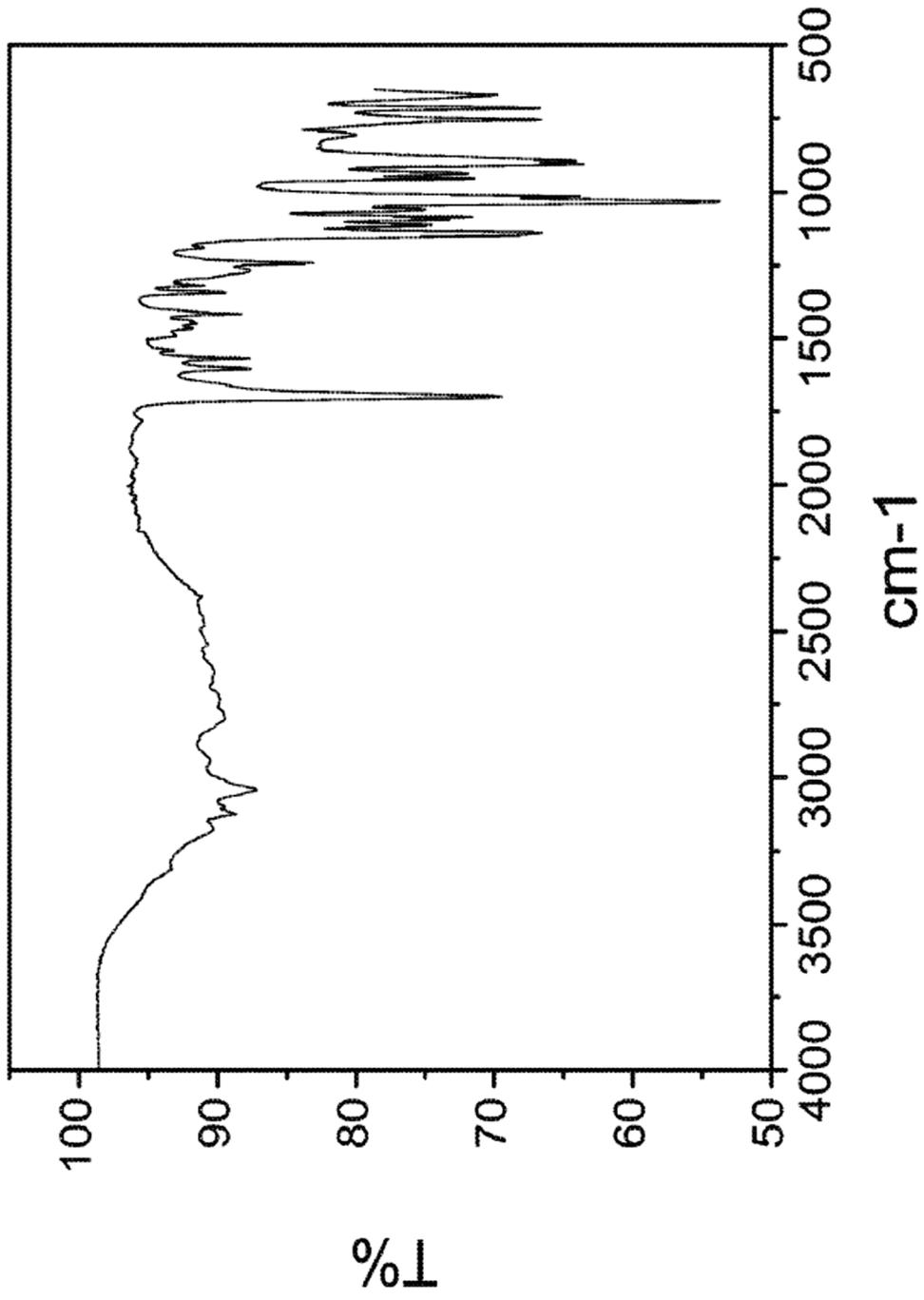
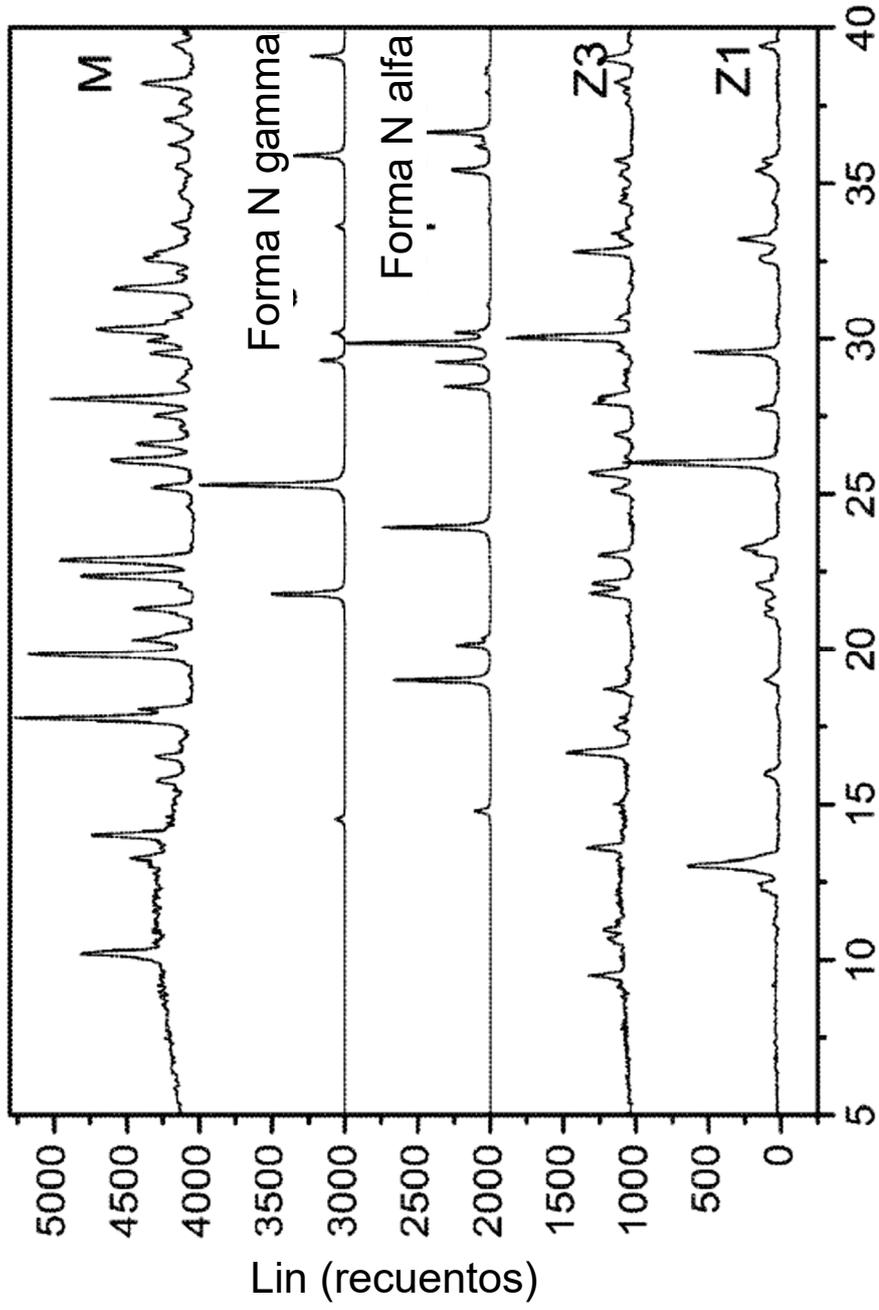


FIG. 14



Escala 2-theta

FIG. 15

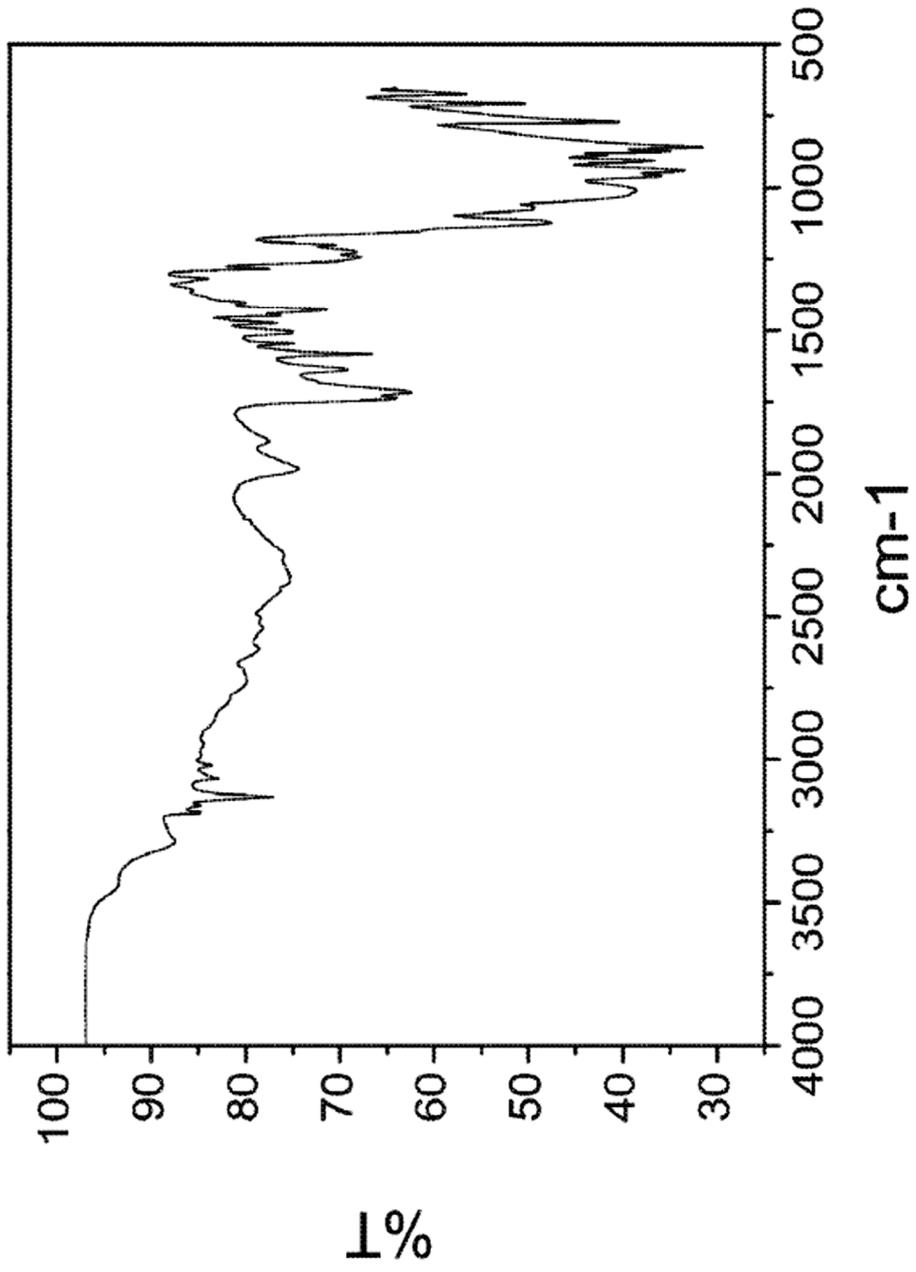
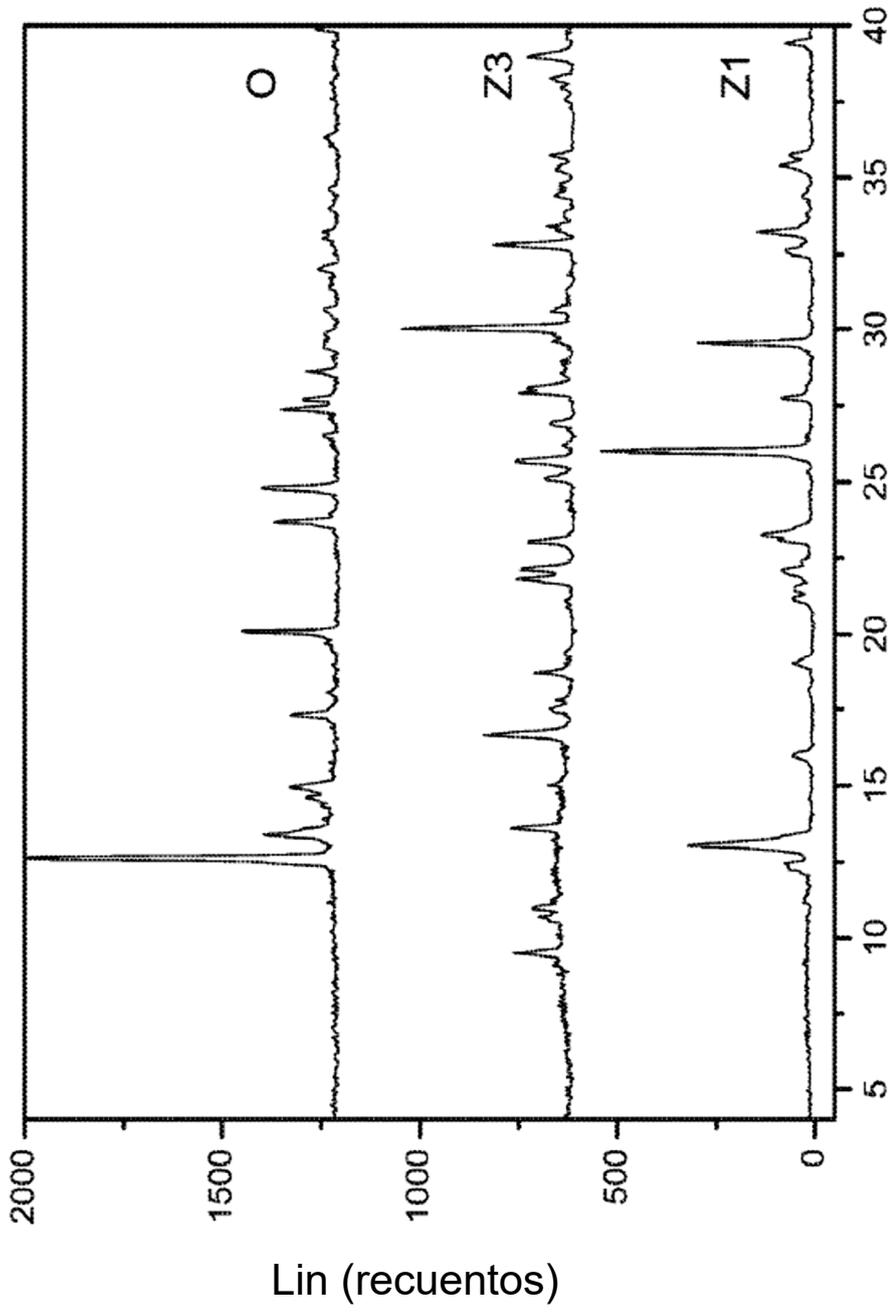


FIG. 16



Escala 2-theta

FIG. 17

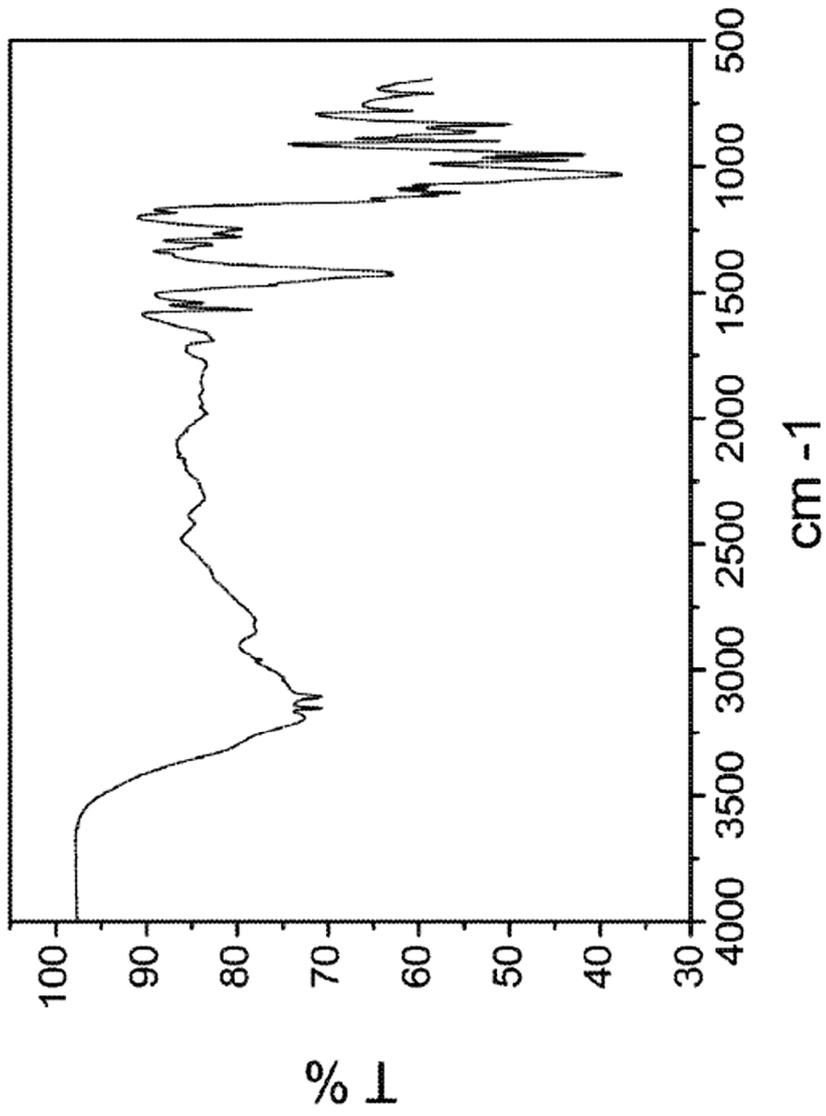


FIG. 18

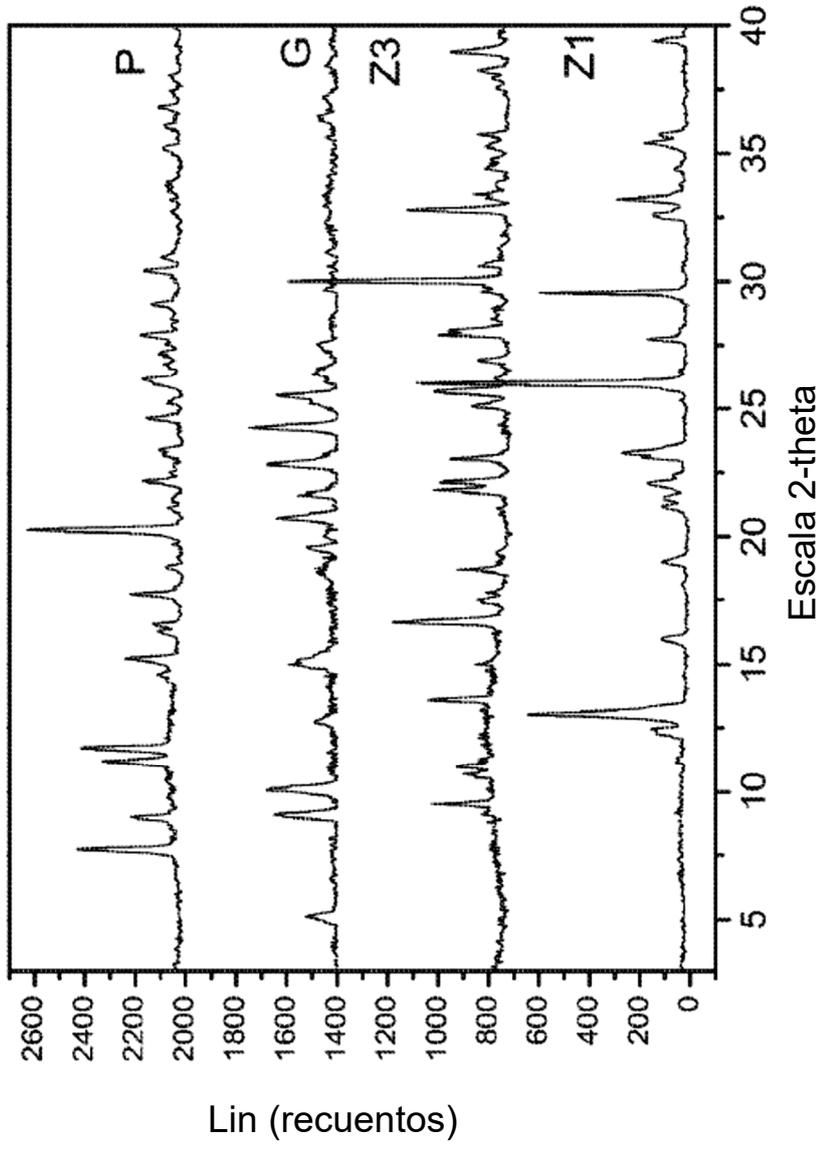


FIG. 19

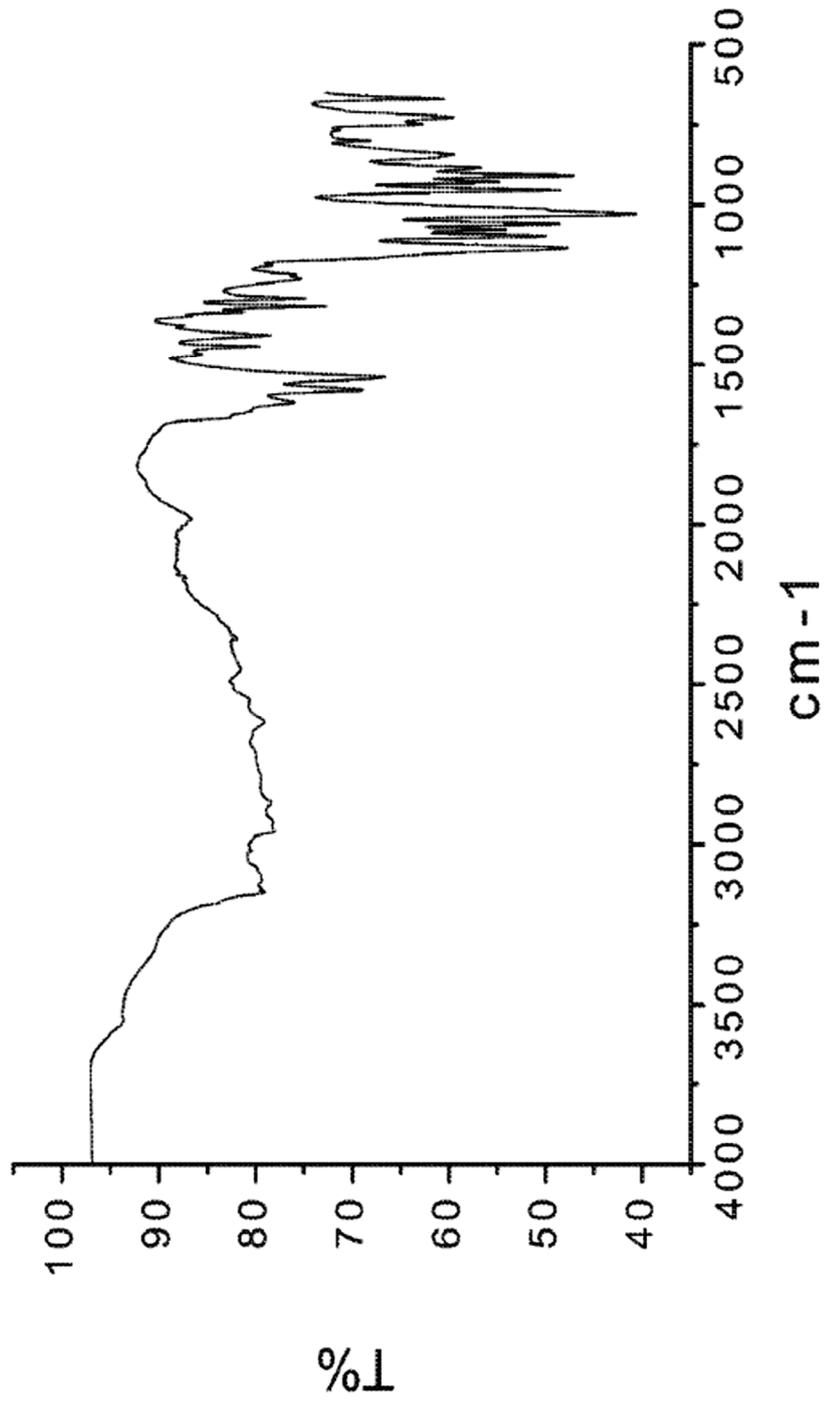


FIG. 20

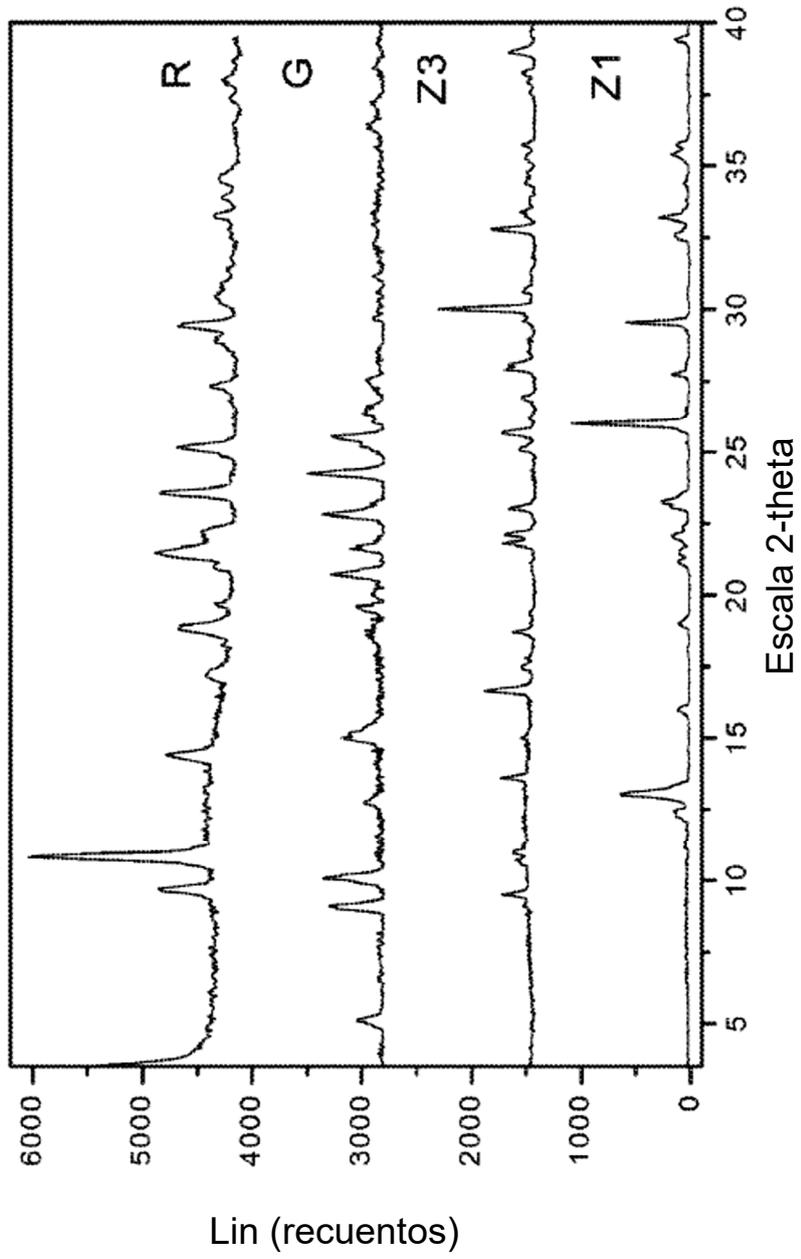


FIG. 21

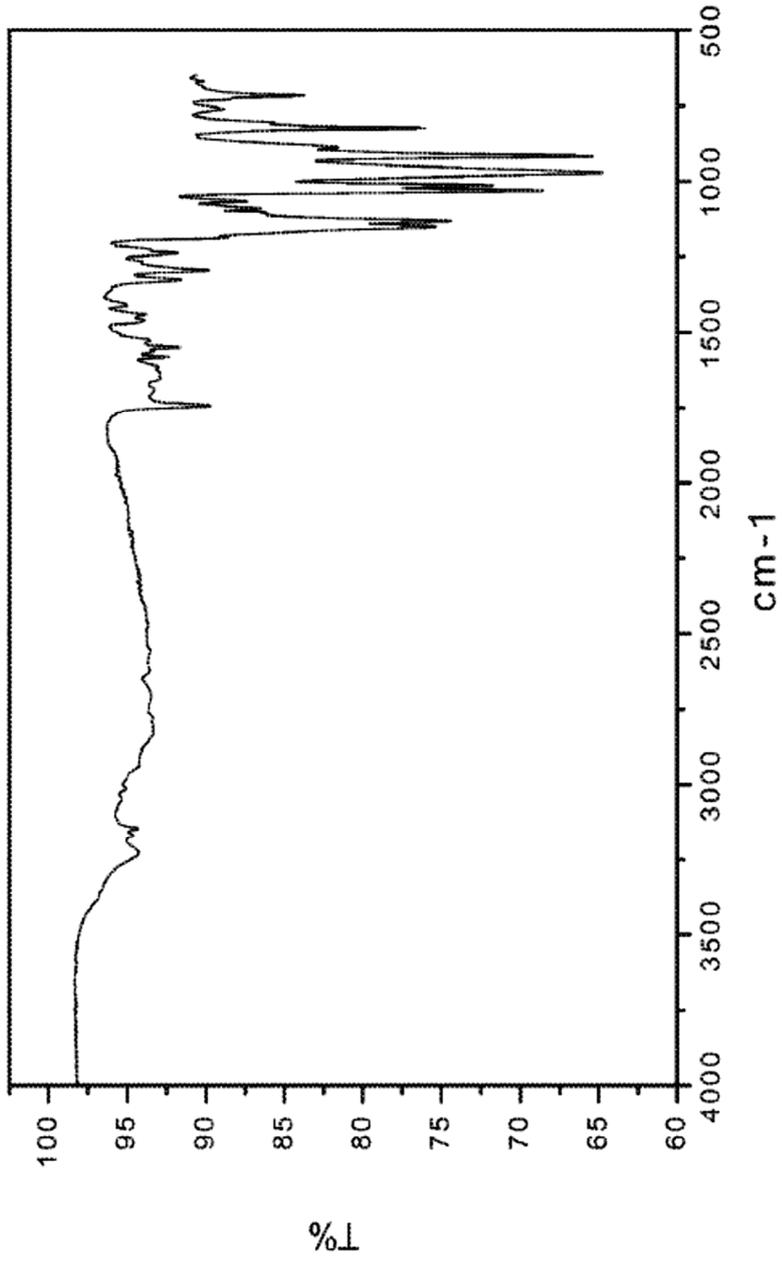


FIG. 22

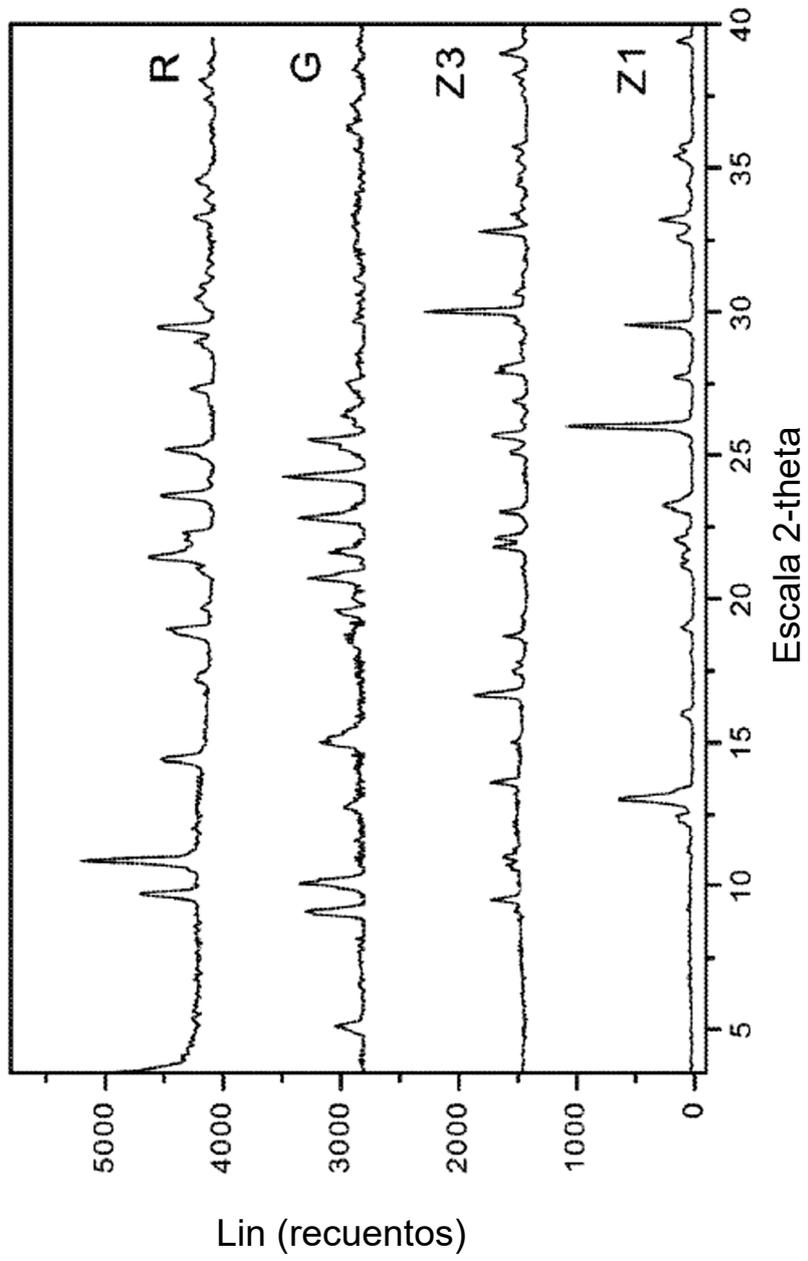


FIG. 23

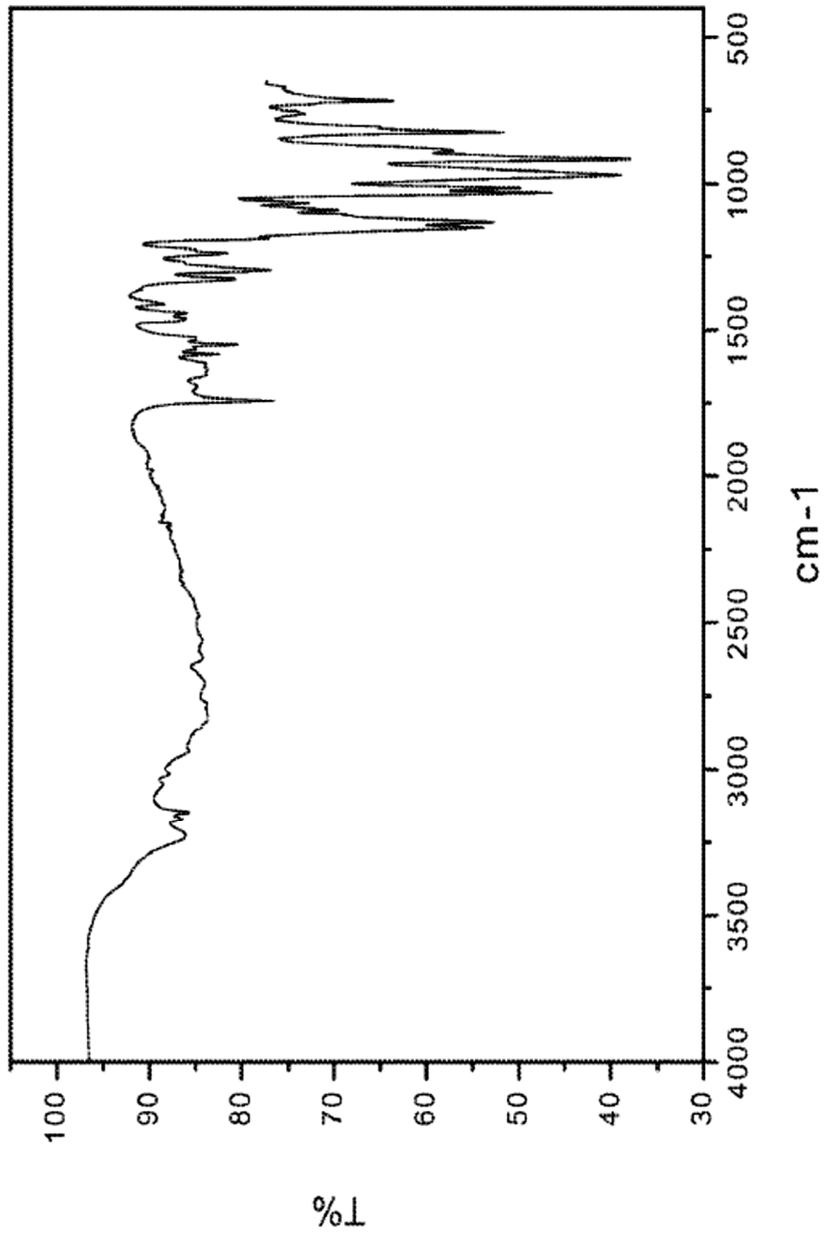


FIG. 24

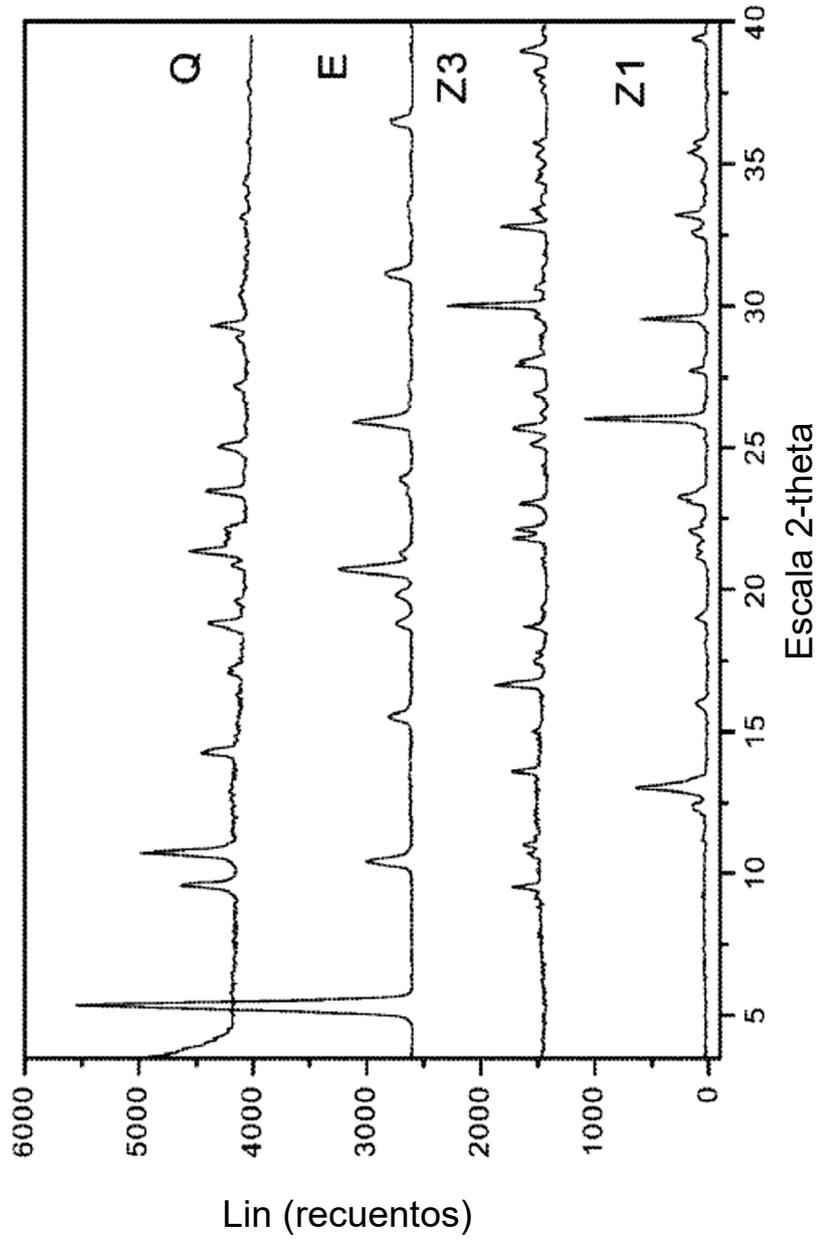


FIG. 25

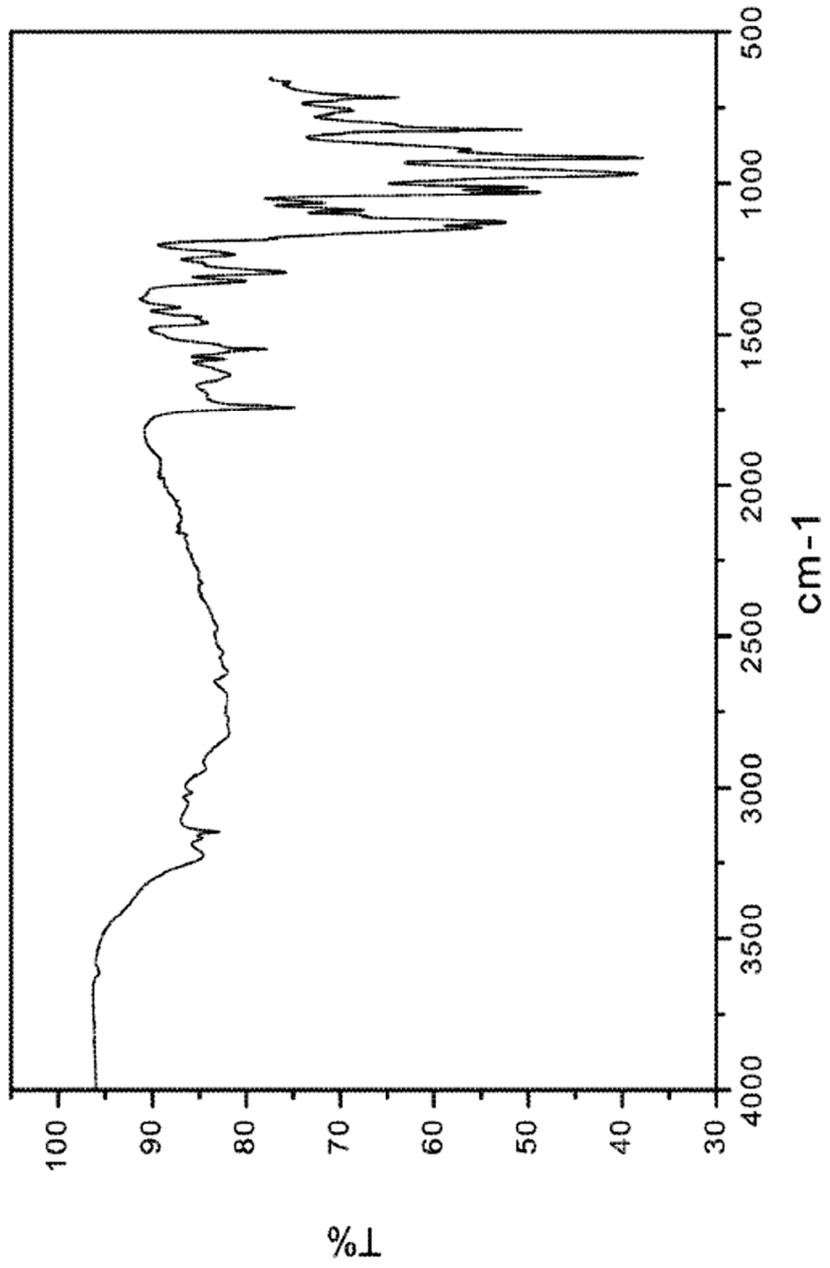


FIG. 26

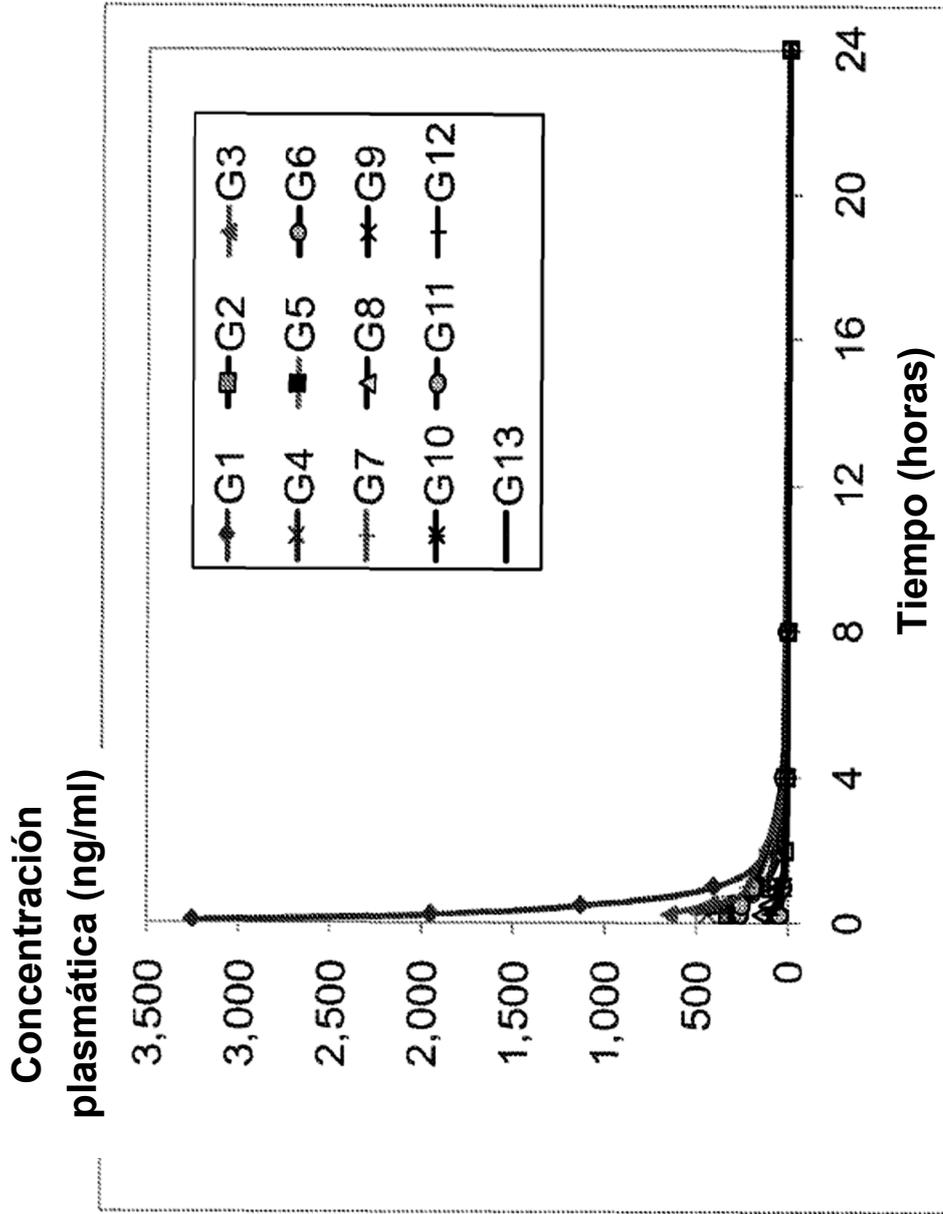


FIG. 27

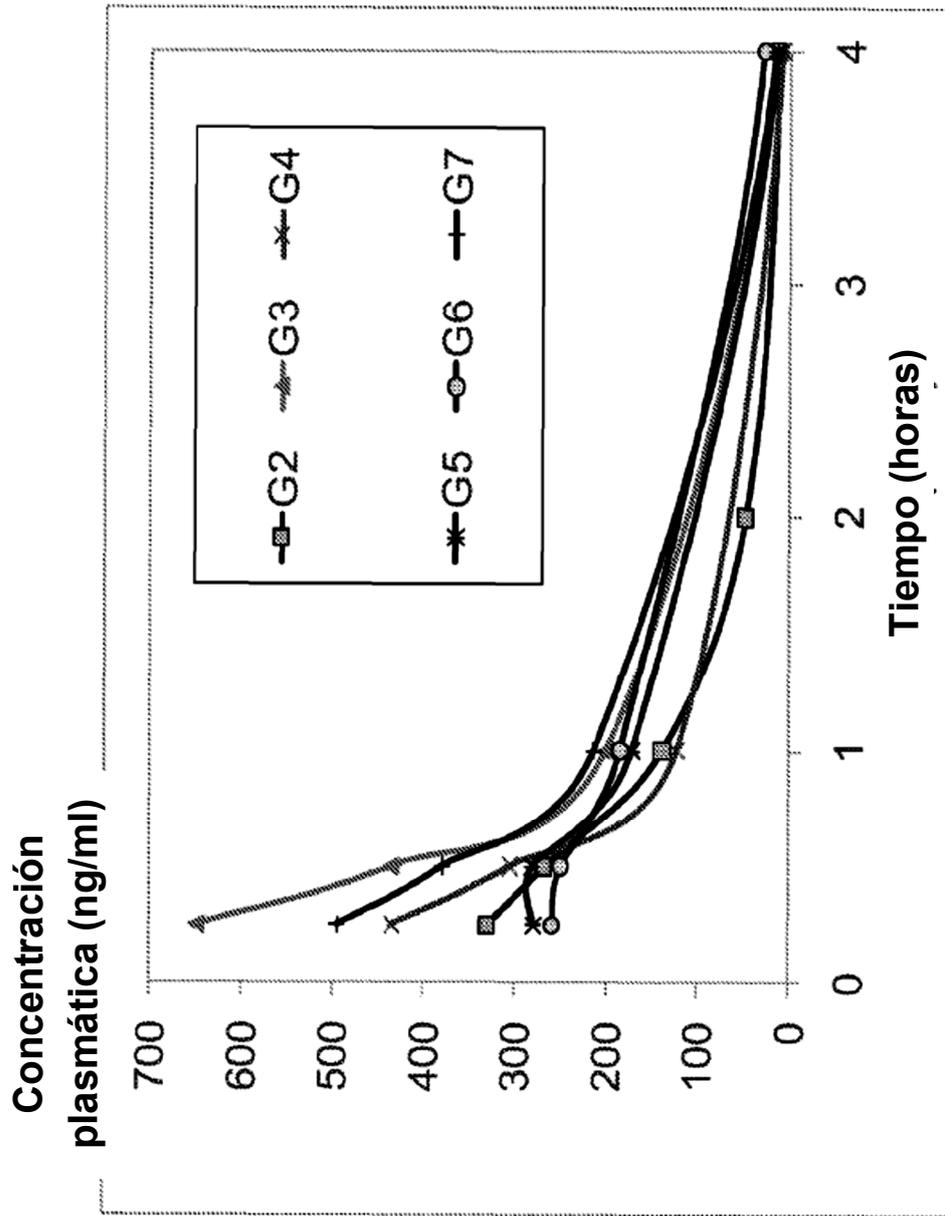


FIG. 28

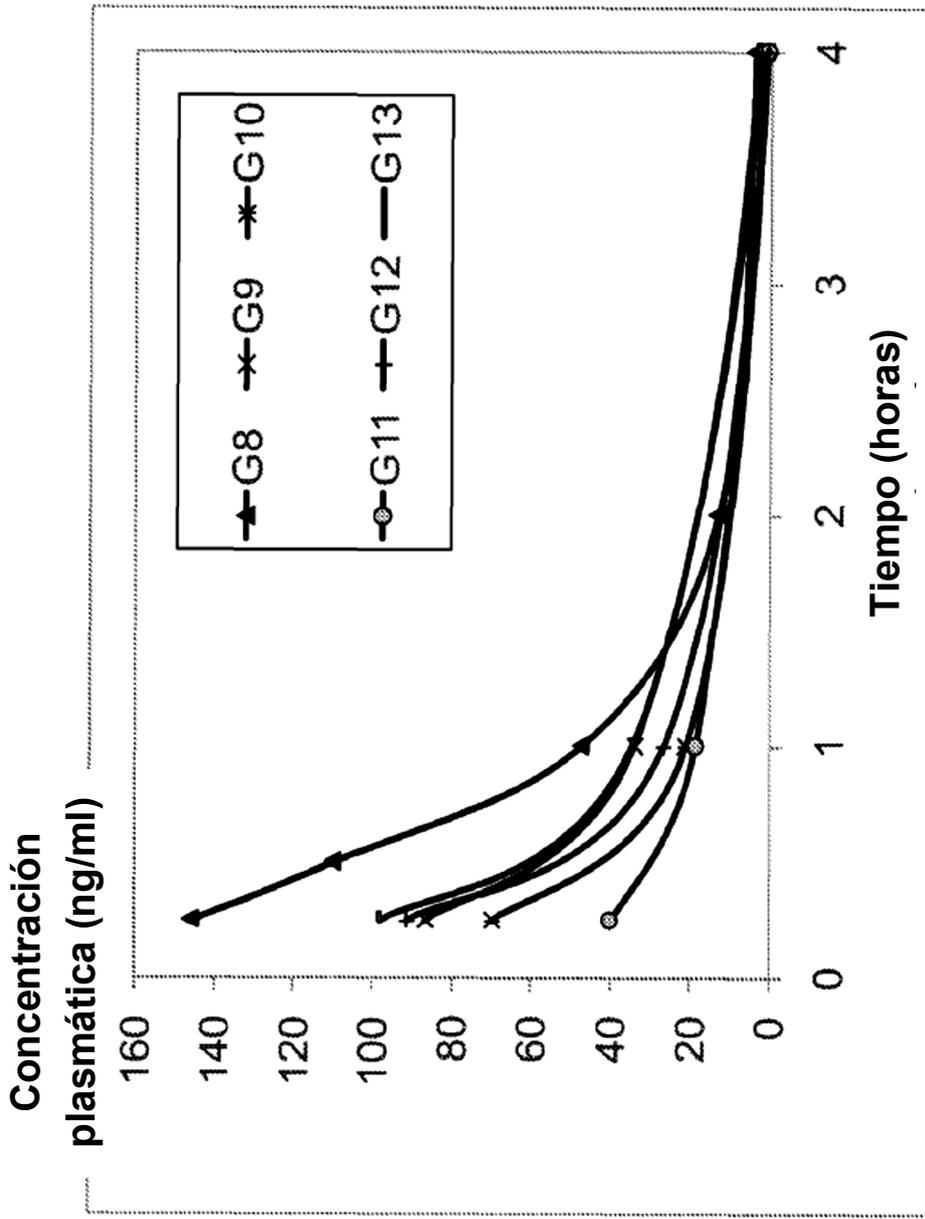


FIG. 29

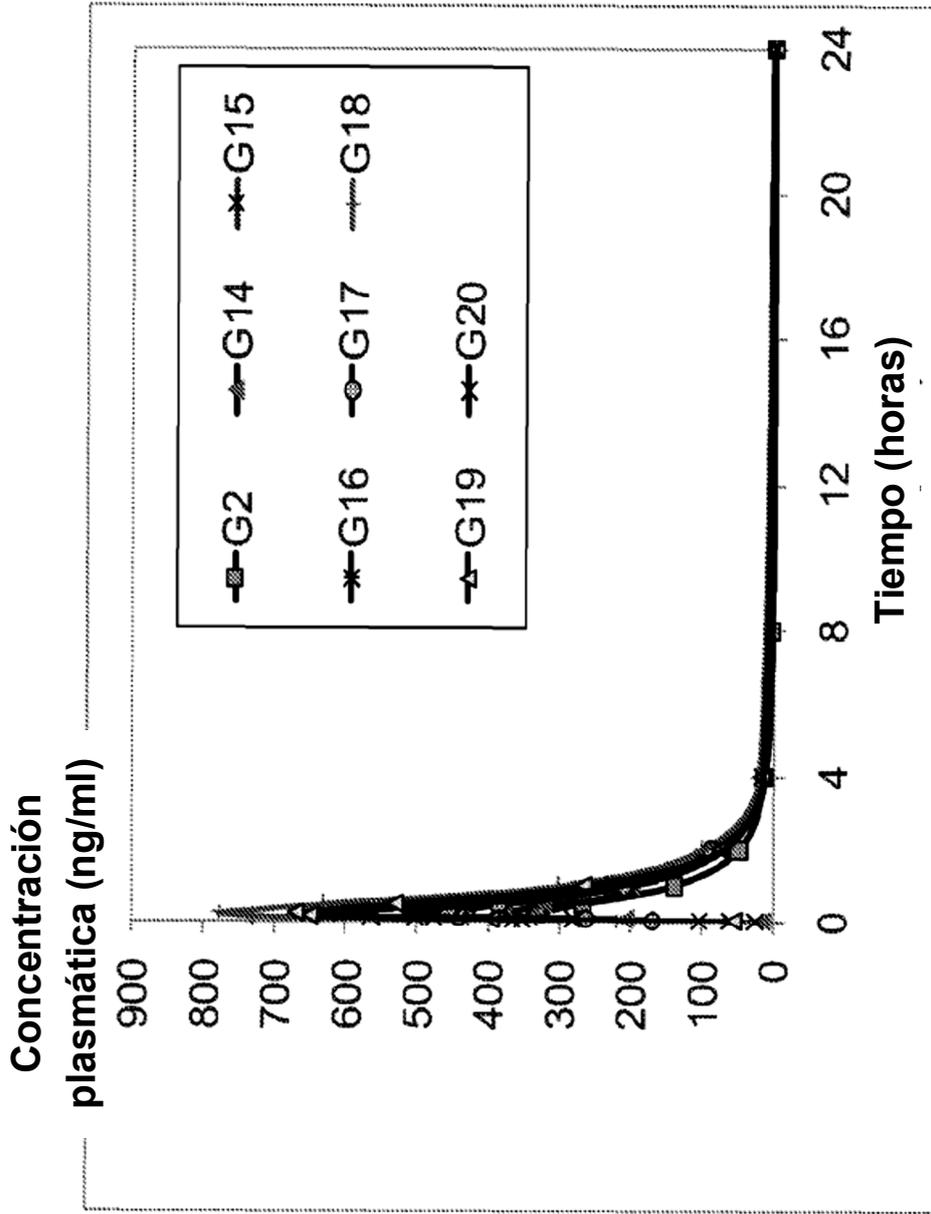


FIG. 30

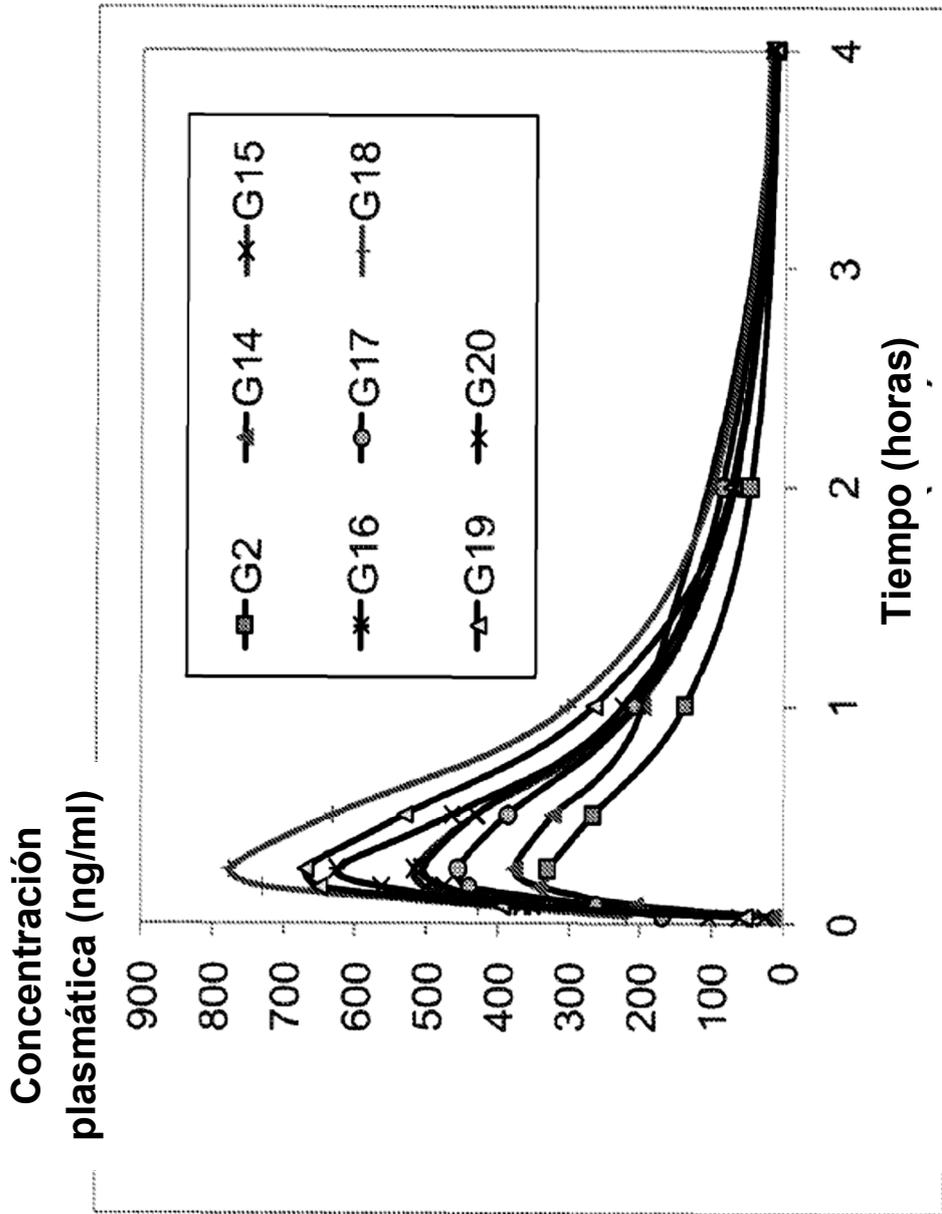


FIG. 31

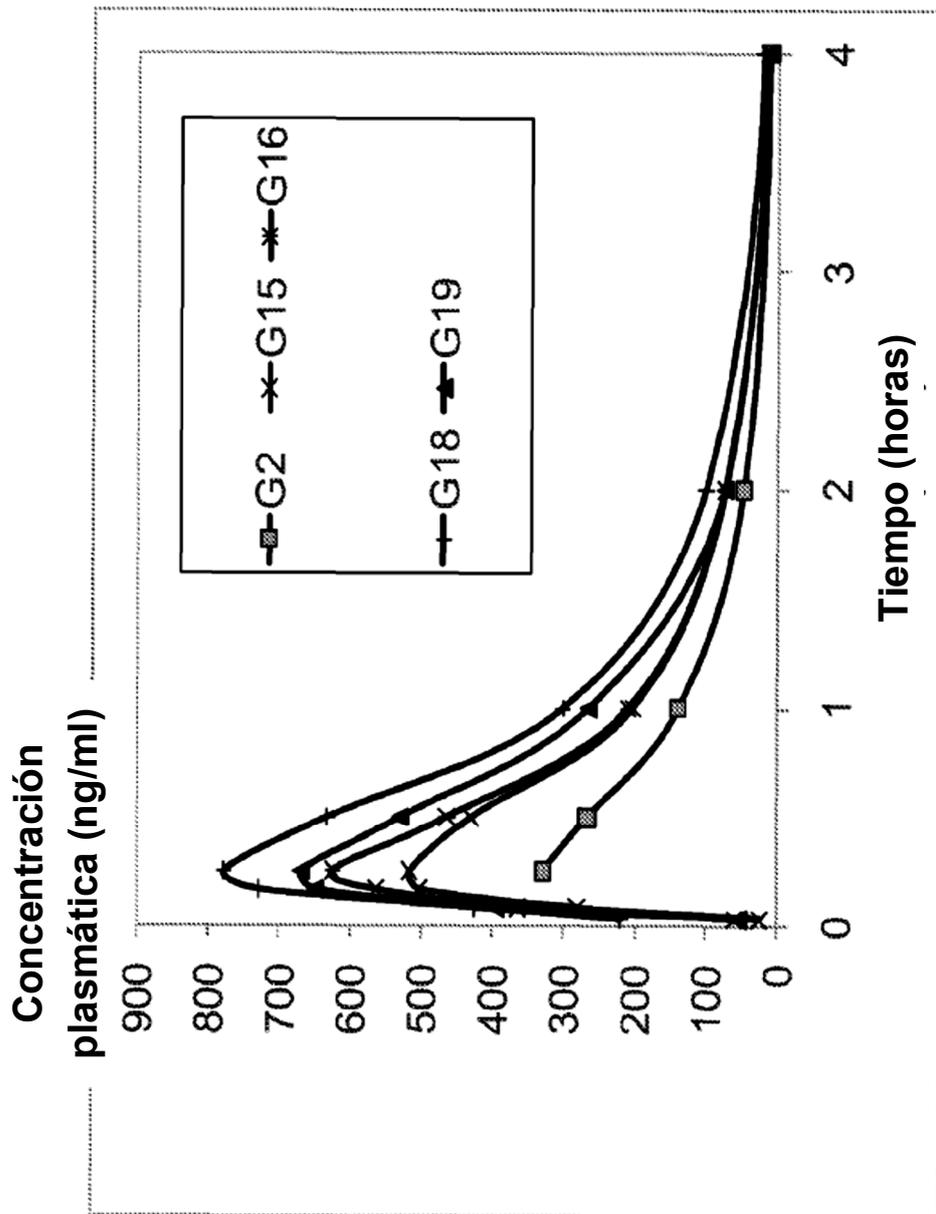


FIG. 32

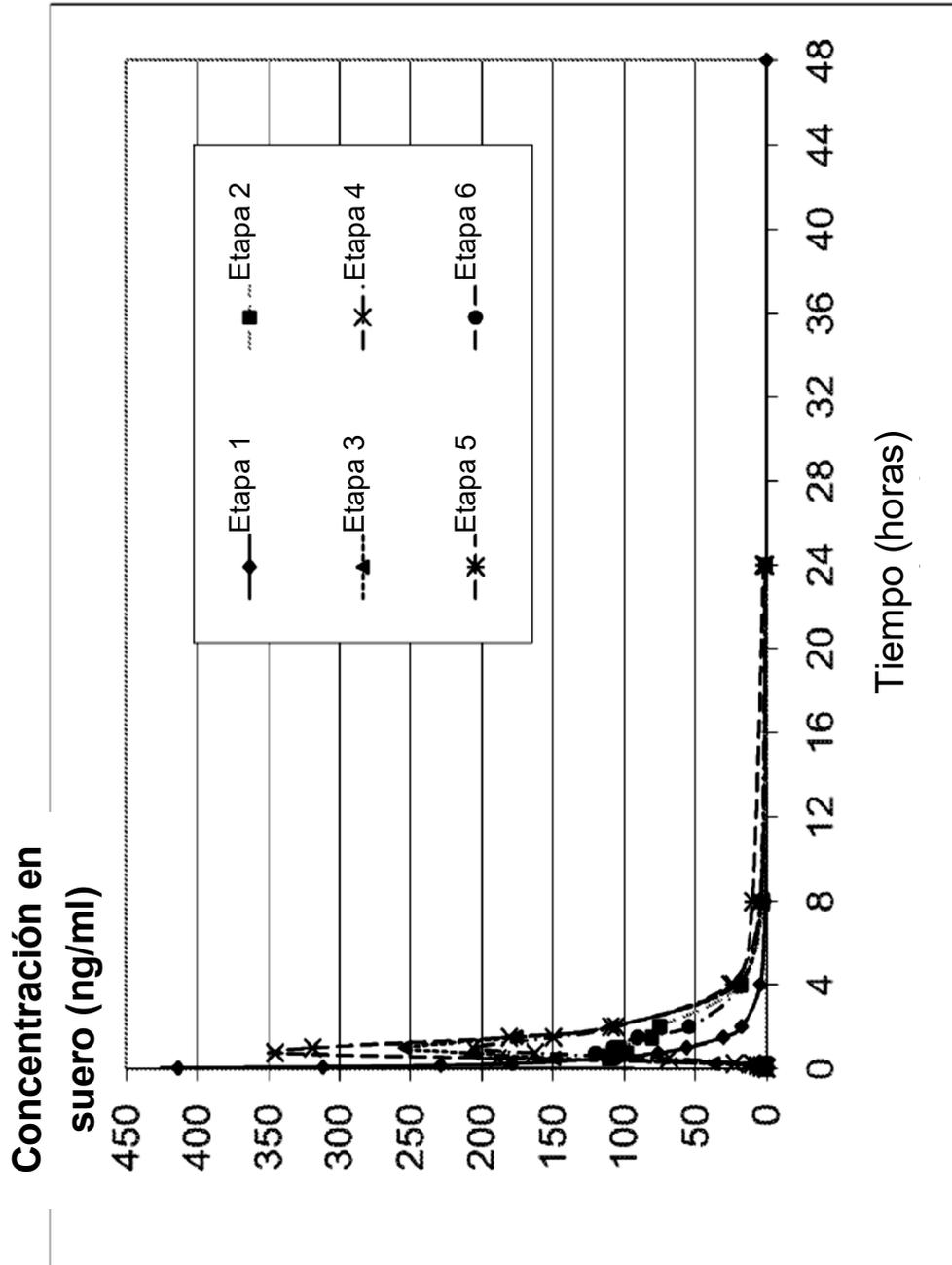


FIG. 33

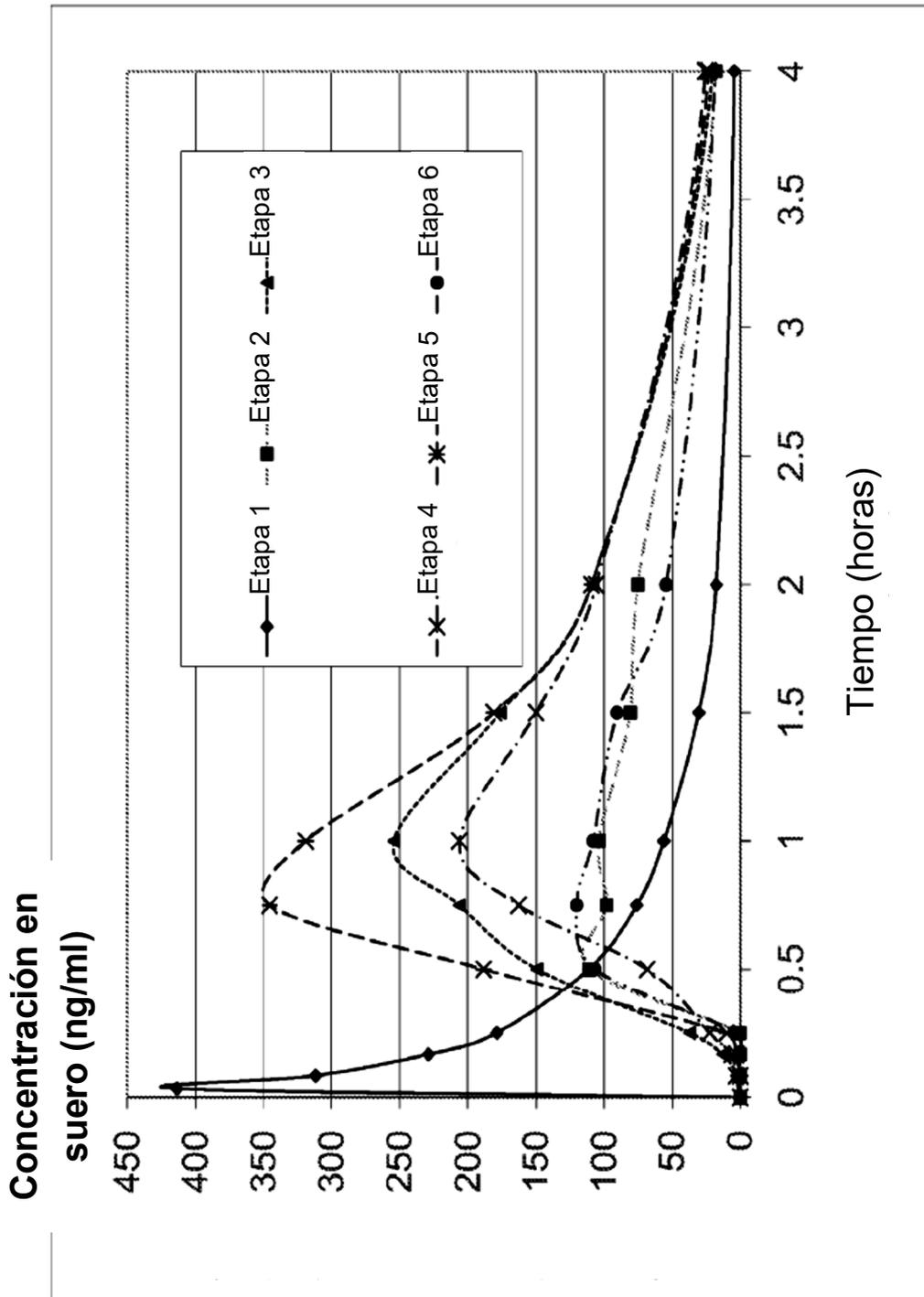


FIG. 34

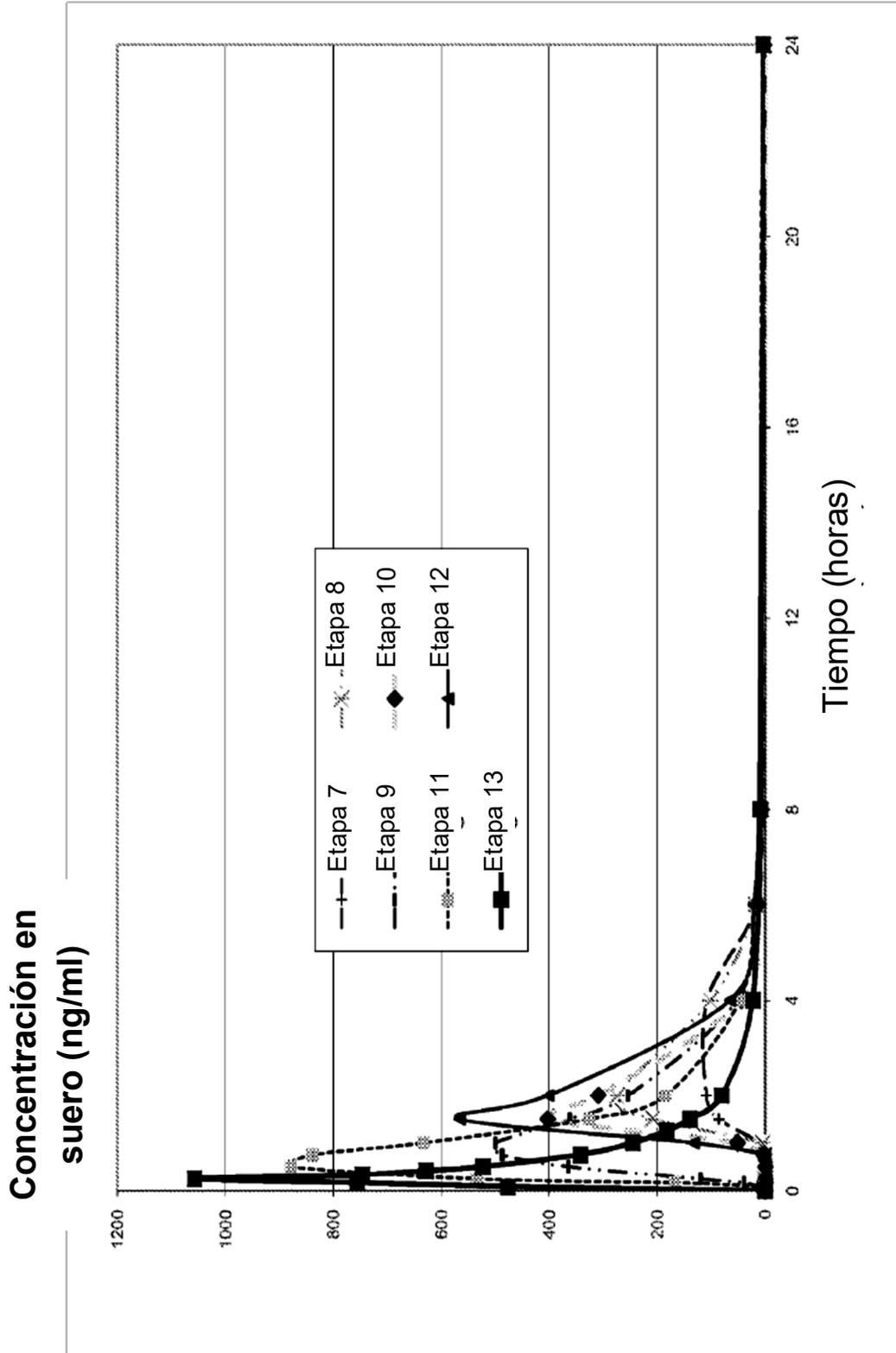


FIG. 35

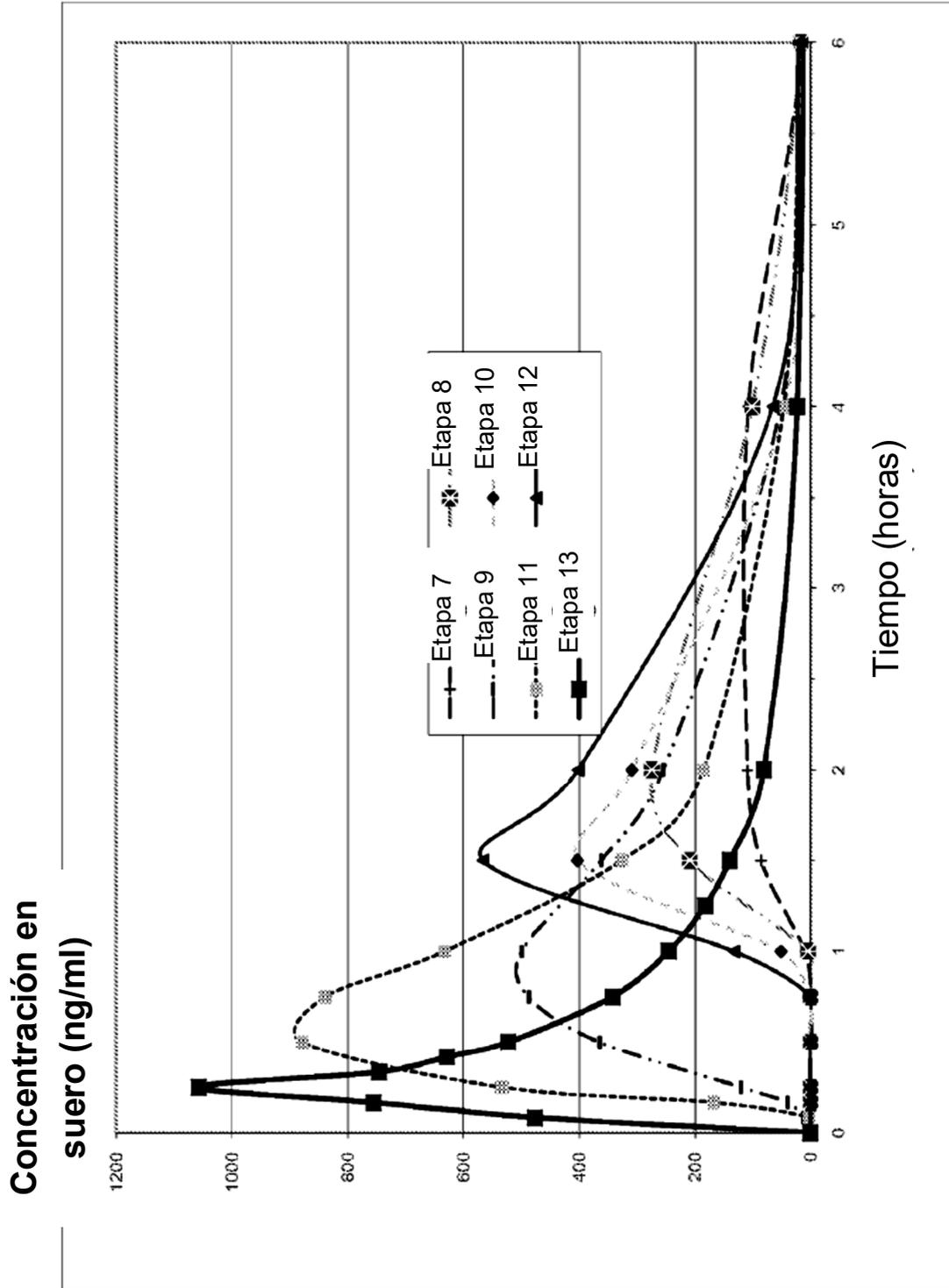


FIG. 36

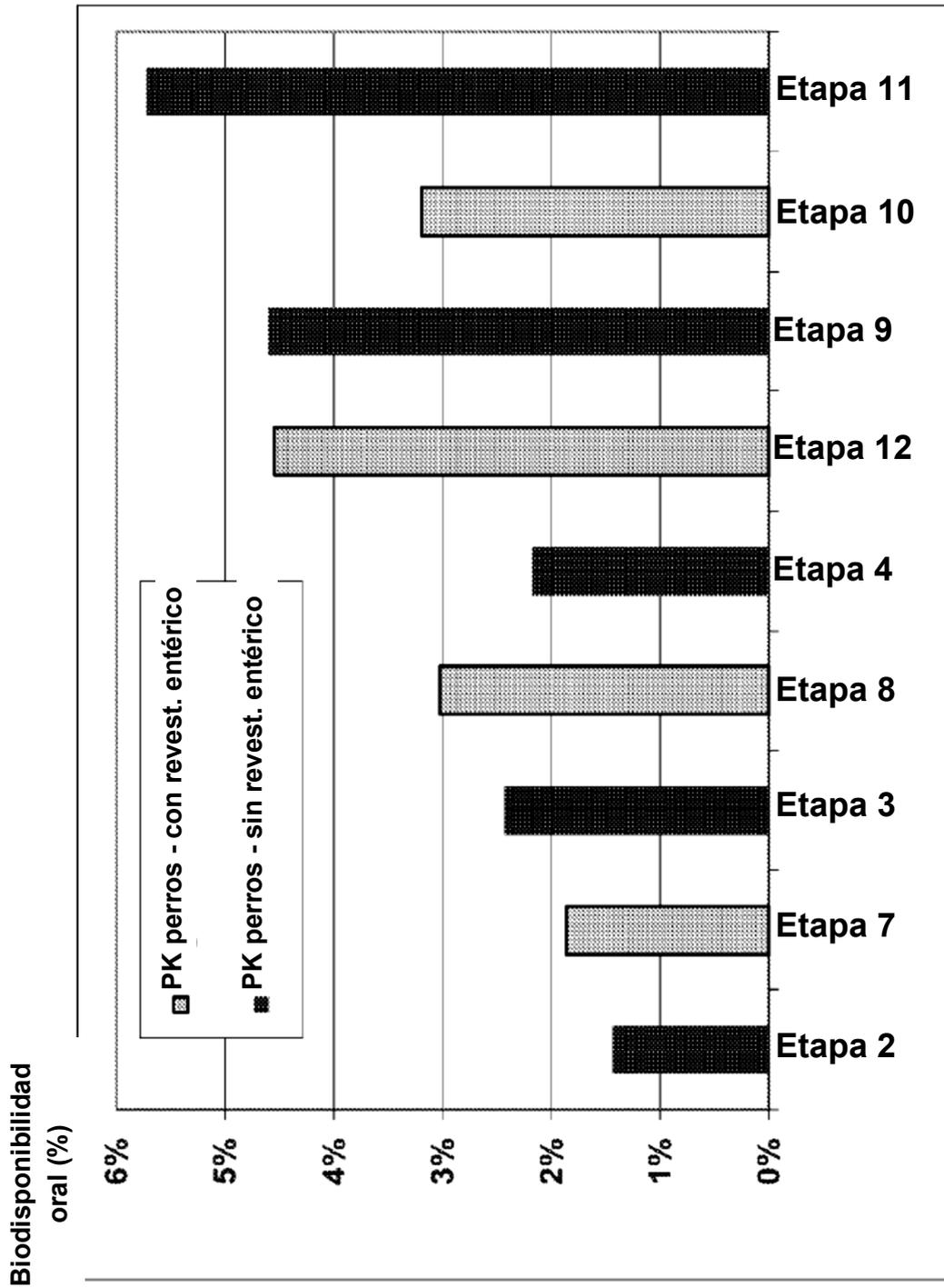


FIG. 37

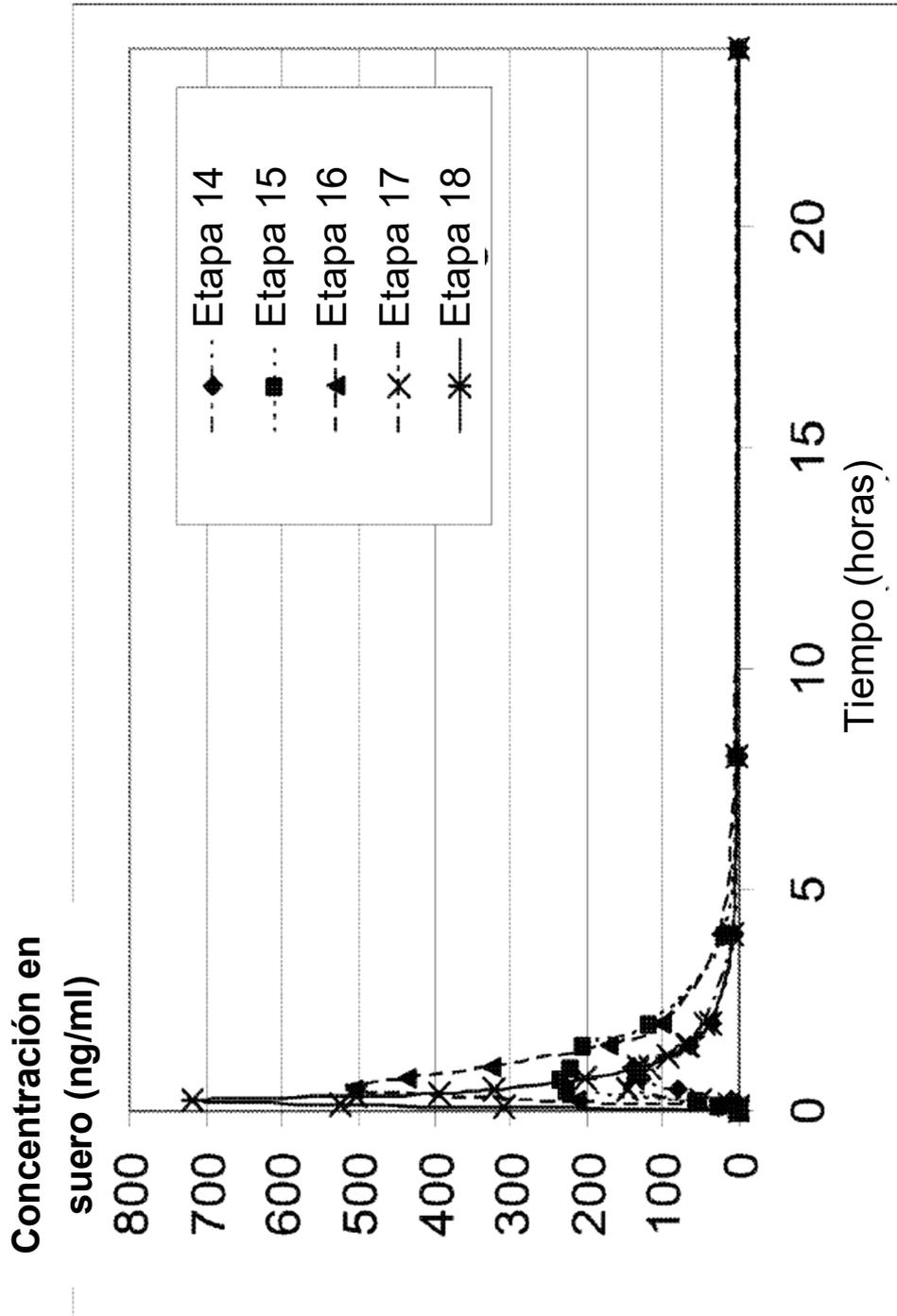


FIG. 38

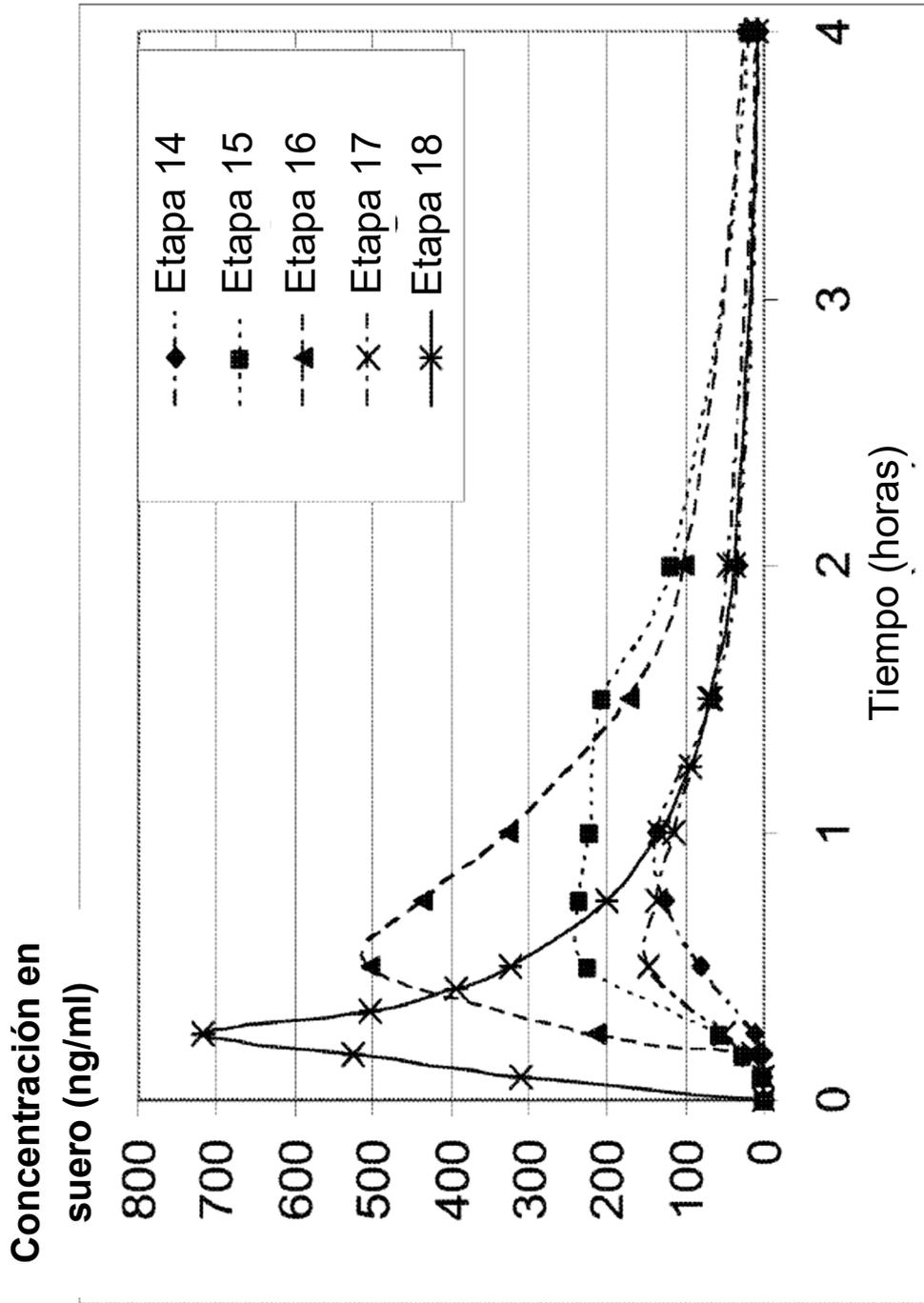


FIG. 39

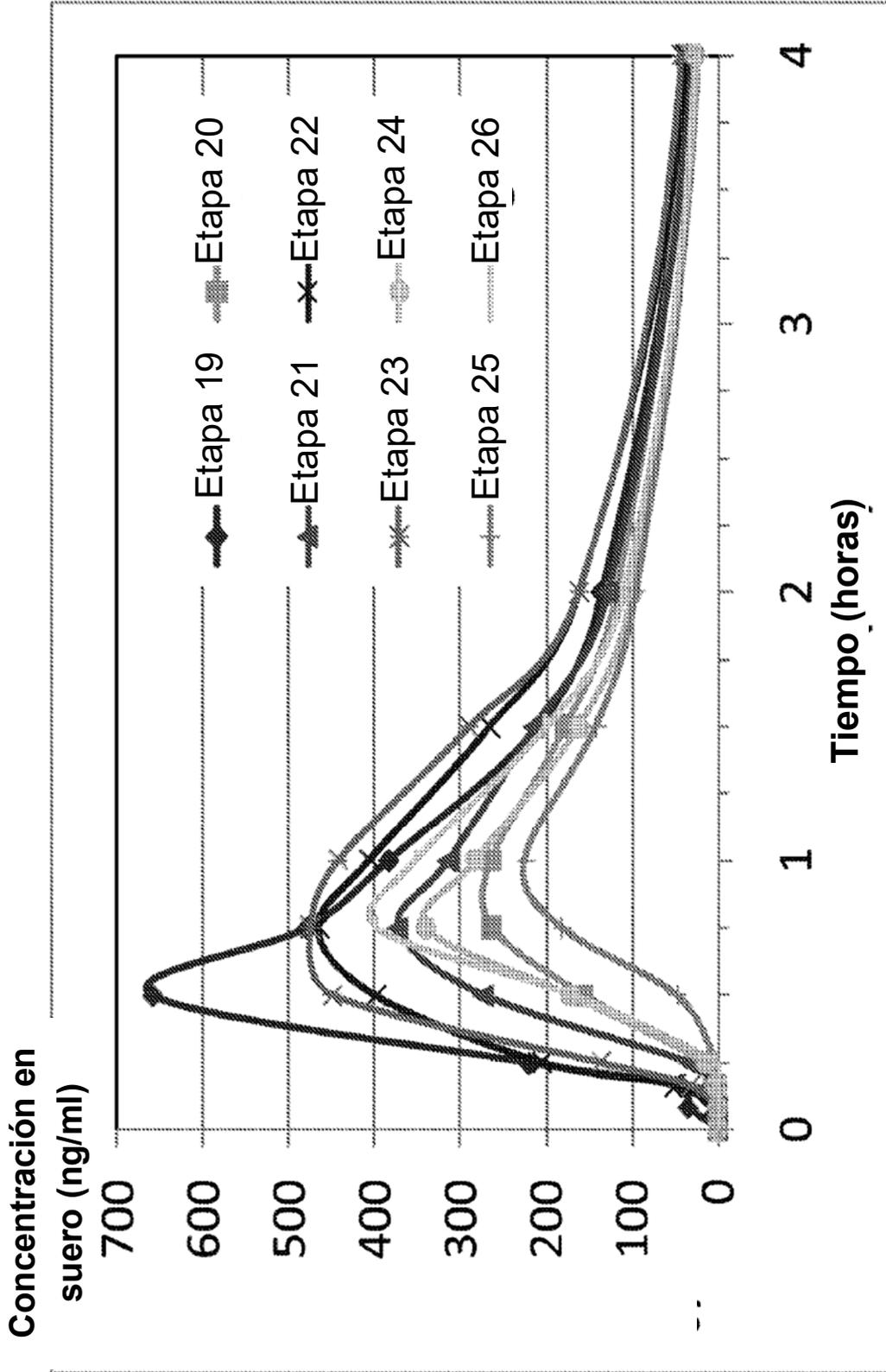


FIG. 40

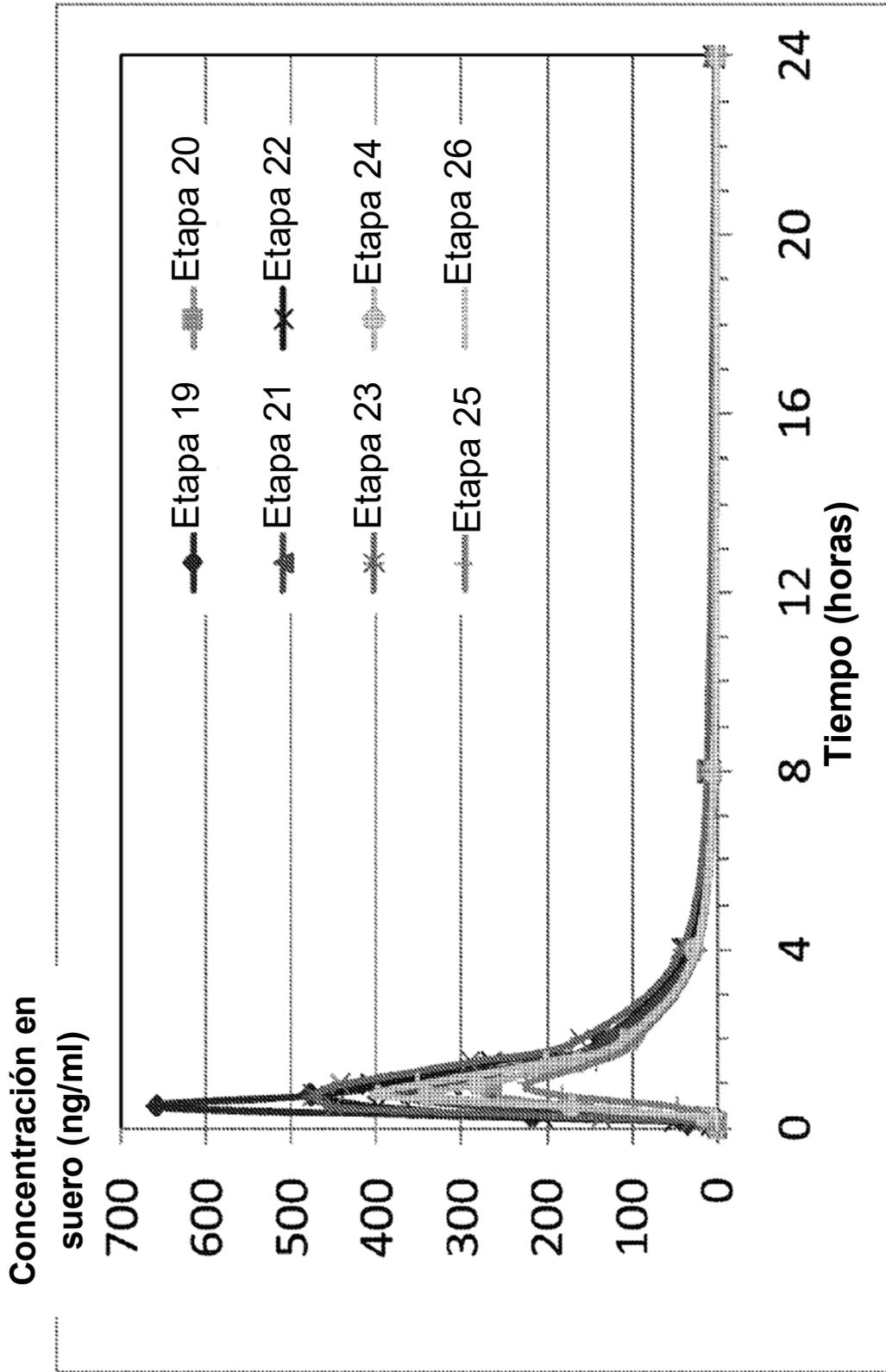


FIG. 41

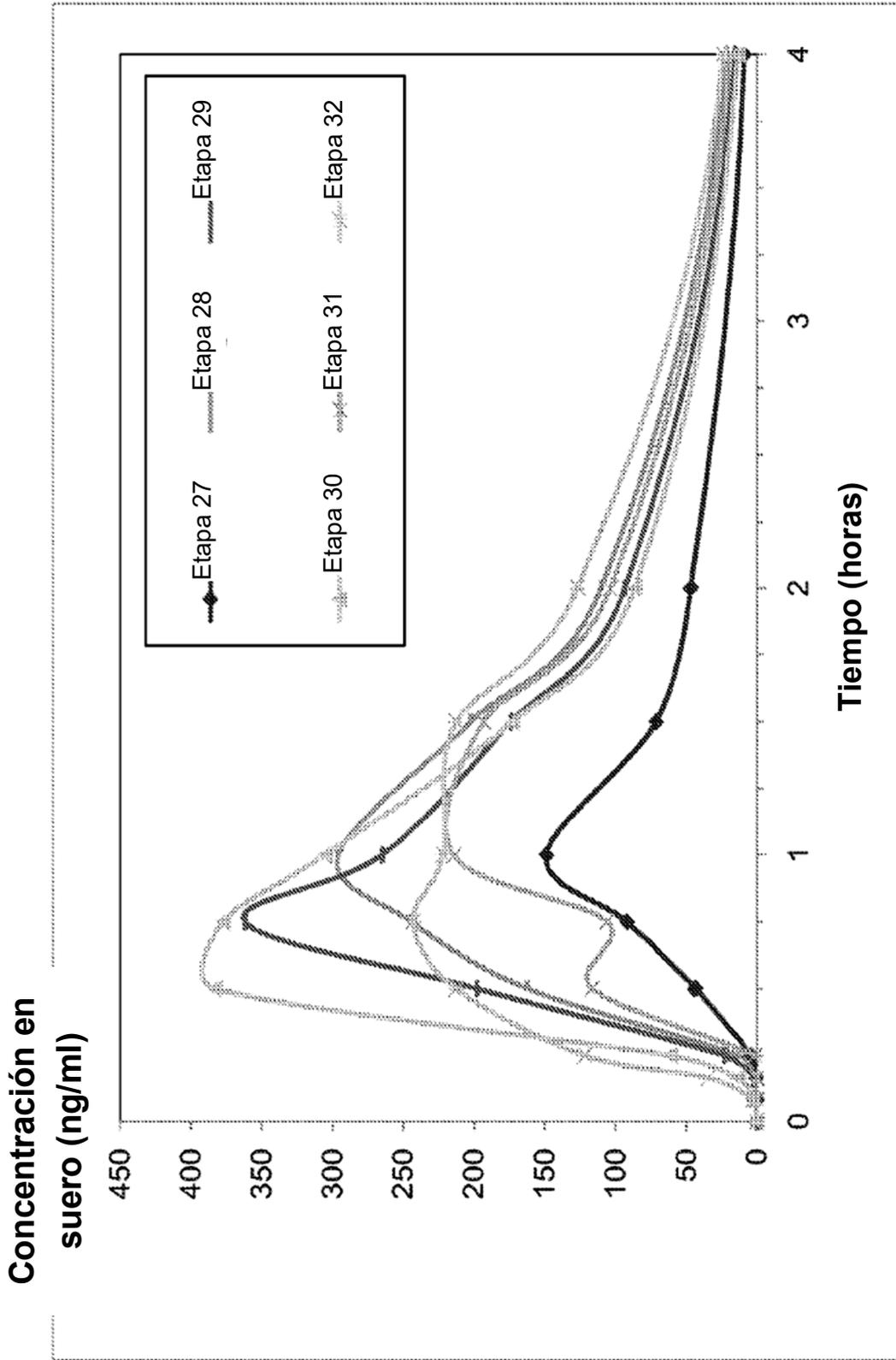


FIG. 42

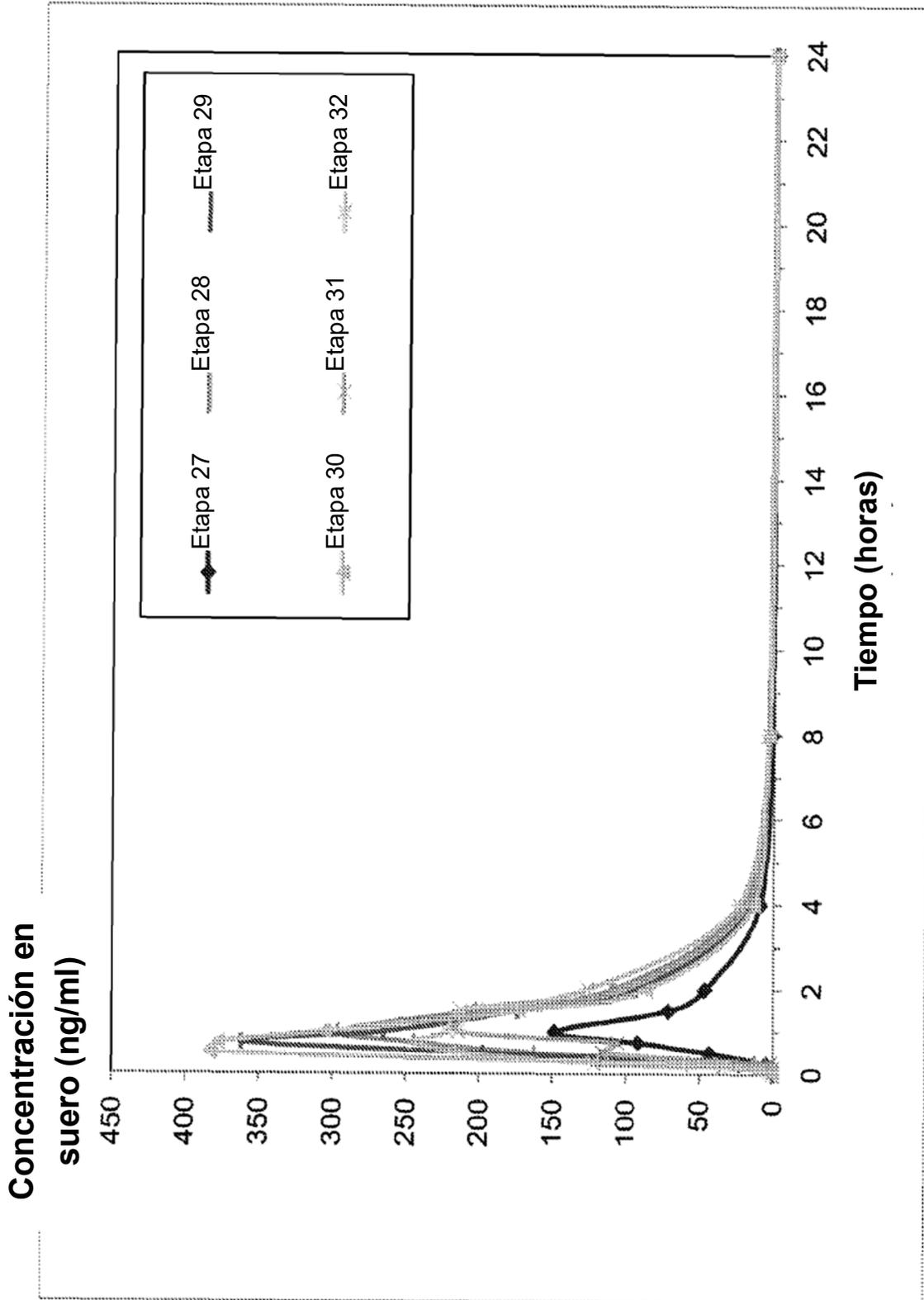


FIG. 43

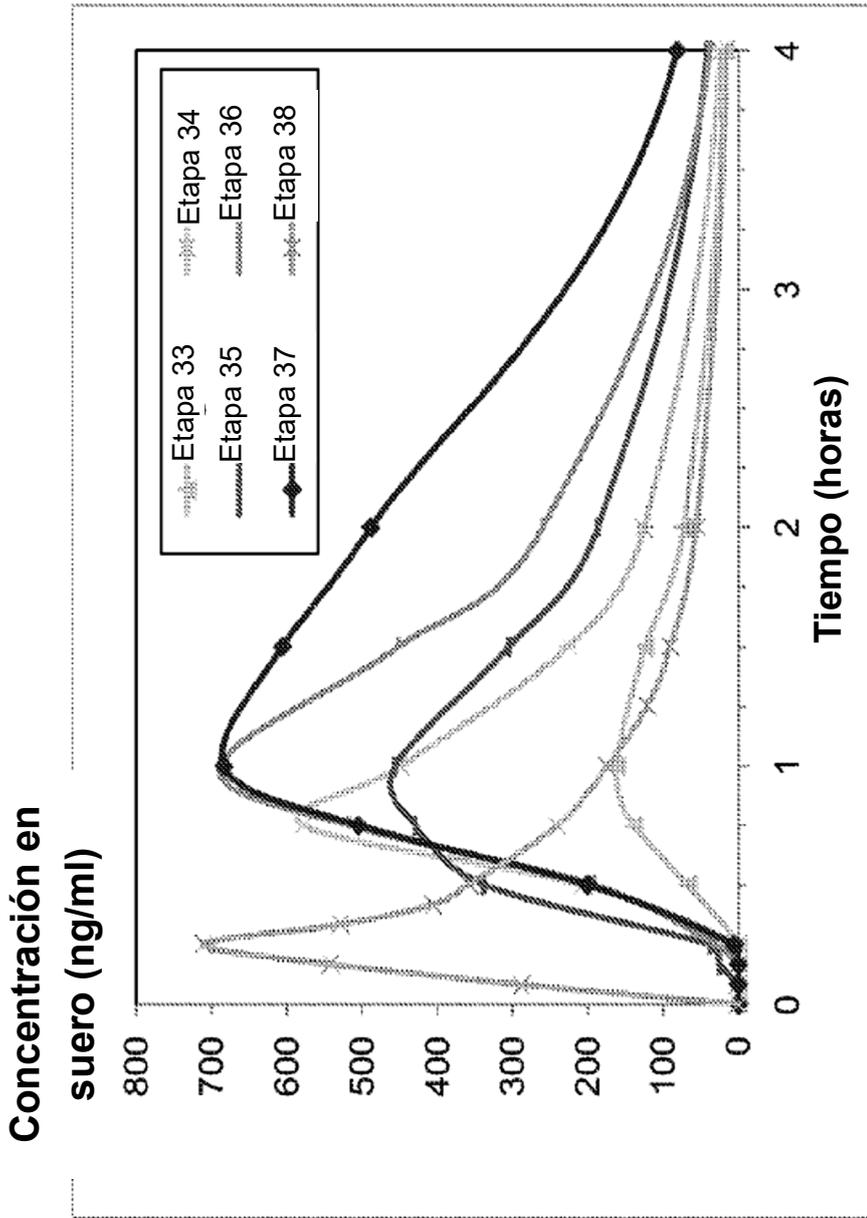


FIG. 44

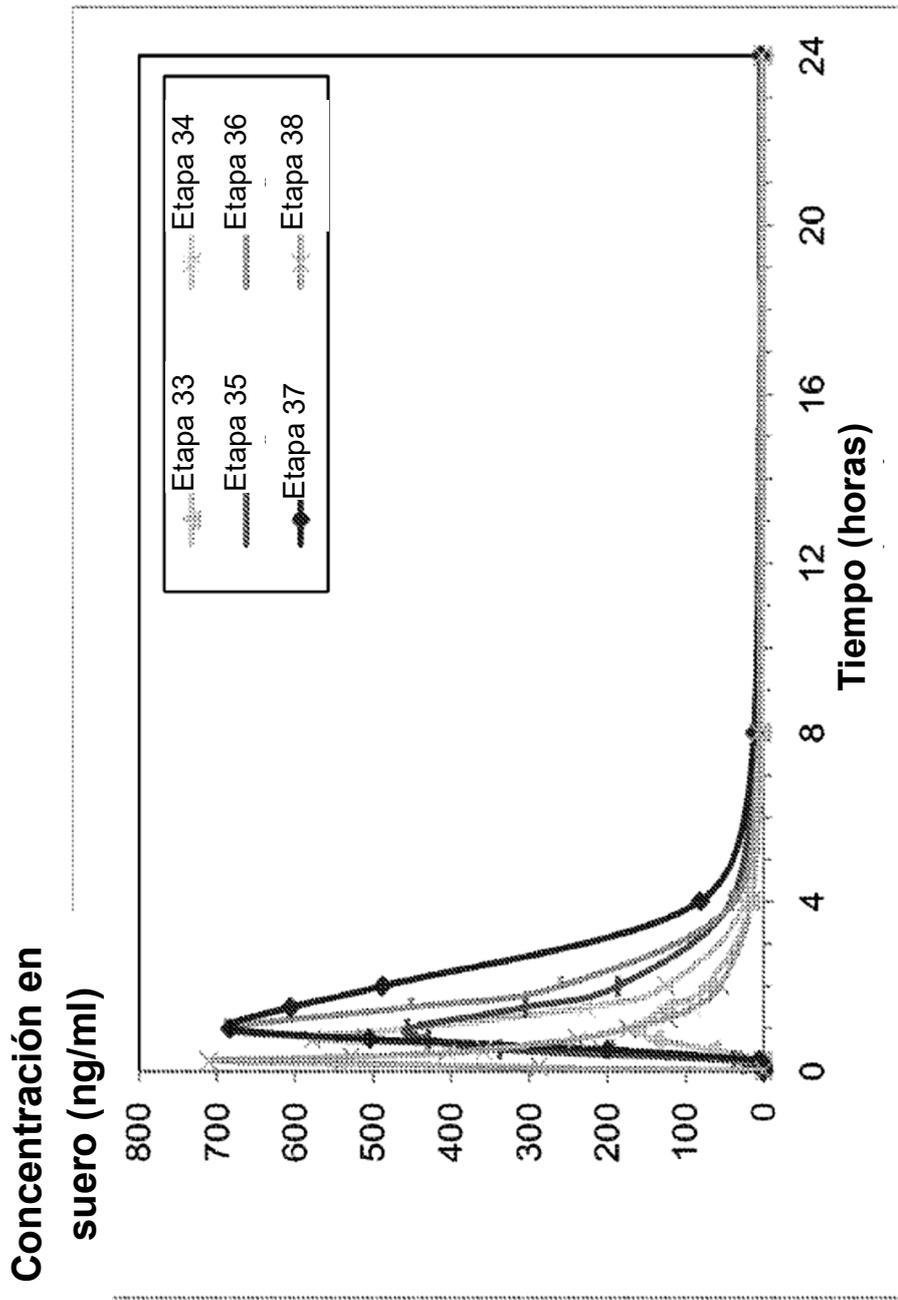


FIG. 45