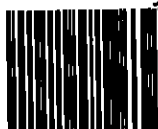


PETITORIO



01 28014

Indicaciones: 01020014 00200003 Folios: 94
Fecha (020): 2001-04-09 16:45:07
Trámite: 1-302 PATENTES D TO F-REGISTRAR-341 PRESENTAR
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

SOLICITUD DE	
☒ Patente de Invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad

2 SOLICITANTE (71)	Nombre <u>THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM</u> Dirección <u>201 W 47 Street, Austin Texas 78701</u> <u>Estados Unidos de América</u> Teléfono <u>570-0010</u> Fax <u>285-6908</u> E-Mail _____ Domicilio <u>Texas Estados Unidos de América</u>	IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
---------------------------------	---	---

3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre <u>CARLOS R OLARTE</u> Dirección <u>CALLE 35 No 7 25 Piso 4</u> Teléfono <u>570-0010</u> Fax <u>285 6908</u> E-Mail <u>patents.bogota@bakernet.com</u>	IDENTIFICACION CC ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número <u>79 782 747 TP 74 295</u>
--	--	--

4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre <u>LEONARD LICHTENBERGER</u> Dirección _____ Teléfono _____ Fax _____ E-Mail _____ Domicilio _____	IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
----------------------------------	---	---

5 Título (54): COMPOSICIONES SINGULARES DE FOSFOLIPIDOS Y BISFOSFONATOS ZWITERIONICOS Y USO DE LAS COMPOSICIONES COMO SISTEMAS DE ENTREGA DE BISFOSFATOS CON UNA REDUCIDA TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

6 Clasificación Internacional (51): A61K 31/60

7	Prioridad	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	Abri 7 2000	60/195,562	

8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los
 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses ☐ Otro ☐

9 Comprobante de pago No 15 723 70,679 Fecha Marzo 9 2001 febrero 21 2001

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

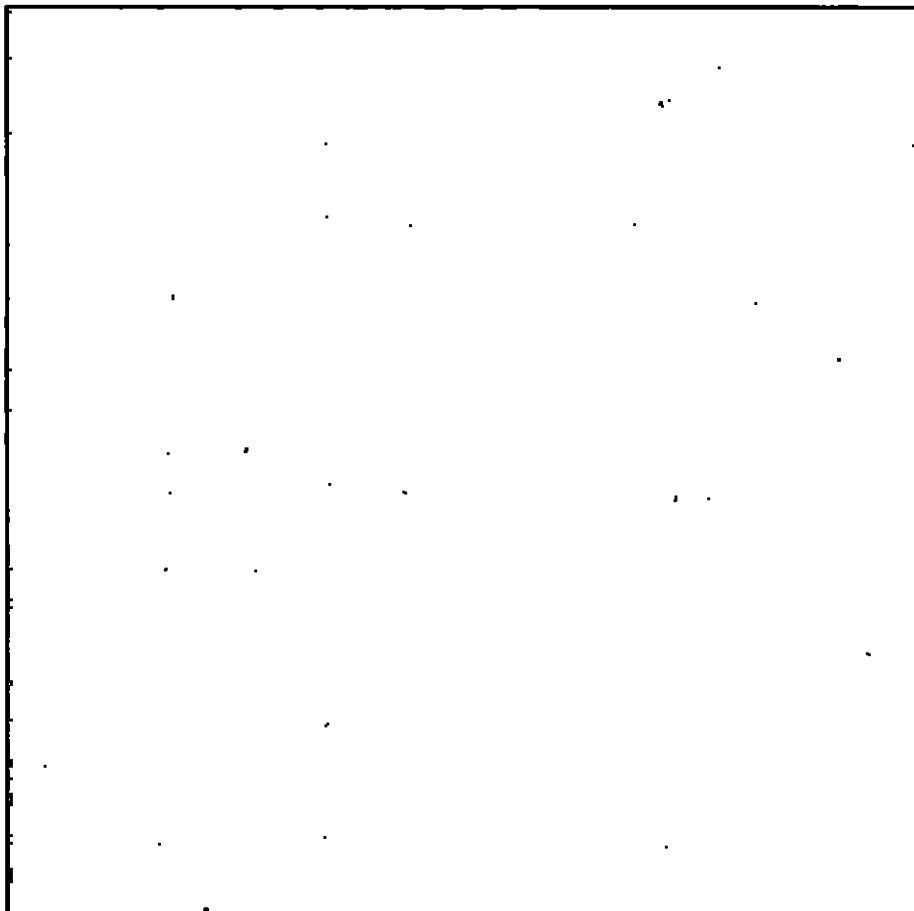
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o as causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE:

CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.



3 A

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 15,723
FECHA : MARZO 9 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3292138	08/03/2001	18,563,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
TOTAL :			\$ 356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



42

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 10,679
FECHA : FEBRERO 21 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3303982	21/02/2001	14,672,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
	TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

**COMPOSICIONES SINGULARES DE FOSFOLÍPIDOS ZWITERIÓNICOS Y
BISFOSFONATOS Y EL USO DE LAS COMPOSICIONES COMO SISTEMAS DE
ENTREGA DE BISFOSFONATOS CON TOXICIDAD GASTROINTESTINAL
REDUCIDA**

INVENTOR: Lenard Lichtenberger

SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica la prioridad provisional a la
solicitud provisional E.E.U.U. Serial No. 60/195.562
presentada el 7 de abril de 2000.

FUNDAMENTO DEL INVENTO

1. Campo de invento

El presente invento se relaciona con composiciones que
incluyen fármacos de bisfosfonatos con toxicidad
gastrointestinal reducida debido a fármacos de
bisfosfonatos y bio-disponibilidad aumentada de fármacos
de bisfosfonatos después de ingestión con alimento. El
presente invento también se relaciona con las composiciones
para tratar la osteoporosis, métodos para tratar osteoporosis
y métodos para preparar las composiciones.

Más particularmente, el presente invento se relaciona
con composiciones incluyendo un bisfosfonato y un fosfolípido

zwiteriónico, donde las composiciones pueden ser tomadas con alimentos, tener una reducida toxicidad gastrointestinal de bifosfonatos y/o efectos secundarios reducidos y tener una bio-disponibilidad mejorada de bisfosfonatos después de ingestión con alimento. El presente invento también se relaciona con las composiciones para tratar osteoporosis, métodos para tratar osteoporosis y métodos para preparar las composiciones.

2. Descripción del Estado la Técnica Relacionada

Los bisfosfonatos representan una clase de drogas que han mostrado eficacia terapéutica muy prometedora en el tratamiento de un número de enfermedades asociadas con reabsorción ósea anormalmente acelerada, incluyendo: osteoporosis, enfermedad de Paget e hipercalcemia maligna. Ver, Fleisch H., Ann Med, 29, 55-62 (1997) y Fleisch H., Drugs, 42, 919-944 (1991). Puesto que un número creciente de estas drogas ahora está disponibles para uso clínico en el tratamiento de millones de individuos con estas enfermedades esqueléticas, se está evidenciando que su uso crónico puede estar asociado con un número de efectos secundarios gastrointestinales, tales como diarrea, dolor abdominal e inflamación (ej., esofagitis y gastritis), erosiones y ulceración del tracto gastrointestinal superior. Ver ej., Maconi G, Bianchi Porro G., Am J Gastroenterol, 90, 1889-

1890 (1995); Lufkin EG, Argueta R, Whitaker MD, Cameron AL, Wong VH, Egan KS, O'Fallon WM, Riggs BL, Osteoporos Int. 4, 320-322 (1994); DeGroen PC, Lubbe DJ, Hirsch IJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, Pryor Tillotson S, Seleznick MJ, Pinkas H, Wang KK, N Eng J Med. 335, 1016-1021 (1996).

Mujeres, cinco o más años después del comienzo de la menopausia, quienes estén en un estado deficiente de estrógenos, son particularmente propensas a desarrollar osteoporosis y también están en alto riesgo de desarrollar efectos secundarios gastrointestinales cuando se colocan en terapia crónica de bisfosfonatos.

Se ha estimado que entre 8 y 10 millones de americanos padecen de osteoporosis y entre 17 y 20 millones más de esta población tiene una baja masa ósea, colocándolos en riesgo para esta enfermedad. Las mujeres constituyen aproximadamente el 80% de esta población "en riesgo". En muchos casos, estos individuos también están tomando drogas anti-inflamatorias no esteroideas (NSAIDs) para aliviar el dolor y la inflamación de articulaciones artríticas, además combinando su riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Para confirmar estas observaciones clínicas, Graham y asociados realizaron un número de estudios endoscópicos sobre sujetos saludables que tomaron bisfosfonato, alendronato, durante un periodo de hasta dos semanas en dosis recomendadas para el tratamiento

8
#

de la enfermedad de Paget (40 mg) u osteoporosis (10 mg) y reportaron que 40-60% de los voluntarios tuvieron erosiones gástricas observables, mientras 10-20% desarrollaron una o más úlceras gástricas. Ver ej., Graham DY, Malary HM, Aliment Pharmacol Ther. 13, 515-519 (1999). A favor de estas observaciones, Lanza reportó que el alendronato (Fosamax) administrado en dosis de 10 y 40 mg retardó significativamente la tasa de curación de erosiones gástricas inducidas por aspirina. Ver ej., Lanza FL, Am J Gastroenterol. 91, 1916 (1996).

Con el objeto de investigar el mecanismo potencial de daño gastrointestinal por bisfosfonatos bajo condiciones experimentales más controladas, un número de laboratorios han desarrollado modelos animales de esta condición. Peter, recientemente comparó los efectos crónicos de dosis crecientes de alendronato, risedronato y etidronato administrados sobre un periodo de cuatro semanas en ratas, y reportaron que todos los tres bisfosfonatos indujeron un efecto perjudicial dependiente de la dosis sobre la mucosa del cuerpo gástrico y antro. Los efectos perjudiciales dependientes de dosis fueron observados tanto macroscópicamente como histológicamente, junto con la evidencia de inflamación de la submucosa. Ver ej., Peter CP, Kindt MV, Majka JA, Dig Dis Sci. 43, 1009-1015 (1998).

Blank desarrolló un modelo agudo de lesión gástrica inducida por bisfosfonatos en ratas a las cuales se les administraron dosis altas de los bisfosfonatos solos o en combinación con NSAID, indometacina. Ver ej., Blank MA, Ems BL, Gibson GW, Myers WR, Berman SK, Phipps RJ, Smith PN, Dis Sci, 42, 281-288 (19207). En estos estudios se demostró que aunque los bisfosfonatos o las NSAID indujeron lesiones gástricas poco o no observables sobre el período de estudio de cuatro horas, el tratamiento concomitante con dos clases de drogas resultó en el desarrollo de úlceras gástricas, junto con evidencia de necrosis mucosal e infiltración inflamatoria de la submucosa. Utilizando este modelo, se compararon varios compuestos y se concluyó contrario a los hallazgos de Peter, que los bisfosfonatos con un grupo amino primario (pamidronato y alendronato) fueron más irritantes para la mucosa gástrica que aquellos conteniendo un grupo nitrogenoso fijo (risedronato y NB-97221).

Elliot también empleó este modelo de roedores para demostrar que en combinación con la indometacina, solamente los bisfosfonatos administrados intragástricamente (vs. administración intraperitoneal) indujeron lesión gástrica, y en un experimento relacionado, demostró que el alendronato significativamente retardó la curación de las úlceras gástricas experimentalmente inducidas en ratas. Ver ej.,

Elliot SN, McKnight W, Davies NM, MacNaughton WK, Wallace JL, Life Sci, 62, 77-91 (1998). Además, muchos bisfosfonatos tienen baja bio-disponibilidad requiriendo que los pacientes rutinariamente ingieran grandes dosis de bisfosfonatos para obtener el beneficio deseado con riesgos concurrentes aumentados de efectos secundarios adversos gastrointestinales.

Así, sería un avance en el estado la técnica tener formulaciones de bisfosfonatos que reduzcan o eliminen los efectos adversos de los bisfosfonatos sobre el tracto gastrointestinal superior, mientras se permite que los bisfosfonatos sean tomados con alimentos y así aumentar la bio-disponibilidad del bisfosfonato tomado con el alimento.

RESUMEN DE INVENTO

El presente invento suministra una mezcla que comprende un bisfosfonato en su forma zwitteriónica y un fosfolípido en su forma zwitteriónica.

El presente invento suministra una composición medicinal comprendiendo una mezcla que incluye un bisfosfonato en su forma zwitteriónica y un fosfolípido en su forma zwitteriónica, donde el fosfolípido está en una cantidad suficiente para reducir la toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato y mejorar la bio-disponibilidad del bisfosfonato cuando la

11
14

composición es tomada con alimentos, y el bisfosfonato está en una cantidad suficiente para reducir la reabsorción ósea y/o aumentar la densidad ósea, particularmente cuando la composición es tomada con alimentos.

El presente invento suministra una composición medicinal que comprende un portador inerte y una mezcla incluyendo un bisfosfonato en su forma zwitteriónica y un fosfolípido en su forma zwitteriónica, donde el fosfolípido está presente en una cantidad suficiente para reducir la toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato y para mejorar la bio-disponibilidad del bisfosfonato particularmente cuando la composición es tomada con alimentos, y una cantidad del bisfosfonato suficiente para reducir la reabsorción ósea y/o aumentar la densidad ósea, particularmente cuando la composición es tomada con alimentos.

El presente invento también suministra un complejo iónico asociado que comprende un bisfosfonato en su forma zwitteriónica y un fosfolípido en su forma zwitteriónica.

El presente invento suministra la composición medicinal que comprende un complejo iónico asociado incluyendo una cantidad de un bisfosfonato en su forma zwitteriónica y una cantidad de un fosfolípido en su forma zwitteriónica, donde la cantidad del fosfolípido es suficiente para reducir una toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato y para mejorar la

bio-disponibilidad del bisfosfonato cuando la composición es tomada con alimentos, y la cantidad del bisfosfonato es suficiente para reducir la reabsorción ósea y/o aumentar la densidad ósea, particularmente cuando la composición es tomada con alimentos.

El presente invento suministra una composición medicinal que comprende un portador inerte y un complejo iónico asociado incluyendo una cantidad de un bisfosfonato en su forma zwitteriónica y una cantidad de un fosfolípido en su forma zwitteriónica, donde el fosfolípido está presente en una cantidad suficiente para reducir una toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato y para mejorar la bio-disponibilidad del bisfosfonato particularmente cuando la composición es tomada con alimentos, y la cantidad del bisfosfonato es suficiente para reducir la reabsorción ósea y/o aumentar la densidad ósea, particularmente cuando la composición es tomada con alimentos.

El presente invento también suministra una mezcla que comprende un bisfosfonato, un fosfolípido y un metal coloidal, un complejo metálico o mezclas o combinaciones de los anteriores.

El presente invento suministra una composición medicinal que comprende una mezcla incluyendo un bisfosfonato, un fosfolípido y un metal coloidal, un complejo metálico o

mezclas o combinaciones de los mismos, donde el fosfolípido está presente en una cantidad suficiente para reducir la toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato y para mejorar la bio-disponibilidad del bisfosfonato particularmente cuando la composición es tomada con alimentos, y la cantidad del bisfosfonato es suficiente para reducir la reabsorción ósea y/o aumentar la densidad ósea, particularmente cuando la composición es tomada con alimentos.

El presente invento suministra una composición medicinal que comprende un portador inerte y una mezcla incluyendo un bisfosfonato, un fosfolípido y un metal coloidal, un complejo metálico o mezclas o combinaciones de los mismos, donde el fosfolípido está presente en una cantidad suficiente para reducir una toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato y para mejorar la bio-disponibilidad del bisfosfonato particularmente cuando la composición es tomada con alimentos, y la cantidad del bisfosfonato es suficiente para reducir la reabsorción ósea y/o aumentar la densidad ósea, particularmente cuando la composición es tomada con alimentos.

El presente invento también suministra un complejo iónico asociado que comprende un bisfosfonato en su forma zwitteriónica, un fosfolípido en su forma zwitteriónica y un metal coloidal, un complejo metálico o mezclas o

combinaciones de los mismos.

El presente invento suministra una composición medicinal que comprende una mezcla incluyendo un bisfosfonato en su forma zwitteriónica, un fosfolípido en su forma zwitteriónica y un metal coloidal, un complejo metálico o mezclas o combinaciones de los mismos, donde el fosfolípido está presente en una cantidad suficiente para reducir una toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato y para mejorar la bio-disponibilidad del bisfosfonato particularmente cuando la composición es tomada con alimentos, y la cantidad del bisfosfonato es suficiente para reducir la reabsorción ósea y/o aumentar la densidad ósea, particularmente cuando la composición es tomada con alimentos.

El presente invento suministra una composición medicinal que comprende un portador inerte, una mezcla que incluye un bisfosfonato en su forma zwitteriónica, un fosfolípido en su forma zwitteriónica y un metal coloidal, un complejo metálico o mezclas o combinaciones de los mismos, donde el fosfolípido está presente en una cantidad suficiente para reducir la toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato y para mejorar la bio-disponibilidad del bisfosfonato particularmente cuando la composición es tomada con alimentos, y la cantidad del bisfosfonato es suficiente para reducir la reabsorción ósea y/o aumentar la densidad ósea, particularmente cuando la

14
7

composición es tomada con alimentos.

El presente invento también suministra una composición para tratar osteoporosis que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un bisfosfonato para reducir la reabsorción ósea y/o la cantidad suficiente de un fosfolípido zwiteriónico para reducir la toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato.

El presente invento también suministra una composición para tratar osteoporosis comprendiendo una cantidad farmacéuticamente efectiva de un bisfosfonato y una cantidad suficiente de un fosfolípido zwiteriónico, donde la composición tiene toxicidad gastrointestinal reducida y mejora la posibilidad de supervivencia y la bio-disponibilidad del bisfosfonato, particularmente cuando la composición es tomada con alimentos.

El presente invento también suministra una composición medicinal que comprende un portador y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un bisfosfonato y un fosfolípido zwiteriónico, donde el fosfolípido zwiteriónico está presente en una cantidad suficiente para reducir la toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato y para aumentar la bio-disponibilidad del bisfosfonato, particularmente cuando la composición es tomada con alimentos.

El presente invento también suministra un medicamento

oral para el tratamiento de la osteoporosis que comprende un portador inerte y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un bisfosfonato y un fosfolípido zwiteriónico, donde el fosfolípido zwiteriónico reduce la toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato y aumenta la biodisponibilidad del bisfosfonato, particularmente cuando el medicamento es tomado con alimentos.

El presente invento también suministra un medicamento oral para tratar la osteoporosis el cual comprende un sólido que incluye un portador inerte, un fosfolípido zwiteriónico y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un bisfosfonato, donde el fosfolípido zwiteriónico está en una cantidad suficiente para reducir la toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato y aumentar la bio-disponibilidad del bisfosfonato, particularmente cuando el medicamento es tomado con alimentos.

El presente invento también suministra un medicamento oral para tratar la osteoporosis el cual comprende un fluido que incluye un portador inerte, un fosfolípido zwiteriónico y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un bisfosfonato, donde el fosfolípido zwiteriónico está en una cantidad suficiente para reducir la toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato y aumentar la bio-disponibilidad del bisfosfonato, particularmente cuando el medicamento es tomado

17
\$

con alimentos.

El presente invento suministra un método para tratar la osteoporosis el cual comprende el paso de administrar oralmente una composición que comprenda un fosfolípido zwiteriónico y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un bisfosfonato, donde el fosfolípido zwiteriónico está presente en una cantidad suficiente para reducir la toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato y para aumentar la biodisponibilidad del bisfosfonato, particularmente cuando se administra en conjunción con alimentos.

El presente invento también suministra un método para elaborar una composición medicinal de bisfosfonato con toxicidad gastrointestinal reducida y aumentar bio-disponibilidad incluyendo el paso de poner en contacto un bisfosfonato y un fosfolípido zwiteriónico. El método puede además incluir el paso de mezclar el bisfosfonato/fosfolípido zwiteriónico con un portador inerte.

El presente invento también suministra un método para elaborar una composición medicinal de bisfosfonato con toxicidad gastrointestinal reducida y aumentar la bio-disponibilidad incluyendo el paso de poner en contacto un bisfosfonato y un fosfolípido bajo condiciones suficientes para mantener el bisfosfonato y el fosfolípido en su forma zwiteriónica durante al menos parte del tiempo de contacto

18
K

para formar una asociación molecular del bisfosfonato y el fosfolípido. El método puede además incluir el paso de mezclar la asociación molecular de bisfosfonato/fosfolípido con un portador inerte.

El presente invento también suministra un método para elaborar una composición medicinal de bisfosfonato con toxicidad gastrointestinal reducida y aumentar bio-disponibilidad incluyendo el paso de poner en contacto un bisfosfonato, un fosfolípido y un metal coloidal, complejo metálico, el metal (o catión polivalente) conteniendo amortiguador, o una mezcla o combinación de los anteriores bajo condiciones suficientes para mantener el bisfosfonato y el fosfolípido en sus formas zwitteriónicas durante al menos parte del tiempo en contacto para formar una asociación molecular mediada por el metal del bisfosfonato y el fosfolípido. El método puede además incluir el paso de mezclar la asociación molecular mediada por el metal con un portador inerte.

El presente invento también suministra un método para elaborar una forma de píldora de las composiciones de esta solicitud mediante la elaboración de tabletas, caplets, cápsulas de gel, cápsulas de gel rellenas de fluido, o similares utilizando métodos bien conocidos en el estado la técnica.

DEFINICIONES

A menos que se estipule lo contrario, los siguientes términos tendrán los siguientes significados:

El término "fluido" significa un líquido y cualquier mezcla de un líquido y un sólido que tiene atributos fluidos, ej., con fluidez apreciable a temperatura y presión estándares, incluyendo, sin limitación, una dispersión de un sólido en un líquido, una emulsión, una pasta aguada, una microemulsión, una suspensión coloidal, una suspensión, o similares.

El término "asociación molecular" significa una combinación de dos o más especies moleculares asociadas a través de cualquier interacción de estabilización conocida a nivel atómico o molecular o cualquier combinación de las mismas, donde las interacciones incluyen, sin limitación, interacciones de unión o de enlace tales como enlaces covalentes, enlaces iónicos, enlaces de hidrogeno, enlaces coordinados, o cualquier otra interacción de unión molecular, interacciones electrostáticas, interacciones polares o hidrofóbicas, o cualquier otra interacción atómica o molecular estabilizadora clásica o mecánica-cuántica.

El término "animal" es definido como cualquier especie en el reino animal incluyendo mamíferos.

El término "mamífero" es definido como cualquier clase de vertebrados superiores de sangre caliente que incluye los humanos.

El término "fosfolípido" se refiere a cualquier fosfolípido o ácido graso con un grupo de fosfato covalentemente unido en la estructura molecular.

El término "fosfolípido zwitteriónico" significa un fosfolípido con un aceptor de protones en la estructura molecular de manera que el grupo de fosfato puede llevar una carga negativa y el aceptor de protones puede ser una carga positiva debido a una reacción intramolecular ácido-base.

El término "bisfosfonato" se refiere a una clase de compuestos farmacéuticos activos para reducir reabsorción ósea y tratar osteoporosis, los cuales son análogos de pirofosfatos sustituidos con carbono.

El término "heterociclilo" significa un grupo heterocíclico de cinco a siete miembros saturado o no saturado con uno o dos anillos y 1 a 3 heteroátomos, independientemente elegidos de N, O ó S.

El término "arilo" denota un grupo fenilo, furilo, tienilo o piridilo substituido o no substituido, o un sistema cíclico fusionado de cualquiera de estos grupos, tal como naftilo.

El término "arilo substituido" denota un grupo arilo

como se definió anteriormente el cual es substituido por uno o más grupos alquilo, alcoxilo, halógeno, amino, tiol, nitro, hidróxilo, acilo, arilo o ciano.

El término "metal coloidal" denota cualquier metal o compuesto que contiene metal que puede ser formado en una dispersión o suspensión coloidal.

El término "complejo metálico" denota complejos de cualquier metal clasificados como tal en la Tabla Periódica de Elementos y preferiblemente, complejos de metales no alcalinos.

El término "complejo metálico polivalente" denota cualquier complejo de un metal, donde el metal puede tener, conducir o llevar una carga positiva mayor que 1 y generalmente de 2 a 6.

El término "zwiterion" denota una molécula con un grupo de carga positiva y un grupo de carga negativa.

El término "forma zwiteriónica" denota una molécula que tiene un grupo de carga positiva y un grupo de carga negativa. Generalmente, las condiciones de reacción son ajustadas de manera que pueda ocurrir la transferencia intramolecular de iones de hidrogeno.

El término "cantidad farmacéuticamente efectiva" denota una cantidad de bisfosfonato requerida para producir una reducción medible en reabsorción ósea o un aumento medible en

22

densidad ósea o una reducción medible en la incidencia de fracturas óseas en pacientes tomando los bisfosfonatos. Información adicional sobre los procedimientos utilizados para determinar un efecto medible a partir de administración de bisfosfonatos puede ser encontrada en "Efectos de Tratamiento de Risedronato sobre Fracturas Vertebrales y No Vertebrales en Mujeres con Osteoporosis Postmenopausica: un Ensayo Aleatorio Controlado," J. Am. Med. Assn., 282, 1344-1352 (1999) y Efectos del Risedronato sobre el Riesgo de Fractura de Cadera en Mujeres de Edad Avanzada," New England J. Med., 344, 333-340 (2000), incorporada aquí por referencia.

DESCRIPCIÓN DE LAS ILUSTRACIONES

El invento que puede ser entendido mejor con referencia a la siguiente descripción detallada junto con las ilustraciones anexas en las cuales elementos similares tendrán el mismo numero.

La figura 1 ilustra similitudes entre bisfosfonatos y fosfolípidos zwiteriónicos;

La figura 2 demuestra que el pamidronato indujo lesiones tanto en el antro como el cuerpo del estómago de una rata sobre un período de cuatro horas, cuando se administró en combinación con indometacina;

Las figuras 3A y 3B ilustran reducciones en la barrera

hidrofóbica/fosfolipídica de los estómagos ocurridas rápidamente (30-60 min) y fueron más prominentes que aquella registrada en respuesta a uno u otro el bisfosfonato o la NSAID sola;

La figura 4 ilustra la gastrotoxicidad de tres bisfosfonatos diferentes, pamidronato>> alendronato > risedronato;

La figura 5 ilustra la propiedad atenuada de barrera hidrofóbica fosfolípida del estómago producida por los bisfosfonatos de la figura 4;

La figura 6 ilustra datos que soportan un modelo en el cual los bisfosfonatos inducen lesión superficial desplazando competitivamente PC y fosfolípido relacionados desde la superficie de capa de gel de moco, debido a la naturaleza zwitteriónica común de ambas clases de compuestos;

La figura 7 ilustra que el número de lesiones gástricas inducidas por combinaciones de indometacina y pamidronato son significativamente reducidas mediante suplementación de PC; y La figura 8 ilustra la prevención del lesiones gástricas en respuesta a combinaciones de alendronato e indometacina, si el bisfosfonato fue intragástricamente administrado en formulaciones conteniendo cantidades crecientes de PC al 90-93% (purificado a partir de lecitina de soja) empleando proporciones de peso de alendronato a PC de 1:1 y 1:4.

24
27

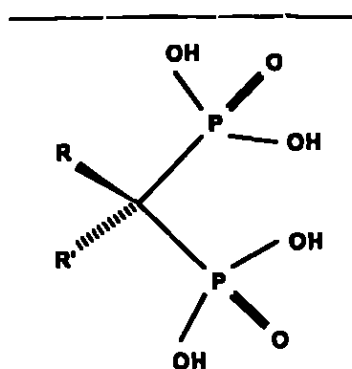
DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

El inventor ha encontrado que formulaciones farmacéuticas singulares incluyendo compuestos de bisfosfonato, los cuales son inhibidores selectivos establecidos de reabsorción ósea mediada por osteoclastos utilizados en el tratamiento de osteoporosis, y un fosfolípido zwiteriónico tal como lo fosfatidilcolina (PC) pueden ser preparados, los cuales tienen efectos secundarios reducidos y/o toxicidad gastrointestinal reducida de bisfosfonatos, bio-disponibilidad mejorada cuando son tomados con alimentos, mientras el bisfosfonato produce densidad ósea aumentada en pacientes que sufren de osteoporosis. En los estudios tanto clínicos como preclínicos, está bien documentado que los bisfosfonatos producen inflamación, lesión y ulceración ocasional de la mucosa del tracto gastrointestinal superior, lo cual limita la utilidad terapéutica de estas poderosas drogas inhibidoras de reabsorción ósea. Además, los estudios han mostrado que la mucosa del tracto gastrointestinal superior tiene propiedades de barrera hidrofóbica que son atribuibles a la presencia de fosfolípidos zwiteriónicos, y que un número de agentes perjudiciales incluyendo, bisfosfonatos pueden interferir con o atacar este revestimiento hidrofóbico/fosfolípido

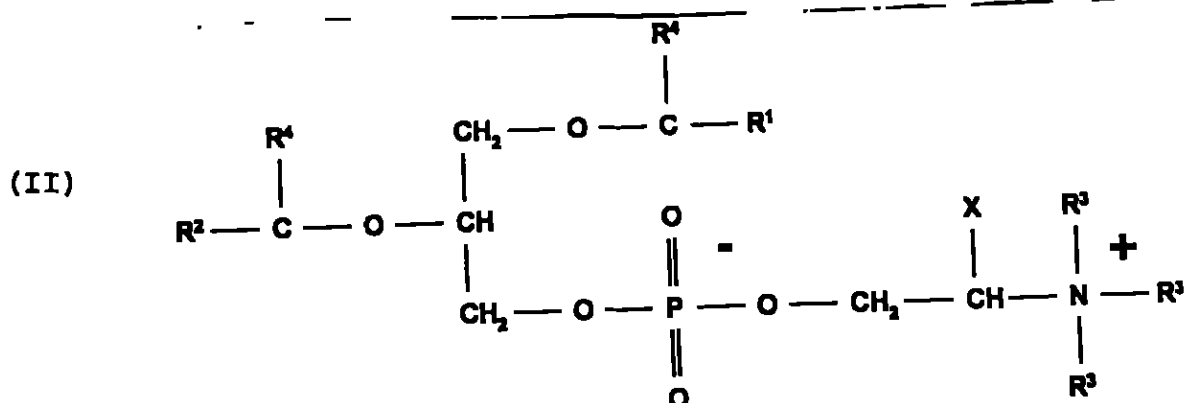
protector. Ver ej., Lichtenberger, LM, Romero, JJ, Gibson, FW, Blank MA, Dig Dis Sci, 45, 1792-1801 (2000). El presente invento supera los problemas asociados con la formulación de bisfosfonato estándar combinando el bisfosfonato con un fosfolípido, donde el fosfolípido es una cantidad suficiente para reducir o eliminar la toxicidad gastrointestinal de bisfosfonato. Adicionalmente, en ensayos clínicos, la eficacia de los bisfosfonatos como agentes terapéuticos efectivos para combatir osteoporosis ha sido bien documentada. Ver ej., "Efectos del Tratamiento de Risedronato sobre Fracturas Vertebrales o No Vertebrales en Mujeres con Osteoporosis Postmenopausica: Un Ensayo Aleatorio Controlado," J. Am. Med. Assn., 282, 1344-1352 (1999) y "Efectos del Risedronato sobre el Riesgo de Fractura de Cadera en Mujeres de Edad Avanzada," New England J. Med., 344,333-340 (2000), incorporada aquí por referencia.

El presente invento, por lo tanto, se relaciona ampliamente con formulaciones medicinales incluyendo un bisfosfonato de la fórmula general (I):

(I)



y un fosfolípido de la fórmula general (II):



donde R¹ es H, OH o Cl y R es: (a) un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente substituido con amino, alquilamino, dialquilamino o heterocíclico, donde los grupos alquilo en los substituyentes alquilamino y dialquilamino tienen 1 a 5 átomos de carbono y son iguales o diferentes en el caso de los grupos alquilo substituidos con dialquilamino; (b) un halógeno; (c) un ariltio, preferiblemente clorosubstituido; (d) un cicloalquilamino con 5 a 7 átomos de carbono; o (e) un nitrógeno saturado con cinco o seis miembros conteniendo heterocíclico con uno o dos heteroátomos; y R¹ y R² son substitución es saturadas uno saturadas en el rango desde 8 a 32 átomos de carbono; R³ es H o CH₃, y X es H o COOH; y R⁴ es =O ó H. También se pueden utilizar mezclas y combinaciones de los fosfolípidos zwitteriónicos de la fórmula general y mezclas y combinaciones de bisfosfonatos.

Ejemplos de compuestos de la fórmula II incluyen, sin

27
\$
7

limitación, ácido 3-amino-1-hidroxipropilideno-1,1-bisfosfónico (pamidronato), ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico (alendronato), N,N-dimetil-3-amino-1-hidroxipropilideno-1,1-bisfosfónico (mildronato, olpatronato), ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentilamino) propilideno-1, (N-metil-N-pentilamino)propilideno-1,1-bisfosfónico (ibandronato), ácido 1-hidroxi-2-(3-piridil)etilideno-1, (3-piridil)etilideno-1,1-bisfosfónico (risedronato), ácido 1-hidroxi-2-(1-imidazolil)etilideno-1,1-bisfosfónico (etidronato), ácido 1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)propilideno-1,1-bisfosfónico, ácido 1-hidroxi-2-(1-imidazolil)etilideno-1,1-bisfosfónico (1-imidazolil)etilideno-1,1-bisfosfónico (zoledronato), ácido 1-hidroxi-2-(imidazo [1,2-a] piridin-3-il)etilideno-1,1-bisfosfónico (minodronato), ácido 1-(4-clorofeniltio)metilideno-1,1-bisfosfónico (cimadronato, incadronato), ácido 6-amino-1-hidroxi-hexilideno-1,1-bisfosfónico (noridronato) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas o combinaciones de los mismos.

Los compuestos preferidos de la fórmula II son risedronato, alendronato, pamidronato y sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas o combinaciones de las mismas.

Ejemplos del fosfolípido zwitteriónico de la fórmula (II)

incluyen, sin limitación, fosfatidilcolinas tales como fosfatidilcolina (PC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), otras fosfatidilcolinas disaturadas, etanolaminas de fosfatidilo, fosfatidilinositol, fosfatidilserinas esfingomielina u otras ceramidas, o varios otros fosfolípidos zwiteriónicos, fosfolípidos que contienen aceites tales como aceites de lecitina derivados de semilla de soya o mezclas o combinaciones de los mismos. Los fosfolípidos de la fórmula (II) también pueden ser encontrados en aceites en varios niveles y tales aceites también pueden ser utilizados en la preparación de las composiciones de este invento.

Fosfolípidos zwiteriónicos preferidos son fosfatidilcolina (PC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), otras fosfatidilcolinas disaturadas, fosfatidilcolina conteniendo aceites de lecitina o mezclas o combinaciones de las mismas.

Generalmente, la proporción de peso de bisfosfonato a fosfolípido zwiteriónico está entre 1:0.1 y 1:100 aproximadamente, con proporciones preferidas entre 1:0.5 y 1:50 aproximadamente y proporciones particularmente preferidas entre 1:1 y 1:10 aproximadamente y proporciones especialmente preferidas entre 1:1 y 1:5. La cantidad efectiva del bisfosfonato para utilizar en la composición de este invento está en el rango entre 0.1 y 1000 mg por dosis dependiendo del bisfosfonato y el fosfolípido utilizado la

composición, con cantidades entre 1 mg y 500 mg por dosis siendo preferidas, cantidades entre 2 mg y 50 mg por dosis siendo particularmente preferidas y cantidades entre 2 mg y 20 mg por dosis siendo especialmente preferidas. Una cantidad suficiente de fosfolípido es generalmente una cantidad de fosfolípido entre 0.01 y 5000 mg por dosis aproximadamente, con cantidades entre 0.5 mg y 2500 mg por dosis aproximadamente siendo preferidas y cantidades entre 2 y 250 mg por dosis aproximadamente siendo particularmente preferidas y cantidades entre 2 y 100 mg por dosis aproximadamente siendo especialmente preferidas.

Generalmente, las composiciones de este invento son formuladas para ser tomadas diariamente antes de las comidas, con las comidas y después de las comidas. Sin embargo, las formulaciones pueden ser tomadas más o menos frecuentemente dependiendo del paciente y el médico que prescribe las formulaciones. El protocolo preferido de administración oral para las composiciones de este invento es una toma de régimen diario con o después de las comidas.

Las composiciones del presente invento pueden estar en cualquier forma deseada, incluyendo, sin limitación, un sólido tal como un polvo, gránulos, tabletas, píldoras, cápsulas, píldoras o tabletas recubiertas con gel, o similares, un semisólido tal como una pasta o similares, una

suspensión, una dispersión, una emulsión, o una solución. Dispersiones o suspensiones significan que una forma sólida de las composiciones del presente invento son mezcladas con un solvente apropiado en el cual la composición no tiene solubilidad o ésta es relativamente baja, es decir, una solubilidad menor que aproximadamente 10% por peso, preferiblemente menor que 5% por peso y particularmente menor que aproximadamente 1% por peso. Una emulsión significa que una forma aceitosa o acuosa de las composiciones de este invento son emulsificadas en una solución acuosa o aceite, respectivamente, es decir emulsiones de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite. Además, la emulsión puede ser una emulsión estándar una microemulsión donde la emulsificación es agregada pasando la mezcla a través de una boquilla o en otros métodos que generan microemulsiones. Una solución significa que las composiciones de este invento están en un solvente apropiado en el cual la composición es soluble o altamente soluble.

El presente invento también se relaciona ampliamente con métodos para reducir reabsorción ósea incluyendo administración de una composición de este invento a un paciente sobre una base continua o periódica. La composición de este invento puede ser administrada al paciente mediante cualquier método conocido de administración incluyendo

+

oralmente, con o sin alimento, a través de inyección directa al sistema circulatorio (ejemplo, intravenoso, intra-arterial, etc), inyección a tejido suave (músculo, etc), inyección a médula ósea, inhalación hacia los pulmones o pasajes bronquiales o hacia los pasajes nasales, implantes, o similares. Preferiblemente, las composiciones de este invento están diseñadas para administración oral y especialmente para administración oral con comidas.

En formulaciones de este invento que combinan un fosfolípido tal como PC y bisfosfonato tal como alendronato, pamidronato o risedronato, el fosfolípido actúa para reducir y/o abolir la toxicidad gastrointestinal de los bisfosfonatos. Así, las formulaciones de este invento, que suplementan bisfosfonatos con fosfolípidos, muestran significativamente menor toxicidad gastrointestinal removiendo un impedimento principal que severamente limita la utilidad de los bisfosfonatos en pacientes debilitados por la osteoporosis. Las formulaciones bisfosfonato-fosfolípido de este invento no solamente disminuyen la toxicidad gastrointestinal sino que también aumentan la bio-disponibilidad de los bisfosfonatos cuando son tomados con alimentos. Mientras no se desea ser limitados por la teoría, generalmente se considera que los bisfosfonatos se unen con los componentes alimenticios en tal forma que se vuelve no

disponibles para captación en los intestinos delgados.

Adicionalmente, se considera que las formulaciones fosfolípido-bifosfonatos de este invento mejoran la bio-disponibilidad de bisfosfonatos mediante interferencia con interacción de bisfosfonatos con componentes en el alimento durante la digestión de alimentos en el estómago, permitiendo a los bifosfonatos salir del estómago en una forma bio-disponible.

Por ejemplo, los bisfosfonatos (purificados a partir de material comercialmente disponible o sintetizados) pueden ser combinados con diferentes concentraciones de cualquiera fosfolípidos purificados o fosfolípidos crudos. Por ejemplo, PC es disponible en una forma purificada comprendiendo PC al >90% en extractos crudos a partir de semillas de soya teniendo concentraciones de PC entre aproximadamente 15 y 35% por peso en los estados desaceitados y aceitados de la *American Lecithin Company*. La presencia de un fosfolípido tal como PC en las formulaciones de este invento disminuye la toxicidad gastrointestinal en una forma similar al mecanismo de reducción fosfolípida en efectos gastrointestinales adversos a partir de NSAIDs como se estableció en modelos animales roedores. Ver ej., Patente US Nos: 5955.451; 5.763.442; 5.260.287; 5.260.284; 5.134.129; 5.043.329; 5.032.464; 4.950.658 y 4.918.063, incorporadas en la presente

por referencia. Así, la presencia de un fosfolípido en las composiciones de este invento evita, reducir, alivia o elimina las lesiones gástricas inducidas por bisfosfonatos, permitiendo dosis aumentadas de bisfosfonatos y frecuencias de dosificación reducidas, ej., desde una dosis diaria a varias dosis diarias sin aumentar toxicidad gastrointestinal. La adición de fosfolípidos zwiteriónicos también puede aumentar significativamente la bio-disponibilidad de los bisfosfonatos que en ciertas instancias tienen bio-disponibilidades de aproximadamente 5% por menos requiriendo que un paciente tome dosis relativamente grandes del bisfosfonato sobre una base periódica. Los fosfolípidos zwiteriónicos resultan en bio-disponibilidad mejorada de los bisfosfonatos especialmente cuando son tomados con las comidas. La bio-disponibilidad mejorada puede estar en el rango de un aumento entre 2 veces hasta aproximadamente 20 veces o más eligiendo juiciosamente el bisfosfonato, el fosfolípido zwiteriónico y la proporción de los dos ingredientes.

Aunque muchos bisfosfonatos son comercialmente disponibles, otros pueden ser sintetizados mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, las síntesis de bisfosfonatos (análogos de ácido difosfónico) son reportadas en las U.S. patentes 4.705.651 y 4.327.039, incorporadas aquí

por referencia, y su química básica es descrita en libros de texto estándares. Ver ej., Van Wazer G. Comounds, Vol 1, Chemistry, pp 239-240 (1958). Las rutas sintéticas de bisfosfonatos son similares en estas referencias e involucran el tratamiento de ácido orto-fosforoso con un ácido w-amino (ej., ácido 4-aminobutirico, o beta-alanina) con o sin el uso de un solvente. Esta reacción es seguida por tratamiento con uno u otro PCl_3 o PCl_5 y una hidrólisis subsecuente. Todos los pasos pueden ser realizados en una marmita.

Los fosfolípidos pueden ser extraídos a partir de fuentes naturales tales como aceites de lecitina derivados de semillas de soja o comprados en forma purificada. Se pueden preparar análogos sintéticamente utilizando métodos sintéticos conocidos. Para detalles adicionales, ver ej., U:S Patentes Nos.: 5.955.451; 5.763.422; 5.260.1287; 5.260.284; 5.134.129; 5.043.329; 5.032.464; 4.950.658 y 4.918.063, incorporadas aquí por referencia.

Aunque ha habido considerable desacuerdo con respecto al número de temas asociados con la medicación que contiene bisfosfonatos tales como la toxicidad comparativa de diferentes bisfosfonatos, niveles de dosificación relevantes, y la dependencia de esta acción dañina sobre la presencia de un grupo amino primario, la evidencia clínica, de laboratorio e histológica indica que los bisfosfonatos ejercen daño

gástrico actuando como irritantes tópicos sobre la mucosa gástrica.

Un mecanismo potencial mediante el cual los bisfosfonatos pueden perjudicar tópicamente la mucosa del tracto intestinal superior es mediante la atenuación de la barrera hidrofóbica de los tejidos al ácido luminal. Esta característica hidrofóbica fue originalmente descrita por el inventor y asociados demostrando que una gotita de microlitro de agua se forma cuando se aplica a la superficie luminal de la mucosa gástrica canina, formando un ángulo de contacto prominente en la interface aire/liquido/sólido. Ver, ej., Hills BA, Butler BD, Lichtenberger LM, Am J Physiol, 244, G561-G568 (1983). A partir de ese reporte, se ha demostrado por un número de laboratorios que la mucosa de tejidos gastrointestinales específicos (ej., estómago, esófago distal y colon) tiene propiedades hidrofóbicas prominentes tanto en humanos como en animales de laboratorio. Ver, ej., Hills BA, Butler BD, Lichtenberger LM, Am J Physiol, 244, G561-G568 (1983). Lichtenberger LM, Annu Rev Physiol, 57, 565-583 (1995), Gogging PM, Marrero JM, Spsychal R1, Jackson PA, Corbishley CM, Northfield TC, Gastroenterología, 103, 1486-1490 (1992), y Asante M, Ahmed H, Patel P. Davis T. Finlayson C, Mendall M, Northfield; Gastroenterología, 113; 449-454 (1997).

Además, se ha establecido que los agentes dañinos tales como aspirina, sales biliares o similares y varias condiciones tales como infección por *Helicobacter*, estrés o similares están asociadas con una atenuación clara y rápida en las propiedades hidrofóbicas del tracto gastrointestinal superior. Ver, ej., Hills BA, Butler BD, Lichtenberger LM, Am J Physiol, 244, G561-G568 (1983), Lichtenberger LM, Annu Rev. Physiol. 57, 565-583 (1995), Goggin PM, Marrero JM, Spychel RI, Jackson PA, Corbshley CM, Northfield TC, Gastroenterología, 103, 1484-1490 (1992), Asante M, Ahmed H, Patel P, Davis T, Finlayson C, Mendall M, Northfield; Gastroenterología, 113; 449-454 (1997), Lichtenberger LM, Dial EJ, Ottleez A, Romero JJ, Lechago J, Fox JG, Dig Dis Sci. 44, 108-115 (1999), Goddard PJ, Hills BA, Lichtenberger LM, Am J Physiol, 252, G421-G430 (1987), y Lichtenberger LM, Wang Z-M, Romero JJ, Ulloa C, Perez JC, Giraud M-N, Barreto JC, Nature Med, 1, 154-158 (1995). Se debe notar que un número de sustancias que son utilizadas como aditivos para aumentar la absorción de drogas son irritantes conocidos o agentes dañinos de la mucosa gastrointestinal, y serían contraindicados para ser utilizados junto con los bisfosfonatos. Tales sustancias incluirían: ácidos grasos de cadena corta tales como ácido cítrico, ácido decanoico, ácido caprílico o similares; ácidos grasos no saturados de cadena

larga tales como ácido oleico o similares; detergentes tales como Brij, Tween-80, deoxicolato de sodio, o similares; y quelantes de cationes metálicos polivalentes tales como EDTA, EGTA o similares.

La base molecular de la propiedad de barrera hidrofóbica del tracto gastrointestinal superior está aún sin resolver, pero la evidencia indica que los fosfolípidos zwitteriónicos y específicamente la fosfatidilcolina (PC) puede estar involucrada. Esta evidencia incluye: 1) el hecho bien establecido de que la PC y otros lípidos polares tipo surfactante pueden impartir propiedades hidrofóbicas a superficies tanto inertes como biológicas (Hills BA, Butler BD, Lichtenberger LM, Am J Physiol, 244, G561-G568 (1983) y Lichtenberger LM, Annu Rev Physiol, 57, 565-583 (1995)); 2) los hallazgos de que las células de la mucosa gástrica de superficie sintetizan y secretan estas moléculas en la capa de moco adherente (Lichtenber LM, Gastroenterología 101, 7-21 (1991)); 3) hallazgos de laboratorio y clínicos de que PC sintética o purificada tiene la capacidad para proteger animales de laboratorio y humanos de ciertos agentes ulcerogénicos y/o condiciones (Lichtenberger LM, Annu Rev Physiol, 57, 565-583 (1995), Lichtenberger LM Graziani LA, Dial EJ, Butler BD, Holls BA, Science 219; 1327-1329 (1983) y Anand BS, Romero JJ, Sanduja SK, Lichtenberger LM, Am J

Gastroenterol, en prensa (1999)).

De manera interesante, el grupo principal de PC y un número de otros fosfolípidos zwitteriónicos gastroprotectores tienen un grupo fosfato con carga negativa en un extremo y un grupo nitrógeno con carga positiva en el otro, conectados por una cadena de hidrocarburos corta (longitud de 2 carbonos), algo similar a la carga y estructura molecular de los miembros de la familia de bisfosfonatos de los compuestos. Estas similitudes moleculares entre estas dos familias de compuestos zwitteriónicos son ilustradas en la Figura 1. Se debe notar que una diferencia entre bisfosfonatos y fosfolípido es que los bisfosfonatos llevan dos grupos fosfonato (aunque solamente uno es ionizado similar al grupo fosfato de PC) que son generalmente separados del grupo nitrogenoso mediante una cadena de hidrocarburos conteniendo tres o más átomos de carbono, mientras los fosfolípidos solamente tienen un grupo fosfato simple que son generalmente separados del grupo nitrogenoso mediante una cadena de hidrocarburos conteniendo dos o más átomos de carbono.

Puesto que las propiedades moleculares de estas dos familias de compuestos son similares, se realizaron experimentos para determinar si los bisfosfonatos lesionan la mucosa gástrica compitiendo con el grupo principal de fosfolípidos zwitteriónicos intrínsecos por sitios de unión

sobre la capa de gel de moco de superficie, y al hacer esto, se reducen las características de barrera hidrofóbica protectora de los tejidos, descritas anteriormente. Los experimentos investigaron los efectos de diferentes bisfosfonatos sobre la hidrofobicidad de superficie y concentración fosfolípida de la mucosa antral, utilizando el modelo animal de Blank (Blank MA, Ems BL, Gibson GW, Myers WR, Berman SK, PhippsRJ, Smith PN, Dig Dis Sci. 42, 281-288 (1997)), y compararon los efectos de aquellos cambios de superficie con la toxicidad gástrica de estas drogas.

En estos estudios con roedores, el inventor inicialmente enfocó el pamidronato, un bisfosfonato el cual ya no es dispensado para administración oral debido a los efectos secundarios gastrointestinales, y se demostró que el pamidronato indujo lesiones tanto en el antro como en el cuerpo del estómago de la rata sobre un periodo de cuatro horas, cuando se administró en combinación con indometacina. Observando la figura 2, un número de lesiones del antro es ilustrado contra el tiempo.

Además, también se demostró que la combinación de pamidronato e indometacina fue muy afectiva para atenuar las características hidrofóbicas y las concentraciones fosfolípidas intrínsecas (PC) de la mucosa gástrica. Fue notable que estas reducciones en la barrera

hidrofóbica/fosfolipídica de los estómagos ocurrieran rápidamente (30-60 min) y fueron más prominentes que aquella registrada en respuesta a uno u otro el bisfosfonato o la NSAID sola como se mostró en las Figuras 3A&B, similares al desarrollo de lesiones gástricas.

Cuando el pamidronato, elendronato y risedronato fueron comparados, se encontró que el orden de su gastrotoxicidad es pamidronato >> alendronato > risedronato como se muestra en la Figura 4, la cual es mantenida en la capacidad de los bisfosfonatos para atenuar la propiedad de barrera fosfolípida hidrofóbica del estómago como se muestra en la figura 5. Los estudios histológicos indicaron que aún el risedronato, bisfosfonato menos gastrotóxico, indujeron algunas lesiones de superficie a la mucosa gástrica. Además, el análisis de regresión reveló que la capacidad de los bisfosfonatos para inducir lesiones gástricas, estuvo significativamente asociada con su capacidad para reducir las características hidrofóbicas protectoras del estómago ($r=0.6$, $p<0.001$).

Estos datos soportan un modelo de toxicidad gastrointestinal de bisfosfonatos ilustrado en la Figura 6, en donde los bisfosfonatos inducen lesión de superficie desplazando competitivamente el fosfolípido intrínseco de superficie (tal como PC) y los fosfolípidos relacionados de

51-44

la superficie de la capa de gel de moco, debido a la naturaleza zwitteriónica similar de los bisfosfonatos y fosfolípidos tal como PC. Sin embargo, diferente de la unión de superficie fosfolípida, los bisfosfonatos resultarían en la formación o inserción de canales hidrofílicos de agua en el revestimiento del tracto gastrointestinal superior, permitiendo que el HCl y otros compuestos nocivos solubles en agua hagan contra-difusión desde el lumen hacia el tejido para inducir inflamación y lesión mucosa.

aunque no se desea ser limitados por ninguna teoría o modelo, el anterior modelo es consistente con la toxicidad gastrointestinal de bisfosfonatos y es consistente con la capacidad para que medicamentos de fosfolípidos/bisfosfonatos de este invento reduzcan y/o eviten lesiones de superficie, y la inflamación mucosal resultante. El modelo y la capacidad para que fosfolípidos inhiban la toxicidad gastrointestinal de bisfosfonatos fue investigado en estudios para clínicos pilotos utilizando el modelo de roedores de Blank (Blank MA, EMS BL, Gibson GW, Myers WR, Berman SK, Phipps RJ, Smith PN, Dig Dis Sci. 42, 281-288 (1997)), donde la droga de prueba de bisfosfonatos fue administrada simultáneamente con indometacina. Los ejemplos compararon la toxicidad gástrica de pamidronato sólo con formulaciones donde el pamidronato fue combinado con uno u otro PC de dipalmitoilo sintético

42
4/

(DPPC) o PC al 90% (purificado a partir de lecitina de soya) en una proporción de peso de bisfosfonato a PC de 1.0:0.3. Como se muestra en la figura 7, la suplementación de PC significativamente redujo el número de lesiones gástricas inducidas por pamidronato, aún en la utilización de proporción más baja. La lecitina de soya purificada (conteniendo PC al 90-93%) también mostró considerable eficacia de gastroprotectora contra lesiones gástricas inducidas por pamidronato/indometacina. Una proporción de peso 1:1 de pamidronato a PC también resultó en una reducción significativa en número de lesiones gástricas y una reducción marcada en sangrado gástrico en comparación con aquel inducido por el pamidronato como se tabuló en la Tala 1.

Tabla 1
Comparación de Puntaje de Lesión Gástrica y Sangrado de Ratas
Administradas
PC-pamidronato vs pamidronato solamente

Grupos	Lesión Gástrica (área lesionada, mm ²)	Sangrado Gástrico mg Hb en perfusato)
Solución salina	0 ± 0	0.2 ± 0.1
Indometacina (Indo, 40 mg/kg)	0 ± 0	0.3 ± 0.1
Pamidronato (300 mg/kg) + Indo	62 ± 11*	6.4 ± 1.9*
PC-Pamidronato + Indo	31 ± 5* ^t	1.2 ± 0.3* ^t

* p<0.05 vs Indo; ^t p<0.05 vs pamidronato + Indo, n = 4-5 ratas/grupos

Experimentos subsecuentes demostraron que las lesiones

43
46

gástricas en respuesta a combinaciones de alendronato e indometacina, fueron completamente prevenidas si el bisfosfonato fue intrínsecamente administrado en formulaciones conteniendo cantidades crecientes de PC al 90-93% (purificado a partir de lecitina de soja). Mirando la figura 8, el número de lesiones inducidas por pamidronato fueron significativamente reducidas con proporciones de peso de alendronato a PC de 1:1 y 1:4 mostrando una reducción más leve que la proporción 1:1.

MÉTODOS DE ELABORACIÓN Y EJEMPLOS

Métodos para elaborar composiciones de bisfosfonatos/fosfolípidos

Una clase preferida de composiciones de este invento son composiciones que incluyen un bisfosfonato y un fosfolípido generalmente preparadas colocando en contacto un bisfosfonato y un fosfolípido bajo condiciones para promover la asociación molecular del bisfosfonato y el fosfolípido en sus formas zwitteriónicas. Tales condiciones típicamente incluirán el uso de un solvente y/o amortiguador, el uso de procedimientos de mezclado que promuevan interacciones moleculares y asociaciones, y tiempo, presión, y temperatura controladas para permitir un grado deseado de asociación e interacción intermolecular. Puesto que estas dos clases de químicos

44
5/1

pueden existir como zwitteriones en solventes polares, las interacciones intermoleculares y asociaciones entre estas dos clases de compuestos pueden ser facilitadas mediante el uso de un solvente o mediante el uso de un amortiguador de baja resistencia iónica, los conocidos amortiguadores hipotónicos. En algunos casos, el bisfosfonato será agregado al PC o lecitina desaceitada en el solvente orgánico antes de su remoción por evaporación.

Generalmente, los amortiguadores hipotónicos incluyen agua con compuestos amortiguantes agregados desde un amortiguador con una molaridad entre aproximadamente 1 milimolar y 100 milimolar. Estos amortiguadores de baja resistencia iónica promueven las interacciones intermoleculares y/o asociaciones entre las formas zwitteriónicas del bisfosfonato y el fosfolípido reduciendo interacciones entre el bisfosfonato y el amortiguador y el fosfolípido y el amortiguador.

El contacto también es realizado en la presencia de mezclado, y preferiblemente mezclado agresivo o vigoroso. Tales procedimientos de mezclado incluyen sonicación u otros procedimientos de mezclado a nivel molecular, mezclado de vórtice u otros procedimientos de mezclado u otros procedimientos de mezclado de alto corte, o similares. El tiempo y temperatura de mezclado deben ser diseñados para

45
-
44

maximizar las interacciones intermoleculares entre las formas zwitteriónicas del bisfosfonato y el fosfolípido sin producir daño termal o de corte a las mismas moléculas. Generalmente, el tiempo de mezclado estará en el rango entre cinco y varias horas aproximadamente, con tiempos preferidos en el rango entre 10 minutos y una hora. Generalmente, la temperatura de mezclado estará en el rango desde temperatura ambiente hasta una temperatura al menos 10% por debajo de la temperatura de rompimiento inferior para el bisfosfonato o fosfolípido mezclados o al menos 10% por debajo del punto de ebullición del solvente de menor ebullición o 10% por debajo de una temperatura en la cual el amortiguador comienza a descomponerse o a perder su capacidad amortiguadora. Preferiblemente, la temperatura estará entre temperatura ambiente y aproximadamente 70°C.

El pH del amortiguador también puede jugar un papel importante en la promoción de interacciones intermoleculares y/o asociaciones entre el bisfosfonato y fosfolípido. Generalmente, el pH debe ser controlado para asegurar que el bisfosfonato y el fosfolípido existan en sus formas zwitteriónicas. Generalmente, el pH debe estar en el rango entre 3 y 10 aproximadamente, y preferiblemente entre cinco y ocho aproximadamente, con un pH particularmente preferido cerca de 7.

Al preparar las formulaciones de este invento, los bisfosfonatos pueden ser mezclados con fosfolípido purificado naturalmente derivado o sintético o pueden ser mezclados con varios grados de lecitina (extraída de la lecitina de soya disponible en *American Lecithin Co*) u otros aceites naturales altos en fosfolípidos. Lecitinas especialmente útiles tienen concentraciones fosfolípidas en el rango entre 15 y 93% aproximadamente de PC por peso. Además, las formulaciones pueden utilizar preparaciones de lecitina basadas en aceite o desaceitadas.

Sin considerar la forma del fosfolípido, generalmente la proporción de bisfosfonato a fosfolípido está en el rango entre 1.0:0.1 y 1:100 aproximadamente, preferiblemente entre 1.0:0.5 y 1:25 aproximadamente, y particularmente entre 1.0:1.0 y 1.0:10.0 aproximadamente.

En formulaciones que utilizan lecitinas desaceitadas, las lecitinas desaceitadas son inicialmente disueltas en un solvente orgánico tal como etanol, liofilizadas para remover el solvente orgánico y luego resuspendidas en un bisfosfonato conteniendo la solución, seguido por mezclado tal como mezclado de vórtice y/o sonicación. En formulaciones que utilizan lecitinas, la lecitina basada en aceite es simplemente combinada con compuestos de bisfosfonato y mezclada mediante mezclado de vórtice y/o sonicación, si es

necesario.

Otro método preferido para elaborar las composiciones de este invento es disolver los bisfosfonatos en solución acuosa hipotónica o amortiguador con una molaridad entre 1 y 100 micromolar aproximadamente (mM). Soluciones apropiadas y/o amortiguadores incluyen, sin limitación, soluciones de NaCl, amortiguadores Tris, amortiguadores de bicarbonato, amortiguadores HEPES, amortiguadores MOPS o similares.

La sonicación o temperaturas de mezclado son preferiblemente preformadas a una temperatura por encima de la temperatura de transición, T_m del fosfolípido, es decir, la temperatura a la cual el fosfolípido soporta transiciones de fase desde un estado cristalino líquido hacia un estado de gel como es bien conocido en el estado de la técnica). En el caso de PC, el mezclado puede ser realizado a temperatura ambiente, mientras para DPPC, el mezclado es realizado por encima de 42°C.

Otro proceso preferido para la elaboración de las composiciones de este invento incluye disolver el fosfolípido y el bisfosfonato en un solvente polar. El solvente apropiado incluye, sin limitación, clorocarbonos tales como cloroformo, o similares, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol o similares, o cualquier otro solvente en el cual el fosfolípido y el bisfosfonato tienen alguna solubilidad,

48
5

con la condición agregada que el solvente es fácilmente removible mediante evaporación o similares.

Cuando un complejo metálico es utilizado, el complejo puede ser agregado directamente al fosfolípido y a la solución de bisfosfonato. Alternativamente y preferiblemente, el complejo y el bisfosfonato pueden ser preparados en un amortiguador hipotónico que es agregado en una película fosfolipida preformada como se describió aquí.

Ejemplos

____ Los siguientes ejemplos son incluidos por razones de integridad de la divulgación y para ilustrar la preparaciones de las composiciones del presente invento conteniendo un bisfosfonato y fosfolípido, pero en ninguna forma estos ejemplos son incluidos para limitar el alcance de esta divulgación.

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición de pamidronato y dipalmitoilfosfatidilcolina.

Sesenta gramos de Fosfolipon 90G (fosfatidilcolina pura al 90-93%) fueron disueltos en cloroformo en un tubo. Aunque se utilizó cloroformo, el etanol funciona bien. El solvente orgánico fue removido bajo nitrógeno y el material PC

49
25

resultante fue dejado bajo vacío durante toda la noche para formar una película PC en el tubo. El pamidronato fue disuelto en salina y la solución resultante fue ajustada a pH 7.0. La solución fue luego agregada a la película PC seca en el tubo. La mezcla fue sonicada en un sonicador a temperatura ambiente durante 5 minutos, antes de administración a las ratas sometidas a ayuno. Los resultados de este ejemplo son reportados en la Tabla 1 y fueron descritos previamente. Se considera que una película delgada del fosfolípido aumenta las interacciones entre el fosfolípido y los bisfosfonatos.

Ejemplo 2

_____Este ejemplo ilustra la preparación de una composición de pamidronato y dipalmitoilfosfatidilcolina.

Veinte mg de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y Fosfolipon 90 G fueron disueltos en cloroformo en tubos separados, y secados como se describió en el ejemplo 1. Una solución de 60 mg/mL de pamidronato en salina ajustada a pH 7 fue preparada y agregada a cada uno de los tubos, uno conteniendo la película de DPPC y el otro conteniendo la película de PC. La mezcla de PC-pamidronato fue luego sonicada durante 5 minutos, a temperatura ambiente, mientras la mezcla DPPC-pamidronato fue sonicada durante 5 minutos a una temperatura por encima de 42°C, aproximadamente 45°. Los

SD
\$

resultados del ejemplo son mostrados en la Figura 7 y descritos previamente.

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición de pamidronato y dipalmitiol-PC.

Sesenta mg y 240 mg de Fosfolipon 90G fueron disueltos en cloroformo y secados como se describió en el ejemplo 1 en tubos separados. Una solución de 60 mg/mL de alendronato en salina ajustada a pH7 fue preparada y agregada a los tubos conteniendo la película PC seca. La mezcla fue sonicada durante 5 minutos a temperatura ambiente. Los resultados del ejemplo son mostrados en la Figura 8 y descritos previamente.

Métodos para Elaborar Composiciones de

Bisfosfonato/Fosfolípido Mediadas por Metales

Otra clase preferida de composiciones de este invento son composiciones que incluyen un bisfosfonato, un fosfolípido y un complejo metálico o metal coloidal, las cuales son generalmente preparadas colocando en contacto un bisfosfonato, un fosfolípido y un complejo metálico o metal coloidal bajo condiciones para promover la asociación molecular del bisfosfonato y el fosfolípido en sus formas zwitteriónicas y los dos compuestos de un complejo metálico y

51
4
5

el metal coloidal. Tales condiciones típicamente incluirán el uso de un solvente y/o amortiguador, el uso de procedimientos de mezclado que promuevan las interacciones moleculares y asociaciones, y tiempo, presión y temperatura controlados para permitir un grado deseado de asociación y/o interacción molecular. Puesto que los bisfosfonatos y fosfolípidos pueden existir como zwitteriones en solventes polares, las asociaciones y/o interacciones intermoleculares pueden ser facilitadas mediante el uso de un solvente o mediante el uso de un amortiguador de baja resistencia iónica, los conocidos amortiguadores hipotónicos. Además, bajo estas condiciones, el complejo metálico y/o metal coloidal pueden ayudar a formar composiciones de bisfosfonatos y fosfolípidos que pueden hacer el bisfosfonato disponible para absorción en la corriente sanguínea a través de la pared intestinal aún después de ingestión con alimento.

Generalmente, estos amortiguadores incluirán agua con compuestos amortiguantes agregados desde un amortiguador con una molaridad entre 1 y 100 micromolar aproximadamente. Estos amortiguadores de baja resistencia iónica promoverán las asociaciones y/o interacción intermolecular entre las formas zwitteriónicas del bisfosfonato y fosfolípido reduciendo las interacciones entre el bisfosfonato y el amortiguador y el fosfolípido y el amortiguador. Para composiciones que

incluyen complejos metálicos, el amortiguador puede ser formado utilizando el mismo metal.

En algunos casos, cationes polivalentes o metales coloidales serán agregados a uno u otro el solvente orgánico (antes de su remoción mediante evaporación) o más probablemente a la solución acuosa conteniendo el bisfosfonato que es agregado a la película lípida que contiene PC para promover la unión de las dos clases de compuestos zwitteriónicos. Para metales polivalentes tales como el aluminio, oro, bismuto u otros metales polivalentes, el pH es preferiblemente ajustado para asegurar que el metal es soluble y activo y el bisfosfonato y fosfolípido están en su formas zwitteriónicas. El rango de pH activo para estos complejos metálicos polivalentes está generalmente entre 2.5 y 5 aproximadamente, que es un rango en el cual el bisfosfonato y fosfolípido están en sus formas zwitteriónicas.

El contacto también es realizado en la presencia de mezclado, y preferiblemente mezclado agresivo o vigoroso. Tales procedimientos de mezclado incluyen sonicación, mezclado de vórtice u otros procedimientos de mezclado de alto corte. El tiempo y la temperatura del mezclado deben ser diseñadas para maximizar las interacciones intermoleculares entre las formas zwitteriónicas del bisfosfonato y el fosfolípido sin producir daño termal o de corte a las mismas

33
\$

moléculas. Generalmente, el tiempo de mezclado estará en el rango entre 5 minutos y varias horas, con tiempos preferidos entre 10 minutos y 1 hora. Generalmente la temperatura de mezclado estará en el rango entre temperatura ambiente y una temperatura al menos 10% por debajo de la temperatura de rompimiento inferior para el bisfosfonato o fosfolípido mezclados. Preferiblemente, la temperatura estará entre temperatura ambiente y 70°C aproximadamente.

El pH del amortiguador también puede jugar un papel importante en la promoción de interacciones intermoleculares y/o asociaciones entre el bisfosfonato y fosfolípido. Generalmente, el pH debe ser controlado para asegurar que el bisfosfonato y el fosfolípido existan en sus formas zwitteriónicas. Preferiblemente, el pH debe estar en el rango entre aproximadamente 2.5 y 10, particularmente entre 3 y 8. aproximadamente.

Al preparar las formulaciones de este invento, los bisfosfonatos pueden ser mezclados con fosfolípido purificado naturalmente derivado o sintético o pueden ser mezclados con varios grados de lecitina (extraída de la lecitina de soya disponible en *American Lecithin Co*) con un rango de pureza entre 15 y 93% aproximadamente de PC por peso. Además, las formulaciones pueden ser preparaciones de lecitina desaceitada y aceitada. Las proporciones generales por peso

de bisfosfonato o fosfolípidos están en el rango entre 1.0:0.1 y 1:100 aproximadamente, preferiblemente, entre 1.0:0.5 y 1:50 aproximadamente, y particularmente entre 1.0:1.0 y 1.0:10.0 aproximadamente y especialmente entre 1:1 y 1:5 aproximadamente. Generalmente, el complejo conteniendo metal (complejo o coloidal) está presente en proporciones de peso de la suma de la cantidad de bisfosfonato y fosfolípido al componente conteniendo metal de 1.0:0.01 a 1.0:5.0 aproximadamente, con proporciones preferidas entre 1.0:0.1 y 1.0:2.0 aproximadamente y proporciones particularmente preferidas entre 1.0:0.5 y 1.0:1.0 aproximadamente.

En formulaciones que utilizan lecitinas desaceitadas, las lecitinas desaceitadas son inicialmente disueltas en un solvente orgánico tal como etanol, liofilizadas para remover el solvente orgánico y luego resuspendidas en el bisfosfonato conteniendo la solución, seguido por mezclado tal como mezclado de vórtice y/o sonicación. En formulaciones que utilizan lecitinas aceitadas, las lecitinas aceitadas son simplemente combinadas con compuestos de bisfosfonato y mezcladas mediante mezclado de vórtice y/o sonicación, si es necesario.

Adicionalmente, la composición mediada por metales de este invento puede ser preparada utilizando complejos metálicos comúnmente utilizados en antiácidos incluyendo, sin

55
\$

limitación, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, silicato de magnesio, fosfato de magnesio, carbonato de calcio, simeticona u otros agentes conteniendo siliconas, subsalicilato de bismuto, subcitrato de bismuto, antiácidos de bismuto similares, o mezclas o combinaciones de los mismos, con o sin la adición de una fuente de sodio.

Coloides metálicos apropiados incluyen, sin limitación, oro coloidal, plata coloidal, bismuto coloidales, y mezclas o combinaciones de los mismos.

Complejos metálicos apropiados incluyen, sin limitación, complejos metálicos no tóxicos tales como complejos de aluminio, magnesio, calcio, bismuto, bario o similares donde los complejos pueden ser un hidróxido, un carbonato, un citrato, un tartrato, un salicilato, u otros iones contrarios biocompatibles.

Métodos para elaborar composiciones soportadas de bisfosfonato/fosfolípido

Otra clase preferida de composiciones de este invento son composiciones que incluyen una mezcla de bisfosfonato/fosfolípido depositada sobre un soporte de óxido bio-compatible no tóxico, las cuales son generalmente preparadas colocando en contacto un bisfosfonato y un fosfolípido bajo condiciones para promover la asociación.

molecular del bisfosfonato y el fosfolípido en sus formas zwitteriónicas y luego agregando cualquiera una forma particulada del óxido o una forma sol del óxido. Las condiciones para formar las mezclas de bisfosfonato-fosfolípido son como las establecidas anteriormente, mientras el óxido metálico o sol puede ser agregado concurrente con el bisfosfonato y fosfolípido o preferiblemente después de la formación de la mezcla de bisfosfonato/fosfolípido. Nuevamente, el proceso típicamente incluye el uso de un solvente y/o amortiguador, el uso de procedimientos de mezclado que promuevan interacciones y asociaciones moleculares, y tiempo, presión y temperatura controladas para permitir un grado deseado de asociación e interacción intermolecular. Puesto que estas dos clases de químicos generalmente existen como zwitteriones en solventes polares, las asociaciones e interacciones intermoleculares entre las dos clases de compuestos puede ser facilitadas mediante el uso de un solvente o mediante el uso de un amortiguador de baja resistencia iónica, conocidos como amortiguadores hipotónicos.

Generalmente, estos amortiguadores incluirán agua con compuestos amortiguantes agregados desde un amortiguador con una molaridad entre 1 y 100 micromolar aproximadamente. Estos amortiguadores de baja resistencia iónica promoverán las

57
\$

asociaciones y/o interacción intermolecular entre las formas zwitteriónicas del bisfosfonato y fosfolípido reduciendo las interacciones entre el bisfosfonato y el amortiguador y el fosfolípido y el amortiguador.

El contacto también es realizado en la presencia de mezclado, y preferiblemente mezclado agresivo. Tales procedimientos de mezclado incluyen sonicación, mezclado de vórtice u otros procedimientos de mezclado de alto corte. El tiempo y la temperatura del mezclado deben ser diseñadas para maximizar las interacciones intermoleculares entre las formas zwitteriónicas del bisfosfonato y el fosfolípido sin producir daño termal o de corte a las mismas moléculas. Generalmente, el tiempo de mezclado estará en el rango entre 5 minutos y varias horas, con tiempos preferidos entre 10 minutos y 1 hora. Generalmente la temperatura de mezclado estará en el rango entre temperatura ambiente y una temperatura al menos 10% por debajo de la temperatura de rompimiento inferior para el bisfosfonato o fosfolípido mezclados. Preferiblemente, la temperatura estará entre temperatura ambiente y 70°C aproximadamente.

El pH del amortiguador también puede jugar un papel importante en la promoción de interacciones intermoleculares y/o asociaciones entre el bisfosfonato y fosfolípido. Generalmente, el pH debe ser controlado para asegurar que el

bisfosfonato y el fosfolípido existan en sus formas zwitteriónicas. Preferiblemente, el pH debe estar en el rango entre aproximadamente 2.5 y 10, particularmente entre 3 y 8. aproximadamente. Nuevamente, para metales polivalentes como el aluminio, oro, bismuto u otros metales polivalentes, el pH es preferiblemente ajustado para asegurar que el metal es soluble y activo y el bisfosfonato y fosfolípido están en sus formas zwitteriónicas. El rango de pH activo para estos complejos metálicos polivalentes está generalmente entre 2.5 y 5 aproximadamente, que es un rango en el cual el bisfosfonato y fosfolípido están en sus formas zwitteriónicas.

Al preparar las formulaciones de este invento, los bisfosfonatos pueden ser mezclados con fosfolípido purificado naturalmente derivado o sintético o pueden ser mezclados con varios grados de lecitina (extraída de la lecitina de soja disponible en *American Lecithin Co*) con un rango de pureza entre 15 y 93% aproximadamente de PC por peso. Además, las formulaciones pueden ser preparaciones de lecitina desaceitada y aceitada. Las proporciones generales por peso de bisfosfonato o fosfolípido están en el rango entre 1.0:0.1 y 1:100 aproximadamente, preferiblemente, entre 1.0:0.5 y 1:50 aproximadamente, y particularmente entre 1.0:1.0 y 1.0:10.0 aproximadamente y especialmente entre 1:1 y 1:5 aproximadamente. Generalmente, el material de soporte (óxido

o sol) está presente en proporciones de peso de la suma de la cantidad de bisfosfonato y fosfolípido al material de soporte de 1.0:0.01 a 1.0:5.0 aproximadamente, con proporciones preferidas entre 1.0:0.1 y 1.0:2.0 aproximadamente y proporciones particularmente preferidas entre 1.0:0.5 y 1.0:1.0 aproximadamente.

En formulaciones que utilizan lecitinas desaceitadas, las lecitinas desaceitadas son inicialmente disueltas en un solvente orgánico tal como etanol, liofilizadas para remover el solvente orgánico y luego resuspendidas en un bisfosfonato conteniendo la solución, seguido por mezclado tal como mezclado de vórtice y/o sonicación. En formulaciones que utilizan lecitinas aceitadas, las lecitinas aceitadas son simplemente combinadas con compuestos de bisfosfonato y mezcladas mediante mezclado de vórtice y/o sonicación, si es necesario.

Otro proceso para elaborar composiciones de bisfosfonato-fosfolípido soportadas es formar la mezcla de bisfosfonato-fosfolípido, concentrar la mezcla, luego agregar el soporte en forma particular o en forma sol. La mezcla concentrada es diseñada mejor para absorber sobre la superficie del óxido particular o para junto con un sol de óxido formar una composición soportada apropiada.

Oxidos apropiados incluyen, sin limitación, sílices,

silicatos, aluminas, aluminatos, sílice-aluminatos, aluminio-silicatos, silicatos de magnesio, titanias, magnesias, óxidos mixtos o mezclas o combinaciones de los mismos.

Soles de óxido adecuados incluyen, sin limitación, soles de alúmina, soles de sílice, soles de magnesia, o similares, y mezclas o combinaciones de los mismos.

Métodos para Combinar las Composiciones en Medicamentos

Orales

Las composiciones del presente invento pueden ser formulados y presentados para su administración oral en una serie de formatos incluyendo, sin limitación, gránulos, píldoras, tabletas, píldoras o tabletas revestidas con gel, cápsulas de gel rellenas con un polvo o gránulos de la composición, cápsulas de gel rellenas con un fluido de la composición del invento, tabletas o píldoras de rápida disolución, suplementos líquidos o similares. Para detalles adicionales en la preparación de píldoras o tabletas, ver las Patentes U.S. Nos. 6.143.323, 6.200.6.2, 4.684.632, incorporadas en la presente como referencia. Para detalles adicionales en la preparación de cápsulas para sólidos y/o fluidos, ver las Patentes U.S. Nos. 6.024.980, 5.294.615, 5.073.384, 5.071.643, 4.935.243, 4.894.978, 4.486.412, 4.772.472, 4.708.834, y WO 91/07950, incorporadas en la presente como referencia. Para detalles adicionales en la

61
67

preparación de tabletas y píldoras de rápida disolución, ver las Patentes U.S. Nos. 6.187.336, 6.187.337, incorporadas en la presente como referencia.

Las composiciones del presente invento también pueden incluir coadyuvantes los cuales incluyen, sin limitación, triglicéridos, esteroides, esteroides vegetales o similares (especialmente para incrementar la movilidad de los fosfolípidos) y aditivos o excipientes inertes incluyendo, sin limitación, rellenos, aglomerantes para elaborar píldoras y tabletas o similares, aditivos para el control del pH, estabilizadores, o similares. Por consiguiente, la presente composición puede incluir lípidos neutros o triglicéridos para aumentar la migración de los fosfolípidos hacia las superficies de membrana tales como el tracto intestinal. Detalles adicionales pueden verse en las Patentes U.S. Nos., 5.955.451, 5.763.422, 5.260.287, 5.260.284, 5.134.129, 5.043.329, 5.032.464, 4.950.658, y 4.918.063, incorporadas en la presente como referencia.

Todas las referencias citadas en la presente están incorporadas como referencia. Aunque este invento ha sido descrito total y completamente, se debe entender que, dentro del alcance de las reivindicaciones anexas, el invento podrá practicarse de manera distinta a lo descrito específicamente. Aunque el invento ha sido divulgado haciendo referencia a sus

realizaciones preferidas, al leer esta descripción, aquellos diestros en el estado de la técnica podrán apreciar cambios y modificaciones que podrán ser hechas y que no se salen del alcance del invento tal como se describió anteriormente y las reivindicaciones a continuación.

REIVINDICACIONES:

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la osteoporosis la cual comprende por lo menos un fosfolípido zwiteriónico y por lo menos un bisfosfonato.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde el fosfolípido zwiteriónico está presente en una cantidad suficiente para reducir la toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato y el bisfosfonato está presente en una cantidad suficiente para reducir la reabsorción ósea.
3. La composición de la reivindicación 1, en donde el fosfolípido zwiteriónico está presente en una cantidad suficiente para reducir la toxicidad gastrointestinal del bisfosfonato y mejorar la biodisponibilidad del bisfosfonato cuando la composición es tomada con el alimento, y el bisfosfonato está presente en una cantidad suficiente para reducir la reabsorción ósea, aumentar la densidad ósea y/o reducir fracturas óseas.
4. La composición de la reivindicación 3, en donde la cantidad de bisfosfonato oscila entre 0.1 mg por dosis y 1000 mg por dosis aproximadamente, y la relación entre

bisfosfonato y el fosfolípido zwiteriónico oscila entre 1:0.1 y 1:100 aproximadamente.

5. La composición de la reivindicación 3, en donde la cantidad de bisfosfonato oscila entre 1 mg por dosis y 500 mg por dosis aproximadamente, y la relación entre bisfosfonato y el fosfolípido zwiteriónico oscila entre 1:0.5 y 1:50 aproximadamente.

6. La composición de la reivindicación 3, en donde la cantidad de bisfosfonato oscila entre 2 mg por dosis y 50 mg por dosis aproximadamente, y la relación entre bisfosfonato y el fosfolípido zwiteriónico oscila entre 1:1 y 1:10 aproximadamente.

7. La composición de la reivindicación 3, en donde la cantidad de bisfosfonato oscila entre 2 mg por dosis y 20 mg por dosis aproximadamente, y la relación entre bisfosfonato y el fosfolípido zwiteriónico oscila entre 1:1 y 1:5 aproximadamente.

8. La composición de la reivindicación 1, en donde el fosfolípido zwiteriónico está presente en una cantidad suficiente para reducir la toxicidad gastrointestinal del

64
18

bisfosfonato y el bisfosfonato está presente en una cantidad suficiente para reducir la reabsorción ósea, aumentar la densidad ósea y/o reducir fracturas óseas.

9. La composición de la reivindicación 8, en donde el bisfosfonato está presente en una cantidad entre 0.1 mg por dosis y 1000 mg por dosis aproximadamente, y la relación entre bisfosfonato y el fosfolípido zwiteriónico oscila entre 1:0.1 y 1:100 aproximadamente.

10. La composición de la reivindicación 8, en donde el bisfosfonato está presente en una cantidad entre 1 mg por dosis y 500 mg por dosis aproximadamente, y la relación entre bisfosfonato y el fosfolípido zwiteriónico oscila entre 1:0.5 y 1:50 aproximadamente.

11. La composición de la reivindicación 8, en donde el bisfosfonato está presente en una cantidad entre 2 mg por dosis y 50 mg por dosis aproximadamente, y la relación entre bisfosfonato y el fosfolípido zwiteriónico oscila entre 1:1 y 1:10 aproximadamente.

12. La composición de la reivindicación 8, en donde el bisfosfonato está presente en una cantidad entre 2 mg por

66
\$
76

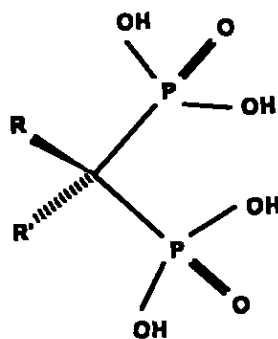
dosis y 20 mg por dosis aproximadamente, y la relación entre bisfosfonato y el fosfolípido zwiteriónico oscila entre 1:1 y 1:5 aproximadamente.

13. La composición de la reivindicación 1, en donde el fosfolípido zwiteriónico incrementa la biodisponibilidad del bisfosfonato entre 2 y 20 veces aproximadamente.

14. La composición de la reivindicación 1, en donde el bisfosfonato está en su forma zwiteriónica y conforma un complejo de asociación iónico con el fosfolípido zwiteriónico.

15. La composición de la reivindicación 1, que además comprende un metal coloidal, un complejo metálico o una mezcla o combinación de los mismos.

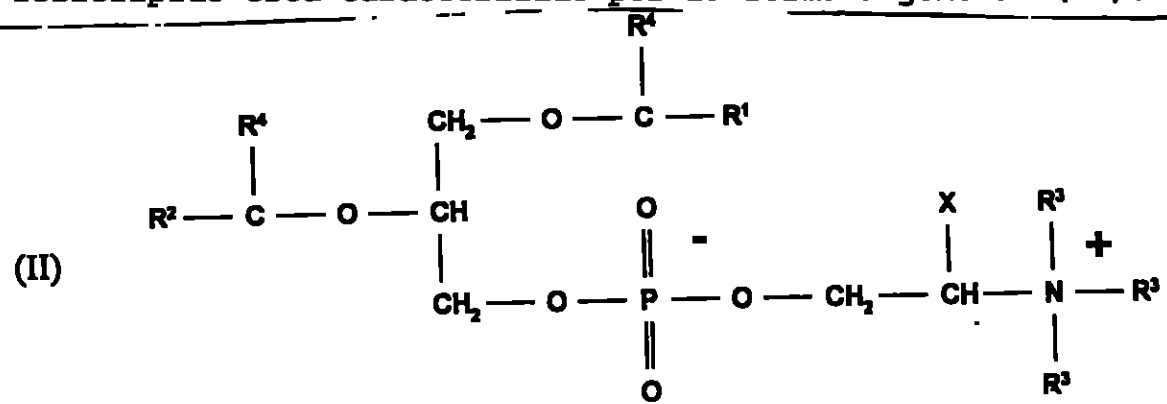
16. La composición de la reivindicación 1, en donde el bisfosfonato es caracterizado por la fórmula (I) general:



67
~~17~~

en donde R^1 es H, OH, ó Cl y R es: (a) un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos por amino, alquilamino, dialquilamino o heterociclilo, en donde los grupos alquilo en los sustituyentes alquilamino y dialquilamino tienen entre 1 y 5 átomos de carbono y son idénticos o diferentes en el caso de los grupos alquilo sustituidos con dialquilamino; (b) un halógeno; (c) un ariltio, preferiblemente cloro sustituido; (d) un cicloalquilamino que tenga entre 5 y 7 átomos de carbono; ó (e) un nitrógeno saturado de 5 ó 6 miembros que contiene heterociclilo con 1 ó 2 heteroátomos.

17. La composición de la reivindicación 1, en donde el fosfolípido está caracterizado por la fórmula general (II):



en donde R_1 y R_2 son sustituciones saturadas o insaturadas que oscilan entre 8 y 32 átomos de carbono; R_3 es H ó CH_3 , y X es H ó $COOH$; y R_4 es $=O$ ó H_2 .

→ 18?

68
12
11

19. La composición de la reivindicación 1, en donde el bisfosfonato es seleccionado entre ácido 3-amino-1-hidroxipropilideno-1,1-bisfosfónico (pamidronato), ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico (alendronato), N,N-dimetil-3-amino-1-hidroxipropilideno-1,1-bisfosfónico (mildronato, olpatronato), ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentilamino) propilideno-1, (N-metil-N-pentilamino)propilideno-1,1-bisfosfónico (ibandronato), ácido 1-hidroxi-2-(3-piridil)etilideno-1, (3-piridil)etilideno-1,1-bisfosfónico (risedronato), ácido 1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico (etidronato), ácido 1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)propilideno-1,1-bisfosfónico, ácido 1-hidroxi-2-(1imidazolil) etilideno-1,1-bisfosfónico(1-imidazolil)etilideno-1,1-bisfosfónico (zoledronato), ácido 1-hidroxi-2-(imidazo [1,2-a] piridin-3-il) etilideno-1,1-bisfosfónico (minodronato), ácido 1-(4-clorofeniltio)metilideno-1,1-bisfosfónico (cimadronato, incadronato), ácido 6-amino-1-hidroxihexilideno-1,1-bisfosfónico (noridronato) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas y combinaciones de los mismos.

20. La composición de la reivindicación 1, en donde el bisfosfonato es seleccionado entre risedronato, alendronato,

pamidronato, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas y combinaciones de los mismos.

21. La composición de la reivindicación 1, en donde el fosfolípido zwiteriónico es seleccionado entre fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilinositol, fosfatidilserinas esfingomielina y otras ceramidas, aceites que contienen fosfolípidos, y mezclas o combinaciones de los mismos.

22. La composición de la reivindicación 1, en donde el fosfolípido zwiteriónico es seleccionado entre fosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, otras fosfatidilcolinas disaturadas, aceites de lecitina, y mezclas y combinaciones de las mismas.

22. Una composición farmacéutica, para el tratamiento de la osteoporosis, la cual comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un bisfosfonato para reducir la reabsorción ósea y una cantidad suficiente de un fosfolípido zwiteriónico para reducir la toxicidad gastrointestinal y aumentar la biodisponibilidad del bisfosfonato.

70
71

23. La composición de la reivindicación 22, en donde la cantidad efectiva del bisfosfonato oscila entre 0.1 mg por dosis y 1000 mg por dosis aproximadamente, y la cantidad suficiente del fosfolípido zwiteriónico es tal que una relación entre bisfosfonato y el fosfolípido zwiteriónico oscila entre 1:0.1 y 1:100 aproximadamente.

24. La composición de la reivindicación 22, que además comprende un metal coloidal, un complejo metálico o una mezcla o combinación de los mismos.

25. Una composición farmacéutica la cual comprende un vehículo, una cantidad farmacéuticamente efectiva de un bisfosfonato para reducir la reabsorción ósea y una cantidad suficiente de un fosfolípido zwiteriónico para reducir la toxicidad gastrointestinal e incrementar la biodisponibilidad del bisfosfonato.

26. La composición de la reivindicación 25, en donde la cantidad efectiva del bisfosfonato oscila entre 0.1 mg por dosis y 1000 mg por dosis aproximadamente, y la cantidad suficiente del fosfolípido zwiteriónico es tal que una relación entre bisfosfonato y el fosfolípido zwiteriónico oscila entre 1:0.1 y 1:100 aproximadamente.

71
X

27. La composición de la reivindicación 25, que además comprende un metal coloidal, un complejo metálico o una mezcla o combinación de los mismos.

28. La composición de la reivindicación 25, en donde el medicamento debe ser tomado oralmente.

29. El medicamento de la reivindicación 25, en donde el medicamento debe ser tomado oralmente con el alimento.

30. Un medicamento oral, para el tratamiento de la osteoporosis, el cual comprende un objeto sólido que comprende un vehículo inerte, una cantidad farmacéuticamente efectiva de un bisfosfonato para reducir la reabsorción ósea y una cantidad suficiente de un fosfolípido zwiteriónico para reducir la toxicidad gastrointestinal e incrementar la biodisponibilidad del bisfosfonato.

31. El medicamento de la reivindicación 30, en donde la cantidad efectiva del bisfosfonato oscila entre 0.1 mg por dosis y 1000 mg por dosis aproximadamente, y la cantidad suficiente del fosfolípido zwiteriónico es tal que una

relación entre bisfosfonato y el fosfolípido zwiteriónico oscila entre 1:0.1 y 1:100 aproximadamente.

32. El medicamento de la reivindicación 30, que además comprende un metal coloidal, un complejo metálico o una mezcla o combinación de los mismos.

33. Un método para tratar la osteoporosis el cual comprende el paso de administrar una composición, la cual comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un bisfosfonato y una cantidad suficiente de un fosfolípido zwiteriónico para reducir a toxicidad gastrointestinal y aumentar la biodisponibilidad del bisfosfonato.

34. El método de la reivindicación 33, en donde la cantidad efectiva del bisfosfonato oscila entre 0.1 mg por dosis y 1000 mg por dosis aproximadamente, y la cantidad suficiente del fosfolípido zwiteriónico es tal que una relación entre bisfosfonato y el fosfolípido zwiteriónico oscila entre 1:0.1 y 1:100 aproximadamente.

35. El método de la reivindicación 33, que además comprende un metal coloidal, un complejo metálico o una mezcla o combinación de los mismos.

36. Un método para producir una composición medicinal de bisfosfonato con una reducida toxicidad gastrointestinal incluyendo el paso de hacer contactar un fosfolípido zwitteriónico y un bisfosfonato, en donde la composición tiene una reducida toxicidad gastrointestinal y una biodisponibilidad mejorada del bisfosfonato y causa una reducción de la reabsorción ósea.

37. El método de la reivindicación 36, en donde el contacto es hecho bajo condiciones donde el fosfolípido y el bisfosfonato están en sus formas zwitteriónicas.

38. El método de la reivindicación 36, en donde las condiciones son suficientes para promover la formación de los complejos de asociación iónica entre el fosfolípido zwitteriónico y el biofosfonato zwitteriónico.

39. El método de la reivindicación 36, que además comprende el paso de mezclar la composición con un vehículo inerte.

40. El método de la reivindicación 36, que además comprende el paso de mezclar la composición por un periodo de tiempo y a una temperatura suficiente para promover la interacción

intermolecular entre el fosfolípido zwiteriónico y el biofosfonato.

41. El método de la reivindicación 40, en donde el mezclado es la sonicación y el tiempo oscila entre un minuto y una hora y la temperatura está por encima de la temperatura de transición (T_m) más alta del fosfolípido en la composición.

42. El método de la reivindicación 36, en donde el contacto es hecho en presencia de un complejo metálico, un metal coloidal, o una mezcla o combinación de los mismos.

43. Un método para producir una composición medicinal de bisfosfonato con una reducida toxicidad gastrointestinal, incluyendo los pasos de:

disolver un fosfolípido zwiteriónico en un solvente orgánico;

remover el solvente para formar una película delgada del fosfolípido zwiteriónico;

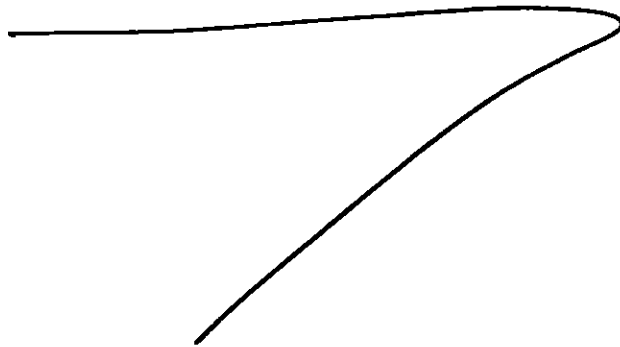
hacer contactar la película fosfolípida zwiteriónica con una solución que comprenda un bisfosfonato, en donde la solución tenga una resistencia iónica baja y un pH suficiente para mantener al bisfosfonato y al fosfolípido en sus formas zwiteriónicas para formar la composición; y

mezclar la composición por un tiempo y a una temperatura suficiente para promover la interacción intermolecular entre el fosfolípido zwitteriónico y el bisfosfonato,

donde la composición tiene una reducida toxicidad gastrointestinal y una biodisponibilidad mejorada del bisfosfonato y causa una reducción en la reabsorción ósea.

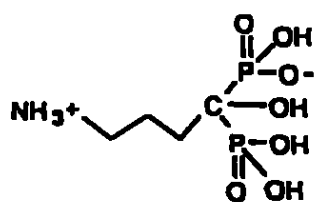
44. El método de la reivindicación 43, en donde el tiempo oscila entre un minuto y una hora y la temperatura está por encima de la temperatura de transición (T_m) más alta del fosfolípido en la composición.

45. El método de la reivindicación 43, en donde la solución además comprende un complejo metálico, un metal coloidal, o una mezcla o combinación de los mismos.

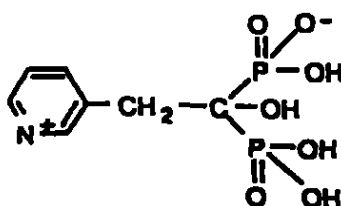


RESUMEN

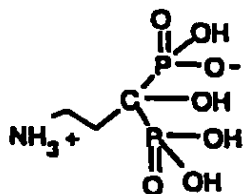
Se divulgan composiciones y métodos para el tratamiento de la osteoporosis usando estas composiciones, en donde éstas tiene una reducida toxicidad gastrointestinal y una mejorada biodisponibilidad e incluyen un bisfosfonato y un fosfolípido zwitteriónico.



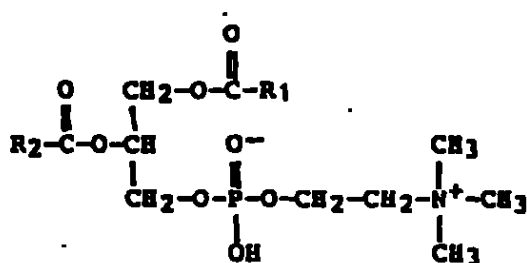
Alendronate



Risedronate

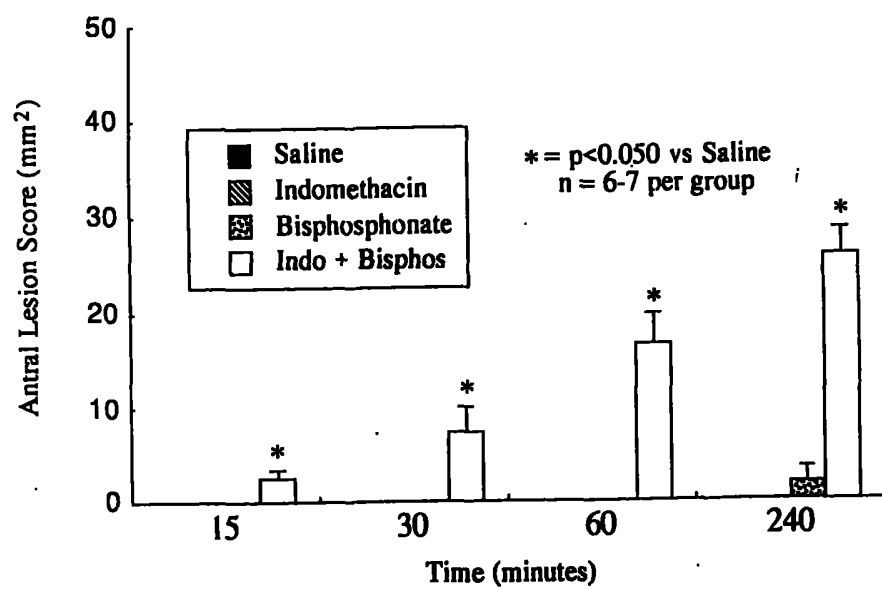


Pamidronate



Phosphatidylcholine

FIG. 1

**FIG. 2**

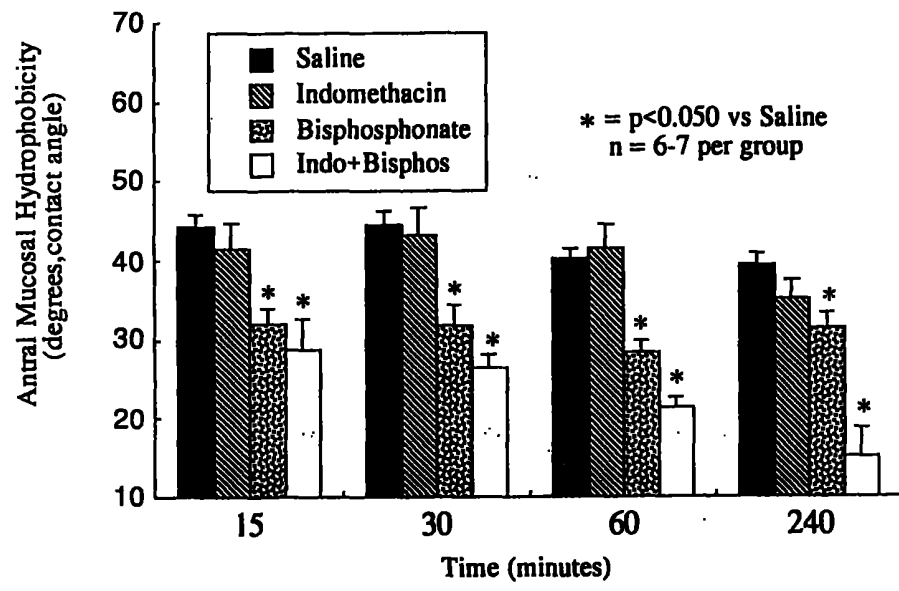


FIG. 3A

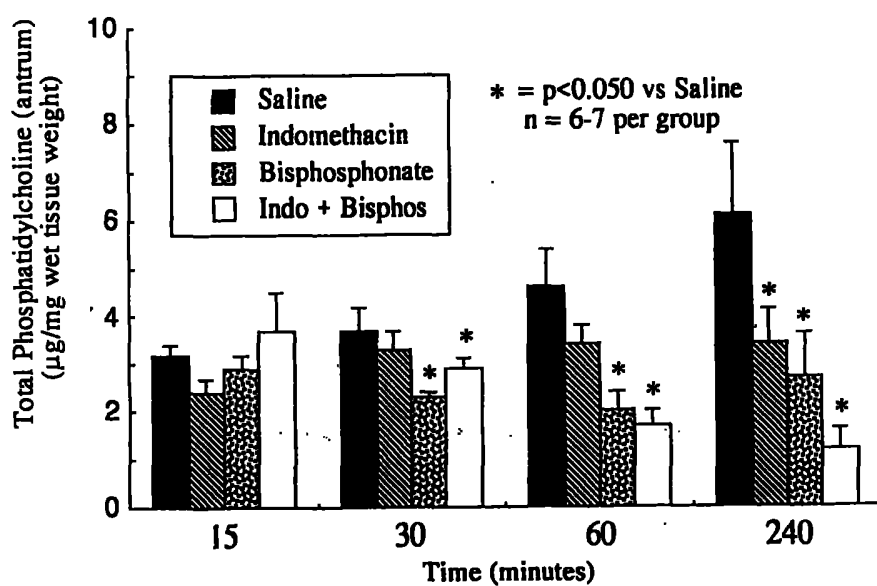
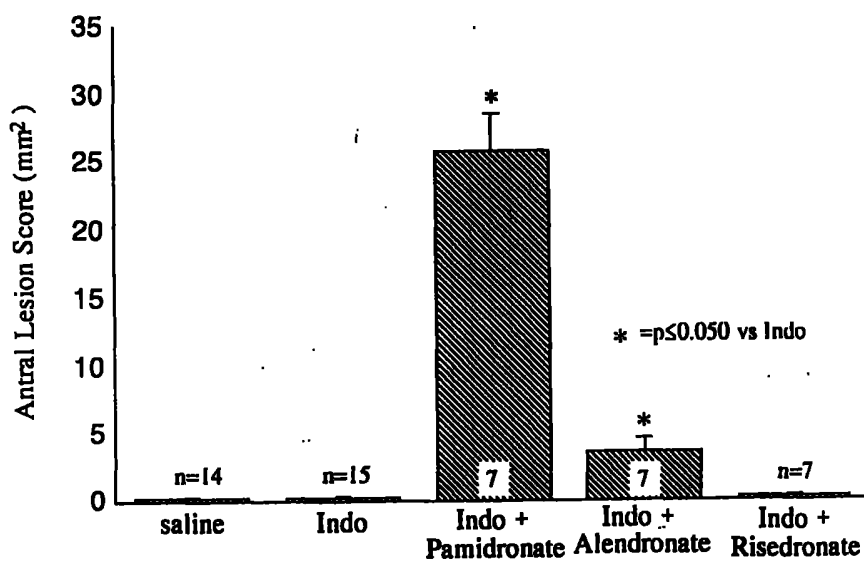


FIG. 3B

**FIG. 4**

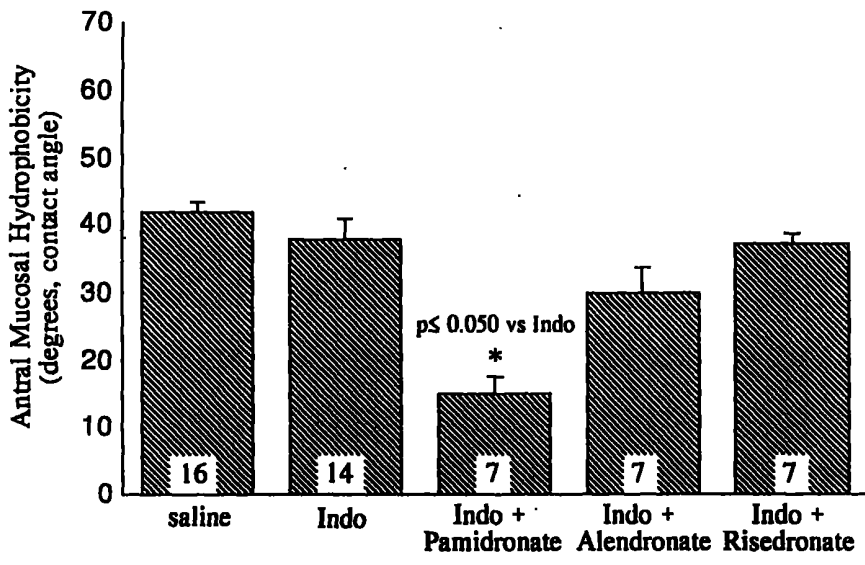


FIG. 5

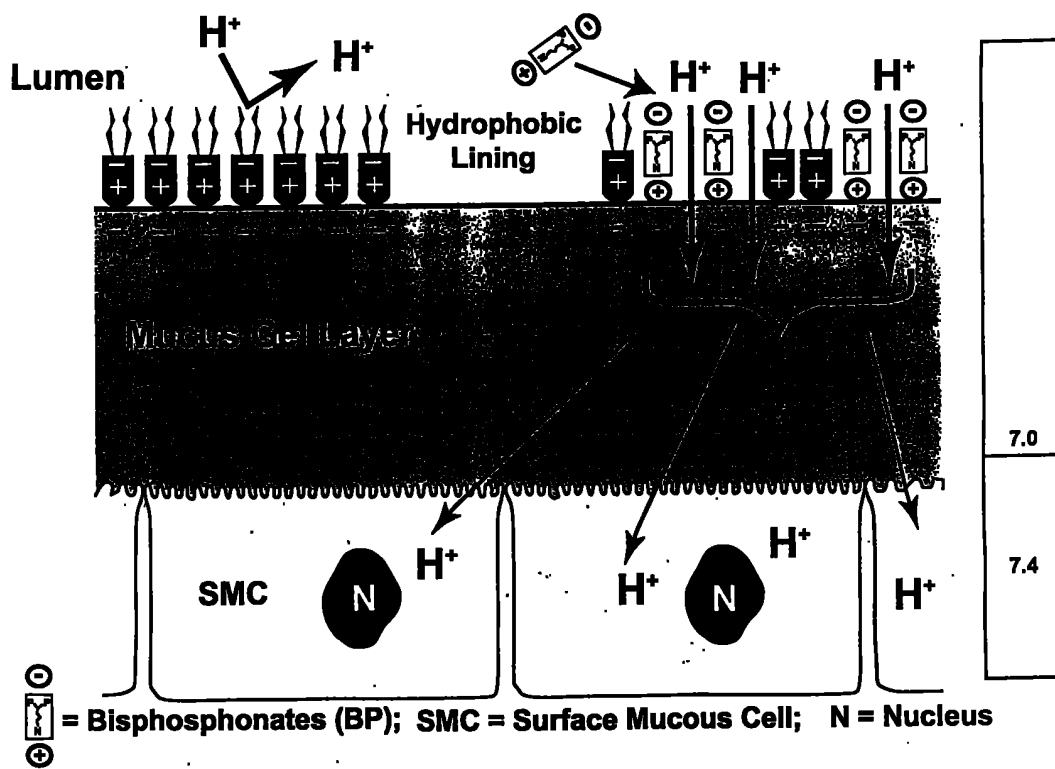


FIG. 6

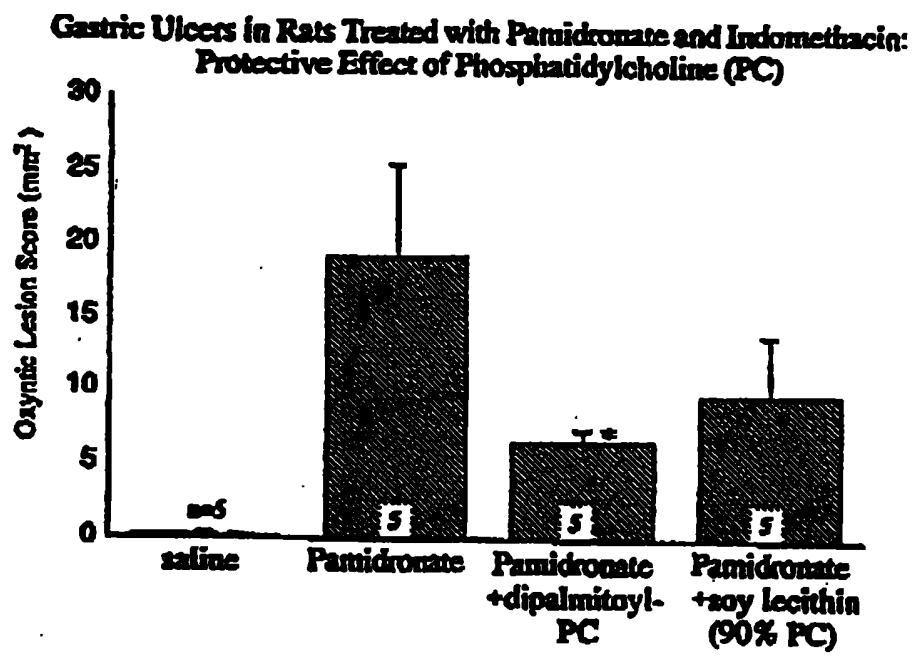


Figure 7

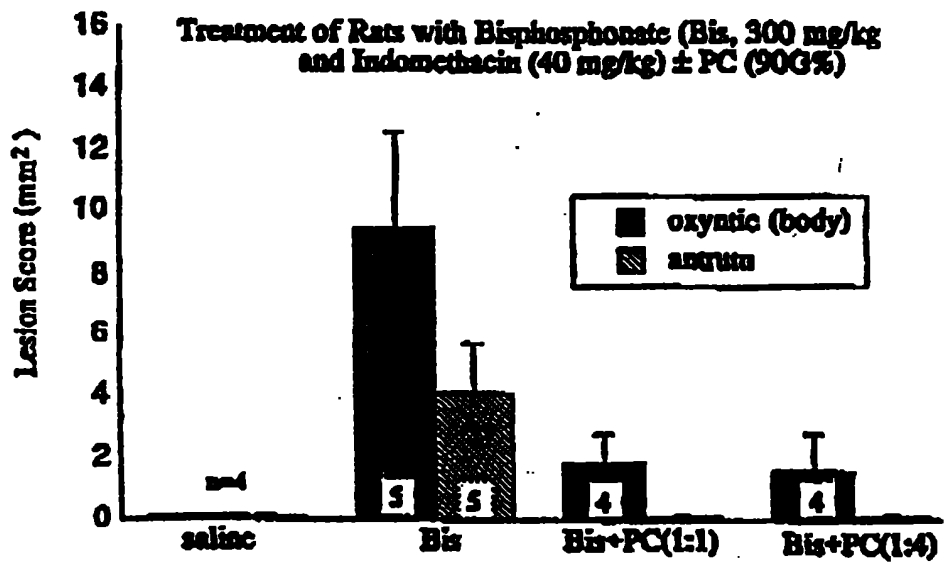
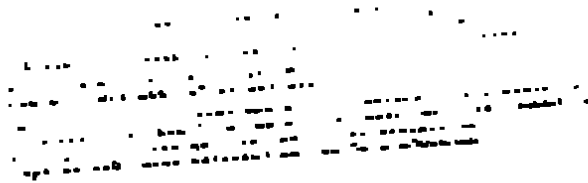


Figure 8



95
86

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@pic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE

REFERENCIA:	Radicación No.	01-28014
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1494
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Para efectos de entendimiento, y posterior digitalización de la solicitud es importante que los documentos aportados se encuentren completos, por lo tanto se sugiere enviar un nuevo capítulo reivindicatorio, ya que el presentado con la solicitud contiene defectos en la numeración.

- Debe indicarse tanto el nombre como el domicilio del inventor (Art. 27-e, D 486/00).

- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria N°. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 17 MAYO 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia