

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 535**

51 Int. Cl.:

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2013 PCT/US2013/040939**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13173330**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2013 E 13791356 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2849758**

54 Título: **Composiciones que comprenden ácido zoledrónico o compuestos relacionados para aliviar el dolor inflamatorio y afecciones relacionadas**

30 Prioridad:

14.05.2012 US 201261646538 P
15.05.2012 US 201261647478 P
01.06.2012 US 201261654383 P
01.06.2012 US 201261654292 P
05.06.2012 US 201261655541 P
05.06.2012 US 201261655527 P
07.02.2013 US 201361762225 P
14.02.2013 US 201361764563 P
21.02.2013 US 201361767676 P
21.02.2013 US 201361767647 P
20.03.2013 US 201361803721 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2018

73 Titular/es:

ANTECIP BIOVENTURES II LLC (100.0%)
630 Fifth Avenue
New York, NY 10111, US

72 Inventor/es:

TABUTEAU, HERRIOT

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 667 535 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

Composiciones que comprenden ácido zoledrónico o compuestos relacionados para aliviar el dolor inflamatorio y afecciones relacionadas

Antecedentes

- 5 Los compuestos de bisfosfonato son inhibidores potentes de la actividad del osteoclasto, y se usan clínicamente para tratar afecciones relacionadas con el hueso tales como osteoporosis y la enfermedad de Paget de hueso; y afecciones relacionadas con el cáncer incluyendo mieloma múltiple, y metástasis de hueso a partir de tumores sólidos. Generalmente tienen baja biodisponibilidad oral.

Compendio

- 10 Se ha descubierto que las formas farmacéuticas orales de compuestos de bisfosfonato, tales como ácido zoledrónico, se pueden usar para tratar o aliviar el dolor o afecciones relacionadas. Aunque se puede usar una forma farmacéutica oral con biodisponibilidad aumentada con respecto al compuesto de bisfosfonato, el tratamiento también puede ser eficaz usando una forma farmacéutica oral que incluye un compuesto de bisfosfonato, tal como ácido zoledrónico, en donde la biodisponibilidad del bisfosfonato no está mejorada, o no está básicamente mejorada.

- 15 La presente invención proporciona ácido zoledrónico para su uso en el tratamiento del síndrome de dolor regional complejo en un mamífero, en donde se administra una forma farmacéutica oral que contiene ácido zoledrónico en una dosis mensual total de ácido zoledrónico que es de aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 600 mg/m² basada en el área superficial corporal del mamífero.

- 20 En algunas realizaciones, la dosis mensual se puede dar como dos o más dosis individuales administradas durante el mes.

En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano y la dosis mensual total de ácido zoledrónico es de 100 mg/m² a 200 mg/m².

En algunas realizaciones, la dosis mensual total se administra en 4 o 5 dosis semanales.

En algunas realizaciones, la dosis mensual total se administra en 28 a 31 dosis diarias.

- 25 En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano que recibe una dosis semanal total de ácido zoledrónico que es de 10 mg a 300 mg.

En algunas realizaciones, el ácido zoledrónico se administra como una sal de un dianión de ácido zoledrónico.

Breve descripción de los dibujos

- 30 La Figura 1 es un gráfico de los umbrales de compresión y dolor en un modelo de rata de dolor inflamatorio usando tres dosis diferentes de ácido zoledrónico. Las medidas se tomaron en la línea base (LB) y a diferentes momentos después de la dosificación en los días indicados.

La Figura 2A es una gráfica que representa inversión del dolor de artritis para dos dosis diferentes de ácido zoledrónico en un modelo de rata de dolor de artritis.

- 35 La Figura 2B es una gráfica que representa umbrales de dolor para dos dosis diferentes de ácido zoledrónico en un modelo de rata de dolor de artritis.

La Figura 3 es una gráfica que resume los resultados para ratas tratadas con vehículo y ácido zoledrónico en un modelo de rata del síndrome de dolor regional complejo.

La Figura 4 representa umbrales de dolor de pata trasera para ratas tratadas con vehículo y ácido zoledrónico en un modelo de rata del síndrome de dolor regional complejo.

- 40 La Figura 5 representa la carga de peso para ratas tratadas con vehículo y ácido zoledrónico en un modelo de rata del síndrome de dolor regional complejo.

La Figura 6 representa el cambio de grosor de la pata para ratas tratadas con vehículo y ácido zoledrónico en un modelo de rata del síndrome de dolor regional complejo.

- 45 La Figura 7 representa la solubilidad acuosa de tetrahidrato de zoledronato disódico en comparación con la forma de diácido del ácido zoledrónico.

Descripción detallada

- Los compuestos de bisfosfonato tales como pamidronato o ácido pamidrónico, neridronato o ácido neridrónico, olpadronato o ácido olpadrónico, alendronato o ácido alendrónico, incadronato o ácido incadrónico, ibandronato o ácido ibandrónico, risedronato o ácido risedrónico, zoledronato o ácido zoledrónico, etidronato o ácido etidrónico, clodronato o ácido clodrónico, tiludronato o ácido tiludrónico, etc. se pueden usar para un número de fines médicos, tales como tratamiento de afecciones o enfermedades indeseables, que incluyen el alivio del dolor. Esto se puede llevar a cabo en muchos casos mediante la administración de formas farmacéuticas orales. Generalmente, una forma farmacéutica oral que comprende un bisfosfonato tal como ácido zoledrónico se administra oralmente a un mamífero, tal como un ser humano, al menos una vez, para tratar una enfermedad o afección, o para aliviar el dolor.
- El término “que trata” o “tratamiento” incluye en líneas generales cualquier tipo de actividad de tratamiento, incluyendo la cura, mitigación o prevención de la enfermedad en hombre y otros animales, o cualquier actividad que afecta de otra manera la estructura o cualquier función del cuerpo del hombre u otros animales.
- Se puede usar una forma farmacéutica oral de un bisfosfonato tal como ácido zoledrónico para tratar, o proporcionar alivio de, cualquier tipo de dolor que incluye, pero no se limita a, dolor inflamatorio, dolor de artritis, síndrome de dolor regional complejo, dolor lumbosacro, dolor musculoesquelético, dolor neuropático, dolor crónico, dolor relacionado con el cáncer, dolor agudo, dolor postoperatorio, etc. En algunos casos, el alivio de dolor puede ser paliativo, o el alivio de dolor se puede proporcionar independiente del mejoramiento de la enfermedad o afección o la causa subyacente de la enfermedad o afección. Por ejemplo, aunque la enfermedad subyacente no pueda mejorar, o pueda continuar progresando, un individuo que padece de la enfermedad puede experimentar alivio del dolor.
- En algunas realizaciones, el mamífero no padece de metástasis de hueso. En algunas realizaciones, el mamífero no padece de cáncer. En algunas realizaciones, el mamífero no padece de osteoporosis.
- El ácido zoledrónico u otro bisfosfonato se puede administrar oralmente para aliviar el dolor musculoesquelético incluyendo el dolor lumbar, y el dolor asociado con artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, osteoartritis erosiva, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, enfermedades periarticulares, espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante, enfermedad de Paget, displasia fibrosa, síndrome SAPHO, osteoartritis transitoria de la cadera, fracturas aplastamiento vertebral, osteoporosis, etc.
- También se puede administrar oralmente ácido zoledrónico u otro bisfosfonato para aliviar el dolor neuropático, incluyendo neuropatía periférica diabética, neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, monoradiculopatías, dolor del miembro fantasma, y dolor central. Otras causas del dolor neuropático incluyen dolor relacionado con el cáncer, compresión de la raíz del nervio lumbar, lesión de la médula espinal, dolor postgolpe, dolor de esclerosis múltiple central, neuropatía asociada a VIH, y neuropatía asociada a radioterapia o quimioterapia.
- Se puede administrar oralmente ácido zoledrónico u otro bisfosfonato para aliviar el dolor inflamatorio incluyendo dolor musculoesquelético, dolor de artritis, y síndrome del dolor regional complejo.
- Ejemplos del dolor musculoesquelético incluyen dolor lumbar; y dolor asociado con fracturas aplastamiento vertebral, displasia fibrosa, osteogénesis imperfecta, enfermedad de Paget de hueso, osteoporosis transitoria, y osteoporosis transitoria de la cadera.
- La artritis se refiere a enfermedades inflamatorias de articulación que pueden estar relacionada con dolor. Ejemplos de dolor de artritis incluyen dolor relacionado con osteoartritis, osteoartritis erosiva, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, enfermedades periarticulares, artropatías neuropáticas que incluyen pie de Charcot, espondiloartritis axial que incluye espondilitis anquilosante, y síndrome SAPHO.
- En la presente invención, el ácido zoledrónico se administra oralmente para aliviar el síndrome del dolor regional complejo, tal como el síndrome del dolor regional complejo tipo I (CRPS-I), síndrome del dolor regional complejo tipo II (CRPS-II), CRPS-NOS, u otro tipo de CRPS. CRPS es un tipo de dolor inflamatorio. CRPS también puede tener un componente neuropático.
- El síndrome del dolor regional complejo es un síndrome de dolor debilitante. Se caracteriza por dolor grave en una extremidad acompañado por edema, y cambios automáticos, motores y sensoriales.
- Con respecto al uso del ácido zoledrónico para aliviar el dolor relacionado con una afección inflamatoria, el alivio del dolor puede ser a corto plazo, por ejemplo, durante un periodo de horas después de la administración de la forma farmacéutica, y/o el alivio del dolor puede ser a largo plazo, por ejemplo, durando días, semanas, o incluso meses después de la administración oral del ácido zoledrónico. En algunas realizaciones, un mamífero, tal como un ser humano, experimenta alivio significativo del dolor al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 6 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 24 horas, al menos aproximadamente 48 horas, al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente 2 semanas, o al menos aproximadamente 3 semanas después de la administración de una forma farmacéutica que comprende ácido zoledrónico. En algunas realizaciones, un mamífero, tal como un ser humano, experimenta alivio significativo de

5 dolor durante al menos parte del tiempo de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 horas a aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 3 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 2 semanas, o aproximadamente 6 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 3 días a aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 6 días a aproximadamente 2

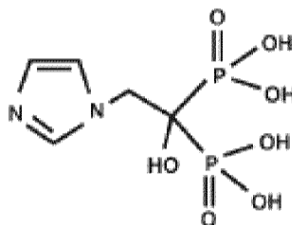
10 El ácido zoledrónico u otro bisfosfonato también se puede administrar oralmente para aliviar el dolor relacionado con el cáncer, incluyendo el dolor relacionado con mieloma múltiple y metástasis de hueso a partir de tumores sólidos. El ácido zoledrónico se puede usar para tratar dolor que no es dolor relacionado con el cáncer. Por ejemplo, el ácido zoledrónico se puede usar para tratar dolor que no está relacionado con mieloma múltiple, metástasis de hueso a partir de tumores sólidos, hipercalcemia de malignidad, tumor de célula gigante de hueso, cánceres sanguíneos o leucemias, o tumores sólidos o cánceres.

15 Además de aliviar el dolor, la administración oral de ácido zoledrónico u otro bisfosfonato también puede ser útil para tratar enfermedades o afecciones que pueden o no pueden incluir un componente de dolor. Por ejemplo, el ácido zoledrónico u otro bisfosfonato puede ser útil para tratar cualquiera de las afecciones de dolor o tipos de afecciones enumeradas anteriormente, incluyendo tratamiento que no alivia simplemente el dolor de esas afecciones, y el tratamiento que se lleva a cabo de tal manera que la afección se trata sin que se de alivio del dolor. Además del alivio de dolor que el ácido zoledrónico u otro bisfosfonato puede o no puede proporcionar, el ácido zoledrónico u otros bisfosfonatos se pueden usar para tratar una enfermedad o afección tal como una enfermedad o afección metabólica; una enfermedad o afección inflamatoria, incluyendo una enfermedad o afección inflamatoria que no está relacionada con dolor; una enfermedad o afección de cáncer; una enfermedad o afección neurológica; etc.

20 La administración oral del ácido zoledrónico u otro bisfosfonato también puede ser útil para tratar el síndrome de dolor regional complejo, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoartritis erosiva, espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante, fractura aplastamiento vertebral aguda, displasia fibrosa, síndrome SAPHO, osteoporosis, osteoporosis transitoria, u osteoporosis transitoria de la cadera.

25 La administración oral del ácido zoledrónico u otro bisfosfonato también puede ser útil para tratar hipercalcemia de malignidad, mieloma múltiple, metástasis de hueso a partir de tumores sólidos, enfermedad de Paget de hueso, tumor de célula gigante de hueso, cánceres sanguíneos o leucemias, o tumores sólidos o cánceres.

El ácido zoledrónico tiene la estructura mostrada a continuación, y también es referido como zoledronato.



Ácido zoledrónico

30 A menos que se indique lo contrario, cualquier referencia a un compuesto en la presente memoria, tal como ácido zoledrónico, por estructura, nombre, o cualquier otro medio, incluye sales farmacéuticamente aceptables, tales como la sal disódica; formas sólidas alternas, tales como polimorfos, solvatos, hidratos, etc.; tautómeros; o cualquier otra especie química que se puede convertir rápidamente a un compuesto descrito en la presente memoria bajo las condiciones en las que los compuestos se usan como se describe en la presente memoria.

35 En algunas realizaciones, el ácido zoledrónico se administra en una forma farmacéutica que comprende una forma de sal, tal como una sal de un dianión de ácido zoledrónico. En algunas realizaciones, el ácido zoledrónico se administra en una forma farmacéutica que comprende una forma de sal disódica de ácido zoledrónico. En algunas realizaciones, el ácido zoledrónico se administra en una forma de sal disódica, tal como una sal monosódica, una sal disódica, una sal trisódica, etc. En algunas circunstancias, el uso de la sal disódica puede ser deseable. Por ejemplo, la sal disódica es mucho más soluble en agua que la forma de diácido. Como resultado, en algunos procesos, puede ser más fácil trabajar con la sal disódica que con la forma de diácido. Además, la sal sódica puede estar más biodisponible y/o más rápidamente absorbida cuando se toma oralmente en comparación con la forma de diácido.

40 En algunas realizaciones, el ácido zoledrónico está en una forma que tiene una solubilidad acuosa, suponiendo la solubilidad en agua, mayor que 1 % (p/v), aproximadamente 5 % (p/v) a aproximadamente 50 % (p/v), aproximadamente 5 % (p/v) a aproximadamente 20 % (p/v), aproximadamente 10 % (p/v) a aproximadamente 15 % (p/v), o aproximadamente 12 % (p/v) a aproximadamente 13 % (p/v).

El ácido zoledrónico u otro bisfosfonato se puede combinar con un portador farmacéutico seleccionado basándose en la ruta elegida de administración y la práctica farmacéutica habitual como se describe, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 2005. Las proporciones relativas del principio activo y el portador se puede determinar, por ejemplo, por la solubilidad y la naturaleza química de los compuestos, ruta elegida de administración y la práctica farmacéutica habitual.

El ácido zoledrónico u otro bisfosfonato se puede administrar por cualquier medio que pueda dar como resultado el contacto del(los) agente(s) activo(s) con el sitio deseado o sitio(s) de acción en el cuerpo de un paciente. Los compuestos se pueden administrar por algún medio convencional disponible para su uso junto con los compuestos farmacéuticos, o bien como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Por ejemplo, se pueden administrar como el único agente activo en una composición farmacéutica, o se pueden usar en combinación con otros principios terapéuticamente activos.

El ácido zoledrónico u otro bisfosfonato se puede administrar a un paciente humano en una diversidad de formas adaptadas a la ruta de administración elegida, por ejemplo, oralmente, rectalmente o parenteralmente. La administración parenteral en este respecto incluye, pero no se limita a, administración por las siguientes rutas: pulmonar, intratecal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraocular, intrasinoval, transepitelial incluyendo transdérmica, sublingual y bucal; de manera tópica; inhalación nasal por insuflación; y sistémica rectal.

La cantidad eficaz de ácido zoledrónico u otro bifosfonato variará dependiendo de diversos factores conocidos por el médico tratante, tal como la gravedad de la afección a tratar, ruta de administración, formulación y formas farmacéuticas, características físicas del compuesto de bifosfonato usado, y la edad, peso y respuesta de los pacientes individuales.

La cantidad de ácido zoledrónico u otro bisfosfonato en una composición terapéutica puede variar. Por ejemplo, algunas composiciones líquidas pueden comprender aproximadamente 0,0001 % (p/v) a aproximadamente 50 % (p/v), aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 20 % (p/v), aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 % (p/v), aproximadamente 0,001 % (p/v) a aproximadamente 1 % (p/v), aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 0,5 % (p/v), aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 3 % (p/v), aproximadamente 3 % (p/v) a aproximadamente 5 % (p/v), aproximadamente 5 % (p/v) a aproximadamente 7 % (p/v), aproximadamente 7 % (p/v) a aproximadamente 10 % (p/v), aproximadamente 10 % (p/v) a aproximadamente 15 % (p/v), aproximadamente 15 % (p/v) a aproximadamente 20 % (p/v), aproximadamente 20 % (p/v) a aproximadamente 30 % (p/v), aproximadamente 30 % (p/v) a aproximadamente 40 % (p/v), o aproximadamente 40 % (p/v) a aproximadamente 50 % (p/v) de ácido zoledrónico.

Algunas composiciones sólidas pueden comprender al menos aproximadamente 5 % (p/p), al menos aproximadamente 10 % (p/p), al menos aproximadamente 20 % (p/p), al menos aproximadamente 50 % (p/p), al menos aproximadamente 70 % (p/p), al menos aproximadamente 80 % (p/p), aproximadamente 10 % (p/p) a aproximadamente 30 % (p/p), aproximadamente 10 % (p/p) a aproximadamente 20 % (p/p), aproximadamente 20 % (p/p) a aproximadamente 30 % (p/p), aproximadamente 30 % (p/p) a aproximadamente 50 % (p/p), aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 % (p/p), aproximadamente 40 % (p/p) a aproximadamente 50 % (p/p), aproximadamente 50 % (p/p) a aproximadamente 80 % (p/p), aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 % (p/p), aproximadamente 70 % (p/p) a aproximadamente 75 % (p/p), aproximadamente 70 % (p/p) a aproximadamente 80 % (p/p), o aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 % (p/p) de ácido zoledrónico.

Se puede usar cualquier cantidad adecuada de ácido zoledrónico. Algunas formas farmacéuticas orales sólidas o líquidas, o unidades de formas farmacéuticas orales (referidas colectivamente en la presente memoria como "forma(s) farmacéutica(s) oral(es)") pueden contener aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 40 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 40 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 40 mg a aproximadamente 2.000 mg, aproximadamente 40 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2.000 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 150 mg de ácido zoledrónico, o cualquier cantidad de zoledrónico en un intervalo delimitado por, o entre, cualquiera de estos valores. En algunas realizaciones, el ácido zoledrónico oral se administra diariamente, semanalmente, mensualmente, cada dos o tres meses, una vez al año, o dos veces al año.

Una forma farmacéutica oral puede contener aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 20 mg/m², aproximadamente 15 mg/m² a aproximadamente 20 mg/m², aproximadamente 18 % mg/m², aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 90 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² de ácido zoledrónico, o cualquier cantidad de zoledrónico en un intervalo delimitado por, o entre, cualquiera de estos valores. Todos los intervalos de dosificación o cantidades expresadas en mg/m² se basan en el área superficial corporal del mamífero.

La dosis oral diaria del ácido zoledrónico es de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 5 mg, o cualquier cantidad de ácido zoledrónico en un intervalo delimitado por, o entre, cualquiera de estos valores. La dosis oral diaria del ácido zoledrónico puede ser menos de aproximadamente 35 mg/m², menos de aproximadamente 30 mg/m², menos de aproximadamente 25 mg/m², aproximadamente 1 mg/m² a aproximadamente 35 mg/m², aproximadamente 1 mg/m² a aproximadamente 30 mg/m², aproximadamente 1,5 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m², aproximadamente 1,8 mg/m² a aproximadamente 20 mg/m², aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 20 mg/m², aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 30 mg/m², aproximadamente 15 mg/m² a aproximadamente 20 mg/m², aproximadamente 18 mg/m², o cualquier cantidad de ácido zoledrónico en un intervalo delimitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

La dosis oral semanal del ácido zoledrónico puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 150 mg, o aproximadamente 30 mg a aproximadamente 100 mg. La dosis oral semanal del ácido zoledrónico puede ser menos de aproximadamente 250 mg/m², menos de aproximadamente 200 mg/m², menos de aproximadamente 175 mg/m², aproximadamente 6 mg/m² a aproximadamente 250 mg/m², aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 210 mg/m², aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 170 mg/m², aproximadamente 4 mg/m² a aproximadamente 140 mg/m², aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 140 mg/m², aproximadamente 126 mg/m², o cualquier cantidad de ácido zoledrónico en un intervalo delimitado por, o entre, cualquiera de estos valores. La dosis oral semanal puede ser dada como una dosis única, dada una vez durante la semana, o puede ser dada en 2, 3, 4, 5, 6 o 7 dosis individuales durante la semana.

Según la presente invención, la dosis mensual de ácido zoledrónico, o la cantidad del ácido zoledrónico que se administra durante un periodo de un mes, es de aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 600 mg/m². Una dosis mensual se puede dar como una dosis única, o como dos o más dosis individuales administradas durante el mes. En algunas realizaciones, la dosis mensual se administra en 2 o 3 dosis semanales. En algunas realizaciones, la dosis mensual se administra en 4 o 5 dosis mensuales. En algunas realizaciones, la dosis mensual se administra en 28 a 31 dosis diarias. En algunas realizaciones, la dosis mensual se administra en 5 a 10 dosis individuales durante el mes. La dosis mensual se puede administrar durante solamente 1 mes, o se puede administrar repetidamente durante 2 o más meses.

El ácido zoledrónico oral, o su sal disódica, se puede administrar en combinación con aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de ácido zoledrónico, o una sal del mismo, administrada parenteralmente, tal como intravenosamente. En algunas realizaciones, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 150 mg de la sal disódica de ácido zoledrónico se administra oralmente en combinación con 1 mg parenteral, tal como intravenoso, de ácido zoledrónico. En algunas realizaciones la dosis parenteral de ácido zoledrónico es de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7,5 mg.

La biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico en una forma farmacéutica puede variar. Algunas formas farmacéuticas pueden tener ingredientes añadidos para aumentar la biodisponibilidad. Sin embargo, el aumento de biodisponibilidad no es necesario para que una forma farmacéutica oral sea eficaz. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica es básicamente libre de agentes aumentadores de biodisponibilidad. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica oral puede tener una biodisponibilidad oral de ácido zoledrónico de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 7 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, etc. Sin ingredientes u otros métodos para aumentar la biodisponibilidad, el ácido zoledrónico generalmente tiene una baja biodisponibilidad en una forma farmacéutica oral. En algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico no está mejorada o no está básicamente mejorada. Por ejemplo, la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico puede ser de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 4 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 1 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1 %, aproximadamente 0,6 % a aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,7 % a aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 0,9 % a aproximadamente 1 % a

aproximadamente 1,1 %, aproximadamente 1,1 % a aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,2 % a aproximadamente 1,3 %, aproximadamente 1,3 % a aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,4 % a aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 1,6 %, aproximadamente 1,6 % a aproximadamente 1,8 %, o aproximadamente 1,8 % a aproximadamente 2 %.

- 5 Una realización es una composición farmacéutica que comprende ácido zoledrónico donde la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico en la forma farmacéutica es de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 %.
- En algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico en la forma farmacéutica es de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %.
- 10 En algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico en la forma farmacéutica es de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 7 %.
- En algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico en la forma farmacéutica es de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %.
- En algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico en la forma farmacéutica es de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %.
- 15 En algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico en la forma farmacéutica es de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 %.
- En algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico en la forma farmacéutica es de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 2 %.
- 20 En algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico en la forma farmacéutica es de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 1,5 %.
- En algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico en la forma farmacéutica es de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 1,5 %.
- En algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico en la forma farmacéutica es de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 1,0 %.
- 25 Una forma farmacéutica oral puede comprender aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg de ácido zoledrónico, y se administra diariamente durante aproximadamente 2 a aproximadamente 15 días consecutivos. Este régimen se puede repetir una vez mensualmente, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada cinco meses, una vez cada seis meses, una vez anualmente o una vez cada dos años.
- 30 Una forma farmacéutica oral puede comprender aproximadamente 10 mg a aproximadamente 150 mg o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de ácido zoledrónico, y se administra diariamente durante aproximadamente 2 a aproximadamente 15 días consecutivos. Este régimen se puede repetir una vez mensualmente, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada cinco meses, una vez cada seis meses, una vez anualmente o una vez cada dos años.
- 35 Una forma farmacéutica oral puede comprender aproximadamente 10 mg a aproximadamente 150 mg o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de ácido zoledrónico, y se administra diariamente durante aproximadamente 5 a aproximadamente 10 días consecutivos. Este régimen se puede repetir una vez mensualmente, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada cinco meses, una vez cada seis meses, una vez anualmente o una vez cada dos años.
- 40 Una forma farmacéutica oral puede comprender aproximadamente 40 mg a aproximadamente 150 mg de ácido zoledrónico, y se administra diariamente durante aproximadamente 5 a aproximadamente 10 días consecutivos. Este régimen se puede repetir una vez mensualmente, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada cinco meses, una vez cada seis meses, una vez anualmente o una vez cada dos años.
- 45 El ácido zoledrónico se puede administrar como una dosis de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2.000 mg. El ácido zoledrónico se puede administrar como una dosis de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg. El ácido zoledrónico se puede administrar como una dosis de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg. La dosis de ácido zoledrónico se puede administrar en una dosis única o dividida.
- 50 El ácido zoledrónico se puede formular para la administración oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un portador comestible, o puede estar encerrado en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimido en comprimidos, o ser incorporado directamente con la comida de la dieta. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con un excipiente y usar en la forma de comprimidos ingeribles, comprimidos

bucales, comprimidos revestidos, trociscos, cápsulas, elixires, dispersiones, suspensiones, soluciones, jarabes, obleas, parches y similares.

5 Los comprimidos, obleas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener uno o más de lo siguiente: un aglutinante tal como una goma tragacanto, arábigo, almidón de maíz o gelatina; un excipiente, tal como fosfato de dicalcio; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, aceite de gaulteria o aroma a cereza. Cuando una forma farmacéutica única es una cápsula, puede contener, además de los materiales del anterior tipo, un portador líquido. Pueden estar presentes otros diversos materiales como revestimiento, por ejemplo, los comprimidos, las píldoras o las cápsulas pueden estar revestidas con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizante, tal como aroma a cereza o naranja. Puede ser deseable que el material en una forma farmacéutica o composición farmacéutica sea farmacéuticamente puro y básicamente no tóxico en las cantidades empleadas.

10 Algunas composiciones o formas farmacéuticas pueden ser un líquido, o pueden comprender una fase sólida dispersada en un líquido.

15 El ácido zoledrónico se puede formular para la administración parenteral o intraperitoneal. Las soluciones de los compuestos activos como ácidos libres o sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar en agua adecuadamente mezclada con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Una dispersión también puede tener un aceite disperso dentro, o disperso en, glicerol, polietilenglicoles líquidos y sus mezclas. Bajo condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de los microorganismos.

20 En algunas realizaciones, una forma farmacéutica oral puede comprender una celulosa microcristalina silicificada tal como Prosolv. Por ejemplo, aproximadamente 20 % (p/p) a aproximadamente 70 % (p/p), aproximadamente 10 % (p/p) a aproximadamente 20 % (p/p), aproximadamente 20 % (p/p) a aproximadamente 40 % (p/p), aproximadamente 25 % (p/p) a aproximadamente 30 % (p/p), aproximadamente 40 % (p/p) a aproximadamente 50 % (p/p), o aproximadamente 45 % (p/p) a aproximadamente 50 % (p/p) de celulosa microcristalina silicificada puede estar presente en una forma farmacéutica oral o una unidad de una forma farmacéutica oral.

25 En algunas realizaciones, una forma farmacéutica oral puede comprender una polivinilpirrolidona reticulada tal como crospovidona. Por ejemplo, aproximadamente 1 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p), aproximadamente 1 % (p/p) a aproximadamente 5 %, o aproximadamente 1 % (p/p) a aproximadamente 3 % (p/p) de polivinilpirrolidona reticulada puede estar presente en una forma farmacéutica oral o una unidad de una forma farmacéutica oral.

30 En algunas realizaciones, una forma farmacéutica oral puede comprender una sílice pirogénica tal como Aerosil. Por ejemplo, aproximadamente 0,1 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p), aproximadamente 0,1 % (p/p) a aproximadamente 1 %, o aproximadamente 0,4 % (p/p) a aproximadamente 0,6 % (p/p) de sílice pirogénica puede estar presente en una forma farmacéutica oral o una unidad de una forma farmacéutica oral.

35 En algunas realizaciones, una forma farmacéutica oral puede comprender estearato de magnesio. Por ejemplo, aproximadamente 0,1 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p), aproximadamente 0,1 % (p/p) a aproximadamente 1 % o aproximadamente 0,4 % (p/p) a aproximadamente 0,6 % (p/p) de estearato de magnesio puede estar presente en una forma farmacéutica oral o una unidad de una forma farmacéutica oral.

40 Una forma farmacéutica oral que comprende ácido zoledrónico u otro bifosfonato puede estar incluida en un producto farmacéutico que comprende mas de una unidad de la forma farmacéutica oral.

45 Un producto farmacéutico que contiene formas farmacéuticas orales para su uso diario puede contener 28, 29, 30 o 31 unidades de la forma farmacéutica oral para un suministro mensual. Un suministro diario de aproximadamente 6 semanas puede contener 40 a 45 unidades de la forma farmacéutica oral. Un suministro diario de aproximadamente 3 meses puede contener 85 a 95 unidades de la forma farmacéutica oral. Un suministro diario de aproximadamente seis meses puede contener 170 a 200 unidades de la forma farmacéutica oral. Un suministro diario de aproximadamente un año puede contener 350 a 380 unidades de la forma farmacéutica oral.

50 Un producto farmacéutico que contiene formas farmacéuticas orales para su uso semanal puede contener 4 o 5 unidades de la forma farmacéutica oral para un suministro mensual. Un suministro semanal de aproximadamente 2 meses puede contener 8 o 9 unidades de la forma farmacéutica oral. Un suministro semanal de aproximadamente 6 semanas puede contener aproximadamente 6 unidades de la forma farmacéutica oral. Un suministro semanal de aproximadamente 3 meses puede contener 12, 13 o 14 unidades de la forma farmacéutica oral. Un suministro semanal de aproximadamente seis meses puede contener 22 a 30 unidades de la forma farmacéutica oral. Un suministro semanal de aproximadamente un año puede contener 45 a 60 unidades de la forma farmacéutica oral.

55 Un producto farmacéutico puede alojar otros regímenes de dosificación. Por ejemplo, un producto farmacéutico puede comprender 5 a 10 unidades de la forma farmacéutica oral, en donde cada unidad de la forma farmacéutica oral contiene aproximadamente 40 mg a aproximadamente 150 mg de ácido zoledrónico. Algunos productos

farmacéuticos pueden comprender 1 a 10 unidades de la forma farmacéutica oral, en donde el producto contiene aproximadamente 200 mg a aproximadamente 2.000 mg de ácido zoledrónico. Para dicho producto, cada unidad de la forma farmacéutica oral se puede tomar diariamente durante 1 a 10 días o 5 a 10 días durante un mes, tal como al principio de un mes.

- 5 Algunas formas farmacéuticas orales que comprenden el ácido zoledrónico o una sal del mismo pueden tener revestimientos entéricos.

En los ejemplos de a continuación, el ácido zoledrónico se administró en la forma de sal disódica como tetrahidrato de zoledronato disódico. No se usaron agentes que aumentan la biodisponibilidad en las composiciones de ensayo.

Ejemplo de referencia 1

- 10 Efecto del ácido zoledrónico administrado oralmente en el modelo de rata de dolor inflamatorio

Método:

- El efecto del ácido zoledrónico administrado oralmente sobre el dolor inflamatorio se examinó usando el modelo de adyuvante completo de Freund (ACF). El dolor inflamatorio se indujo por inyección de ACF al 100 % en un volumen de 75 μ l en las patas traseras izquierdas de ratas Sprague-Dawley el día 0, seguido de valoraciones en los días 1 a 3. A los animales se administró oralmente vehículo (control), 18 mg/m² de ácido zoledrónico (o 3 mg/kg), 120 mg/m² de ácido zoledrónico (o 20 mg/kg), o 900 mg/m² de ácido zoledrónico (o 150 mg/kg) diariamente los días 1 a 3. El fármaco se disolvió en agua destilada y se preparó recién diariamente. Los animales estuvieron en ayunas antes de la dosificación. Bajo las actuales directrices de la FDA para la extrapolación de las dosis de partida desde los animales a los seres humanos, las dosis expresadas en mg/m² se consideran equivalentes entre especies mamíferas. Por tanto, por ejemplo, 18 mg/m² en una rata se considera equivalente a 18 mg/m² en un ser humano, mientras que 3 mg/kg en una rata no puede ser equivalente a 3 mg/kg en un ser humano.

- Los valores para el dolor inflamatorio (hiperalgesia mecánica) en los animales tratados con vehículo y fármaco se obtuvieron el día 0 antes de la infección con ACF, y en la línea base y después del tratamiento los días 1 a 3. El dolor se valoró usando un dispositivo Randall-Selitto digital (dRS; IITC Life Sciences, Woodland Hills, CA). Los animales se colocaron en un cabestrillo de restricción que suspendió el animal, dejando las extremidades traseras disponibles para el ensayo. El umbral de compresión de pata se midió aplicando presión creciente a la superficie plantar de la pata trasera con una punta de forma redonda colocada entre el 3° y 4° metatarso. La presión se aplicó gradualmente durante aproximadamente 10 segundos. Las medidas se tomaron a partir del primer comportamiento nocifensivo ("nocifensivo") de vocalización, forcejeo o retirada. Se usó un valor de corte de 300 g para prevenir lesión al animal.

La inversión del dolor inflamatorio se calculó según la fórmula:

$$\% \text{ inversión} = (\text{Postratamiento} - \text{Post-línea base de ACF}) / (\text{Pre-línea base de ACF} - \text{Post-línea base de ACF}) \times 100.$$

El experimento se llevó a cabo usando 9 a 10 animales por grupo.

Resultados:

- 35 La administración oral del ácido zoledrónico significativamente mejoró los umbrales de dolor inflamatorio en comparación con el vehículo. Las medidas del umbral de dolor tomadas a diversos tiempos se muestran en la Fig. 1. Los umbrales de compresión de pata en el grupo de 18 mg/m² eran mayores que para el vehículo durante el periodo entero de medida después de los 30 minutos a partir del inicio del tratamiento. En el día tres, los umbrales de compresión de pata para tanto los grupos de 18 mg/m² como de 900 mg/m² eran mayores que para el vehículo. Se observó un mejoramiento en el umbral de dolor de 49 % y 83 % a partir de la línea base para los grupos de 18 mg/m² y de 900 mg/m², respectivamente.

- El ácido zoledrónico administrado oralmente produjo una inversión del 29 % del dolor inflamatorio en la dosis de 18 mg/m², y una inversión del 48 % en la dosis de 900 mg/m². El aumento del efecto es comparable al obtenido con las dosis clínicas de los AINE comercialmente disponibles cuando se ensaya en un modelo similar de dolor inflamatorio. Bajo las actuales directrices de la FDA, el área superficial corporal de referencia de un adulto humano es de 1,62 m². Por tanto, una dosis diaria de 18 mg/m² corresponde a una dosis mensual de aproximadamente 500 a 560 mg/m² o una dosis humana de aproximadamente 800 a 900 mg.

- 50 Sorprendentemente, las dos dosis mayores dieron como resultado umbrales que eran menores que el vehículo en los dos primeros días de dosificación. El grupo de 120 mg/m² era aproximadamente igual o inferior al vehículo en todos los momentos durante el periodo de valoración. Aunque el grupo de 900 mg/m² mostró eficacia en el día 3, este resultado estaba acompañado por toxicidad significativa necesitando eutanasia de todos los animales en este grupo dos días después del cese de dosificación.

Ejemplo de referencia 2

Efecto del ácido zoledrónico oralmente administrado en el modelo de rata de dolor de artritis

Método:

5 El efecto del ácido zoledrónico oralmente administrado sobre el dolor de artritis se examinó en el modelo de adyuvante completo de Freund (ACF) de dolor de artritis. En este modelo, la inyección de adyuvante completo de Freund al 100 % (ACF) en un 75 µl de volumen en las patas traseras izquierdas es seguido por un periodo de 10 a 14 días para permitir el desarrollo del dolor de artritis. A los animales se administró oralmente vehículo (control), 54 mg/m² de ácido zoledrónico (o 9 mg/kg), o 360 mg/m² de ácido zoledrónico (o 60 mg/kg), dividido en tres dosis diarias iguales en los tres primeros días después de la inyección de ACF. El fármaco se disolvió en agua destilada y se preparaba recién diariamente. Los animales estuvieron en ayunas antes de la dosificación.

10 El dolor de artritis (hiperalgesia mecánica) en los animales tratados con vehículo y fármaco se evaluó el día 14 después de la infección con ACF usando un dispositivo Randall-Selitto digital (dRS; IITC Life Sciences, Woodland Hills, CA). Los animales se colocaron en un cabestrillo de restricción que suspendió el animal, dejando las extremidades posteriores disponibles para el ensayo. El umbral de compresión de pata se midió aplicando presión creciente a la superficie plantar de la pata trasera con una punta de forma redonda colocada entre el 3º y 4º metatarso. La presión se aplicó gradualmente durante aproximadamente 10 segundos. Las medidas se tomaron a partir del primer comportamiento nocifensivo observado de vocalización, forcejeo o retirada. Se usó un valor de corte de 300 g para prevenir lesión al animal.

15 La inversión de dolor de artritis en la pata ipsilateral (infectada con ACF) se calculó según la fórmula:
 20 % inversión = (umbral de fármaco ipsilateral–umbral de vehículo ipsilateral)/(umbral de vehículo contralateral–umbral de vehículo ipsilateral)x100.

El experimento se llevó a cabo usando 7 a 10 animales por grupo.

Resultados:

25 La administración oral del ácido zoledrónico mejoró significativamente los umbrales de dolor de artritis en comparación con el vehículo. Como se mostró en las Figuras 2A y 2B, el ácido zoledrónico oralmente administrado produjo una inversión dependiente de la dosis del dolor de artritis. Se observó una inversión del 33 % en el grupo de 54 mg/m², y se observó una inversión del 54 % en el grupo de 360 mg/m². Bajo las actuales directrices de FDA, el área superficial corporal de referencia de un adulto humano es de 1,62 m². Por tanto, 54 mg/m² en una rata es equivalente a una dosis humana supuesta de aproximadamente 87 mg, y 360 mg/m² en una rata es equivalente a una dosis humana supuesta de aproximadamente 583 mg.

30 **Ejemplo 3. Tratamiento del síndrome de dolor regional complejo con ácido zoledrónico oralmente administrado**

El efecto del ácido zoledrónico oralmente administrado se examinó en el modelo de fractura de tibia de rata del síndrome de dolor regional complejo (CRPS, del inglés “Complex Regional Pain Syndrome”). Se indujo CRPS en las ratas fracturando las tibias distales derechas de los animales y escayolando las patas traseras fracturadas durante 4 semanas, como se describe en Guo TZ et al. (*Pain*. 2004;108:95-107). Se ha mostrado que este modelo animal replica el trauma desencadenante, la historia natural, las señales, los síntomas, y los cambios patológicos observados en los pacientes humanos con CRPS (Kingery WS et al., *Pain*. 2003;104:75-84).

40 A los animales se administró oralmente o bien vehículo (control) o ácido zoledrónico, en una dosis de 18 mg/m²/día (3 mg/kg/día) durante 28 días, comenzando en el día de fractura y escayolamiento. El fármaco se disolvió en agua destilada y se administró por sonda gástrica. Los animales se sometieron a ayuno durante 4 horas antes y 2 horas después de la dosificación. Al final del periodo de 28 días, se eliminaron las escayolas, y al siguiente día, las ratas se ensayaron para dolor de pata trasera, edema y calor.

Valoraciones del dolor

El dolor se valoró midiendo la hiperalgesia y la carga de peso.

45 Para medir la hiperalgesia, se usó un paradigma de ensayo de von Frey creciente-decreciente. Las ratas se colocaron en un cilindro de plástico transparente (20 cm de diámetro) con un fondo de malla de alambre y se dejaron aclimatarse durante 15 minutos. La pata se ensayó con uno de una serie de ocho pelos von Frey que oscilaban en rigidez de 0,41 g a 15,14 g. El pelo de von Frey se aplicó frente a la piel plantar de la pata trasera en aproximadamente media suela, teniendo cuidado de evitar las almohadillas. La fibra se empujó hasta que se inclinó ligeramente y, a continuación, se zangoloteó en esa posición durante 6 segundos. Los estímulos se presentaron en un intervalo de diversos segundos. La retirada de la pata trasera de la fibra se consideró una respuesta positiva. La presentación de la fibra inicial era de 2,1 g y las fibras se presentaron según el método creciente-decreciente de Dixon para generar seis respuestas en la proximidad inmediata del umbral al 50 %. Los estímulos se presentaron a un intervalo de varios segundos.

Se usó un dispositivo de incapacidad (IITC Inc. Life Science, Woodland, CA, USA) para medir la carga de peso de la pata trasera, un efecto postural del dolor. Las ratas se sujetaron manualmente en una posición vertical sobre el aparato con las patas traseras descansando sobre placas de escala de metal separadas y el peso entero de la rata estaba soportado sobre las patas traseras. La duración de cada medida era de 6 segundos y se tomaron 10 medidas consecutivas a intervalos de 60 segundos. Se calculó la media de ocho lecturas (excluyendo las más altas y más bajas) para calcular los valores de carga de peso de la pata trasera bilaterales. Los datos de la carga de peso se analizaron como la relación entre los valores de carga de peso de pata trasera derecha (fractura) e izquierda $((2R/(R+L)) \times 100 \%)$.

Valoración de edema

Se usó una técnica de sensor láser para determinar el grosor dorsoventral de la pata trasera. Antes de ensayar la línea base las patas traseras bilaterales se tatuaron con un punto de 2 a 3 mm en la piel dorsal sobre el punto medio del tercer metatarso. Para las medidas por láser cada rata se anestesió brevemente con isoflurano y, a continuación, se sujetaron verticalmente así la pata trasera descansaba sobre un tablero debajo del láser. La pata se mantuvo con cuidado postrada sobre el tablero con un pequeño rodillo de metal aplicado a la parte superior de la articulación del talón. Usando triangulación óptica, se usó un láser con un sensor medidor de distancia para determinar la distancia al tablero y a la parte superior de la pata trasera en el sitio del tatuaje y se usó la diferencia para calcular el grosor de la pata dorsoventral. El dispositivo de sensor de medición usado en estos experimentos (4381 Precicura, Limab, Goteborg, Suiza) tiene un intervalo de medida de 200 mm con una resolución de 0,01 mm.

Medida de temperatura de la pata trasera

La temperatura de la pata trasera se midió usando un termopar de alambre fino (Omega, Standord, CT, USA) aplicado a la piel de la pata. Se ensayaron seis sitios por pata trasera. Se calculo la media de las seis medidas para cada pata trasera para la temperatura media.

Resultados

Como se ilustra en la Figura 3, el tratamiento con el ácido zoledrónico oralmente administrado invirtió el dolor, restauró la carga de peso, y previno el edema en comparación con los animales tratados con vehículo.

Como se ilustra en la Figura 4, los umbrales de dolor von Frey para la pata trasera derecha (fractura) se redujo por 72 % frente a la pata trasera contralateral (normal) en animales tratados con vehículo. El tratamiento con zoledronato invirtió el dolor inducido por fractura en un 77 % en comparación con el tratamiento con vehículo.

Como se ilustra en la Figura 5, la reducción en la carga de peso, un efecto postural del dolor, era significativamente mayor en el grupo tratado con vehículo en comparación con el grupo tratado con ácido zoledrónico. La carga de peso sobre la extremidad trasera facturada se redujo a 55 % del normal en el grupo tratado con vehículo. El tratamiento con zoledronato restauró significativamente la carga de peso de la extremidad trasera en comparación con el tratamiento de vehículo (86 % de normal).

Como se ilustra en la Figura 6, el incremento esperado en el grosor de pata trasera era mayor en el grupo tratado con vehículo en comparación con el grupo tratado con ácido zoledrónico, reflejando el desarrollo de edema. El tratamiento con zoledronato redujo el edema de pata trasera en un 60 % frente al tratamiento con vehículo.

El ácido zoledrónico redujo el calor de la pata trasera en un 5 % frente al tratamiento con vehículo.

La dosis diaria en el experimento anterior era de 18 mg/m²/día. Bajo las actuales directrices de la FDA, el área superficial corporal de referencia de un adulto humano es de 1,62 m². Por tanto, una dosis diaria de 18 mg/m² corresponde a una dosis mensual de aproximadamente 500 a 560 mg/m² o una dosis humana de aproximadamente 800 a 900 mg.

Ejemplo de referencia 4. Solubilidad de sal disódica de ácido zoledrónico

Se determinó la solubilidad acuosa de ácido zoledrónico y tetrahidrato de zoledronato disódico. Se midió un gramo del compuesto de ensayo en un matraz. A continuación, se añadió agua desmineralizada (pH 5,5) en pequeños incrementos al compuesto de ensayo, y se aplicó sonicación a la mezcla. El procedimiento se continuó hasta que se alcanzó la disolución completa. Se determinó que se había alcanzado la disolución total cuando una solución clara estaba presente sin material visible. El volumen de agua requerido para alcanzar la disolución total se usó para calcular un valor de solubilidad expresado en gramos por 100 ml. El procedimiento se realizó para cada compuesto.

Resultados

Como se muestra en la Figura 7, la solubilidad acuosa de tetrahidrato de zoledronato disódico es aproximadamente 50 veces que del ácido zoledrónico. El tetrahidrato de zoledronato disódico tiene una solubilidad de 12,5 g/100 ml en comparación con solamente 0,25 g/100 ml para el ácido zoledrónico.

- 5 A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, y demás usados en la memoria y las reivindicaciones son para ser entendidos en todos los ejemplos como indicativos de tanto los valores exactos como se muestran como de los que están modificados por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos explicados en la memoria y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener. Por lo menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debería al menos interpretar teniendo en cuenta el número de dígitos significantes informados y aplicando técnicas de redondeo normales.
- 10 Los términos "un" "una", "el", "la" y referentes similares usados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) son para ser interpretados que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o claramente contradicho por el contexto. Todos los métodos descritos en la presente memoria se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o claramente se contradiga lo contrario por el contexto. El uso de alguno y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente memoria pretende simplemente aclarar mejor la invención y no posee una limitación en el alcance de cualquier reivindicación. Ningún lenguaje en la memoria se debería interpretar como indicativo de ningún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.
- 15
- 20 Los grupos de elementos alternativos o realizaciones descritos en la presente memoria no son para ser interpretados como limitaciones. Cada miembro del grupo puede estar referido y reivindicado individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos encontrados en la presente memoria. Se anticipa que uno o más miembros de un grupo se pueden incluir en, o suprimir de, un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se da alguna de dicha inclusión o supresión, la memoria se considera que contiene el grupo como modificado satisfaciendo así la descripción escrita de todos los grupos Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.
- 25
- 30 Ciertas realizaciones están descritas en la presente memoria, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, las variaciones sobre estas realizaciones descritas llegarán a ser obvias para los expertos en la técnica tras la lectura de la anterior descripción. El inventor espera que los expertos en la técnica empleen tales variaciones como sea apropiado, y los inventores tienen la intención de que la invención se ponga en práctica de otra manera que la descrita específicamente en la presente memoria. Por consiguiente, las reivindicaciones incluyen todas las modificaciones y los equivalentes de la materia objeto relatada en las reivindicaciones que permita la ley aplicable. Además, se contempla cualquier combinación de los elementos anteriormente descritos en todas sus variaciones posibles a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o se contradiga claramente lo contrario por el contexto.
- 35
- 40 En conclusión, hay que entender que las reivindicaciones descritas en la presente memoria son ilustrativas de los principios de las reivindicaciones. Otras modificaciones que se pueden emplear están dentro del alcance de las reivindicaciones. Por tanto, a modo de ejemplo, pero no de limitación, las realizaciones alternativas se pueden utilizar de acuerdo con los descubrimientos en la presente memoria. Por consiguiente, las reivindicaciones no se limitan a realizaciones precisamente como las mostradas y descritas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Ácido zoledrónico para su uso en el tratamiento del síndrome de dolor regional complejo en un mamífero, en donde una forma farmacéutica oral que contiene ácido zoledrónico se administra en una dosis mensual total de ácido zoledrónico que es de aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 600 mg/m² basada en el área superficial corporal del mamífero.
2. Ácido zoledrónico para su uso según la reivindicación 1, en donde la dosis mensual se puede dar como dos o más dosis individuales administradas durante el mes.
3. Ácido zoledrónico para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el mamífero es un ser humano y la dosis mensual total de ácido zoledrónico es de 100 mg/m² a 200 mg/m².
- 10 4. Ácido zoledrónico para su uso según la reivindicación 3, en donde la dosis mensual total se administra en 4 o 5 dosis semanales.
5. Ácido zoledrónico para su uso según la reivindicación 3, en donde la dosis mensual se administra en 28 a 31 dosis diaria.
- 15 6. Ácido zoledrónico para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el mamífero es un ser humano que recibe una dosis semanal total de ácido zoledrónico que es de 10 mg a 300 mg.
7. Ácido zoledrónico para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el ácido zoledrónico se administra como una sal de un dianión de ácido zoledrónico.

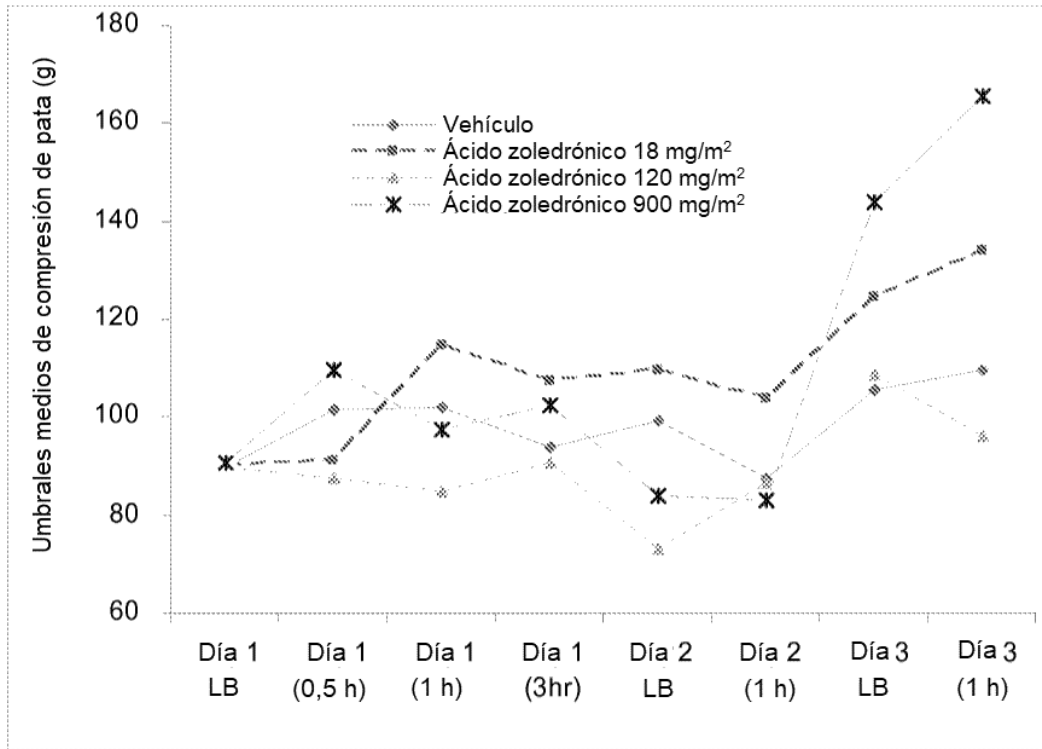


FIG. 1

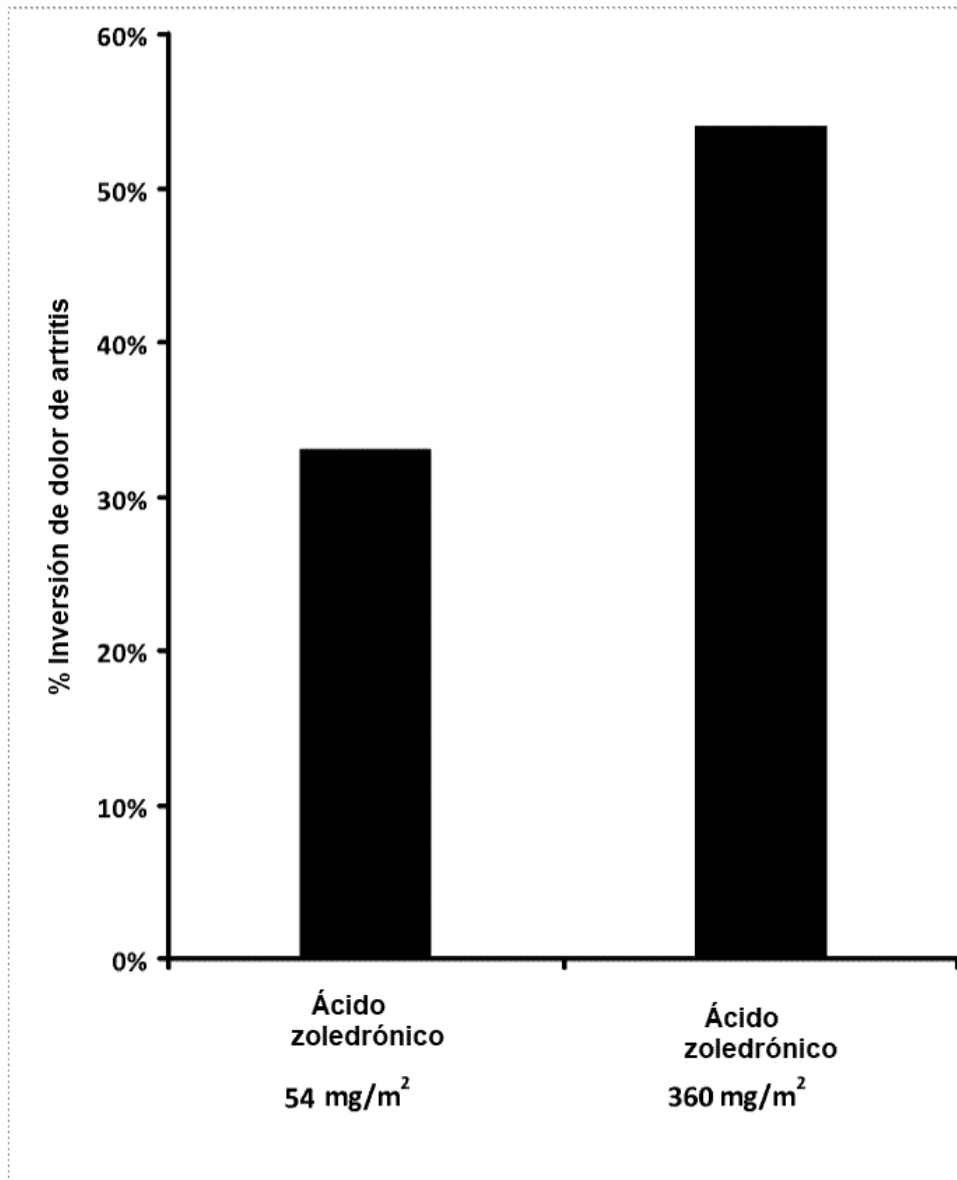


FIG. 2A

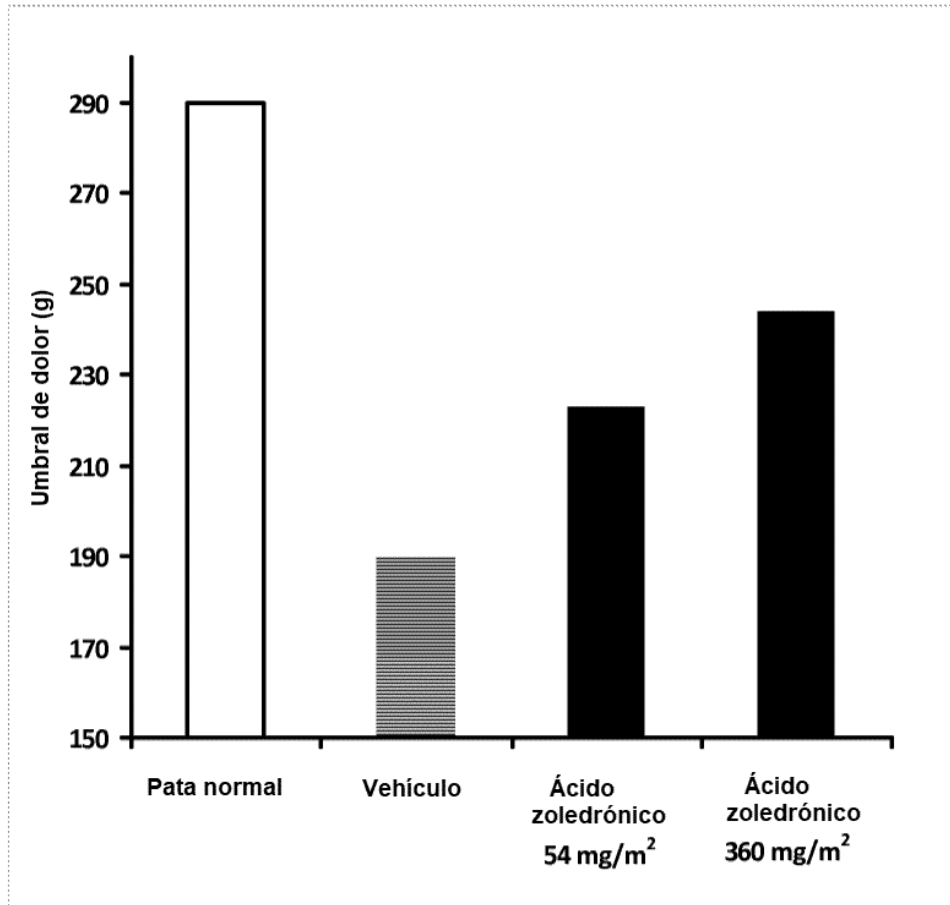


FIG. 2B

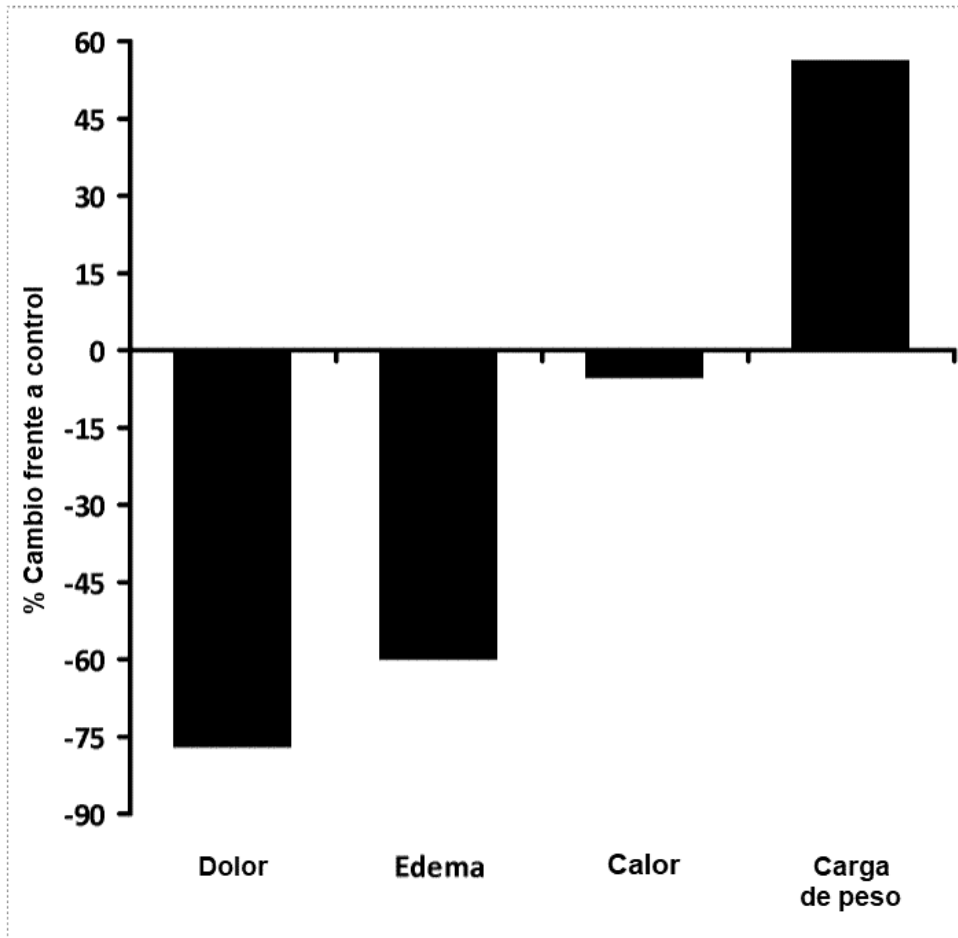


FIG. 3

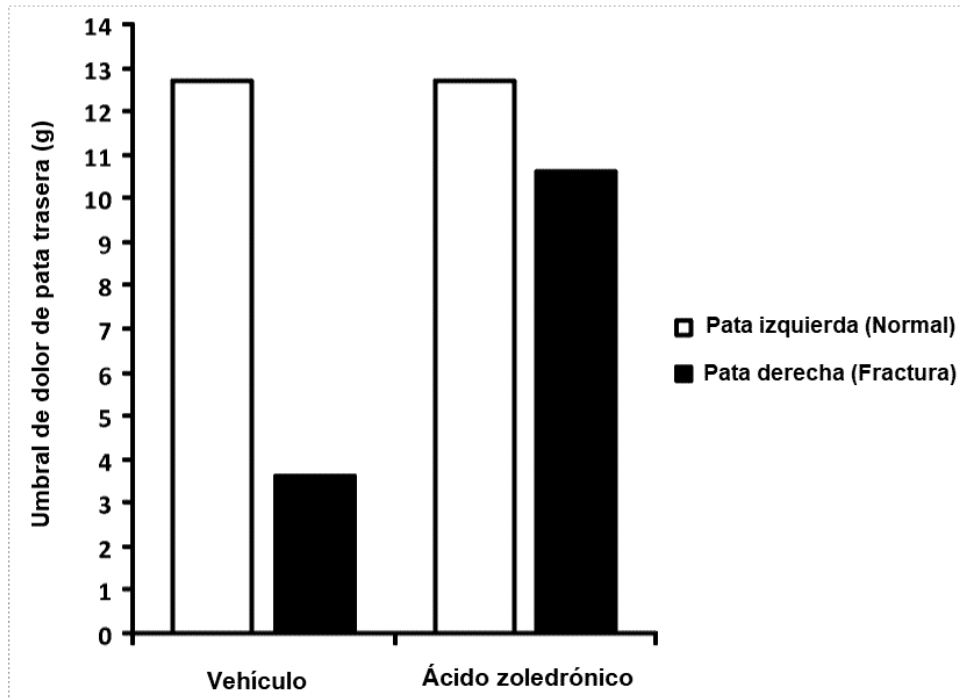


FIG. 4

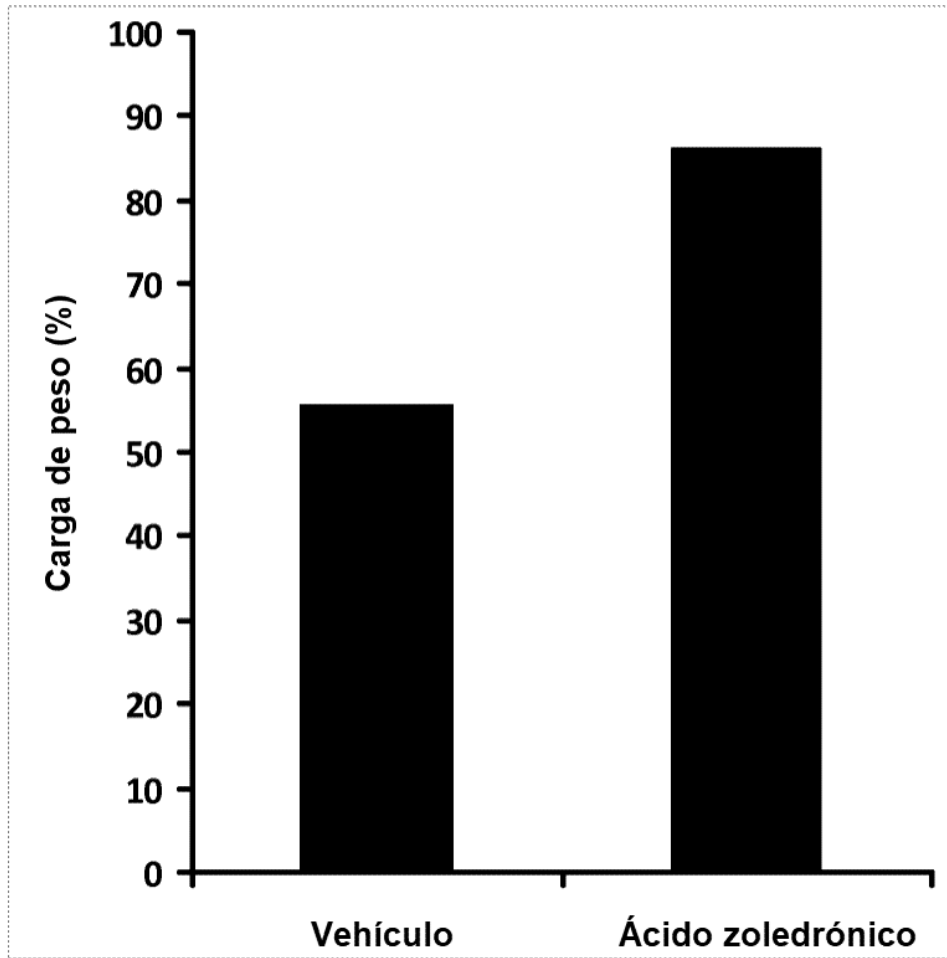


FIG. 5

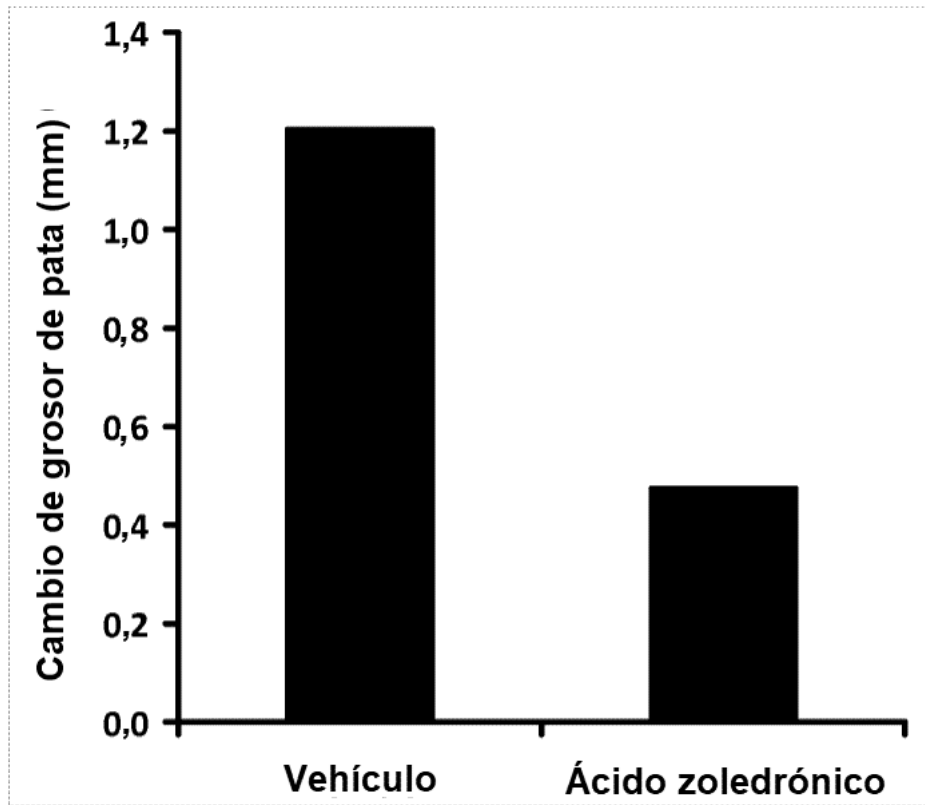


FIG. 6

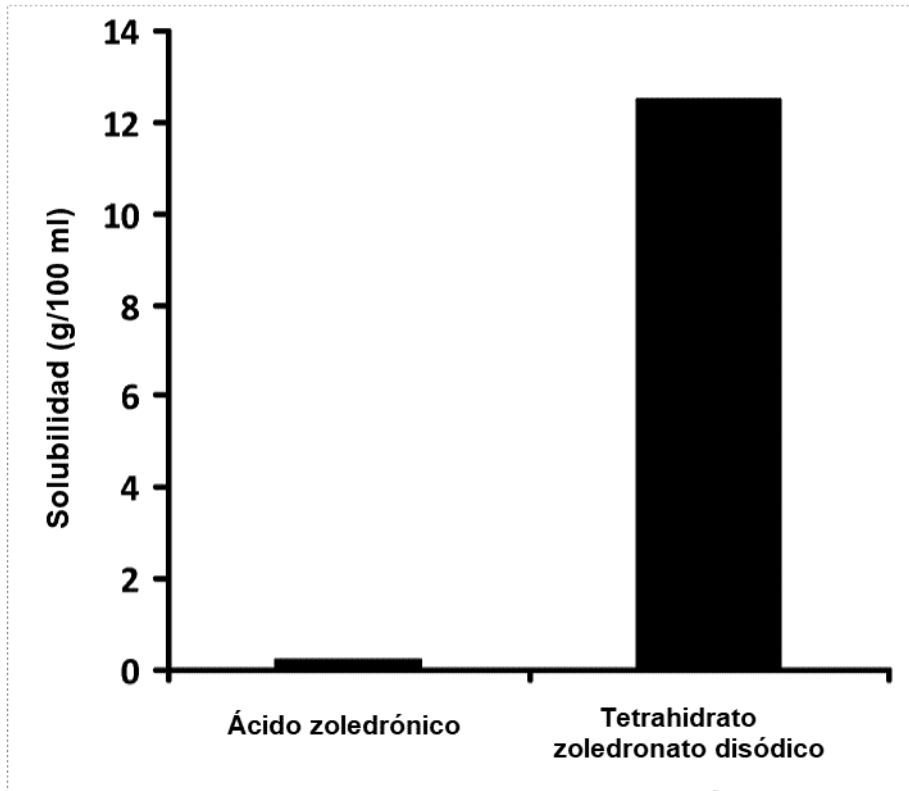


FIG. 7