

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 921 141**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2005** **E 10011938 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2022** **EP 2283825**

54 Título: **Forma farmacéutica oral sólida entérica de un bisfosfonato que contiene un agente quelante**

30 Prioridad:

24.05.2004 US 573881 P

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

18.08.2022

73 Titular/es:

THERAMEX HQ UK LIMITED (100.0%)
Sloane Square House 1 Holbein Place
Belgravia, Greater London SW1W 8NS, GB

72 Inventor/es:

DANSEREAU, RICHARD JOHN y
BURGIO, ERNEST DAVID, JR.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 921 141 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

Forma farmacéutica oral sólida entérica de un bisfosfonato que contiene un agente quelante

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formas farmacéuticas orales para su uso en el tratamiento de la osteoporosis usando un bisfosfonato que se selecciona del grupo que consiste en risedronato y sales, ésteres, hidratos, polimorfos, hemihidratos y solvatos de los mismos, como se reivindica actualmente. Las formas farmacéuticas orales para su uso de acuerdo con la invención proporcionan la administración de la composición farmacéutica al tracto gastrointestinal inferior del sujeto mamífero y proporcionan una absorción farmacéuticamente eficaz del bisfosfonato cuando se administra con o sin alimentos o bebidas.

15 **Antecedentes de la invención**

Los bisfosfonatos se desarrollaron por primera vez para formar complejos de calcio en agua dura para mejorar el rendimiento del detergente. Desde entonces, se ha descubierto que los bisfosfonatos son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades o afecciones caracterizados por un metabolismo anormal del calcio y el fosfato. Estas afecciones pueden dividirse en dos grandes categorías:

1. Afecciones que se caracterizan por una movilización anómala de calcio y fosfato que conduce a una pérdida ósea general o específica o niveles excesivamente altos de calcio y fosfato en los fluidos del cuerpo. Tales afecciones se denominan algunas veces en el presente documento como desmineralización patológica del tejido duro.

2. Afecciones que causan o resultan de la deposición anormal de calcio y fosfato en el cuerpo. Estas afecciones a veces se denominan en el presente documento calcificaciones patológicas.

La primera categoría incluye osteoporosis, una afección en la cual el tejido duro óseo se pierde de manera desproporcionada para el desarrollo de nuevo tejido duro. Se pierden cantidades esenciales de hueso esponjoso y los espacios óseos y medulares se agrandan, dando como resultado una reducción de la resistencia del hueso esponjoso. El hueso también se vuelve menos denso y frágil. La osteoporosis se puede subclasificar en senil, inducida por fármacos (por ejemplo, adrenocorticoide, como puede ocurrir en la terapia con esteroides), inducida por enfermedad (por ejemplo, artrítica y tumoral), etc., sin embargo, las manifestaciones son similares. Otra afección en la primera categoría es la enfermedad de Paget (osteítis deformante). En esta enfermedad, se produce la disolución del hueso normal, que luego es reemplazado al azar por tejido blando, pobremente mineralizado de tal manera que el hueso se deforma por las presiones del soporte de peso, particularmente en la tibia y el fémur. El hiperparatiroidismo, la hipercalcemia maligna y la metástasis ósea osteolítica también se incluyen en la primera categoría.

La segunda categoría, que implica afecciones que se manifiestan por depósito anómalo de calcio y fosfato, incluye miositis osificante progresiva, calcinosis universalis, y afecciones tales como artritis, neuritis, bursitis, tendinitis y otras afecciones inflamatorias que predisponen al tejido afectado al depósito de fosfatos de calcio.

Los bisfosfonatos tienden a inhibir la reabsorción del tejido óseo, que es beneficioso para los pacientes que sufren de pérdida ósea excesiva. Sin embargo, muchos de los primeros bisfosfonatos, como el ácido etano-1,1-difosfónico (EHDP), ácido propano-3-amino-1-hidroxil-1,1-difosfónico (APD) y ácido diclorometano difosfónico (Cl₂MDP), tienen la propensión de inhibir la mineralización ósea cuando se administran en niveles altos de dosificación. Aunque existen bisfosfonatos biológicamente más potentes, que se pueden administrar a niveles más bajos de dosificación (como ácido 1-hidroxil-2-(3-piridinil)-etilideno-1,1-bisfosfónico (risedronato), alendronato, ibandronato y zoledronato), la administración oral de bisfosfonatos a veces da lugar a quejas de los pacientes poco después de la dosificación. Estas quejas suelen caracterizarse por los pacientes como acidez estomacal, ardor esofágico, dolor y/o dificultad al tragar, y/o dolor existente detrás y/o en medio del esternón. Se supone que esta irritación se debe a que el comprimido de bisfosfonato se adhiere a los tejidos epiteliales y mucosos, dando como resultado la irritación tópica de los mismos. Para evitar posibles irritaciones del tracto gastrointestinal superior, a los pacientes que toman bisfosfonatos se les indica que tomen su medicación con un vaso lleno de agua y que permanezcan erguidos durante al menos treinta minutos después de tomar una dosis oral de un bisfosfonato.

Se sabe que las dosis orales de bisfosfonatos se absorben poco (menos del 1 % de la dosis oral) en el tracto gastrointestinal (GI). Véase Ezra *et al.*, Adv. Drug Del. Rev. 42: 175-95 (2000). Se han sugerido varios enfoques para aumentar la absorción de bisfosfonatos orales en todo el tracto gastrointestinal. Estos enfoques incluyen la modificación de las propiedades de permeabilidad de la mucosa intestinal (por ejemplo, mediante el uso de potenciadores de la absorción) o la alteración de las propiedades físicas o químicas de los propios compuestos de bisfosfonato (por ejemplo, mediante profármacos).

Si bien el uso de potenciadores de la absorción, como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), que aumentan la permeabilidad intestinal a dosis altas, ha sido propuesto como un medio para aumentar la absorción de bisfosfonatos orales, se ha pensado que la aplicabilidad del EDTA como agente en la farmacoterapia humana es "imposible" a la luz de los efectos del EDTA sobre la integridad de la mucosa. Ezra *et al.*, Adv. Drug Del. Rev. 42: 185 (2000). Aún otros han llegado a la conclusión de que la gran cantidad de EDTA requerida para efectuar un aumento en la absorción GI excluiría al agente como candidato para su uso en terapias orales con bisfosfonatos. Véase Janner *et al.*, Calcif. Tissue Int. 49: 280-83 (1991).

Si bien el sitio principal de absorción de bisfosfonatos es el intestino delgado, los bisfosfonatos como el risedronato tienen una absorción similar en todo el intestino delgado, independientemente del lugar donde se haya administrado. Véase Mitchell *et al.*, Pharm Res., Vol. 15, N.º 2, 228-232 (1998). Por lo tanto, la administración dirigida del bisfosfonato solo al intestino delgado no aumentaría la absorción o la eficacia del bisfosfonato. Sin embargo, otros han intentado aumentar la absorción de bisfosfonatos aumentando la permeabilidad de la mucosa intestinal mediante la administración de micropartículas de agentes quelantes y bisfosfonato al sitio de absorción informado (BR2001-006601).

Los bisfosfonatos como el risedronato y el alendronato han sido aprobados por varias agencias reguladoras como efectivos en el tratamiento de diversas patologías óseas. Sin embargo, las interacciones entre bisfosfonatos y alimentos y minerales (especialmente cationes como calcio, magnesio, aluminio y alimentos o suplementos que contienen hierro) hacen que haya menos bisfosfonato disponible para la absorción. Por ejemplo, en Mitchell *et al.*, Br. J. Clin. Pharmacol. 48: 536-542 (1999), se demostró que la administración de risedronato dentro de los 30 minutos de una comida redujo la cantidad absorbida en un 50 % en comparación con la administración en ayunas. Para reducir este efecto de los alimentos, el etiquetado de los productos de bisfosfonatos orales instruye a los pacientes a tomar su medicamento por lo menos treinta minutos o en el caso de ibandonato sesenta minutos, antes de la primera comida del día, y se les indica que tomen sus suplementos de calcio en otro momento del día, o en un día en que no estén tomando una dosis oral de un bisfosfonato. Estas instrucciones de dosificación pueden parecer complejas e inconvenientes para el paciente, lo que puede conducir a un cumplimiento deficiente del paciente.

El documento WO 97/44017 describe una formulación efervescente de alendronato que contiene una fuente de ácido, una fuente de carbonato, un aglutinante, un lubricante y, opcionalmente, agentes saborizantes, colorantes y edulcorantes.

El documento WO 00/61111 describe formulaciones farmacéuticas de alendronato con un aditivo que consiste en uno o más agentes potenciadores de la absorción, incluyendo agentes quelantes. El documento US 5,462,932 describe un protocolo de terapia para tratar y prevenir la pérdida ósea en pacientes que tienen dificultad para tragar, mediante la administración de una formulación líquida de alendronato que puede tragarse fácilmente. El documento US 5.462.932 también describe formas farmacéuticas de un jarabe, solución acuosa, una solución formada a partir de un polvo reconstituido, de alendronato, para llevar a cabo el método terapéutico.

Lin, Che, Duggan describen, en "Factors Affecting Oral Absorption of Alendronate, a Potent Antiosteolytic Bisphosphonate in Rats" (Pharmaceutical Research, Oct 1991, 8 (10) Supl., p, S-273, Sixth annual meeting and exposition, American Association of Pharmaceutical Scientists, 17-21 de noviembre de 1991, Washington, D.C. Abstracts), que el alendronato se absorbe principalmente en la parte superior del intestino delgado. Lin, Che, Duggan describen que el alendronato se absorbe mal, incluso en ayunas. Lin, Che, Duggan describe que el EDTA da como resultado un aumento en la absorción de alendronato y divulga un aumento de absorción mayor que el proporcional a la dosis.

El documento WO 93/09785 describe una forma farmacéutica oral con recubrimiento entérico de un principio activo de risedronato que comprende una cantidad segura y eficaz de una composición farmacéutica que comprende un principio activo de risedronato y excipientes farmacéuticamente aceptables. Las formas farmacéuticas prohíben la exposición del principio activo de risedronato a los tejidos epiteliales y mucosos de la cavidad bucal, faringe, esófago y estómago y, de ese modo, protege dichos tejidos de la erosión, ulceración u otra irritación similar. Por consiguiente, las formas farmacéuticas efectúan la administración al tracto intestinal inferior de dicho ser humano u otro mamífero de una cantidad segura y eficaz del principio activo de risedronato, y alivian sustancialmente la esofagitis o irritación esofágica que a veces acompaña a la administración oral de principios activos de risedronato.

El documento US 5.431.920 se refiere a una forma farmacéutica oral de un principio activo bisfosfónico para su uso en el tratamiento de enfermedades que involucran reabsorción ósea y formulado en una forma con recubrimiento entérico para administración a sujetos que muestran sensibilidad del tracto gastrointestinal superior a compuestos de ácido bisfosfónico.

El documento US 6.676.965 describe composiciones farmacéuticas, procesos para preparar las composiciones y métodos para usar la composición. La composición farmacéutica comprende un núcleo inerte rodeado por un recubrimiento activo que contiene uno o más ácidos bisfosfónicos o sales de los mismos, un recubrimiento de sellado que rodea al recubrimiento activo y un recubrimiento entérico que rodea al recubrimiento de sellado. El ácido alendrónico y el alendronato de sodio trihidrato son los principios activos preferidos. La composición se puede

proporcionar en forma de gránulos en una cápsula o Peltabs. El documento US 6.676.965 proporciona además métodos para el tratamiento de trastornos causados por la disolución o depósito anormal de sales de calcio usando las composiciones.

5 El documento WO 01/32185 divulga una composición farmacéutica que contiene ácido(s) bifosfónico(s) o sal(es) del mismo, tal como, alendronato de sodio trihidrato, etidronato, clodronato, pamidronato o ibandronato, para su uso en el tratamiento de la osteoporosis, y una preparación de la misma, proporcionando un núcleo que tiene un ácido bifosfónico o una sal del mismo en o sobre el núcleo, aplicando un recubrimiento de sellado alrededor del núcleo y aplicando un recubrimiento entérico alrededor del recubrimiento de sellado.

10 El documento BR2001-06601 se ocupa del tratamiento de enfermedades relacionadas con el metabolismo del calcio y el fosfato y se centra en cuestiones relacionadas con la biodisponibilidad de los compuestos de bisfosfonato. El documento BR2001-06601 describe composiciones que contienen bisfosfonatos y agentes quelantes usados en combinación.

15 El documento WO 03/055496 describe métodos para tratar trastornos óseos en mamíferos. Los métodos comprenden un período de carga con un bisfosfonato seguido de un período de mantenimiento. También se describen composiciones y kits para implementar los métodos divulgados en el presente documento.

20 Brown et al (Calcif. Tissue Int.(2002) 71:103-111) describe la eficacia y la tolerabilidad de risedronato una vez a la semana para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

Sumario de la invención

25 Existe una necesidad constante de desarrollar una forma farmacéutica oral del bisfosfonato reivindicado que se pueda tomar con o sin alimentos o bebidas (es decir, que tenga una absorción farmacéuticamente eficaz independientemente de la ingesta de alimentos o bebidas), a preferencia del paciente, y que no produzca irritación digestiva alta.

30 Se ha encontrado que una composición farmacéutica que comprende el bisfosfonato, una cantidad suficiente del agente quelante EDTA disódico para unirse a los iones y minerales en los alimentos, y un medio para efectuar la liberación retardada del bisfosfonato y el agente quelante en el tracto gastrointestinal inferior es útil para proporcionar una forma farmacéutica oral que proporciona la administración del bisfosfonato al tracto gastrointestinal inferior, así como una absorción farmacéuticamente eficaz del bisfosfonato cuando se administra con o sin alimentos o bebidas. Las formas farmacéuticas orales para su uso de acuerdo con la presente invención se pueden tomar con o sin alimentos o bebidas, simplificando así la terapia de tratamiento con bisfosfonatos y conduciendo a un mayor cumplimiento y comodidad del paciente. Además, las formas farmacéuticas orales para su uso de acuerdo con la invención proporcionan una liberación retardada del bisfosfonato y el agente quelante en el tracto gastrointestinal inferior, lo que puede aliviar la irritación gastrointestinal superior experimentada con otras formas farmacéuticas orales de bisfosfonato y la necesidad de permanecer erguido durante treinta minutos después de la administración de la dosis.

La presente invención se refiere a una forma farmacéutica oral para su uso en el tratamiento de la osteoporosis, comprendiendo la forma farmacéutica oral una cantidad segura y eficaz de una composición farmacéutica que comprende:

- (a) un bisfosfonato que se selecciona del grupo que consiste en risedronato y sales, ésteres, hidratos, polimorfos, hemihidratos y solvatos de los mismos;
- (b) de 25 mg a 500 mg de EDTA disódico; y
- 50 (c) un recubrimiento entérico que proporciona la liberación del bisfosfonato y el EDTA en el tracto gastrointestinal inferior de un mamífero;

en donde la relación molar del EDTA disódico al bisfosfonato es al menos 2:1; y en donde la forma farmacéutica oral se administra semanalmente y contiene de 10 a 50 mg de risedronato sobre una base de sal monosódica anhidra de risedronato.

Las formas farmacéuticas que son para su uso de acuerdo con la presente invención proporcionan la administración del bisfosfonato y el agente quelante al tracto gastrointestinal inferior del sujeto mamífero y una absorción farmacéuticamente eficaz del principio activo de bisfosfonato cuando se administra con o sin alimentos o bebidas.

La presente invención alivia sustancialmente la interacción entre los bisfosfonatos y los alimentos, cuya interacción da como resultado una disminución de la absorción del principio activo de bisfosfonato. La forma farmacéutica oral novedosa resultante puede tomarse con o sin alimentos o bebidas, lo que simplifica los regímenes de tratamiento previamente complejos y puede conducir a un mayor cumplimiento del paciente con las terapias con bisfosfonatos y, si los pacientes cumplen, su enfermedad puede tratarse mejor. La invención alivia aún más el potencial de irritación gastrointestinal superior asociada con formas farmacéuticas orales de liberación inmediata de bisfosfonatos,

retrasando la liberación del principio activo de bisfosfonato hasta que el bisfosfonato y el agente quelante alcancen el tracto gastrointestinal inferior.

También se describe en el presente documento un método para tratar o prevenir enfermedades caracterizadas por un metabolismo anormal del calcio y el fosfato que comprende administrar a un ser humano u otro mamífero que lo necesite la forma farmacéutica oral descrita en el presente documento.

También se describe en el presente documento un kit que comprende una o más formas farmacéuticas orales de la presente divulgación y medios para facilitar el cumplimiento de los métodos de esta divulgación.

Descripción detallada de la invención

Definiciones y uso de términos

El término "bolo", tal como se usa en el presente documento, significa que se logra la liberación de una cantidad significativa de bisfosfonatos y/o agente quelante en el sitio de iniciación/liberación.

Los términos "continuo" o "continuamente", como se usan en el presente documento, significan a intervalos regulares especificados. Por ejemplo, un programa continuo de acuerdo con una pauta posológica de una vez por semana significa que el activo se administra una vez por semana durante un período de tiempo no especificado o durante el tiempo que sea necesario el tratamiento.

El término "nutriente", como se usa en el presente documento, significa cualquier suplemento nutricional o dietético que incluye, entre otros, vitaminas, minerales, aminoácidos, hierbas u otros productos botánicos, o concentrados, metabolitos, constituyentes, extractos o combinaciones de los mismos.

La expresión "cantidad segura y eficaz", como se usa en el presente documento, significa una cantidad de un compuesto o composición lo suficientemente alta como para modificar positivamente de manera significativa los síntomas y/o la afección que se va a tratar, pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves (con una relación riesgo/beneficio razonable), dentro del alcance del buen criterio médico. La cantidad segura y eficaz de principio activo para su uso de acuerdo con la presente invención variará con la afección particular que se esté tratando, la edad y el estado físico del paciente que se va a tratar, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia simultánea, el principio activo particular que se está empleando, los excipientes farmacéuticamente aceptables particulares utilizados, y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del médico tratante.

La expresión "liberación sostenida" significa que el bisfosfonato y/o el agente quelante no se liberan sustancialmente en el sitio de iniciación, sino que continúan liberándose desde el sitio de iniciación a lo largo del resto del tracto GI.

La expresión "absorción farmacéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento significa una cantidad de un compuesto quelante lo suficientemente alta como para unir significativamente los iones metálicos y minerales en los alimentos, pero lo suficientemente baja como para no alterar significativamente la absorción del bisfosfonato en comparación con la absorción en ayunas. Es decir, la absorción es similar con o sin alimentos. Dada la alta variabilidad de la absorción de bisfosfonato, se espera que la exposición con alimentos dentro de aproximadamente el 50 % de la exposición en ayunas sea una absorción farmacéuticamente eficaz.

La expresión "forma farmacéutica oral", como se usa en el presente documento, significa cualquier composición farmacéutica destinada a ser administrada en el tracto gastrointestinal inferior de un ser humano u otro mamífero a través de la boca de dicho ser humano u otro mamífero. Para los fines de la presente invención, la forma administrada puede ser un comprimido que contiene gránulos o partículas de un bisfosfonato y un agente quelante, una cápsula (por ejemplo, gelatina blanda o gelatina dura, que consiste en almidón o hidroxipropilmetilcelulosa) que contiene perlas, partículas, o suspensiones del bisfosfonato y el agente quelante, o una mezcla seca que contiene gránulos o partículas de bisfosfonato y agente quelante para hacer una suspensión reconstituida en agua (por ejemplo, una bolsita).

La expresión "dosis unitaria" o "dosificación unitaria" significa una forma farmacéutica que contiene una cantidad de activo farmacéutico o nutriente adecuado para la administración en una sola dosis, de acuerdo con la buena práctica médica. Las dosis unitarias que son para su uso de acuerdo con la invención pueden adoptar la forma de comprimidos y cápsulas.

La expresión "tracto gastrointestinal" o "tracto GI", como se usa en el presente documento, se refiere al tubo digestivo, es decir, el tubo musculomembranoso de unos nueve metros (treinta pies) de largo, extendiéndose desde la boca hasta el ano. La expresión "tracto gastrointestinal superior", como se usa en el presente documento, significa la cavidad bucal, la faringe, el esófago y el estómago. La expresión "tracto gastrointestinal inferior", como se usa en el presente documento, significa el intestino delgado y el intestino grueso.

La expresión "intestino delgado", como se usa en el presente documento, significa la parte del tracto gastrointestinal inferior que consiste en el duodeno, el yeyuno y el íleon, es decir, esa porción del tracto intestinal justo distal al esfínter duodenal del fondo del estómago y proximal al intestino grueso.

- 5 La expresión "intestino grueso", como se usa en el presente documento, significa la parte del tracto gastrointestinal inferior justo distal al intestino delgado, empezando por el ciego, incluyendo el colon ascendente, el colon transversal, el colon descendente, el colon sigmoide y el recto.

Principio activo de bisfosfonato

- 10 El bisfosfonato de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en risedronato y sales, ésteres, hidratos, polimorfos, hemihidratos y solvatos de los mismos.

- 15 Los ejemplos no limitantes de sales de risedronato incluyen aquellas seleccionadas del grupo que consiste en metal alcali, metal alcalino, amonio y amonio sustituido con mono-, di-, tri-, o tetra-alquilo- C_1 - C_{30} . Las sales preferidas son aquellas seleccionadas del grupo que consiste en sales de sodio, potasio y amonio.

- 20 De acuerdo con las reivindicaciones, una forma farmacéutica oral semanal para su uso de acuerdo con la presente invención contiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg de risedronato en una base de sal monosódica anhidra de risedronato.

- 25 Como se describe en el presente documento, pero no como parte de la invención reivindicada, cuando el principio activo del bisfosfonato es risedronato, una forma farmacéutica oral diaria de la presente divulgación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de risedronato en una base de sal monosódica anhidra de risedronato. Una forma farmacéutica oral dos veces al mes contiene de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 mg de risedronato, preferentemente aproximadamente 75 mg sobre una base de sal monosódica anhidra de risedronato. Una forma farmacéutica oral que se administra tres veces al mes contiene de aproximadamente 15 a aproximadamente 75 mg de risedronato, preferentemente aproximadamente 50 mg de risedronato sobre una base de sal monosódica anhidra de risedronato. Una forma farmacéutica oral mensual contiene de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg de risedronato, preferentemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 175 mg de risedronato, y más preferentemente aproximadamente 150 mg de risedronato sobre una base de sal monosódica anhidra de risedronato.

Agente quelante

- 35 La expresión "agente quelante" es una molécula que contiene dos o más átomos donantes de electrones que pueden formar enlaces coordinados con un solo ion metálico. Se entiende que la expresión "agente quelante" incluye el agente quelante así como sus sales. El agente quelante reivindicado en la presente invención es EDTA disódico.

- 40 Los agentes quelantes más comunes y ampliamente utilizados se coordinan con átomos metálicos a través de átomos donantes de oxígeno o nitrógeno, o ambos. Otros agentes quelantes menos comunes se coordinan a través del azufre en forma de grupos -SH (tiol o mercapto). Después de que se forma el primer enlace coordinado, cada átomo donante sucesivo que se une crea un anillo que contiene el átomo metálico. Un agente quelante puede ser bidentado, tridentado, tetradentado, etc., dependiendo de si contiene dos, tres, cuatro o más átomos donantes capaces de unirse al átomo metálico. Véase Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology (4ª ed. 2001).

- 50 En soluciones diluidas homogéneas, la constante de equilibrio para la formación del complejo a partir del ion metálico solvatado (por ejemplo, calcio) y el agente quelante en su forma completamente disociada se denomina constante de formación o estabilidad, K. El significado práctico de las constantes de formación es que un valor alto de log K significa una gran relación de ion metálico quelado a no quelado (o libre), cuando están presentes cantidades equivalentes de ion metálico y agente quelante. Se prefieren relaciones más altas (o diferencia si K se expresa en unidades logarítmicas) del agente quelante y las constantes de complejación del bisfosfonato para tener casi todo el ion metálico complejo con el agente quelante en lugar del bisfosfonato. Por ejemplo, para cantidades molaes iguales de bisfosfonato y el agente quelante, para que los iones metálicos se complejen en un 99 % con el agente quelante, el agente quelante debe tener un log K que sea al menos 4 unidades mayor que el complejo bisfosfonato-ion metálico. La otra técnica que se puede utilizar para favorecer el complejo de ion metálico-agente quelante sobre el complejo bifosfonato-ion metálico es añadir un exceso molar del agente quelante que se basa en la ley de acción de masas para favorecer la formación del complejo agente quelante-ion metálico.

- 60 Aunque el pH y la concentración de la solución pueden afectar la constante de formación, en general, el log K del agente quelante es preferentemente al menos igual al del bisfosfonato. En otros casos, el log K del agente quelante es de 2 a 5 unidades mayor que el del bisfosfonato. En otros casos, el agente quelante está presente en exceso molar con respecto al bisfosfonato. El agente quelante en tales casos está presente en una relación molar de al menos 2:1 del agente quelante a bisfosfonato.

El agente quelante puede ser soluble o insoluble en el tracto gastrointestinal siempre que esté fácilmente disponible para la formación de complejos con iones metálicos en el alimento. En un caso, se usa un agente quelante que es soluble en el tracto gastrointestinal porque los agentes quelantes que son poco solubles pueden estar disponibles demasiado lentamente para complejar una porción significativa del calcio en el alimento coadministrado. En otros casos, el agente quelante debe tener una solubilidad comparable o superior a la del bisfosfonato para que pueda estar presente en su forma complejante en concentraciones al menos iguales a las del bisfosfonato.

El agente quelante reivindicado en la presente invención es EDTA disódico. Sin embargo, varias clases de agentes quelantes son adecuados para su uso como se divulga en otra parte de la presente divulgación. Los ejemplos no limitantes que no se enumeran en las reivindicaciones pero que son útiles para comprender la invención incluyen polifosfatos (por ejemplo, tripolifosfato de sodio, ácido hexametáfosfórico, pirofosfato ácido de sodio, pirofosfato de sodio, pirofosfato de tetrasodio, hexametáfosfato de sodio, metafosfato de sodio); ácidos aminocarboxílicos (por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido 1,2-bis(2-amino-fenoxi)etano-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), ácido etilenbis(oxietilennitrilo)tetraacético (BAPTA), ácido N-(hidroxietil)-etilendiaminotriacético (HEDTA), ácido dietilentiainapentaacético (DTPA), N-dihidroxietilglicina (2-HxG), etilenbis(hidroxifenilglicina) (EHPG), ácido glutámico, ácido aspártico, glicina, lisina); 1,3-dicetonas (por ejemplo, acetilacetona, trifluoroacetilacetona, tenoiltrifluoroacetona, ácido ascórbico); ácidos hidroxicarboxílicos (por ejemplo, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glucónico, ácido ferúlico, ácido láctico, ácido glucurónico); poliaminas (por ejemplo, dietilentiaina, trietilentiaina); aminoalcoholes (por ejemplo, trietanolamina, N-hidroxietil-etilendiamina, aminoetil-etanolamina (AEEA); fenoles (por ejemplo, disulfopirocatecol, ácido cromotrópico); aminofenoles (por ejemplo, ácido oxinosulfónico); bases de Schiff (por ejemplo, disalicilaldehído 1,2-propilendimina); tetrapirroles (por ejemplo, tetrafenilporfina, ftalocianina); silicatos (silicato de aluminio y calcio, silicato de calcio, aluminosilicato de sodio, aluminosilicato (hidratos) de calcio y sodio, silicato tricálcico); compuestos de azufre (por ejemplo, etil xanato de potasio, dietilditiocarbamato de sodio, ácido dietilditioposfórico, tiourea, sulfato de magnesio); compuestos macrocíclicos sintéticos (por ejemplo, hexametil-[14]-4,11-dienoN₄, 2.2.2-criptato); polímeros (por ejemplo, polietileniminas, polimetacrilolacetona, poli(ácido p-vinilbenciliminodiacético)), ácidos fosfónicos (por ejemplo, ácido nitrilotrimetilfosfónico, ácido etilendiaminotetra-(metilfosfónico), ácido hidroxietilidenodifosfónico).

La cantidad del agente quelante EDTA disódico de la invención presente en la forma farmacéutica oral de la presente invención dependerá de la cantidad del principio activo de bisfosfonato risedronato presente en la forma farmacéutica oral y de la porción específica del tracto GI inferior donde se administra el agente quelante y/o se desea el principio activo de bisfosfonato. Después de la ingestión de leche, se ha demostrado en la técnica que la concentración de calcio disminuye a lo largo del tracto GI inferior, comenzando con el intestino delgado y continuando hasta el final del intestino grueso. Mahe, J. *et al.*, Gastroileal nitrogen and electrolyte movements after bovine milk ingestion in humans, *Am. J. Clin. Nutr.* 56: 410-16 (1992). Por tanto, por ejemplo, puede ser necesaria una concentración más baja de un agente quelante particular para efectuar la administración del bisfosfonato al colon transversal, en comparación con la concentración de ese mismo agente quelante requerida para efectuar la administración del bisfosfonato al íleon terminal, dada la misma dosis de principio activo de bisfosfonato.

Las formas farmacéuticas orales de la presente invención contienen una cantidad segura y eficaz del agente quelante de la invención adecuada para lograr el efecto quelante deseado, es decir, quelar los iones metálicos residuales que están presentes en el tracto gastrointestinal de los alimentos en el sitio de administración sin afectar significativamente la absorción del bisfosfonato si no hubiera alimentos presentes. El agente quelante reivindicado en la presente invención es EDTA disódico utilizado en una cantidad de 25 a 500 mg, en donde la relación molar del EDTA disódico al bisfosfonato reivindicado es al menos 2:1.

La forma farmacéutica oral que es para su uso de acuerdo con la presente invención comprende el agente quelante EDTA disódico, el intervalo preferido de EDTA disódico es de aproximadamente 55 mg a aproximadamente 500 mg, preferentemente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 250 mg por dosis unitaria. Las formas farmacéuticas orales también descritas en el presente documento pero no reivindicadas pueden contener de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un agente quelante por unidad de dosis. En la alternativa, las formas farmacéuticas orales que se describen en el presente documento pueden contener de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg de un agente quelante por unidad de dosis. En los casos descritos en el presente documento pero no reivindicados cuando el agente quelante es ácido cítrico, el intervalo preferido es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg por dosis unitaria.

Liberación retardada en el tracto gastrointestinal inferior

Un ser humano u otro mamífero que padezca enfermedades o trastornos que impliquen el metabolismo del calcio y el fosfato puede tratarse con éxito mediante la administración del principio activo de bisfosfonato al tracto GI inferior de dicho ser humano u otro mamífero. Las formas farmacéuticas novedosas descritas en el presente documento efectúan la administración al tracto gastrointestinal inferior y prohíben la liberación no deseada de bisfosfonato en la boca, faringe, esófago y/o estómago, prohibiendo así la erosión, ulceración u otra irritación similar de las capas epiteliales o mucosas de estos tejidos. En algunos casos, puede ser deseable efectuar la administración del bisfosfonato y el agente quelante al intestino delgado o a un segmento particular del intestino delgado, (por ejemplo,

el íleon terminal). En otros casos, puede ser deseable efectuar la administración del bisfosfonato y el agente quelante a todo el tracto GI inferior o a un segmento del tracto GI, comenzando con la administración al intestino delgado y continuando con la administración, si es necesario, al intestino grueso. En otros casos, puede ser deseable efectuar una administración en bolo del bisfosfonato y el agente quelante al GI inferior o a segmentos específicos del tracto GI inferior. En una realización de la invención, la administración del principio activo en el intestino delgado y continuando hasta el intestino grueso puede lograrse mediante el uso de formulaciones de liberación sostenida conocidas por los expertos en la materia. Dichas formulaciones de liberación sostenida están diseñadas para retardar la liberación del bisfosfonato y el agente quelante durante un período de tiempo específico, a medida que la forma farmacéutica oral avanza a través del tracto gastrointestinal inferior. Todavía en otros casos, puede ser deseable lograr la administración del bisfosfonato y el agente quelante al intestino grueso o a un segmento particular del mismo (por ejemplo, el colon ascendente). Todavía en otros casos, puede ser deseable administrar el agente quelante y el bisfosfonato en una cantidad de bolo al intestino grueso. Todavía en otros casos, puede ser deseable administrar el agente quelante a un segmento del tracto GI inferior y administrar el bisfosfonato a un segmento diferente del tracto GI inferior. Por ejemplo, puede ser deseable administrar el agente quelante al íleon terminal y el bisfosfonato al colon ascendente.

La expresión "liberación retardada", como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de un principio activo de bisfosfonato y un agente quelante que se logra formulando la composición farmacéutica que comprende el bisfosfonato y el agente quelante de modo que su liberación se logre en alguna ubicación generalmente predecible en el tracto gastrointestinal inferior más distal a la que se habría logrado si no hubiera habido alteración en la administración del bisfosfonato y el agente quelante.

El bisfosfonato y el agente quelante descritos en el presente documento pueden administrarse a un sujeto mamífero mediante más de una forma farmacéutica oral, cada una de las cuales comprende un medio para administrar el contenido de dicha forma farmacéutica oral al tracto GI inferior. Por ejemplo, un paciente puede tomar una dosificación unitaria de un bisfosfonato, seguido de una dosis unitaria separada que contiene el agente quelante.

En otra realización más, el quelante y el bisfosfonato se liberan rápidamente y lo más simultáneamente posible. Esto hace que la concentración local del agente quelante sea mayor en relación con los iones metálicos de los alimentos. La mayor concentración local de agente quelante en el entorno donde se libera el activo puede complejar más eficazmente los metales en el alimento y facilitar la absorción del bisfosfonato. Esto se puede lograr convenientemente desde un solo comprimido.

Diversos medios para dirigir la liberación del bisfosfonato y el agente quelante en el tracto GI inferior son adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos no limitantes de medios para la administración al tracto GI inferior incluyen sistemas de administración activados por pH, formas farmacéuticas a partir de las cuales se desencadena la liberación del fármaco por la acción de enzimas bacterianas y sistemas de administración dependientes del tiempo.

En algunos casos, puede ser deseable iniciar la liberación del bisfosfonato y el agente quelante de forma primaria en el duodeno y/o el yeyuno. En otros casos, es deseable iniciar principalmente la liberación del bisfosfonato y el agente quelante en el yeyuno medio y/o el íleon terminal. En otros casos, puede ser deseable proporcionar una liberación sostenida del bisfosfonato y el agente quelante principalmente en el yeyuno a lo largo del íleon terminal. Para la administración colónica primaria, puede ser deseable iniciar la liberación del bisfosfonato y el agente quelante en el colon ascendente y/o transversal.

Sistemas de administración activados por pH

Una realización de la presente invención implica el uso de una forma farmacéutica oral en la que el bisfosfonato y el(los) agente(s) quelante(s) están recubiertos con una sustancia que no se descompone, por los fluidos gastrointestinales para liberar el bisfosfonato y el agente quelante hasta alcanzar un punto específico deseado en el tracto intestinal. En una realización, la liberación retardada de la composición farmacéutica se logra recubriendo el comprimido, cápsula, o partículas, gránulos o perlas del bisfosfonato y el agente quelante con una sustancia que depende del pH, es decir, se descompone o se disuelve a un pH que generalmente está presente en el tracto gastrointestinal inferior, pero no está presente en el tracto GI superior (es decir, la boca, cavidad bucal, faringe, esófago o estómago).

En algunos casos, puede ser deseable que el bisfosfonato y el agente quelante se liberen en un lugar particular del intestino delgado o grueso. En otros casos, puede ser deseable liberar el bisfosfonato y el agente quelante de forma independiente en diferentes lugares dentro del tracto GI inferior. Por ejemplo, puede ser deseable liberar el agente quelante en el colon ascendente y el bisfosfonato en el colon transversal. Cuando se desea la liberación dirigida del bisfosfonato y el agente quelante juntos o por separado en lugares particulares dentro del tracto GI inferior, la selección del material de recubrimiento y/o el método de recubrimiento o combinación de otro modo del bisfosfonato y el agente quelante con el material de recubrimiento seleccionado u otros excipientes farmacéuticamente aceptables puede variarse o alterarse como se describe en el presente documento, o mediante cualquier método conocido por un experto en la materia.

El sitio final de y/o la tasa de administración en el tracto GI inferior pueden ser controlados satisfactoriamente por un experto en la materia, mediante la manipulación de uno o más de los siguientes:

- 5 (a) el principio activo propiamente dicho;
- (b) el tipo y nivel de desintegrante;
- (c) el tipo de recubrimiento, el tipo y nivel de excipientes añadidos al recubrimiento y el espesor y la permeabilidad (propiedades de hinchamiento) concomitantes deseables del recubrimiento;
- 10 (d) las condiciones dependientes del tiempo del propio recubrimiento y/o dentro del comprimido recubierto, partícula, perla o gránulo;
- (e) el tamaño de partícula del principio activo granulado; y
- (f) las condiciones dependientes del pH del propio recubrimiento y/o dentro del comprimido recubierto, partícula, perla o gránulo.
- 15 En particular, solubilidad, acidez y susceptibilidad a la hidrólisis de los diferentes principios activos de los bisfosfonatos, como sales de adición de ácido, sales formadas con el grupo fosfónico (por ejemplo, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, etc.), y ésteres (por ejemplo, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo) pueden usarse como pautas para la elección adecuada. De manera adicional, se pueden establecer condiciones de pH adecuadas dentro de los comprimidos recubiertos, partículas, gránulos o perlas añadiendo un tampón adecuado al principio activo de acuerdo con el patrón de liberación deseado.
- 20

Además de las variaciones antes mencionadas para obtener el patrón de liberación deseado, los excipientes también pueden variar, siempre que no afecten a la actividad del bisfosfonato particular seleccionado.

- 25 En una realización, la forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con la invención se administra al tracto GI inferior utilizando un material de recubrimiento entérico dependiente del pH hecho de un polímero de ácido metacrílico parcialmente esterificado con metilo. La forma farmacéutica oral puede estar en forma de un comprimido con recubrimiento entérico hecho de gránulos o partículas de principio activo o una cápsula de gelatina que contiene perlas o pequeñas partículas de principio activo que han sido recubiertas entéricamente.
- 30

- Cualquier recubrimiento entérico que sea insoluble a un pH inferior a 5,5 (es decir, el que generalmente se encuentra en la boca, faringe, esófago y estómago), pero soluble a pH 5,5 o mayor (es decir, el presente en el intestino delgado y el intestino grueso) se puede usar en una forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con la presente invención. Por consiguiente, cuando se desea efectuar la administración del bisfosfonato y el agente quelante al intestino delgado, es adecuado cualquier recubrimiento entérico que sea total o parcialmente insoluble a un pH inferior a 5,5 y soluble a un pH de 5,5 o superior.
- 35

- El recubrimiento entérico debe aplicarse al comprimido, la cápsula (por ejemplo, gelatina, almidón o hidroxipropilmetilcelulosa) y/o las perlas, partículas o gránulos de principio activo en un espesor suficiente para que no se disuelva todo el recubrimiento en los fluidos gastrointestinales a un pH inferior a 5,5, pero se disuelva a un pH de 5,5 o superior. La disolución o desintegración del recubrimiento del excipiente generalmente no ocurre hasta que la forma farmacéutica recubierta entra en el intestino delgado.
- 40

- Se espera que cualquier polímero aniónico que muestre el perfil de solubilidad dependiente del pH requerido se pueda usar como un recubrimiento entérico en una forma farmacéutica oral que se use de acuerdo con la presente invención para lograr la administración del bisfosfonato y el agente quelante al tracto GI inferior. El recubrimiento elegido debe ser compatible con el principio activo de bisfosfonato particular seleccionado. Los polímeros preferidos para su uso en la presente invención son polímeros carboxílicos aniónicos. Se prefiere particularmente que los polímeros sean polímeros acrílicos, más preferentemente polímeros de ácido metacrílico parcialmente esterificados con metilo, en los que la relación de grupos carboxilo aniónicos libres a grupos éster es de aproximadamente 1:1.
- 45
- 50

- Un copolímero de ácido metacrílico particularmente adecuado es Eudragit L[®], particularmente Eudragit L 30 D-55[®] y Eudragit L 100-55[®], fabricados por Rohm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania. En Eudragit L 30 D-55[®], la relación de grupos carboxilo libres a grupos éster es de aproximadamente 1:1. Además, se sabe que dicho copolímero es insoluble en fluidos GI que tienen un pH inferior a 5,5, generalmente 1,5-5,5, es decir, el que generalmente está presente en el líquido del tracto GI superior, pero fácilmente soluble a pH por encima de 5,5, es decir, el que generalmente está presente en el líquido del tracto gastrointestinal inferior.
- 55

- Otros copolímeros de ácido metacrílico que son adecuados para su uso en el recubrimiento de las formas farmacéuticas orales y/o los gránulos, partículas o perlas de principio activo que se pueden emplear en el método de tratamiento descrito en el presente documento, en solitario o en combinación con otros recubrimientos, es Eudragit S[®] y Eudragit FS30D[®], fabricados por Rohm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania. Eudragit S[®] difiere de Eudragit L 30 D-55[®] sólo en la medida en que la relación de grupos carboxilo libres a grupos éster sea de aproximadamente 1:2. Eudragit S[®] es también, como Eudragit L 30 D-55[®], sustancialmente insoluble a pH por debajo de 5,5, pero a diferencia de Eudragit L 30 D-55[®], es poco soluble en fluidos gastrointestinales que tienen un pH de 5,5-7,0, como el que está presente en los fluidos del intestino delgado. Eudragit S[®] es soluble a pH 7,0 y
- 60
- 65

superior, es decir, el que generalmente está presente en el íleon terminal y el colon.

Eudragit S[®] también se puede usar solo como un recubrimiento que proporcionaría la liberación del principio activo de bisfosfonato comenzando principalmente en el intestino grueso (más distal que el íleon terminal) a través de un mecanismo de liberación retardada. De manera adicional, Eudragit S[®], siendo poco soluble en fluidos intestinales por debajo de pH 7,0, podría usarse en combinación con Eudragit L 30 D-55[®], soluble en fluidos intestinales por encima de pH 5,5, con el fin de efectuar una composición de liberación retardada que podría formularse para administrar el principio activo en varios segmentos del tracto intestinal; cuanto más Eudragit L 30 D-55[®] se utiliza, más liberación y administración proximal comienza y cuanto más Eudragit S[®] se utiliza, más liberación y administración distal comienza.

El recubrimiento puede, y generalmente lo hará, contener un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento, como agentes colorantes, tensioactivo, talco y/o estearato de magnesio, muchos de los cuales son bien conocidos en la técnica del recubrimiento. En particular, los polímeros acrílicos carboxílicos aniónicos generalmente contendrán 10-25 % en peso de un plastificante, especialmente citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetyltriethyl, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, propilenglicol y triacetina. Para aplicar el recubrimiento se emplean técnicas de recubrimiento convencionales tales como lecho fluidizado o recubrimiento en bandeja. El espesor del recubrimiento debe ser suficiente para asegurar que la forma farmacéutica oral permanezca esencialmente intacta hasta que se alcance el sitio de administración deseado en el tracto GI inferior.

La forma farmacéutica oral sólida puede estar en forma de comprimido recubierto que contiene partículas o gránulos del principio activo de bisfosfonato y el agente quelante, o de una cápsula blanda o dura (por ejemplo, gelatina, almidón o hidroxipropilmetilcelulosa), recubierta o sin recubrir, que contiene gránulos o partículas del principio activo de bisfosfonato y el agente quelante, que a su vez están recubiertos entéricamente.

Para la liberación sostenida del bisfosfonato y el agente quelante se requiere un polímero de liberación sostenida para controlar la velocidad de disolución del bisfosfonato y el agente quelante de la forma farmacéutica. Si el bisfosfonato y el agente quelante son ambos solubles (definidos como 33 mg/ml o más en agua), entonces se requieren altos niveles de polímeros de liberación sostenida. Los polímeros de liberación sostenida incluyen, entre otros, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carbómero.

A. Comprimidos con recubrimiento entérico

En una realización de la invención, la forma farmacéutica oral incluye un comprimido con recubrimiento entérico. Los comprimidos se fabrican combinando, mezclando o añadiendo de otro modo el principio activo de bisfosfonato y el agente quelante a excipientes farmacéuticos adecuados que incluyen, pero sin limitación, sacarosa, maltodextrina, lactosa, celulosa, celulosa microcristalina, talco, estearato de magnesio, crospovidona, almidón y almidón glicolato sódico. Esa mezcla luego se comprime en un comprimido utilizando varios métodos conocidos por los expertos en la materia. A continuación, el comprimido se recubre con un material de recubrimiento entérico que se fabrica con excipientes farmacéuticos adecuados que incluyen, pero sin limitación, poli(ácido metacrílico), metacrilato de metilo 1:1 (Eudragit L[®] 100), poli(ácido metacrílico), acrilato de etilo 1:1 (Eudragit L 30 D-55[®], Eudragit L 100-55[®]), poli(ácido metacrílico), metacrilato de metilo 1:2 (Eudragit S[®], Eudragit FS30D[®]), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, goma laca, acetato succinato de celulosa, acetato trimelato de celulosa, polietilenglicol 400-8000, triacetina, ftalato de dibutilo, monoglicéridos acetilados, citrato de trietilo, talco y óxido de hierro. El material de recubrimiento entérico se aplica después al comprimido utilizando numerosas técnicas de pulverización disponibles para los expertos en la materia.

El recubrimiento entérico de los comprimidos no es soluble en los fluidos de la boca, faringe, esófago o estómago, y por lo tanto impide la liberación del bisfosfonato y el EDTA hasta que la forma farmacéutica oral alcance el tracto GI inferior. Para el método de recubrimiento descrito en el presente documento usando copolímeros de metacrilato, cuando el sitio de administración deseado es el tracto gastrointestinal inferior, se ha encontrado que normalmente se requiere un espesor de recubrimiento de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 micrómetros. En una realización de la invención, el espesor está entre aproximadamente 10-30 y aproximadamente 50 micrómetros. En otra realización, el espesor está entre aproximadamente 200 y aproximadamente 350 micrómetros. Otra forma de caracterizar el recubrimiento es expresar la cantidad de recubrimiento como aumento de peso o sólidos del recubrimiento en relación con el peso original del comprimido. En una realización de la invención, el aumento de peso de los sólidos de recubrimiento es del 5 al 50 % del peso original del comprimido, en otra realización, el aumento de peso de los sólidos del recubrimiento es del 5 al 15 %, en otra realización más es del 15 al 30 % y en otra es del 30 al 50 %.

B. Perlas o gránulos con recubrimiento entérico

Otra forma farmacéutica oral adecuada para su uso de acuerdo con la presente invención consiste en cápsulas de gelatina o almidón que contienen perlas o gránulos con recubrimiento entérico del principio activo. Las cápsulas de gelatina o almidón pueden tener un recubrimiento entérico, si se desea. El uso de cápsulas que contienen perlas

recubiertas entéricas generalmente no se prefiere desde el punto de vista del coste y la dificultad de fabricación. Sin embargo, algunos principios activos que deben administrarse en dosis relativamente más altas a veces son difíciles de comprimir en comprimidos. De manera adicional, cuando se ingiere con alimentos, los comprimidos a menudo se sientan en el estómago hasta que la digestión de los alimentos provoca la apertura del esfínter pilórico y empuja el comprimido hacia el duodeno. Cuando se utilizan cápsulas de gelatina o almidón sin recubrir, la gelatina o el almidón se descomponen en el estómago, liberando las perlas recubiertas entéricas. Las perlas pueden viajar a través del píloro independientemente de la presencia de alimentos, y existe un menor riesgo de que grandes cantidades del principio activo permanezcan durante cualquier período de tiempo en contacto directo con los tejidos epiteliales y mucosos. Como se usa en el presente documento, "perlas" se refiere a partículas que contienen el principio activo que se preparan aplicando el principio activo de bisfosfonato y el agente quelante a esferas de sustrato inerte, o perlas, preferentemente usando una película de polímero.

La perla de sustrato, por consiguiente, se utiliza como sustrato inerte al que se le aplica el bisfosfonato y el agente quelante. Las perlas pueden estar fabricadas a partir de uno o una mezcla de, un grupo seleccionado de, pero sin limitación, sacarosa, manitol, lactosa, dextrosa, sorbitol, celulosa y almidón, preferentemente sacarosa y almidón. En una realización de la invención, el tamaño de las perlas de sustrato inerte está en el intervalo de 0,25 mm a 7,00 mm, preferentemente de 1,00 mm a 4,00 mm. Además, se pueden comprar perlas de sustrato inerte adecuadas, como perlas de PG sin par pre-preparadas, por ejemplo, fabricadas por Penwest, Patterson, NY.

El principio activo de bisfosfonato y el agente quelante deben fijarse a las perlas de sustrato inerte. En una realización, el principio activo y el agente quelante se fijan mediante una película de polímero. De manera adicional, si se elige un principio activo que sea delicuescente, la película de polímero servirá para evitar que el activo absorba humedad. Si el principio activo elegido es inestable de alguna manera, la película de polímero puede proporcionar cierta estabilidad. La película de polímero comprende preferentemente una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona y/o hidroxipropilcelulosa; y un plastificante adecuado. Los plastificantes adecuados para su uso en la película incluyen, pero sin limitación, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, secabato de dibutilo, citrato de trietilo y mezclas seleccionadas de los mismos. En una realización, el plastificante comprende del 5 % al 40 % de la película de polímero, preferentemente del 10 % al 25 % de la película de polímero.

La película de polímero puede comprender además cargas opcionales, pigmentos y tintes como se describe en el presente documento anteriormente.

El polímero o la mezcla de polímeros puede incluir cualquier combinación que ofrezca protección contra la absorción de humedad y/o la transferencia de oxígeno, y que esté diseñado para la liberación inmediata del principio activo por el fluido intestinal. La cantidad de bisfosfonato que se va a aplicar a las perlas de sustrato inerte puede variar dependiendo de la concentración deseada en el producto terminado. Sin embargo, el peso de la película aplicada sobre la perla del sustrato está entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 50 % de aumento de peso, preferentemente entre 5-25 % de aumento de peso. La expresión "aumento de peso", como se usa en el presente documento, significa el aumento de peso como porcentaje de la cantidad de sólidos aplicados al sustrato.

Después de que las perlas de sustrato inerte se recubran con el principio activo y el agente quelante, deben estar recubiertas entéricamente. El recubrimiento entérico se aplica usando diversas técnicas de pulverización conocidas por los expertos en la materia. El recubrimiento se aplica a las perlas de principio activo con un espesor de aproximadamente 20-350 micrómetros, en otra realización aproximadamente 30-100 micrómetros. La cantidad de recubrimiento se puede caracterizar como un aumento de peso de aproximadamente el 10-75 %, en otros casos aproximadamente el 20-50 % con respecto al peso original de las perlas.

Puede desearse recubrir los gránulos del principio activo de bisfosfonato y el agente quelante en lugar de pulverizar perlas de sustrato inerte con el bisfosfonato y el agente quelante. "Gránulos", como se usa en el presente documento, significa partículas de principio activo y agente quelante en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente en el presente documento. Aunque es preferible encapsular los gránulos con recubrimiento entérico usando cápsulas de almidón o gelatina, para la administración como una forma farmacéutica oral, los gránulos también se pueden comprimir en comprimidos.

Los gránulos se pueden obtener por extrusión de una masa amasada húmeda seguida de esferonización y secado. Se prefieren los gránulos con un moldeado regular, por ejemplo, en forma de varilla, cilíndricos o esféricos. En una realización, los gránulos son gránulos esféricos tipo gránulos, con un diámetro entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 1,5 mm, preferentemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,25 mm.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para preparar los gránulos que se utilizarán en las formas farmacéuticas novedosas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, lactosa, manitol, celulosa, sacarosa y almidón.

Los gránulos preparados de principio activo y agente quelante se recubren a continuación con un material de recubrimiento entérico preparado a partir de excipientes farmacéuticamente aceptables, usando diversas técnicas de

recubrimiento conocidas por los expertos en la materia. El recubrimiento se aplica a los gránulos con un espesor de aproximadamente 20-350 micrómetros, preferentemente aproximadamente 30-100 micrómetros. La cantidad de recubrimiento se puede caracterizar como un aumento de peso de aproximadamente el 10-75 %, preferentemente aproximadamente el 20-50 % con respecto al peso original de las perlas.

5

Sistemas activados por enzimas bacterianas

En una realización de la invención, la administración del bisfosfonato y el agente quelante al tracto GI inferior se logra mediante el uso de un sistema activado por enzimas bacterianas. Se conocen en la técnica formas farmacéuticas orales a partir de las cuales se desencadena la liberación del fármaco por la acción de enzimas bacterianas en el colon. Varios enfoques para los sistemas de administración activados por bacterias que son adecuados para las formas farmacéuticas orales para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen polímeros de disulfuro, profármacos glucosídicos y polisacáridos como matrices/agentes de recubrimiento. Watts, Peter J. & Illum, Lisbeth, Drug Dev. and Indus. Pharm., 23(9): 893-917 (1997).

15

Enfoques adicionales para sistemas de administración activados por bacterias adecuados para su uso se divulgan en Katsuma *et al.*, J. of Pharm. Sci. 93(5): 1287-99 (2004). En una realización de la invención, el sistema de administración dirigido al colon CODES™ (Yamanouchi Pharma Technologies, Norman, OK) se usa para administrar el bisfosfonato y el agente quelante al colon. Este sistema comprende un núcleo de comprimido que contiene un bisfosfonato, un agente quelante y un sacárido, cuyo núcleo de comprimido está recubierto con un material soluble en ácido, como Eudragit E®, y a continuación se recubre con una capa entérica, como Eudragit L®. El recubrimiento entérico protege la forma farmacéutica de la degradación en el estómago y posteriormente se disuelve en el intestino delgado después del vaciamiento gástrico. El recubrimiento soluble en ácido protege contra la degradación a medida que la forma farmacéutica viaja a través del intestino delgado. Cuando la forma farmacéutica alcanza el intestino grueso, la microflora local fermenta el sacárido del núcleo del comprimido en ácidos grasos de cadena corta, que a continuación disuelven el recubrimiento soluble en ácido para liberar el contenido del núcleo del comprimido en el colon.

20

25

Los materiales de recubrimiento entérico adecuados incluyen Eudragit L-100®, Eudragit S®, Eudragit L 30 D-55®, Eudragit F530D® acetato ftalato de celulosa, goma laca o cualquier material de recubrimiento entérico que se disuelva por encima de pH 5,5. El recubrimiento entérico se aplica usando diversas técnicas de pulverización conocidas por los expertos en la materia. El recubrimiento entérico puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero sin limitación, talco, citrato de trietilo, polietilenglicol, Tween 80® (monooleato de sorbitán polioxietilenado, disponible de Sigma Chemical CO., St. Louis, MO), aceite de ricino. El recubrimiento entérico se aplica al núcleo del comprimido recubierto con material soluble en ácido para proporcionar un aumento de peso del 2,5 % al 40 %.

30

35

Los materiales de recubrimiento solubles en ácido adecuados incluyen aquellos materiales que se disuelven a un pH inferior a 6,0, incluyendo pero sin limitación, Eudragit E-100®, dietilaminoacetato de polivinilacetilo y quitosano. El recubrimiento soluble en ácido puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos excipientes incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa, Eudragit RS®, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, triacetina, polietilenglicol 400, citrato de trietilo, Tween 80® y aceite de ricino. El recubrimiento soluble en ácido se aplica usando diversas técnicas de pulverización conocidas por los expertos en la materia. El recubrimiento se aplica al núcleo del comprimido con un aumento de peso del 2,5 % al 40 %.

40

45

El núcleo del comprimido comprende uno o más sacáridos en una cantidad del 10 % al 99,9 % en peso del comprimido. La acción de las enterobacterias en el tracto gastrointestinal inferior hace que los sacáridos se degraden en ácidos grasos de cadena más corta, que luego disuelven el recubrimiento soluble en ácido. Los sacáridos adecuados incluyen, pero sin limitación, lactulosa, rafinosa, celobiosa, estaquiosa, fructoligosacárido, sacarosa, glucosa, xilosa, fructosa, maltosa, galactosa celulósica, y combinaciones de los mismos.

50

El núcleo del comprimido comprende el principio activo de bisfosfonato como se reivindica, el agente quelante como se reivindica, y puede contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes adecuados incluyen, pero sin limitación, celulosa cristalina, hidrogenofosfato cálcico, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, sacarosa, almidón, óxido de magnesio y laurilsulfato de sodio.

55

Sistemas de administración dependientes del tiempo

En otra realización de la invención, la administración del bisfosfonato y el agente quelante al tracto GI inferior se consigue mediante el uso de un sistema de suministro dependiente del tiempo. Dados los tiempos de tránsito establecidos después del vaciamiento gástrico, la liberación de fármacos y/o agentes quelantes puede dirigirse a los diversos segmentos del tracto GI inferior. Por ejemplo, con el fin de dirigir la liberación del principio activo de bisfosfonato y el agente quelante al colon, la liberación debe retrasarse hasta 3-4 horas después de salir del estómago. Watts, Peter J. & Illum, Lisbeth, Drug Dev. and Indus. Pharm., 23(9): 893-917 (1997). Los enfoques de los sistemas de administración dependientes del tiempo adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero

60

65

sin limitación, dispositivos como el Pulsincap™ (Scherer DDS, Strathclyde, Reino Unido), Time Clock™ (Grupo Zambon, Milán, Italia) y SyncroDose™ (Penwest, Patterson, Nueva York), así como varios recubrimientos que se degradan con el tiempo para liberar el contenido de los comprimidos, como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, o cualquier hidrogel adecuado.

En una realización de la invención, el dispositivo dependiente del tiempo Pulsincap™ se usa para dirigir la administración del principio activo y el agente quelante al tracto gastrointestinal inferior. El principio activo y otros excipientes, incluyendo el agente quelante, están contenidos dentro de la cápsula insoluble en agua Pulsincap™ por medio de un tapón de hidrogel que está cubierto por una tapa soluble en agua. La forma farmacéutica completa se recubre opcionalmente con un material de recubrimiento entérico para proteger la forma farmacéutica de la degradación durante el tránsito a través del tracto GI superior. Cuando el paciente ingiere la forma farmacéutica de Pulsincap™, la tapa soluble en agua se disuelve y expone el tapón de hidrogel a los fluidos gástricos y/o intestinales. A continuación, la tapa de hidrogel se hincha y finalmente sale del cuerpo de la cápsula, liberando así el contenido de la cápsula. La liberación del contenido de la cápsula se puede dirigir a regiones específicas del tracto gastrointestinal inferior modificando las propiedades del tapón de hidrogel. Watts, Peter J. & Ilium, Lisbeth, Drug Dev. and Indus. Pharm., 23(9): 893-917 (1997).

En una realización de la invención, se aplica un recubrimiento dependiente del tiempo sobre un comprimido y luego se aplica un recubrimiento entérico sobre el recubrimiento dependiente del tiempo. Esto se usa para dirigir la administración del principio activo y el agente quelante al tracto gastrointestinal inferior. El principio activo y otros excipientes, incluyendo el agente quelante, están contenidos dentro del núcleo del comprimido. La forma farmacéutica completa se recubre con un recubrimiento dependiente del tiempo y luego con un recubrimiento entérico. El material de recubrimiento entérico es para proteger la forma farmacéutica de la degradación durante el tránsito a través del tracto GI superior. Cuando el paciente ingiere la forma farmacéutica, el recubrimiento entérico se disuelve después de que la forma farmacéutica sale del estómago y, a continuación, el núcleo del comprimido comienza a hincharse. En última instancia, en un momento predeterminado en los fluidos del tracto gastrointestinal inferior, el recubrimiento dependiente del tiempo se romperá y liberará el contenido del núcleo del comprimido en el tracto gastrointestinal inferior. La liberación del contenido del núcleo del comprimido se puede dirigir a regiones específicas del tracto gastrointestinal inferior modificando el núcleo del comprimido, el recubrimiento dependiente del tiempo y/o el recubrimiento entérico.

Excipientes farmacéuticamente aceptables

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, polímeros, resinas, plastificantes, cargas, lubricantes, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, disolventes, co-disolventes, tensioactivos, sistemas tampón, conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes o pigmentos de calidad farmacéutica, agentes quelantes, agentes de viscosidad y combinaciones de los mismos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden usar en cualquier componente para elaborar la forma farmacéutica oral, es decir, núcleo del comprimido o recubrimiento.

Los agentes aromatizantes y colorantes y pigmentos entre los útiles en el presente documento incluyen pero sin limitación los descritos en Handbook of Pharmaceutical Excipients (4ª ed., Pharmaceutical Press 2003).

Los disolventes apropiados incluyen, pero sin limitación, etanol, isopropanol y acetona.

Los tensioactivos adecuados incluyen, pero sin limitación, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán, éteres monoalquílicos de polioxietileno, monoésteres de sacarosa, emulsión de simeticona, laurilsulfato de sodio, Tween 80® y ésteres de éteres de lanolina.

Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, fenol, ésteres alquílicos del ácido parahidroxibenzoico, ácido benzoico y sales del mismo, ácido bórico y sales del mismo, ácido sórbico y sales del mismo, clorobutanol, alcohol bencílico, timerosal, acetato y nitrato de fenilmercurio, nitromersol, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, metilparabeno y propilparabeno.

Las cargas adecuadas incluyen, pero sin limitación, almidón, lactosa, sacarosa, maltodextrina y celulosa microcristalina.

Los plastificantes adecuados incluyen, pero sin limitación, citrato de trietilo, polietilenglicol, propilenglicol, ftalato de dibutilo, aceite de ricino, monoglicéridos acetilados y triacetina.

Los polímeros adecuados incluyen, pero sin limitación, etilcelulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo y Eudragit® L 30-D, Eudragit® L 100-55, Eudragit® F530D y Eudragit® S 100 (Rohm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania) y Acryl-EZE® y Sureteric® (Colorcon, Inc., West Point, Pa.).

Los lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.

Métodos de uso

5 La presente divulgación se refiere además a un método para tratar o prevenir enfermedades caracterizadas por un metabolismo anormal del calcio y el fosfato que comprende administrar a un ser humano u otro mamífero que lo necesite una cantidad segura y eficaz de una composición farmacéutica administrada a dicho ser humano u otro mamífero a través de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento.

10 Las enfermedades caracterizadas por un metabolismo anormal del calcio y el fosfato incluyen, pero sin limitación, osteoporosis, enfermedad de Paget (osteítis deformante), hiperparatiroidismo, hipercalcemia maligna, metástasis ósea osteolítica, miositis osificante progresiva, calcinosis universalis, y aflicciones tales como artritis, neuritis, bursitis, tendinitis y otras afecciones inflamatorias que predisponen al tejido afectado al depósito de fosfatos de calcio.

15 Las formas farmacéuticas orales de la presente divulgación son adecuadas para la administración a un paciente de acuerdo con un intervalo de dosificación continuo de una dosis diaria, semanalmente, tres veces al mes, dos veces al mes, y mensualmente.

20 Kits

Además, en el presente documento se describen kits que son particularmente útiles para administrar las formas farmacéuticas orales descritas en el presente documento de acuerdo con un programa de dosificación continuo semanal. Dichos kits comprenden una o más formas farmacéuticas orales que comprenden un bisfosfonato y un agente quelante según se reivindica, y un medio para facilitar el cumplimiento de los métodos descritos en el presente documento. Dichos kits proporcionan un medio conveniente y eficaz para asegurar que el sujeto que se va a tratar toma la forma farmacéutica oral apropiada en la dosificación correcta y de la manera correcta. Los medios de cumplimiento de dichos kits incluyen cualquier medio que facilite la administración del activo de acuerdo con un método como se describe en el presente documento. Dichos medios de cumplimiento incluyen instrucciones, envases y medios dispensadores, y combinaciones de los mismos. Los kits también pueden comprender un medio para ayudar a la memoria, incluyendo pero sin limitación una lista de los días de la semana, numeración, ilustraciones, flechas, Braille, pegatinas de calendario, tarjetas de recordatorio u otros medios seleccionados específicamente por el paciente. Los ejemplos de medios de envasado y dispensación son bien conocidos en la materia, incluyendo los descritos en la patente de los Estados Unidos n.º 4.761.406, Flora *et al.*, publicada el 2 de agosto de 1988; y la patente de EE. UU. 4.812.311, Uchtman, publicada el 14 de marzo de 1989.

Opcionalmente, los kits pueden comprender al menos una forma farmacéutica oral que comprende un bisfosfonato y un agente quelante según se reivindica, y al menos una forma farmacéutica oral de un nutriente acompañante. Los nutrientes preferidos son calcio y/o vitamina D. Las formas orales de calcio adecuadas para su uso en la presente divulgación incluyen cápsulas, comprimidos, comprimidos masticables y similares. Las formas típicas de sal de calcio adecuadas para su uso en la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, carbonato de calcio, citrato de calcio, malato de calcio, citrato malato de calcio, gluconato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio dibásico y fosfato de calcio tribásico. Los kits de la presente divulgación pueden incluir comprimidos que comprenden de 400 mg a 1500 mg de calcio.

La expresión "vitamina D", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier forma de vitamina D que pueda administrarse a un mamífero como nutriente. La vitamina D se metaboliza en el cuerpo para proporcionar lo que a menudo se denomina formas "activadas" de vitamina D. La expresión "vitamina D" puede incluir formas activadas y no activadas de vitamina D, así como precursores y metabolitos de dichas formas. Los precursores de estas formas activadas incluyen vitamina D₂ (ergocalciferol, producido en plantas) y vitamina D₃ (colecalciferol, producido en la piel y encontrado en fuentes animales y utilizado para enriquecer los alimentos). Las vitaminas D₂ y D₃ tienen una eficacia biológica similar en los seres humanos. Los metabolitos no activados de las vitaminas D₂ y D₃ incluyen formas hidroxiladas de las vitaminas D₂ y D₃. Los análogos de vitamina D activados no pueden administrarse en grandes dosis en un horario intermitente, debido a su toxicidad en mamíferos. Sin embargo, la vitamina D₂ no activada, la vitamina D₃, y sus metabolitos pueden administrarse en dosis mayores que las formas "activas" de vitamina D en una base intermitente, sin toxicidad. Los kits que se describen en el presente documento pueden incluir comprimidos que comprenden de 100 UI a 10.000 UI de vitamina D.

En otra alternativa, los kits como se describen en el presente documento pueden incluir uno o más comprimidos de nutrientes que comprenden tanto calcio como vitamina D. La dosis unitaria de nutriente puede comprender en una alternativa adicional aproximadamente 600 mg de calcio y aproximadamente 400 UI de vitamina D.

Ejemplos

65 Ejemplo I

Comprimidos con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA

Los comprimidos con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA se fabrican preparando una composición de recubrimiento y comprimidos que contienen risedronato y EDTA, y a continuación aplicando dicha composición de recubrimiento a dichos comprimidos.

Se prepara una composición de recubrimiento entérico en forma de laca que contiene los siguientes excipientes, por comprimido:

10 A. Suspensión de recubrimiento entérico

Ingredientes:

Eudragit L 30 D-55 [®] (base húmeda) (fabricado por Rohm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania)	143,3 mg
citratato de trietilo	6,45 mg
Talco	21,5 mg
óxido de hierro rojo	0,22 mg
Emulsión de simeticona (30 %)	0,43 mg
Polisorbato 80	0,43 mg
Agua purificada	307,7 mg

El recubrimiento entérico se prepara usando el siguiente método:

- 15 Se prepara una suspensión de pigmentos añadiendo polisorbato 80, óxido férrico molido y talco hasta aproximadamente dos tercios del agua purificada mientras se mezcla. La suspensión se mezcla durante al menos dos horas. La emulsión de simeticona al 30 % y el agua restante se añaden a la suspensión de pigmento y se mezclan durante al menos 45 minutos. La solución de Eudragit L 30 D-55 y el citrato de trietilo se combinan y mezclan durante al menos 45 minutos. A continuación, la suspensión de pigmento se añade a la solución de Eudragit y se mezcla durante 30 a 60 minutos. La suspensión de recubrimiento resultante se tamiza y se mezcla durante todo el proceso de recubrimiento. Los núcleos de comprimidos se transfieren a la bandeja de recubrimiento y se precalientan con movimientos ocasionales. Los comprimidos se recubren, usando un proceso típico de recubrimiento en bandeja hasta que se haya aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento. A continuación, los comprimidos se enfrían y se recogen en recipientes adecuados.

25 Se aplica un aumento de peso del recubrimiento del 30 % (sólidos totales) pulverizando la composición anterior sobre comprimidos que contienen risedronato y EDTA, preparados en la Parte B a continuación.

30 B. Comprimidos que contienen risedronato y EDTA

La suspensión de recubrimiento entérico preparada en la Parte A anterior se pulveriza sobre comprimidos de risedronato de 35 mg, cada comprimido pesa 240 mg y cada uno contiene:

Principios activos:

Risedronato de sodio 35 mg*

Quelante:

EDTA disódico 100 mg

Excipientes

Celulosa microcristalina	85,8 mg
Almidón glicolato sódico	6 mg
Ácido esteárico	12 mg
Estearato de magnesio	1,2 mg

* Esta cantidad se calcula en una base de sal monosódica anhidra de risedronato.

- 40 Los comprimidos que tienen la composición expuesta anteriormente se preparan como sigue:
El risedronato de sodio, edetato disódico, almidón glicolato sódico y celulosa microcristalina se pasan por un molino y se añaden a una mezcladora equipada con una barra intensificadora. La mezcla se mezcla durante aproximadamente diez minutos con la barra intensificadora encendida. El ácido esteárico y el estearato de magnesio se tamizan y se añaden a la mezcladora. La mezcla se mezcla durante aproximadamente 3 minutos con la barra intensificadora apagada. La mezcla se comprime en comprimidos usando una prensa de comprimidos adecuada.

Ejemplo II (ejemplo comparativo)

Comprimidos con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA

- 5 Los comprimidos con recubrimiento entérico que contienen risedronato de sodio se preparan como se describe a continuación, usando un método similar establecido en el Ejemplo I.

Se prepara una composición de recubrimiento a partir de una laca que contiene los siguientes excipientes, por comprimido:

10

Ingredientes:		
Acryl-EZE (fabricado por Colorcon, Inc., West Point, Pa.) sólidos secos		200 mg
Agua purificada		950 mg

Se aplica un peso de recubrimiento del 40 % de aumento de peso mediante recubrimiento en bandeja convencional a comprimidos que contienen 150 mg de risedronato y 75 mg de EDTA, de modo que se obtienen comprimidos ovalados, cada uno con un peso de 500 mg. La composición de cada comprimido es la siguiente:

15

Principios activos:
Risedronato de sodio 150 mg*

Quelante:
EDTA disódico 75 mg

20

Excipientes		
Manitol		100 mg
Almidón 1500		159 mg
Dióxido de silicio		1 mg
Ácido esteárico		15 mg
* Esta cantidad se calcula en una base de sal monosódica anhidra de risedronato.		

Ejemplo III

- 25 Comprimidos con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA

Los comprimidos con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA se fabrican preparando una composición de recubrimiento y comprimidos que contienen risedronato y EDTA, y a continuación aplicando dicha composición de recubrimiento a dichos comprimidos.

30

Se prepara una composición de recubrimiento entérico en forma de laca que contiene los siguientes excipientes, por comprimido:

A. Suspensión de recubrimiento entérico

35

Ingredientes:		
Eudragit L 30 D-55® (base húmeda) (fabricado por Rohm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania)		47,8 mg
citrato de trietilo		2,15 mg
Talco		7,17 mg
óxido de hierro rojo		0,07 mg
Emulsión de simeticona (30 %)		0,14 mg
Polisorbato 80		0,14 mg
Agua purificada		102,6 mg

El recubrimiento entérico se prepara usando el siguiente método:

Se prepara una suspensión de pigmentos añadiendo polisorbato 80, óxido férrico molido y talco hasta aproximadamente dos tercios del agua purificada mientras se mezcla. La suspensión se mezcla durante al menos dos horas. La emulsión de simeticona al 30 % y el agua restante se añaden a la suspensión de pigmento y se mezclan durante al menos 45 minutos. La solución de Eudragit L 30 D-55 y el citrato de trietilo se combinan y mezclan durante al menos 45 minutos. A continuación, la suspensión de pigmento se añade a la solución de Eudragit y se mezcla durante 30 a 60 minutos. La suspensión de recubrimiento resultante se tamiza y se mezcla

40

durante todo el proceso de recubrimiento. Los núcleos de comprimidos se transfieren a la bandeja de recubrimiento y se precalientan con movimientos ocasionales. Los comprimidos se recubren, usando un proceso típico de recubrimiento en bandeja hasta que se haya aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento. A continuación, los comprimidos se enfrían y se recogen en recipientes adecuados.

- 5 Se aplica un aumento de peso del recubrimiento del 10 % (sólidos totales) pulverizando la composición anterior sobre comprimidos que contienen risedronato y EDTA, preparados en la Parte B a continuación.

B. Comprimidos que contienen risedronato y EDTA

- 10 La suspensión de recubrimiento entérico preparada en la Parte A anterior se pulveriza sobre comprimidos de risedronato de 35 mg, cada comprimido pesa 230 mg y cada uno contiene:

Principios activos:
Risedronato de sodio 35 mg*

- 15 Quelante:
EDTA disódico 100 mg

Excipientes

Celulosa microcristalina	25,8 mg
Hipromelosa	76,8 mg
Estearato de magnesio	2,4 mg

* Esta cantidad se calcula en una base de sal monosódica anhidra de risedronato.

- 20 Los comprimidos que tienen la composición expuesta anteriormente se preparan como sigue:
El risedronato de sodio, edetato disódico, hipromelosa y celulosa macrocristalina se pasan por un molino y se añaden a una mezcladora equipada con una barra intensificadora. La mezcla se mezcla durante aproximadamente veinte minutos con la barra intensificadora encendida. Aproximadamente el 50 % del estearato de magnesio se tamiza y se añade a la mezcladora. La mezcla se mezcla durante aproximadamente 3 minutos con la barra intensificadora apagada y luego se somete a un chilsonador y se muele. El estearato de magnesio restante se tamiza y se añade a la mezcladora con la granulación. La mezcla se mezcla durante aproximadamente 3 minutos con la barra intensificadora apagada. La mezcla se comprime en comprimidos usando una prensa de comprimidos adecuada.

- 30 Ejemplo IV (ejemplo comparativo)

Comprimidos con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA

- 35 Los comprimidos con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA se fabrican preparando una composición de recubrimiento y comprimidos que contienen risedronato y EDTA, y a continuación aplicando dicha composición de recubrimiento a dichos comprimidos.

Se prepara una composición de recubrimiento entérico en forma de laca que contiene los siguientes excipientes, por comprimido:

- 40 A. Suspensión de recubrimiento entérico

Ingredientes:

Eudragit L 30 D-55 [®] (base húmeda) (fabricado por Rohm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania)	150 mg
citratato de trietilo	10 mg
Talco	30 mg
Óxido de hierro negro	0,1 mg
Agua purificada	250 mg

- 45 El recubrimiento entérico se prepara usando el siguiente método:
El talco y el óxido de hierro negro se añaden a una porción de agua purificada y se mezclan hasta que sea uniforme. El citratato de trietilo se añade con mezcla continua. A continuación, la suspensión de pigmento resultante se pasa a través de un tamiz o un molino adecuado para romper los aglomerados. El Eudragit L 30 D-55[®] se tamiza y a continuación se añade a un recipiente adecuado y se diluye con una porción del agua purificada. A continuación, la suspensión de pigmento se añade a la suspensión de Eudragit diluida y se mezcla hasta que sea uniforme.
- 50

En una fuente de recubrimiento adecuada, los comprimidos (10 kg) que contienen risedronato y EDTA, descritos a continuación, se calientan a unos 30-35 °C. La suspensión de recubrimiento entérico se pulveriza sobre los comprimidos a aproximadamente 30 gramos por minuto. Cuando se completa el ciclo de pulverización, se reduce la temperatura y se retiran los comprimidos y se secan a 30-35 °C durante aproximadamente 1 hora.

Se aplica un aumento de peso del recubrimiento del 35 % (sólidos totales) pulverizando la composición anterior sobre comprimidos que contienen risedronato y EDTA, preparados en la Parte B a continuación.

B. Comprimidos que contienen risedronato y EDTA

La suspensión de recubrimiento entérico preparada en la Parte A anterior se pulveriza sobre comprimidos de risedronato de 5 mg, cada comprimido pesa 240 mg y cada uno contiene:

Principios activos:
Risedronato de sodio 5,0 mg*

Quelante:
EDTA disódico 75,0 mg

Excipientes

Celulosa microcristalina	149,5 mg
Almidón glicolato sódico	9 mg
Ácido esteárico	1,5 mg

* Esta cantidad se calcula en una base de sal monosódica anhidra de risedronato.

Los comprimidos que tienen la composición expuesta anteriormente se preparan como sigue:
Los comprimidos se preparan tamizando el principio activo de risedronato y el EDTA con la mitad de la celulosa microcristalina en una mezcladora de doble capa. A continuación, se mezcla la mezcla hasta que sea uniforme. Después, se añade la mitad del ácido esteárico y la mezcla se mezcla adicionalmente. A continuación, la mezcla se compacta con rodillos y se muele. La celulosa microcristalina restante y el almidón glicolato sódico se añaden y se mezclan hasta que sean uniformes. A continuación, se añade el ácido esteárico restante y se mezcla hasta lograr una lubricación adecuada. A continuación, los comprimidos se comprimen en una prensa de comprimidos giratoria.

Ejemplo V

Cápsulas que contienen partículas con recubrimiento entérico

Las cápsulas que contienen partículas con recubrimiento entérico se fabrican preparando partículas de los principios activos de risedronato de sodio y EDTA, y a continuación se encapsulan en una cápsula de gelatina. Las partículas tienen la siguiente composición:

Componente mg/cápsula

Principios activos:
Risedronato de sodio 35 mg*

Quelante:
EDTA 75 mg

Excipientes

Lactosa	50 mg
Celulosa microcristalina	50 mg

* Esta cantidad se calcula en una base de sal monosódica anhidra de risedronato.

Una mezcla de risedronato de sodio, EDTA, lactosa y celulosa microcristalina se humedecen con agua y se amasan, se extruyen y se esferonizan. Las partículas secas se recubren posteriormente con material de recubrimiento entérico preparado como se describe en el Ejemplo 13.

El recubrimiento entérico tiene la siguiente composición:

Componente	mg/cápsula
Eudragit L 30 D-55 [®]	90
citrato de trietilo	6
AF antiespumante	2
Talco	7
Agua	275

Las partículas que tienen la composición descrita anteriormente se revisten en una columna de recubrimiento con una mezcla de recubrimiento que tiene la composición anterior.

- 5 El recubrimiento entérico se prepara utilizando el procedimiento establecido en el Ejemplo 13. En una columna de recubrimiento adecuada, las partículas se calientan a aproximadamente 25 °C y se aplica una solución de recubrimiento entérico a las partículas pulverizando un recubrimiento con un aumento de peso del 20 % sobre las partículas. Cuando se completa el ciclo de pulverización, el aire se apaga y las partículas se enfrían a temperatura ambiente.

- 10 Las partículas lacadas se pulverizan con talco y se encapsulan usando cápsulas (tamaño de cápsula 0), con una máquina de llenado de cápsulas comercial.

Ejemplo VI (ejemplo comparativo)

- 15 Comprimidos activados por enzimas bacterianas que contienen risedronato y hexametáfosfato de sodio

- Los comprimidos activados por enzimas bacterianas que contienen risedronato y hexametáfosfato de sodio se fabrican preparando una composición de recubrimiento de dos capas y comprimidos que contienen risedronato y hexametáfosfato de sodio y a continuación aplicando dicha composición de recubrimiento a dichos comprimidos.

- 20 La composición de recubrimiento de la primera capa (capa de recubrimiento soluble en ácido) se prepara en forma de una laca que contiene los siguientes excipientes, por comprimido:

- 25 A. Capa de recubrimiento soluble en ácido

Ingredientes:

Eudragit E 100 [®] (fabricado por Rohm Pharma GmbH & Co. KG, Darmstadt, Alemania)	40,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	10 mg
Talco	10 mg
Etanol	450 ml
Agua purificada	50 ml

- 30 El recubrimiento soluble en ácido se prepara usando el siguiente método:
Se prepara una suspensión de talco añadiendo talco a aproximadamente un tercio del agua purificada mientras se mezcla. La suspensión se mezcla durante al menos dos horas. El Eudragit E 100 B y la hidroxipropilmetilcelulosa se añaden a la mezcla restante de agua y etanol y se mezclan hasta que se disuelven. A continuación, se añade la suspensión de talco a la solución de Eudragit y se mezcla durante 30 a 60 minutos. La suspensión de recubrimiento resultante se tamiza y se mezcla durante todo el proceso de recubrimiento.

- 35 B. Suspensión de recubrimiento entérico (segunda capa)

Ingredientes:

Eudragit L 30 D-55 [®] (base húmeda) (fabricado por Rohm Pharma GmbH & Co. KG, Darmstadt, Alemania)	150 mg
Citrato de trietilo	6,0 mg
Talco	15,0 mg
óxido de hierro rojo	0,25 mg
Agua purificada	260 mg

- 40 El recubrimiento entérico se prepara usando el siguiente método:
Se prepara una suspensión de pigmento añadiendo óxido férrico molido y talco a aproximadamente dos tercios del agua purificada mientras se mezcla. La suspensión se mezcla durante al menos dos horas. La solución de Eudragit L 30 D-55 y el citrato de trietilo se combinan y mezclan durante al menos 45 minutos. A continuación, la suspensión de pigmento se añade a la solución de Eudragit y se mezcla durante 30 a 60 minutos. La suspensión de

recubrimiento resultante se tamiza y se mezcla durante todo el proceso de recubrimiento.

Los comprimidos, como se describe a continuación, se transfieren a la bandeja de recubrimiento y se precalientan con movimientos ocasionales. Los comprimidos se recubren con el Recubrimiento Soluble en Ácido y luego con la Suspensión de Recubrimiento Entérico usando un proceso típico de recubrimiento en bandeja hasta que se haya aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento. A continuación, los comprimidos se enfrían y se recogen en recipientes adecuados.

Se aplica un aumento de peso del recubrimiento del 12 % para el recubrimiento soluble en ácido y del 13 % para el recubrimiento entérico (sólidos totales en comparación con el peso del núcleo del comprimido) pulverizando la composición anterior (A y B) sobre comprimidos que contienen risedronato y hexametafosfato de sodio preparado en la Parte C a continuación.

C. Comprimidos que contienen risedronato y hexametafosfato de sodio

El recubrimiento soluble en ácido y la suspensión de recubrimiento entérico preparados en las Partes A y B anteriores se pulveriza sobre comprimidos de risedronato de 35 mg, cada comprimido pesa 500 mg y cada uno contiene:

Principios activos:
Risedronato de sodio 35 mg*

Quelante:
Hexametafosfato de sodio 150 mg

Excipientes:	
Lactulosa	300 mg
Ácido esteárico	14,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Agua purificada	100,0 mg

* Esta cantidad se calcula en una base de sal monosódica anhidra de risedronato.

Los comprimidos que tienen la composición expuesta anteriormente se preparan como sigue:

El risedronato de sodio, hexametafosfato de sodio, lactulosa y ácido esteárico se pasan por un molino y se añaden a una mezcladora equipada con una barra intensificadora. La mezcla se mezcla durante aproximadamente diez minutos con la barra intensificadora encendida y se granula con el agua purificada durante 15 minutos. La mezcla se seca durante la noche a 30 °C, se pasa por un molino. El estearato de magnesio se tamiza y se añade a la mezcladora. La mezcla se mezcla durante aproximadamente 3 minutos. La mezcla se comprime en comprimidos usando una prensa de comprimidos adecuada.

Ejemplo VII (ejemplo comparativo)

Comprimidos con recubrimiento entérico y dependientes del tiempo que contienen risedronato y citrato de sodio

Los comprimidos dependientes del tiempo y entéricos que contienen risedronato y citrato de sodio se fabrican preparando una composición de recubrimiento de dos capas y comprimidos que contienen risedronato y citrato de sodio y a continuación aplicando dicha composición de recubrimiento a dichos comprimidos.

La composición de recubrimiento de la primera capa (capa de recubrimiento dependiente del tiempo) se prepara en forma de un polímero que contiene los siguientes excipientes, por comprimido:

A. Capa de recubrimiento soluble en ácido

Ingredientes:	
Etilcelulosa	40,0 mg
Sebacato de dibutilo	8 mg
Tolueno	250 mg
Alcohol etílico	70 mg

El recubrimiento soluble en ácido se prepara usando el siguiente método:

Se prepara una solución añadiendo etilcelulosa a aproximadamente dos tercios de la mezcla de tolueno:alcohol etílico mientras se mezcla. La solución se mezcla durante al menos dos horas. Se añade el sebacato de dibutilo y se mezcla durante dos horas más. La solución de recubrimiento resultante se tamiza y se mezcla durante todo el

proceso de recubrimiento.

B. Suspensión de recubrimiento entérico

5	Ingredientes:	
	Eudragit L 30 D-55® (base húmeda) (fabricado por Rohm Pharma GmbH & Co. KG, Darmstadt, Alemania)	150 mg
	Citrato de trietilo	6,0 mg
	Talco	15,0 mg
	óxido de hierro rojo	0,25 mg
	Agua purificada	260 mg

El recubrimiento entérico se prepara usando el siguiente método:

- 10 Se prepara una suspensión de pigmento añadiendo óxido férrico molido y talco a aproximadamente dos tercios del agua purificada mientras se mezcla. La suspensión se mezcla durante al menos dos horas. La solución de Eudragit L 30 D-55 y el citrato de trietilo se combinan y mezclan durante al menos 45 minutos. A continuación, la suspensión de pigmento se añade a la solución de Eudragit y se mezcla durante 30 a 60 minutos. La suspensión de recubrimiento resultante se tamiza y se mezcla durante todo el proceso de recubrimiento.

- 15 Los comprimidos se transfieren a la bandeja de recubrimiento y se precalientan con movimientos ocasionales. Los comprimidos se recubren con el Recubrimiento Dependiente del Tiempo y luego con la Suspensión de Recubrimiento Entérico usando un proceso típico de recubrimiento en bandeja hasta que se haya aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento. A continuación, los comprimidos se enfrían y se recogen en recipientes adecuados.

- 20 Se aplica un aumento de peso del recubrimiento del 10 % para el recubrimiento dependiente del tiempo y del 13 % para el recubrimiento entérico (sólidos totales en comparación con el peso del núcleo del comprimido) pulverizando la composición anterior (A y B) sobre comprimidos que contienen risedronato y citrato de sodio preparados en la Parte C a continuación.

25 C. Comprimidos que contienen risedronato y citrato de sodio

El recubrimiento soluble en ácido y la suspensión de recubrimiento entérico preparados en las Partes A y B anteriores se pulveriza sobre comprimidos de risedronato de 5 mg, cada comprimido pesa 500 mg y cada uno contiene:

30	Principios activos:	
	Risedronato de sodio	5 mg*
	Quelante:	
	Citrato de sodio	250 mg

35	Excipiente	
	Celulosa microcristalina	109,5 mg
	Croscarmelosa de sodio	25,0 mg
	Manitol	100 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
	Polivinilpirrolidona	10 mg
	Agua purificada	100,0 mg

* Esta cantidad se calcula en una base de sal monosódica anhidra de risedronato.

Los comprimidos que tienen la composición expuesta anteriormente se preparan como sigue:

- 40 El risedronato de sodio, citrato sódico, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, manitol y polivinilpirrolidona se pasan a través de un molino y se añaden a una mezcladora equipada con una barra intensificadora. La mezcla se mezcla durante aproximadamente diez minutos con la barra intensificadora puesta y se granula con agua purificada durante 15 minutos. La mezcla se seca durante la noche a 30 °C, se pasa por un molino. El estearato de magnesio se tamiza y se añade a la mezcladora. La mezcla se mezcla durante aproximadamente 3 minutos con la barra intensificadora apagada. La mezcla se comprime en comprimidos usando una prensa de comprimidos adecuada.

45 Ejemplo VIII

Comprimidos de administración dependiente del tiempo que contienen risedronato y EDTA

Los comprimidos de administración dependiente del tiempo que contienen risedronato y EDTA se fabrican preparando una composición de recubrimiento y comprimidos que contienen risedronato y EDTA, y a continuación aplicando dicha composición de recubrimiento a dichos comprimidos.

- 5 Se prepara una composición de recubrimiento que contiene los siguientes excipientes, por comprimido:

A. Suspensión de recubrimiento

Excipientes:

Cera de carnauba	80 mg
Ceras de abejas	35 mg
Monooleato de polioxietilen sorbitano	11 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	24 mg
Agua purificada	500 ml

10

El recubrimiento se prepara usando el siguiente método:

La cera de carnauba, cera de abeja, monooleato de polioxietilen sorbitano e hidroxipropilmetilcelulosa al agua purificada a 60 °C y se mezclan durante 3 horas. La mezcla de recubrimiento resultante se tamiza y se mezcla durante todo el proceso de recubrimiento. Los núcleos de comprimidos se transfieren a la bandeja de recubrimiento y se precalientan con movimientos ocasionales. Los comprimidos se recubren, usando un proceso típico de recubrimiento en bandeja hasta que se haya aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento (a 60 °C). A continuación, los comprimidos se enfrían y se recogen en recipientes adecuados.

15

Se aplica un aumento de peso del recubrimiento del 30 % (sólidos totales) pulverizando la composición anterior sobre comprimidos que contienen risedronato y EDTA, preparados en la Parte B a continuación.

20

B. Comprimidos que contienen risedronato y EDTA

La suspensión de recubrimiento preparada en la Parte A anterior se pulveriza sobre comprimidos de risedronato de 35 mg, cada comprimido pesa 500 mg y cada uno contiene:

25

Principios activos:

Risedronato de sodio 35 mg*

Quelante:

EDTA disódico 150 mg

30

Excipientes:

Celulosa microcristalina	50 mg
Lactosa secada por pulverización	245 mg
Almidón glicolato sódico	15 mg
Estearato de magnesio	5 mg

* Esta cantidad se calcula en una base de sal monosódica anhidra de risedronato.

Los comprimidos que tienen la composición expuesta anteriormente se preparan como sigue:

El risedronato de sodio, EDTA disódico, celulosa microcristalina, La lactosa secada por pulverización y el almidón glicolato sódico se pasan a través de un molino y se añaden a una mezcladora equipada con una barra intensificadora. La mezcla se mezcla durante aproximadamente diez minutos con la barra intensificadora encendida. El estearato de magnesio se tamiza y se añade a la mezcladora. La mezcla se mezcla durante aproximadamente 3 minutos con la barra intensificadora apagada. La mezcla se comprime en comprimidos usando una prensa de comprimidos adecuada.

35

40

Ejemplo IX (ejemplo comparativo)

Comprimidos activados por enzimas bacterianas que contienen alendronato y ácido tartárico

Los comprimidos activados por enzimas bacterianas que contienen alendronato y ácido tartárico se fabrican preparando una mezcla de comprimidos y comprimiéndolos.

45

A. Comprimidos que contienen alendronato y ácido tartárico

El alendronato de 70 mg, cada comprimido pesa 680 mg y cada uno contiene:

50

Principios activos:
Alendronato de sodio 70,0 mg*

Excipientes:

Goma guar	300,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	50,0 mg
Ácido tartárico	250,0 mg
Ácido esteárico	10 mg

* Esta cantidad se calcula sobre la base de trihidrato de ácido alendrónico anhidro.

- 5 Los comprimidos que tienen la composición expuesta anteriormente se preparan como sigue:
El alendronato de sodio, goma guar, la hidroxipropilmetilcelulosa y el ácido tartárico se pasan por un molino y se añaden a una mezcladora equipada con una barra intensificadora. La mezcla se mezcla durante aproximadamente diez minutos con la barra intensificadora encendida. La mezcla se comprime en pastillas en una prensa de comprimidos rotatoria. Las pastillas se pasan por un molino y se recogen. El ácido esteárico se añade a la
- 10 mezcladora y la mezcla se mezcla durante aproximadamente 3 minutos. La mezcla se comprime en comprimidos usando una prensa de comprimidos adecuada.

Los comprimidos se recubren con las capas descritas en el Ejemplo VI usando los mismos métodos de recubrimiento.

- 15 Ejemplo X (ejemplo comparativo)

Comprimidos con recubrimiento entérico que contienen alendronato y EDTA

- 20 Los comprimidos con recubrimiento entérico que contienen alendronato y EDTA se fabrican preparando una composición de recubrimiento y comprimidos que contienen alendronato y EDTA, y a continuación aplicando dicha composición de recubrimiento a dichos comprimidos.

- 25 Se prepara una composición de recubrimiento entérico en forma de laca que contiene los siguientes excipientes, por comprimido:

A. Suspensión de recubrimiento entérico

Excipientes:

Eudragit L 30 D-55® (base húmeda) (fabricado por Rohm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania)	120 mg
citrato de trietilo	10 mg
Talco	10 mg
óxido de hierro rojo	0,01 mg
Emulsión de simeticona	0,8 mg
Agua purificada	100 mg

- 30 El recubrimiento entérico se prepara usando el siguiente método:
El talco y el óxido de hierro rojo se añaden a una porción de agua purificada y se mezclan hasta que sean uniformes. Se añaden el citrato de trietilo y la emulsión de simeticona con mezcla continua. A continuación, la suspensión de pigmento resultante se pasa a través de un tamiz o un molino adecuado para romper los aglomerados. El Eudragit L
- 35 30 D-55® se tamiza y a continuación se añade a un recipiente adecuado y se diluye con una porción del agua purificada. A continuación, la suspensión de pigmento se añade a la suspensión de Eudragit diluida y se mezcla hasta que sea uniforme.

- 40 En una fuente de recubrimiento adecuada, los comprimidos (10 kg) que contienen alendronato y EDTA, descritos a continuación, se calientan a unos 30-35 °C. La suspensión de recubrimiento entérico se pulveriza sobre los comprimidos a aproximadamente 30 gramos por minuto. Cuando se completa el ciclo de pulverización, se reduce la temperatura y se retiran los comprimidos y se secan a 30-35 °C durante aproximadamente 1 hora.

- 45 Se aplica un aumento de peso del recubrimiento del 19 % (sólidos totales) pulverizando la composición anterior sobre comprimidos que contienen alendronato y EDTA, preparados en la Parte B a continuación.

B. Comprimidos que contienen alendronato y EDTA

La suspensión de recubrimiento entérico preparada en la Parte A anterior se pulveriza sobre comprimidos de

alendronato de 70 mg, cada comprimido pesa 300 mg y cada uno contiene:

Principios activos:
Alendronato de sodio 70 mg*

5 Quelante:
EDTA disódico 100 mg

Excipientes:	
Celulosa microcristalina	119,5 mg
Crospovidona	9 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
* Esta cantidad se calcula sobre la base del ácido alendrónico.	

Los comprimidos que tienen la composición expuesta anteriormente se preparan como sigue:

- 10 Los comprimidos se preparan tamizando el principio activo de alendronato y el EDTA con la mitad de la celulosa microcristalina en una mezcladora de doble capa. A continuación, se mezcla la mezcla hasta que sea uniforme. Después, se añade la mitad del estearato de magnesio y se sigue mezclando la mezcla. A continuación, la mezcla se compacta con rodillos y se muele. Se añaden la celulosa microcristalina restante y la crospovidona y se mezclan hasta que sea uniforme. A continuación, se añade el estearato de magnesio restante y se mezcla hasta lograr una
- 15 lubricación adecuada. A continuación, los comprimidos se comprimen en una prensa de comprimidos giratoria.

Ejemplo XI (ejemplo comparativo)

20 Comprimidos con recubrimiento entérico que contienen ibandronato y ácido cítrico

Los comprimidos con recubrimiento entérico que contienen ibandronato y ácido cítrico se fabrican preparando una composición de recubrimiento y comprimidos que contienen ibandronato y ácido cítrico, y a continuación aplicando dicha composición de recubrimiento a dichos comprimidos.

- 25 Se prepara una composición de recubrimiento entérico en forma de laca que contiene los siguientes excipientes, por comprimido:

A. Suspensión de recubrimiento entérico

Excipientes:	
Eudragit L 30 D-55 [®] (base húmeda) (fabricado por Rohm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania)	240 mg
citrato de trietilo	20 mg
Talco	10 mg
Dióxido de titanio	1,0 mg
Emulsión de simeticona	1,6 mg
Agua purificada	250 mg

El recubrimiento entérico se prepara usando el siguiente método:

- El talco y el dióxido de titanio se añaden a una porción de agua purificada y se mezclan hasta que sea uniforme. Se añaden el citrato de trietilo y la emulsión de simeticona con mezcla continua. A continuación, la suspensión de pigmento resultante se pasa a través de un tamiz o un molino adecuado para romper los aglomerados. El Eudragit L 30 D-55[®] se tamiza y a continuación se añade a un recipiente adecuado y se diluye con una porción del agua purificada. A continuación, la suspensión de pigmento se añade a la suspensión de Eudragit diluida y se mezcla hasta que sea uniforme.
- 35

- 40 En una fuente de recubrimiento adecuada, los comprimidos (10 kg) que contienen ibandronato y ácido cítrico, descritos a continuación, se calientan a unos 30-35 °C. La suspensión de recubrimiento entérico se pulveriza sobre los comprimidos a aproximadamente 30 gramos por minuto. Cuando se completa el ciclo de pulverización, se reduce la temperatura y se retiran los comprimidos y se secan a 30-35 °C durante aproximadamente 1 hora.

- 45 Se aplica un aumento de peso del recubrimiento del 17 % (sólidos totales) pulverizando la composición anterior sobre comprimidos que contienen ibandronato y ácido cítrico, preparados en la Parte B a continuación.

B. Comprimidos que contienen ibandronato y ácido cítrico

La suspensión de recubrimiento entérico preparada en la Parte A anterior se pulveriza sobre comprimidos de ibandronato de 100 mg, cada comprimido pesa 600 mg y cada uno contiene:

Principios activos:
Ibandronato de sodio 100 mg*

Quelante:
Ácido cítrico 350,0 mg

Excipientes:	
Celulosa microcristalina	132,0 mg
Crospovidona	15,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

* Esta cantidad se calcula sobre la base del ácido ibandronico.

- 10 Los comprimidos que tienen la composición expuesta anteriormente se preparan como sigue:
Los comprimidos se preparan tamizando el principio activo ibandronato y el ácido cítrico con la mitad de la celulosa microcristalina en una mezcladora de doble capa. A continuación, se mezcla la mezcla hasta que sea uniforme. Después, se añade la mitad del estearato de magnesio y se sigue mezclando la mezcla. A continuación, la mezcla se compacta con rodillos y se muele. Se añaden la celulosa microcristalina restante y la crospovidona y se mezclan hasta que sea uniforme. A continuación, se añade el estearato de magnesio restante y se mezcla hasta lograr una lubricación adecuada. A continuación, los comprimidos se comprimen en una prensa de comprimidos giratoria.

Ejemplo XII

- 20 Comprimidos con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA

Los comprimidos con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA se fabrican preparando una composición de recubrimiento y comprimidos que contienen risedronato y EDTA, y a continuación aplicando dicha composición de recubrimiento a dichos comprimidos.

- 25 Se prepara una composición de recubrimiento entérico en forma de laca que contiene los siguientes excipientes, por comprimido:

A. Suspensión de recubrimiento entérico

- 30
- | | |
|---|----------|
| Excipientes: | |
| Eudragit S100® (base seca) (fabricado por Rohm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania) | 12,9 mg |
| ftalato de dibutilo | 2,59 |
| Talco | 3,54 mg |
| óxido de hierro rojo | 1,37 mg |
| Alcohol isopropílico | 110,7 mg |
| Acetona | 24,74 mg |
| Agua purificada | 3,1 mg |

El recubrimiento entérico se prepara usando el siguiente método:

- 35 El agua purificada, aproximadamente el 80 % del alcohol isopropílico y el Eudragit S100 se combinan mientras se mezclan para formar una solución. Después de mezclar durante al menos 60 minutos, la acetona, ftalato de dibutilo y el alcohol isopropílico restante se añaden mientras se mezcla. La mezcla continúa durante el resto de la preparación. Se añaden óxido férrico y talco a la solución y luego se mezcla la suspensión resultante durante al menos una hora. La solución de recubrimiento se mezcla durante al menos una hora antes de la producción. Los núcleos de comprimidos se transfieren a la bandeja de recubrimiento y se precalientan con movimientos ocasionales. Los comprimidos se recubren usando un proceso típico de recubrimiento en bandeja hasta que se haya aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento. A continuación, los comprimidos se enfrían y se recogen en recipientes adecuados.

- 45 Se aplica un aumento de peso del recubrimiento del 8,5 % (sólidos totales) pulverizando la composición anterior sobre comprimidos que contienen risedronato y EDTA, preparados en la Parte B a continuación.

B. Comprimidos que contienen risedronato y EDTA

La suspensión de recubrimiento entérico preparada en la Parte A anterior se pulveriza sobre comprimidos de

risedronato de 35 mg, cada comprimido con un peso de 240 mg preparado según el Ejemplo IB.

Ejemplo XIII

5 Cápsulas que contienen perlas con recubrimiento entérico

Las cápsulas que contienen perlas con recubrimiento entérico se preparan preparando perlas con recubrimiento entérico y a continuación encapsulándolas usando una cápsula de gelatina. Las perlas consisten en esferas de azúcar inerte que están recubiertas con una película polimérica que contiene risedronato y EDTA y se preparan siguiendo el procedimiento de la Parte A a continuación. A continuación, las perlas se recubren entéricamente usando el procedimiento descrito en la Parte B a continuación.

A. Perlas recubiertas con risedronato y EDTA

Componente	mg/cápsula
Risedronato de sodio	30*
EDTA disódico	100
esferas de azúcar, malla 20-25	115,6
Hidroxipropilmetilcelulosa	25
Polietilenglicol 3350	2,5
Agua purificada	700
* Esta cantidad se calcula en una base de sal monosódica anhidra de risedronato.	

Las perlas recubiertas con risedronato y EDTA se preparan de la siguiente manera:
El agua purificada se calienta y se añade lentamente la hidroxipropilmetilcelulosa. Cuando la hidroxipropilmetilcelulosa se dispersa, se añade el polietilenglicol y se deja enfriar la solución a 30 °C o menos. A continuación, el risedronato y el EDTA se pasan a través de un molino, si es necesario, para romper cualquier aglomerado, y luego se mezcla con la solución de polímero hasta que quede uniforme.

En una columna de recubrimiento adecuada, las esferas de azúcar se calientan a aproximadamente 35 °C y a continuación la suspensión de recubrimiento de risedronato y EDTA preparada anteriormente se pulveriza aplicando un recubrimiento con un aumento de peso del 136 % a las perlas. Cuando se completa el ciclo de pulverización, se apaga el aire y las perlas se enfrían a temperatura ambiente.

B. Perlas con recubrimiento entérico

Componente	mg/cápsula
Perlas recubiertas de risedronato de sodio y EDTA (preparadas en la Parte A anterior)	273,1
Eudragit L 30 D-55® (base húmeda)	106
Talco USP	16,9
Citrato de trietilo NF	3,2
Emulsión de simeticona USP	2,1
Óxido férrico amarillo NF	0,04
Agua purificada	225

Se añade el talco y se añade el óxido férrico amarillo a una porción del agua purificada y se mezcla hasta que sea uniforme. Se añaden el citrato de trietilo y la emulsión de simeticona sin dejar de mezclar. La suspensión de pigmento resultante se pasa a continuación a través de un tamiz o un molino adecuado para romper los aglomerados. El Eudragit L 30 D-55® se tamiza y a continuación se añade a un recipiente adecuado y se diluye con una porción del agua purificada. A continuación, se añade la suspensión de pigmento a la suspensión de Eudragit diluida y se continúa mezclando.

En una columna de recubrimiento adecuada, las perlas recubiertas con risedronato y EDTA se calientan a la temperatura adecuada. La suspensión de recubrimiento entérico que tiene la composición descrita en la parte B se pulveriza sobre las perlas. Cuando se completa el ciclo de pulverización, el aire se apaga. Las perlas recubiertas se almacenan a 25-30 °C durante un mínimo de 12 horas antes de encapsularlas. Las perlas se encapsulan utilizando una cápsula de gelatina de cubierta dura usando una carga de cápsula apropiada.

Ejemplo XIV

45 Comprimidos con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA

Los comprimidos con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA se fabrican preparando una composición de recubrimiento y comprimidos que contienen risedronato y EDTA, y a continuación aplicando dicha composición de recubrimiento a dichos comprimidos.

- 5 Se prepara una composición de recubrimiento entérico en forma de laca que contiene los siguientes excipientes, por comprimido:

A. Suspensión de recubrimiento entérico

10	Ingredientes:	
	Eudragit L 30 D-55® (base húmeda) (fabricado por Rohm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania)	47,8 mg
	citratato de trietilo	2,15 mg
	Talco	7,17 mg
	óxido de hierro rojo	0,07 mg
	Emulsión de simeticona (30 %)	0,14 mg
	Polisorbato 80	0,14 mg
	Agua purificada	102,6 mg

El recubrimiento entérico se prepara usando el siguiente método:

- 15 Se prepara una suspensión de pigmentos añadiendo polisorbato 80, óxido férrico molido y talco hasta aproximadamente dos tercios del agua purificada mientras se mezcla. La suspensión se mezcla durante al menos dos horas. La emulsión de simeticona al 30 % y el agua restante se añaden a la suspensión de pigmento y se mezclan durante al menos 45 minutos. La solución de Eudragit L30 D-55® y el citratato de trietilo se combinan y se mezclan durante al menos 45 minutos. A continuación, la suspensión de pigmento se añade a la solución de Eudragit y se mezcla durante 30 a 60 minutos. La suspensión de recubrimiento resultante se tamiza y se mezcla durante todo el proceso de recubrimiento. Los núcleos de comprimidos se transfieren a la bandeja de recubrimiento y se precalientan con movimientos ocasionales. Los comprimidos se recubren, usando un proceso típico de recubrimiento en bandeja hasta que se haya aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento. A continuación, los comprimidos se enfrían y se recogen en recipientes adecuados.

- 25 Se aplica un aumento de peso del recubrimiento del 10 % (sólidos totales) pulverizando la composición anterior sobre comprimidos que contienen risedronato y EDTA, preparados en la Parte B a continuación.

La suspensión de recubrimiento entérico preparada en la Parte A anterior se pulveriza sobre comprimidos de risedronato de 35 mg, cada comprimido con un peso de 240 mg y preparado como en el Ejemplo IB

30 Ejemplo XV

Cápsulas de gelatina blanda con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA disódico

- 35 Las cápsulas con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA se fabrican preparando una composición de recubrimiento y cápsulas de gelatina blanda que contienen risedronato y EDTA, y a continuación aplicando dicha composición de recubrimiento a dichas cápsulas de gelatina blanda.

Se prepara una composición de recubrimiento entérico en forma de laca que contiene los siguientes excipientes, por comprimido: A. Suspensión de recubrimiento entérico

40	Excipientes:	
	Eudragit L 30 D-55® (base húmeda) (fabricado por Rohm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania)	200,0 mg
	Ftalato de dibutilo	10,0 mg
	Talco	30,0 mg
	óxido de hierro rojo	0,25 mg
	Emulsión de simeticona (30 %)	0,50 mg
	Polisorbato 80	0,50 mg
	Agua purificada	350 mg

El recubrimiento entérico se prepara usando el siguiente método:

- 45 Se prepara una suspensión de pigmentos añadiendo polisorbato 80, óxido férrico molido y talco hasta aproximadamente dos tercios del agua purificada mientras se mezcla. La suspensión se mezcla durante al menos dos horas. La emulsión de simeticona al 30 % y el agua restante se añaden a la suspensión de pigmento y se

mezclan durante al menos 45 minutos. La solución de Eudragit L 30 D-55 y el ftalato de dibutilo se combinan y mezclan durante al menos 45 minutos. A continuación, la suspensión de pigmento se añade a la solución de Eudragit y se mezcla durante 30 a 60 minutos. La suspensión de recubrimiento resultante se tamiza y se mezcla durante todo el proceso de recubrimiento. Las cápsulas de gelatina blanda se transfieren a la bandeja de recubrimiento y se precalientan con movimientos ocasionales. Las cápsulas de gelatina blanda se recubren, usando un proceso típico de recubrimiento en bandeja hasta que se haya aplicado la cantidad requerida de solución de recubrimiento. A continuación, las cápsulas se enfrían y se recogen en recipientes adecuados.

Se aplica un aumento de peso del recubrimiento del 13 % (sólidos totales) pulverizando la composición anterior sobre cápsulas de gelatina blanda que contienen risedronato y EDTA, preparadas en la Parte B a continuación.

B. Cápsulas gelatinosas blandas que contienen risedronato y EDTA

La suspensión de recubrimiento entérico preparada en la Parte A anterior se pulveriza sobre cápsulas de gelatina blanda de risedronato de 50 mg, cada una con un peso de 764 mg y conteniendo cada una:

Composición de carga	
Risedronato de sodio	50 mg*
Glicéridos de Oleoil Macrogol-6	370 mg
Dióxido de silicio coloidal	5 mg
EDTA disódico	125 mg
Total	550 mg
Composición de la cubierta de gel	
Gelatina	123,4 mg
Glicerina	44,1 mg
Sorbitol Líquido Anhidro (Sorbitol Especial, 76 %)	27,1 mg
Agua purificada	17,1 mg
Dióxido de titanio	1,0 mg
FD&C Rojo n.º 40, E129	0,96 mg
FD&C Azul n.º 1, E133	0,30 mg
Total	214 mg
Peso total de la cápsula	764 mg
* Esta cantidad se calcula en una base de sal monosódica anhidra de risedronato.	

Las cápsulas de gelatina blanda que tienen la composición expuesta anteriormente se preparan como sigue:

Los glicéridos de oleoil macrogol-6 se añaden a un tanque de suspensión equipado con un mezclador aéreo. El risedronato de sodio, EDTA disódico, dióxido de silicio coloidal se pasan a través de un molino y se añaden a los glicéridos de oleoil macrogol-6 con mezcla continua. La mezcla se mezcla durante aproximadamente 60 minutos. A continuación, la mezcla se desairea y está lista para llenar las cápsulas. Con la mezcla, la glicerina, sorbitol especial y agua purificada se combinan en un recipiente de vacío calentado. Se aplica calor hasta que la temperatura alcanza al menos 80 °C, a continuación, se añade la gelatina y se mezcla durante 75 minutos. La masa de gel se examina para determinar la disolución completa de las partículas. Si es necesario, se continúa calentando y mezclando hasta que no haya evidencia visual de partículas sin disolver. La masa de gel se desairea, a continuación el dióxido de titanio, FD&C Rojo No. 40 y FD&C Azul No. 1 se añaden con mezcla continua. La masa de gel se descarga en tanques de almacenamiento de gel calentado para su posterior procesamiento. A continuación, el material de carga se encapsula en una cápsula de gelatina blanda.

Ejemplo XVI (ejemplo comparativo)

Comprimido con recubrimiento entérico para la liberación de ácido cítrico en el yeyuno y risedronato en el colon ascendente

Un comprimido en capas con recubrimiento entérico que contiene risedronato de sodio en una capa y ácido cítrico en una capa separada se diseña para que el ácido cítrico se libere en el yeyuno y el risedronato se libere en el colon ascendente. El comprimido se prepara de acuerdo con el siguiente método:

Capa activa:

Componente	mg/comprimido
Risedronato de sodio	50 mg*
Hidroxipropilmetilcelulosa	100 mg
Almidón 1500	90 mg
Celulosa microcristalina	50 mg
Ácido esteárico	10 mg
Agua purificada	60 mg

* Esta cantidad se calcula en una base de sal monosódica anhidra de risedronato.

- 5 Una mezcla de risedronato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón 1500 y celulosa microcristalina se granula en húmedo en un mezclador de alto cizallamiento con agua purificada. A continuación, el granulado se tamiza y se seca a 30 °C durante 12 horas. A continuación, se añade el ácido esteárico y se mezcla en un mezclador de bajo cizallamiento hasta que sea uniforme, y la granulación se descarga en un tambor de fibra.

Capa de ácido cítrico:

Componente	mg/comprimido
Ácido cítrico	150 mg
Lactosa, Hidratada	100 mg
Polivinilpirrolidona	10 mg
Celulosa microcristalina	50 mg
Ácido esteárico	10 mg
Agua purificada	65 mg

- 10 Una mezcla de ácido cítrico, lactosa, la polivinilpirrolidona y la celulosa microcristalina se granula en húmedo en un mezclador de alto cizallamiento con agua purificada. A continuación, el granulado se tamiza y se seca a 30 °C durante 12 horas. A continuación, se añade el ácido esteárico y se mezcla en un mezclador de bajo cizallamiento hasta que sea uniforme, a continuación se descarga la granulación en un tambor de fibra. Los comprimidos se comprimen con un peso de 620 mg en una prensa de comprimidos de capas.

15

El recubrimiento entérico tiene la siguiente composición por comprimido:

Componente	mg/comprimido
Eudragit L 100 [®]	62
citrato de trietilo	12,5
Alcohol isopropílico	600
Agua purificada	100

- 20 El citrato de trietilo se añade al agua purificada y al alcohol isopropílico con mezcla continua. El Eudragit L 100[®] se añade con mezcla continua. En una fuente de recubrimiento adecuada, los comprimidos en capas (10 kg) que contienen risedronato en una capa y ácido cítrico en una capa separada se calientan a aproximadamente 30-35 °C. La suspensión de recubrimiento entérico se pulveriza sobre los comprimidos a aproximadamente 50 gramos/minuto.

- 25 Cuando se completa el ciclo de pulverización, se reduce la temperatura y se retiran los comprimidos y se secan a 30-35 °C durante aproximadamente 1 hora.

Ejemplo XVII

- 30 A una mujer de 65 kg diagnosticada con osteoporosis posmenopáusica se le prescribe la forma farmacéutica oral con recubrimiento entérico del Ejemplo 1, para tomar una vez por semana, compuesta por 35 mg de risedronato y 100 mg de EDTA disódico. La paciente toma la forma farmacéutica oral con el desayuno una vez por semana. Se toma una biopsia del hueso de la cresta ilíaca a los dos años y revela un aumento en el grosor medio de la pared de las unidades de remodelación en comparación con su biopsia de referencia.

- 35 Ejemplo XVIII (ejemplo comparativo)

- 40 A un hombre de 70 kg diagnosticado con cáncer de próstata y alto recambio óseo se le prescribe la forma farmacéutica oral con recubrimiento entérico del Ejemplo 1, para tomar una vez por semana, compuesto por 35 mg de risedronato y 150 mg de ácido cítrico. El paciente toma la forma farmacéutica oral una vez por semana, inmediatamente antes de ir a dormir. El paciente no experimenta irritación ni molestias en el tracto GI superior.

Ejemplo XIX

Se realiza un estudio de 8 grupos paralelos de tratamiento, aleatorios, en abierto, de dosis única, unicéntricos, para comparar la absorción de comprimidos orales de risedronato de sodio de liberación inmediata en ayunas con risedronato de sodio más EDTA con alimentos y en ayunas administrados en diferentes lugares del tracto gastrointestinal inferior. El estudio consiste en un período de 72 horas.

Los siguientes tratamientos se administran a los grupos de tratamiento A-H:

Grupo de tratamiento	Número de sujetos	Dosis	Administración/Estado
A	10	35 mg de comprimido de risedronato de sodio	Estómago/en ayunas
B	10	35 mg de risedronato de sodio + 100 mg de EDTA disódico	yeyuno / en ayunas
C	10	35 mg de risedronato de sodio + 100 mg de EDTA disódico	yeyuno / con alimentos
D	10	35 mg de risedronato de sodio + 100 mg de EDTA disódico	íleon terminal / en ayunas
E	10	35 mg de risedronato de sodio + 100 mg de EDTA disódico	íleon terminal / con alimentos
F	10	35 mg de risedronato de sodio + 100 mg de EDTA disódico	colon ascendente / en ayunas
G	10	35 mg de risedronato de sodio + 100 mg de EDTA disódico	colon ascendente / con alimentos
H	10	35 mg de risedronato de sodio + 100 mg de EDTA disódico	colon descendente / en ayunas
			en ayunas

Para administración en ayunas, los sujetos ayunan durante la noche y la dosis se administra por la mañana. Los sujetos continúan ayunando hasta que el fármaco se libera en el sitio especificado.

Para administración con alimentos (Grupos de tratamiento C, E y G), los sujetos se alimentan con un desayuno ligero y aproximadamente 3 horas más tarde toman la medicación del estudio. Inmediatamente después de que el medicamento del estudio pase del estómago, estos sujetos comen un desayuno. Los sujetos continúan ayunando hasta 2 horas después de liberarse el fármaco en el sitio especificado.

Relación de recuperación urinaria con alimentos con respecto a en ayunas para diferentes sitios de liberación

Lugar de liberación	Recuperación urinaria (% de la dosis) Relación con alimentos/en ayunas
Yeyuno	0,959
Íleon	1,131
Colon ascendente	1,560

Una relación cercana a 1 indica que la absorción es la misma con o sin alimentos.

Ejemplo XX

Comprimidos con recubrimiento entérico que contienen risedronato y EDTA

Los comprimidos con recubrimiento entérico que contienen risedronato se preparan usando un método similar al descrito en el Ejemplo I. Se prepara una preparación de recubrimiento como se describe a continuación.

A. Suspensión de recubrimiento entérico

Ingredientes:

Eudragit FS30D (base húmeda)	57,6 mg
Eudragit FS30D (base seca)	17,3 mg
citrato de trietilo	0,86 mg
Talco	5,18 mg
óxido de hierro rojo	0,07 mg
Emulsión de simeticona (30 %)	0,21 mg
Polisorbato 80	0,55 mg
Agua purificada	160,1 mg

- 5 Se prepara una suspensión de pigmentos añadiendo polisorbato 80, óxido férrico molido y talco hasta aproximadamente dos tercios del agua purificada mientras se mezcla. La suspensión se mezcla durante al menos dos horas. La emulsión de simeticona al 30 % y el agua restante se añaden a la suspensión de pigmento y se mezclan durante al menos 45 minutos. La solución de Eudragit FS30D y el citrato de trietilo se combinan y mezclan durante al menos 45 minutos. A continuación, la suspensión de pigmento se añade a la solución de Eudragit y se mezcla durante 30 a 60 minutos. La suspensión de recubrimiento resultante se tamiza y se mezcla durante todo el proceso de recubrimiento.
- 10

Los comprimidos de risedronato como se describe en el Ejemplo I se transfieren a la bandeja de recubrimiento y se precalientan con movimientos ocasionales. Los comprimidos se recubren con la Suspensión de recubrimiento entérico usando un proceso típico en bandeja hasta que se haya aplicado el recubrimiento requerido.

15

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica oral para su uso en el tratamiento de la osteoporosis, comprendiendo la forma farmacéutica oral una cantidad segura y eficaz de una composición farmacéutica que comprende:
5 (a) un bisfosfonato que se selecciona del grupo que consiste en risedronato y sales, ésteres, hidratos, polimorfos, hemihidratos y solvatos de los mismos;
 (b) de 25 mg a 500 mg de EDTA disódico; y
10 (c) un recubrimiento entérico que proporciona la liberación del bisfosfonato y el EDTA en el tracto gastrointestinal inferior de un mamífero;

 en donde la relación molar del EDTA disódico al bisfosfonato es al menos 2:1; y
 en donde la forma farmacéutica oral se administra semanalmente y contiene de 10 a 50 mg de risedronato sobre una base de sal monosódica anhidra de risedronato.
15 2. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma farmacéutica oral comprende de 55 mg a 500 mg de EDTA disódico.

20 3. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la forma farmacéutica oral es un comprimido que comprende 35 mg de risedronato de sodio; y 100 mg de EDTA disódico.

25 4. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además una formulación de liberación sostenida tal que el bisfosfonato y el EDTA disódico se liberan durante un período de tiempo específico comenzando en el intestino delgado y continuando hasta el intestino grueso.

30 5. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el bisfosfonato y el EDTA disódico se liberan en una cantidad de bolo.

35 6. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el EDTA disódico y el bisfosfonato se liberan por separado en diferentes lugares dentro del tracto gastrointestinal inferior.

 7. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el recubrimiento entérico proporciona la liberación del bisfosfonato y el EDTA disódico en el intestino grueso.

 8. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma farmacéutica oral se administra a un paciente con o sin alimentos.