MÉTODO DE CRISTALIZACIÓN Y BIODISPONIBILIDAD

CAMPO DE LA INVENCIÓN

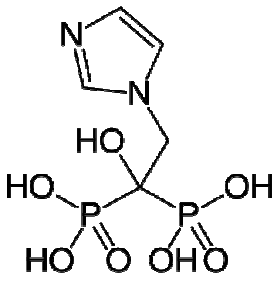
La presente descripción hace referencia a la mejora de la solubilidad acuosa y la permeabilidad de compuestos de fármacos relativamente solubles en agua y poco permeables mediante la generación de formas cristalinas novedosas de dichos fármacos. Las formas novedosas incluyen, de modo no taxativo, cocristales, sales, hidratos, solvatos, solvatos de sales y mezclas de estos. Se describen métodos para la preparación y composiciones farmacéuticas adecuadas para los sistemas de administración de fármacos que incluyen una o más de estas formas nuevas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Muchos fármacos de clase III o IV del Sistema de clasificación de biofarmacéutica (BCS) carecen de permeabilidad de membrana del tracto gastrointestinal (GI), lo que lleva a baja diodisponibilidad oral. Se han implementado diferentes estrategias para mejorar la permeabilidad y, posteriormente, la biodisponibilidad oral de dichos fármacos. Por ejemplo, la solicitud de patente estadounidense 20060068010 describe un método de formulación para mejorar la permeabilidad de fármacos y, posteriormente, aumentar su biodisponibilidad mediante granulación de la mezcla sólida física del fármaco con uno o más aminoácidos, al menos un polímero hidrofílico intergranular, y un excipiente de liberación inmediata adicional. Otra solicitud, WO 200602009 A1, describió un aumento en la biodisponibilidad oral de fármacos de bifosfonato poco permeables; risedronato, un ejemplo de bifosfonato, se mezcló con un agente quelante, tal como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), y otros excipientes para producir una forma de dosificación oral con biodisponibilidad mejorada. En otra solicitud, WO 2007093226 describe un método para mejorar la biodisponibilidad de

ibandronato mediante la generación de una mezcla física del fármaco junto con un aminoácido modificado (acilación o sulfonación del grupo amino con fenilo o ciclohexilo) y otros excipientes. Otra solicitud, WO 2003007916 A1, informa sobre un sistema de retención gástrico para mejorar la biodisponibilidad de un fármaco poco permeable, alendronato, el que se formuló de forma oral con vitamina D y se liberó una hora después de la liberación inmediata de vitamina D. El documento WO 2006080780 describe aun otro método para mejorar la permeabilidad y biodisponibilidad de alendronato al mezclarlo con un polímero catiónico biocompatible (es decir, quitosano soluble en agua) con una relación de peso del quitosano respecto al fármaco de hasta 10:1, mientras que es posible formular la mezcla resultante en una forma de dosificación oral sólida o líquida. Se discute un método adicional para mejorar la permeabilidad de los materiales del fármaco en la solicitud de patente estadounidense 2007/014319 A1, donde se formuló una forma de dosificación oral mediante una mezcla en polvo de un ácido bifosfónico (por ejemplo, ácido zoledrónico) con un ingrediente inactivo (ya sea un éster de un ácido graso de cadena media o un éster de polietilenglicol lipofílico). Se describió un enfoque similar en la solicitud estadounidense 2007/0238707 A1, donde un ácido graso de longitud de cadena media o su derivado (cadena de ácido graso de 6-20 átomos de carbono) se mezcló físicamente con un fármaco poco permeable (por ejemplo, ácido zoledrónico) en una cápsula con revestimiento entérico.

El ácido zoledrónico, conocido como ácido (1-hidroxi-2-imidazol-1-il-1-fosfono-etil)fosfónico se representa mediante la siguiente estructura química:



(I)

El ácido zoledrónico es un bifosfonato de tercera generación que excede las generaciones previas en cuanto a eficacia y se utiliza de forma predominante para determinar indicios de osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia e inhibición de metástasis ósea. Originalmente lo desarrolló Novartis y se comercializó como el monohidrato con los nombres comerciales Zometa® y Reclast®. El ácido zoledrónico se aprobó por primera vez en el año 2000 para el tratamiento de hipercalcemia en Canadá. Luego se aprobó para su uso en Estados Unidos para hipercalcemia en el 2001, para mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos en el 2002, y para osteoporosis y la enfermedad de Paget en el 2007. También se han llevado a cabo y están en curso ensayos clínicos para explorar el uso de ácido zoledrónico en tratamientos para el cáncer con neoadyuvante o adyuvante, Coleman, et ál., *British J Cancer* 2010;102(7):1099-1105, Gnant, et ál., *New England J Medicine*. 2009, 360 (17):679-691 y Davies, et ál. *J Clinical Oncology*, 2010, 28(7s): Resumen 8021. Se administra ácido zoledrónico como una dosis intravenosa (IV) de 4 mg durante 15 minutos para hipercalcemia de neoplasia maligna, mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos, mientras que se usa la dosis IV de 5 mg durante 15 minutos para osteoporosis y enfermedad de Paget. También se ha utilizado para el control de dolor, principalmente el dolor asociado a la remodelación ósea (por ejemplo, actividades osteoclásticas). Los ejemplos de indicios de control de dolor incluyen, de modo no taxativo, el alivio de dolor inflamatorio que incluye dolor musculoesquelético, displasia fibrosa, osteogénesis

imperfecta, enfermedad ósea de Paget, osteoporosis transitoria y osteoporosis transitoria de la cadera, dolor lumbar, fracturas con compresión vertebral, dolor por artritis y síndrome de dolor regional complejo.

El ácido zoledrónico es relativamente soluble en agua y solución de HCl 0.1 N pero es libremente soluble en NaOH 0.1 N. El ácido zoledrónico es prácticamente insoluble en varios solventes orgánicos.

Se han realizado grandes esfuerzos para generar formulaciones orales novedosas de ácido zoledrónico mediante cristalización y formación de sal de metal para mejorar su solubilidad acuosa, permeabilidad y posterior biodisponibilidad oral. En la solicitud de patente estadounidense 2006/0178439 A1 y la solicitud de patente mundial WO2007/032808, se describió un trihidrato cristalino. En el documento WO2005/005447 A2, Aronhime describe siete formas hidratadas, una forma amorfa, tres sales monosódicas y once sales disódicas con distintos grados de hidratación (mono, di, tri, tetra, penta, hemi y sesquihidratado) de ácido zoledrónico. En la modalidad 81 de la solicitud de patente estadounidense 7687636 B2, Aronhime describe un método de preparación de dichas sales de zoledronato sódico y diferentes hidratos mediante la adición de una base, preferentemente, hidróxido de sodio, a la solución acuosa de ácido zoledrónico y de refrigeración de la solución resultante, opcionalmente con solvente orgánico (por ejemplo, isopropanol) para precipitar sales de zoledronato sódico. Se informó sobre las sales de metal de zoledronato que incluyen Na^{+}, Mg^{2+}, Zn^{2+} en la publicación *Drugs of the Future* (Sorbera et ál, *Drugs of the Future,* 2000, 25(3): 259-268). El zoledronato, ácido zoledrónico o sal zoledrónica representa la forma iónica del ácido zoledrónico. La solicitud de patente WO2008/064849 A1 de Novartis describió sales de metal adicionales que incluyen dos sales de Ca^{2+}, dos sales

de Zn^{2+}, una sal de Mg^{2+}, así como también una forma monohidratada, una forma trihidratada, una forma amorfa y una forma anhidra.

Todos los intentos anteriores para mejorar la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico se enfocaron en mejorar la solubilidad acuosa mediante la generación de formas sólidas novedosas o mediante la mezcla del fármaco con un ingrediente inactivo que tiene permeabilidad mejorada de tracto gastrointestinal. La mejora de la solubilidad acuosa no logró mejorar la biodisponibilidad de ácido zoledrónico ya que es poco probable que se evite la formación de complejos de calcio y zoledronato insolubles. Por otro lado, las mezclas en polvo del fármaco poco permeable con potenciadores de permeabilidad inactivos mejoraron la biodisponibilidad del fármaco. Este enfoque de mezclar diferentes materiales con diferentes tamaños de partícula y distribuciones de tamaño podrían resultar en poca uniformidad de mezcla física/homogeneidad. Los constituyentes de la mezcla también se podrían segregar durante el traslado o con agitación y vibración. De manera adicional, las mezclas en polvo requieren rigurosa consistencia lote a lote para garantizar la uniformidad de los lotes de mezcla.

Continúa la tendencia ascendente en el uso de fármacos orales, especialmente a la luz del objetivo de reducir el costo global de la salud. Los fármacos administrados por vía oral se están transformando en los más preferidos en varias áreas terapéuticas, las que incluyen oncología. Evidentemente, existe una oportunidad para crear formas de dosificación oral de fármacos con poca solubilidad acuosa y/o permeabilidad insuficiente. Uno de estos ejemplos es ácido zoledrónico, el que solo se aprueba para la administración intravenosa debido a su baja biodisponibilidad oral, lo que resulta de la permeabilidad insuficiente. Al utilizar coformadores farmacéuticamente aceptables y/o aprobados para hidrogenar o unirse de forma iónica a un API, se pueden crear

complejos moleculares novedosos (por ejemplo, cocristales, sales, solvatos y mezclas de estos) con solubilidad y/o permeabilidad mejorada. Estos complejos moleculares novedosos se podrían usar en el desarrollo de formas de dosificación oral novedosas de fármacos de clase III y IV del BCS.

De acuerdo con el Resumen para la base de aprobación (SBA) de la Administración de alimentos y fármacos de Estados Unidos (FDA) para el ácido zoledrónico, la poca biodisponibilidad oral (menor de 1%), se debe parcialmente a su permeabilidad insuficiente en el tracto gastrointestinal. También se observó que se formaron complejos de metal insoluble en el intestino grueso, más comúnmente con calcio. También se demostró que el ácido zoledrónico causa eventos adversos que se manifiestan como irritaciones intestinales y gástricas graves.

En el caso de fármacos que se sabe que tienen efectos adversos en el estómago, se debería evitar la liberación inmediata de formulaciones del fármaco. En su lugar, son más favorables las formulaciones que retrasan la liberación del fármaco en el estómago. En este caso, el comprimido o la cápsula se encuentran revestidos con un material farmacéuticamente aceptable y sensible al pH que es insoluble en el entorno del estómago (pH bajo). Esto mantiene la formulación de dosis sólida intacta hasta que el estómago vacía su contenido en el intestino delgado. Se sabe que el ácido zoledrónico causa efectos adversos en perros cuando se administra como una formulación de liberación inmediata en cápsulas. Por ejemplo, Zannou describe en el documento US 20070134319 A1 que las soluciones de ácido zoledrónico en cápsulas en dosis de 10mg/kg/día cuando se administran a perros llevaron a 30% de mortalidad con una formulación y 100% con otra (25mg/Kg).

La presente descripción también provee un método para aumentar los

márgenes de seguridad y reducir la toxicidad gastrointestinal para el ácido zoledrónico y sus complejos moleculares usados en una forma de dosis sólida farmacéutica.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención hace referencia al problema de baja biodisponibilidad oral mediante dos enfoques. El primer enfoque representa un diseño molecular deliberado en la forma de un complejo molecular que comprende fármaco y determinados excipientes (coformadores) en una única estructura cristalina. El beneficio de dicho diseño puede reducir problemas de uniformidad de la mezcla lote a lote y de segregación de partículas que suelen presentar las mezclas en polvo. Además, la presente invención simplifica la elaboración de una forma de dosificación sólida (la que consiste en fármaco y excipiente) de manera que la forma de dosificación final sea, en una modalidad, un particulado o polvo del complejo molecular. De manera adicional, los complejos moleculares resultantes poseen propiedades psicoquímicas muy diferentes en comparación con el fármaco original o coformador o la mezcla física de estos. Estas propiedades incluyen, de modo no taxativo, punto de fusión, conductividad térmica y eléctrica, solubilidad acuosa, velocidad de disolución y permeabilidad en la membrana del tracto gastrointestinal. El segundo enfoque se dirige al problema de baja permeabilidad de los fármacos de clase III y IV del BCS. El enfoque implica la combinación de un fármaco de baja permeabilidad con un aminoácido que puede aumentar la permeabilidad y posterior biodisponibilidad oral.

La presente descripción está dirigida a la generación de formas de API, por ejemplo, ácido zoledrónico, con propiedades psicoquímicas mejoradas, tal como solubilidad acuosa mejorada, velocidad de disolución y, particularmente, permeabilidad mejorada que resulta

en biodisponibilidad mejorada. Se dirige a formas de ácido zoledrónico con un perfil de seguridad mejorado.

Un aspecto de la presente invención incluye complejos moleculares novedosos de los API (por ejemplo, ácido zoledrónico) en la forma de cocristales, sales, cocristales de sales y solvatos (lo que incluye hidratos y solvatos mezclados) de estos. Además, la descripción también incluye procesos para elaborar complejos moleculares y métodos para usarlos. La presente invención también se dirige a composiciones que comprenden un complejo molecular y coformador adicional o en exceso, los que incluyen procesos para su elaboración y métodos para su uso.

La presente invención aun se dirige además a composiciones que comprenden fármacos de clase III y IV del BCS y un coformador «adicional» o «en exceso». En este aspecto, el rol del coformador es como el de un excipiente funcional. El coformador adicional de la invención es particularmente un aminoácido, más particularmente lisina o glicina y más particularmente lisina, en donde el coformador, particularmente lisina o glicina, más particularmente lisina, aumenta la biodisponibilidad oral de fármacos de clase III y IV del BCS.

En otro aspecto, la presente invención provee una composición que comprende un complejo molecular, en donde el complejo molecular comprende un API y al menos un coformador. En una modalidad, el complejo molecular es una sal. En una modalidad, la sal es un cristal. En otra modalidad, el complejo molecular es un cocristal. En otra modalidad, el complejo molecular es un cocristal de una sal. En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo molecular de dos componentes cristalinos entre el API y un único coformador. En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo molecular de tres componentes cristalinos que comprende el API y al

menos un coformador. En una modalidad adicional, el complejo molecular de tres componentes cristalinos consiste en el API, un primer coformador y un segundo (diferente) coformador. En una modalidad adicional, el complejo molecular de tres componentes cristalinos consiste en el API, un coformador y un solvente. En una modalidad adicional, el solvente es agua.

En un aspecto, la relación molar de coformador respecto a API es alrededor de 1:1. En otro aspecto, el coformador se encuentra en exceso molar respecto al API. En una modalidad, la relación molar del coformador respecto a API es entre alrededor de 2:1 y 10:1. En una modalidad, la relación molar del coformador respecto a API es entre alrededor de 1:1 y 4:1. En una modalidad, la relación molar del coformador respecto a API es entre alrededor de 1:1 y 3:1. En una modalidad, la relación molar del coformador respecto a API es entre alrededor de 1:1 y 2:1. En otra modalidad, la relación es de entre alrededor de 2:1 y alrededor de 5:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 1.5:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 3:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 4:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 5:1.

En un aspecto, el API se encuentra en exceso molar respecto al coformador. En una modalidad, la relación molar del API respecto al coformador es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 10:1. En una modalidad, la relación molar del coformador respecto a API es entre alrededor de 1:1 y 4:1. En una modalidad, la relación molar del coformador respecto a API es entre alrededor de 1:1 y 3:1. En una modalidad, la relación molar del coformador respecto a API es entre alrededor de 1:1 y 2:1.En otra modalidad, la relación molar es de entre alrededor de 2:1 y alrededor de 5:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 1.5:1.En otra modalidad, la relación molar es de alrededor de 2:1. En otra modalidad, la relación molar

es de alrededor de 3:1. En otra modalidad, la relación molar es de alrededor de 4:1. En otra modalidad, la relación molar es de alrededor de 5:1.

En otro aspecto, la composición de la presente invención también comprende «coformador adicional» que no se encuentra en forma de un complejo molecular con el API. En una modalidad, el coformador adicional y el coformador que forma un complejo molecular con el API (es decir, el «coformador de complejo molecular») son iguales. En otra modalidad, el coformador adicional y el coformador de complejo molecular son diferentes. En otra modalidad, el coformador adicional es cristalino. En otra modalidad, el coformador adicional es amorfo. En una modalidad, la cantidad de coformador adicional en la composición es mayor que la cantidad de coformador de complejo molecular. En otra modalidad, la relación de masa del coformador adicional respecto al coformador de complejo molecular es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 5000:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 1000:1 a alrededor de 5000:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 1000:1 a alrededor de 4000:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2000:1 a alrededor de 4000:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 1000:1 a alrededor de 2000:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 100:1 a alrededor de 2000:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 100:1 a alrededor de 1000:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 100:1 a alrededor de 750:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 100:1 a alrededor de 500:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 100:1 a alrededor de 275:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 200:1 a alrededor de 275:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 175:1 a alrededor de 275:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 150:1 a alrededor de 250:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 100:1 a alrededor de 250:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor

de 100:1 a alrededor de 200:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 50:1 a alrededor de 200:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 50:1 a alrededor de 150:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 50:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 5:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 10:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 11:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 25:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 50:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 75:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2:1 a alrededor de 25:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2:1 a alrededor de 20:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2:1 a alrededor de 15:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2:1 a alrededor de 10:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2:1 a alrededor de 5:1.En otra modalidad, la relación es de alrededor de 5:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 5:1 a alrededor de 25:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 5:1 a alrededor de 20:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 5:1 a alrededor de 15:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 5:1 a alrededor de 10:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 10:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 10:1 a alrededor de 25:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 10:1 a alrededor de 20:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 10:1 a alrededor de 15:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 11:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 12:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor

de 13:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 14:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 15:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 25:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 35:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 2:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 5:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 7.5:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 9:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 10:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 11:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 12:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 13:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 14:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 15:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 25:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 35:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 50:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 65:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 75:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 85:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 100:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 125:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 150:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 175:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 200:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 225:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 250:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 275:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 500:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 750:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 100:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 2000:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 3000:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 4000:1.

En otro aspecto, la invención provee una composición que comprende un API y coformador adicional, en donde el API se encuentra

presente en su forma libre, como un ácido libre o base libre, o se encuentra presente como una sal o cocristal con uno o más coformadores que son distintos al coformador adicional. En una modalidad, la cantidad de coformador adicional presente en la composición se encuentra en exceso respecto a la cantidad de API presente en la composición. En otra modalidad, la relación de masa del coformador adicional respecto al API es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 5000:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 1000:1 a alrededor de 5000:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 1000:1 a alrededor de 4000:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2000:1 a alrededor de 4000:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 1000:1 a alrededor de 2000:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 100:1 a alrededor de 2000:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 100:1 a alrededor de 1000:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 100:1 a alrededor de 750:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 100:1 a alrededor de 500:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 100:1 a alrededor de 275:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 200:1 a alrededor de 275:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 175:1 a alrededor de 275:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 150:1 a alrededor de 250:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 100:1 a alrededor de 250:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 100:1 a alrededor de 200:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 50:1 a alrededor de 200:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 50:1 a alrededor de 150:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 50:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 5:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 10:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 11:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de

alrededor de 11:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 12:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 13:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 14:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 15:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 25:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 50:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 75:1 a alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2:1 a alrededor de 25:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2:1 a alrededor de 20:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2:1 a alrededor de 15:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2:1 a alrededor de 10:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 2:1 a alrededor de 5:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 5:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 5:1 a alrededor de 25:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 5:1 a alrededor de 20:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 5:1 a alrededor de 15:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 5:1 a alrededor de 10:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 10:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 10:1 a alrededor de 25:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 10:1 a alrededor de 20:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 10:1 a alrededor de 15:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 11:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 12:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 13:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 14:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 15:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de

alrededor de 25:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de alrededor de 35:1 a alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 2:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 5:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 7.5:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 9:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 10:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 11:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 12:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 13:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 14:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 15:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 17.5:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 20:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 25:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 30:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 35:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 40:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 50:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 65:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 75:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 85:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 100:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 125:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 150:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 175:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 200:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 225:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 250:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 275:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 500:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 750:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 1000:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 2000:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 3000:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 4000:1.

En modalidades particulares, la invención provee una composición que figura en las Tablas 11-15.

En otro aspecto, el coformador de la presente invención aumenta la biodisponibilidad oral del API. En una modalidad, el coformador aumenta la biodisponibilidad oral del API en al menos 10 %. En una modalidad, el coformador aumenta la biodisponibilidad oral del API en al menos 25%. En una modalidad, el coformador aumenta la biodisponibilidad oral del API en al menos 75%. En una modalidad, el coformador aumenta la biodisponibilidad oral del API al menos dos veces. En una modalidad, el coformador aumenta la biodisponibilidad oral del API al menos tres veces. En una modalidad, el coformador aumenta la biodisponibilidad oral del API al menos cinco veces.

En otro aspecto, el coformador aumenta la $C_{máx}$ del API. En una modalidad, el coformador aumenta la $C_{máx}$ del API en al menos 10%. En una modalidad, el coformador aumenta la $C_{máx}$ del API en al menos 25%. En una modalidad, el coformador aumenta la $C_{máx}$ del API en al menos 75%. En una modalidad, el coformador aumenta la $C_{máx}$ del API al menos dos veces. En una modalidad, el coformador aumenta la $C_{máx}$ del API al menos tres veces. En una modalidad, el coformador aumenta la $C_{máx}$ del API al menos cinco veces.

En otro aspecto, el coformador reduce el tiempo hasta la $T_{máx}$ del API. En una modalidad, el coformador reduce el tiempo hasta la $T_{máx}$ del API en al menos 10 %. En una modalidad, el coformador reduce el tiempo hasta la $T_{máx}$ del API en al menos 25%. En una modalidad, el coformador reduce el tiempo hasta la $T_{máx}$ del API en al menos 75%. En una modalidad, el coformador reduce el tiempo hasta la $T_{máx}$ del API al menos dos veces. En una modalidad, el coformador reduce el tiempo hasta la $T_{máx}$ del API al menos tres veces. En una modalidad, el coformador reduce el tiempo hasta la $T_{máx}$ del API al menos cinco veces.

En otro aspecto, el coformador aumenta la permeabilidad del API en el intestino delgado. En una modalidad, el coformador aumenta la permeabilidad del API en al menos 10 %. En una modalidad, el coformador aumenta la permeabilidad del API en al menos 25 %. En una modalidad, el coformador aumenta la permeabilidad del API en al menos 75 %. En una modalidad, el coformador aumenta la permeabilidad del API al menos dos veces. En una modalidad, el coformador aumenta la permeabilidad del API al menos tres veces. En una modalidad, el coformador aumenta la permeabilidad del API al menos cinco veces.

Otro aspecto de la presente invención provee un método para mejorar la permeabilidad de un API que comprende la etapa de poner el API en contacto con un coformador para formar el complejo molecular de la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención provee un método para mejorar la biodisponibilidad oral de un API que comprende la etapa de poner el API en contacto con un coformador para formar el complejo molecular de la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención provee un método para mejorar la permeabilidad de un API que comprende la etapa de combinar el API con un coformador para formar una composición farmacéutica de la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención provee un método para mejorar la biodisponibilidad oral de un API que comprende la etapa de combinar el API con un coformador para formar una composición farmacéutica de la presente invención.

En modalidades particulares de la presente invención, el API es abacavir, acarbosa, acetazolamida, aciclovir, albuterol

(salbutamol), alopurinol, amilorida, amisulprida, amlodipina, amoxicilina, anfetamina, atenolol, atropina, azatioprina, benserazida, benznidazol, camostat, captopril, cefdinir, clorhidrato de hexetil cefotiam, cefprozil, cefuroxima axetilo, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacina, codeína, colchicina, ciclofosfamida, dapsona, dexametasona, didanosina, dietilcarbamazina, metionina, dolasetrón, doxifluridina, doxiciclina, ergonovina, eritromicina etilsuccinato, etambutol, etosuximida, famotidina, fluconazol, ácido folico, furosemida, fursultiamina, gabapentina, glipizida, granisetrón, griseofulvina, hidralazina, hidroclorotiazida, imidapril, isoniazid, lamivudina, l-carbocisteína, levetiracetam, levofloxacina, linezolid, lisinopril, losartán, metotrexato, metildopa, s-metilmetionina, metoclopramida, metronidazol, moxifloxacina, ácido nalidíxico, nicorandil, nifurtimox, nitrofurantoína, nizatidina, nistatina, ondansetrón, oseltamivir, oxcarbazepina, penicilamina, perindopril, fenobarbital, fenoximetilpenicilina, pravastatina sódica, prednisolona, primaquina, procaterol, propiltiouracilo, pseudoefedrina, pirazinamida, bromuro de piridostigmina, clorhidrato de piridoxina, ranitidina, ribavirina, riboflavina, rizatriptano, estavudina, sulfadiazina, sulfametoxazol, sultamicilina, sumatriptano, taltirelina, tegafur, disoproxil de tenofovir, teofilina, tiamina, trimetazidina, trimetoprim, voglibosa, zidovudina, zolmitriptano, acetilcarnitina, capecitabina, cefaclor, cefixima, cefmetazol, cefpodoxima proxetil, cefroxadina, alfoscerato, cilazapril, bromuro de cimetropio, diacereína, erdosteína, famciclovir, gemifloxacina, levosulpirida, nabumetona, oxiracetam, fendimetrazina, rabeprazol, acetato de roxatidina, tamsulosina, terazosina, tióctico, tosufloxacina, triflusal, zaltoprofeno, ácido etidrónico, ácido zoledrónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido risedrónico o ácido ibandrónico.

En un aspecto de la presente invención, el coformador se selecciona del grupo que consiste en sodio, amonio, amoníaco, L-lisina, DL-lisina, nicotinamida, adenina y glicina.

En un aspecto de la presente invención, el coformador es un aminoácido. En una modalidad, el coformador es L-lisina. En otra modalidad, el coformador es DL-lisina. En otra modalidad, el coformador es D-lisina. En otra modalidad, el coformador es glicina.

Otro aspecto de la presente invención provee una composición farmacéutica en donde la composición farmacéutica comprende una composición de la presente invención. En un aspecto, la composición farmacéutica también comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la composición farmacéutica consiste en un complejo molecular de la presente invención. En otro aspecto, la composición farmacéutica consiste en un complejo molecular y un coformador adicional de la presente invención. En otro aspecto, la composición farmacéutica se encuentra en una forma de dosificación oral. En otro aspecto, la composición farmacéutica es una dosis unitaria.

Otro aspecto de la presente descripción incluye formas de dosificación orales sólidas con revestimiento entérico que comprenden complejos moleculares de ácido zoledrónico que se selecciona de cocristales, sales y solvatos (por ejemplo, hidratos y solvatos mezclados así como solvatos de sales), y mezclas que contienen dichos materiales. Además, la descripción también incluye métodos para la preparación de dichos complejos.

Los complejos moleculares de ácido zoledrónico adecuados para su incorporación en una dosificación oral con revestimiento entérico farmacéutico incluye, de modo no taxativo, complejos de ácido

zoledrónico con sodio, disodio y sus hidratos (por ejemplo, tetrahidrato disódico), amonio, amoníaco, L-lisina, DL-lisina, nicotinamida, adenina y glicina.

Otro aspecto de la presente invención contempla un método de tratamiento o prevención de una enfermedad para la que se indica el API, el que comprende la etapa de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención a un paciente que necesita el API. En un aspecto, el método es para tratar una de tales enfermedades. En otro aspecto, el método es para prevenir una de tales enfermedades. En otro aspecto, el método es para controlar el dolor asociado a una enfermedad.

En aun otro aspecto de la invención, el ácido zoledrónico u otro bifosfonato solo o como un complejo molecular con o sin coformador en exceso, se puede administrar por vía oral para aliviar el dolor inflamatorio que incluye dolor musculoesquelético, dolor por artritis y síndrome de dolor regional complejo. En algunos aspectos de la invención, es posible lograr una biodisponibilidad mejorada del ácido zoledrónico en el tratamiento de una de estas afecciones mediante la administración de una forma de dosificación que comprende ácido zoledrónico o un complejo molecular que contiene, por ejemplo, ácido zoledrónico y sodio. Los ejemplos de dolor musculoesquelético incluyen dolor lumbar; y dolor asociado a fracturas con compresión vertebral, displasia fibrosa, osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea de Paget, osteoporosis transitoria y osteoporosis transitoria de la cadera. Un bifosfonato, tal como ácido zoledrónico, de acuerdo con el aspecto de la invención, también se puede usar para tratar dolor lumbar, u otras afecciones musculoesqueléticas o inflamatorias, con un cambio óseo que se puede detectar mediante resonancia magnética u otro instrumento médico de generación de imágenes.

Otro aspecto de la presente invención contempla un medicamento que comprende una composición farmacéutica de la presente invención a utilizar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad para la que se indica el API. En un aspecto, el medicamento es para uso en el tratamiento de una de tales enfermedades. En otro aspecto, el medicamento es para uso en la prevención de una de tales enfermedades.

Otro aspecto de la presente invención provee un método para producir un comprimido que comprende un ácido bifosfónico, por ejemplo, un complejo molecular de ácido zoledrónico. En una modalidad, el método comprende las etapas de: (a) comprimir una composición que comprende un ácido bifosfónico, por ejemplo, complejo molecular de ácido zoledrónico, lisina y/o glicina y un excipiente farmacéutico para formar un comprimido nuclear; (b) revestir dicho comprimido nuclear con un revestimiento entérico. En otra modalidad, el método comprende las etapas de: (a) comprimir una composición que comprende un ácido bifosfónico, por ejemplo, complejo molecular de ácido zoledrónico, lisina y/o glicina y un excipiente farmacéutico para formar un comprimido nuclear; (b) revestir dicho comprimido nuclear con un primer revestimiento que comprende un polímero farmacéuticamente aceptable; (c) volver a revestir dicho primer revestimiento con un segundo revestimiento, en donde dicho segundo revestimiento es un revestimiento entérico.

Las variantes obvias de las formas descritas en la descripción, y que incluye las descritas por las figuras, las tablas y los ejemplos, serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica que cuenta con la presente descripción y dichas variantes se consideran parte de la presente invención.

Los distintos aspectos y modalidades de la presente invención

proveen expresamente combinaciones de cualquier forma congruente ya que proveer todas dichas combinaciones extendería demasiado la memoria descriptiva. Por ejemplo, los rangos provistos para la cantidad de API o coformador aplican a cualquiera de las combinaciones individuales de API y coformador y, por consiguiente, cada una de ellas se debería considerar una modalidad específica de la presente invención. La enumeración de cada una de estas combinaciones de API o coformador para cada rango extendería la memoria descriptiva de forma innecesaria.

La siguiente descripción detallada, que incluye los Ejemplos y procede con referencia a las figuras y las tablas adjuntas, pretende ser ilustrativa y no taxativa de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 ilustra difractogramas de PXRD de: (A = ácido zoledrónico, complejo de sal zoledrónica de sodio y agua), (B = NaCl), (Z1 = ácido zoledrónico monohidratado), (Z3 = ácido zoledrónico trihidratado).

La figura 2 es un espectro FTIR de un complejo que comprende ácido zoledrónico, sal zoledrónica de sodio y agua.

La figura 3 ilustra difractogramas de PXRD de: (C = complejo de sal zoledrónica de amonio y agua), (Z1 = ácido zoledrónico monohidratado) y (Z3 = ácido zoledrónico trihidratado).

La figura 4 es un espectro FTIR de complejo de sal zoledrónica de amonio y agua.

La Figura 5 ilustra difractogramas de PXRD de: (D = complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua), (E = L-lisina), (Z1 = ácido

zoledrónico monohidratado) y (Z3 = ácido zoledrónico trihidratado).

La figura 6 es un espectro FTIR de complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua.

La figura 7 ilustra difractogramas de PXRD de: (F = complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua), (G = DL-lisina), (Z1 = ácido zoledrónico monohidratado) y (Z3 = ácido zoledrónico trihidratado).

La figura 8 es un espectro FTIR de complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua.

La figura 9 ilustra difractogramas de PXRD de: (H = complejo de ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua), (G = DL-lisina), (Z1 = ácido zoledrónico monohidratado), (Z3 = ácido zoledrónico trihidratado).

La figura 10 es un espectro FTIR de complejo de ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua.

La figura 11 ilustra difractogramas de PXRD de: (I = complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua), (J = nicotinamida), (Z1 = ácido zoledrónico monohidratado) y (Z3 = ácido zoledrónico trihidratado).

La figura 12 es un espectro FTIR de complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua.

La figura 13 ilustra difractogramas de PXRD de: (K = complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua), (L = nicotinamida), (Z1 = ácido zoledrónico monohidratado), (Z3 = ácido zoledrónico trihidratado).

La figura 14 es un espectro FTIR de complejo de ácido zoledrónico,

adenina y agua.

La figura 15 ilustra difractogramas de PXRD de: (M = complejo de ácido zoledrónico y glicina), (N = glicina), (Z1 = ácido zoledrónico monohidratado) y (Z3 = ácido zoledrónico trihidratado).

La figura 16 es un espectro FTIR de complejo de ácido zoledrónico y glicina.

La figura 17 ilustra difractogramas de PXRD de: (O = complejo de zoledrónico diamoníaco y agua), (Z1 = ácido zoledrónico monohidratado) y (Z3 = ácido zoledrónico trihidratado).

La figura 18 es un espectro FTIR de complejo de zoledrónico diamoníaco y agua.

La figura 19 ilustra difractogramas de PXRD de: (P = complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua), (G = DL-lisina), (Z1 = ácido zoledrónico monohidratado) y (Z3 = ácido zoledrónico trihidratado).

La figura 20 es un espectro FTIR de complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua.

La figura 21 ilustra difractogramas de PXRD de: (R = complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua), (G = DL-lisina), (Z1 = ácido zoledrónico monohidratado) y (Z3 = ácido zoledrónico trihidratado).

La figura 22 es un espectro FTIR de complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua.

La figura 23 ilustra difractogramas de PXRD de: (R = complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua), (G = DL-lisina), (Z1 = ácido zoledrónico monohidratado) y (Z3 = ácido zoledrónico trihidratado).

La figura 24 es un espectro FTIR de complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua.

La figura 25 ilustra difractogramas de PXRD de: (Q = complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua), (E = L-lisina), (Z1 = ácido zoledrónico monohidratado) y (Z3 = ácido zoledrónico trihidratado).

La figura 26 es un espectro FTIR de complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua.

La figura 27 ilustra el perfil PK en plasma de rata a las 24 horas de los complejos de ácido zoledrónico y ácido zoledrónico original administrados por vías IV, oral e intraduodenal (ID).

La figura 28 ilustra el perfil PK en plasma de rata a las 4 horas de los complejos de ácido zoledrónico y ácido zoledrónico original administrados por vía oral.

La figura 29 ilustra el perfil PK en plasma de rata a las 4 horas de los complejos de ácido zoledrónico y ácido zoledrónico original administrados por vía ID.

La figura 30 ilustra el perfil PK en plasma de rata a las 24 horas de los complejos de ácido zoledrónico y ácido zoledrónico original administrados mediante alimentación forzada oral.

La figura 31 ilustra el perfil PK en plasma de rata a las 4 horas de los complejos de ácido zoledrónico y ácido zoledrónico original administrados por vía oral.

La figura 32 ilustra el perfil PK en plasma de rata a las 4 horas de los complejos de ácido zoledrónico seleccionados y ácido

zoledrónico original administrados por vía oral.

La figura 33 ilustra el perfil PK en suero de perro de los complejos de ácido zoledrónico y ácido zoledrónico original administrados por vía IV y oral.

La figura 34 ilustra el perfil PK en suero de perro a las 4 horas de los complejos de ácido zoledrónico y ácido zoledrónico original administrados por vía IV y oral.

La figura 35 ilustra el perfil PK en suero de perro a las 4 horas de los complejos de ácido zoledrónico y ácido zoledrónico original administrados por vía IV y oral mediante cápsulas con revestimiento entérico y no entérico.

La figura 36 ilustra el perfil PK en suero de perro a las 6 horas de los complejos de ácido zoledrónico y ácido zoledrónico original administrados por vía IV y oral mediante cápsulas con revestimiento entérico y no entérico.

La figura 37 ilustra los datos PK en suero de perro para las cápsulas de gelatina dura con revestimiento entérico y no entérico.

La figura 38 ilustra el perfil PK en suero de perro a las 24 horas de los complejos de ácido zoledrónico administrados por vía IV y oral.

La figura 39 ilustra el perfil PK en suero de perro a las 4 horas de los complejos de ácido zoledrónico administrados por vía IV y oral.

La figura 40 ilustra el perfil PK en suero de perro a las 4 horas de los complejos de ácido zoledrónico administrados por vía oral.

La figura 41 ilustra el perfil PK en suero de perro a las 24 horas de los complejos de ácido zoledrónico administrados por vía oral.

La figura 42 ilustra el perfil PK en suero de perro a las 4 horas del complejo de ácido zoledrónico administrado por vía oral.

La figura 43 ilustra el perfil PK en suero de perro a las 24 horas del complejo de ácido zoledrónico administrado por vía oral.

La figura 44 ilustra el perfil PK en suero de perro a las 4 horas del complejo de ácido zoledrónico con coformador en exceso administrado por vía oral.

La figura 45 ilustra el perfil PK en suero de perro a las 24 horas del complejo de ácido zoledrónico con coformador en exceso administrado por vía oral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

Las formulaciones y formas de API novedosas proveen una oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico. La presente descripción está dirigida a nuevas formas de ingredientes farmacéuticos activos (API) con propiedades psicoquímicas mejoradas, tal como mejor solubilidad acuosa, velocidad de disolución y, particularmente, aumento de permeabilidad y biodisponibilidad.

La expresión «ingredientes farmacéuticos activos» o «API» hacen referencia a la sustancia en un fármaco farmacéutico que es biológicamente activo.

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones «tratar», «que

trata» o «tratamiento» significan que se alivian, se reducen o se abrogan uno o más síntomas o características de una enfermedad y pueden ser curativos, paliativos, profilácticos o reductores de la evolución de la enfermedad. La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» pretende hacer referencia a la cantidad de fármaco que provocará una respuesta biológica o farmacológica deseada, es decir, una cantidad suficiente para tratar dicha enfermedad.

El término «paciente» hace referencia a mamíferos, en especial, seres humanos. En una modalidad, el paciente es un ser humano. En otra modalidad, el paciente es un ser humano del sexo masculino. En otra modalidad, el paciente es un ser humano del sexo femenino.

El término «excipiente» hace referencia a una sustancia inactiva farmacéuticamente aceptable usada como un portador para los ingredientes farmacéuticamente activos e incluye antiadherentes, aglutinantes, revestimientos, desintegrantes, agentes de relleno, diluyentes, saborizantes, agentes espesantes, colorantes, deslizantes, agentes de dispersión, agentes humectantes, lubricantes, conservantes, absorbentes y endulzantes. La selección de excipiente dependerá de factores tales como el modo de administración en particular y la naturaleza de la forma de dosificación. La expresión «excipiente funcional» hace referencia a un excipiente que mejora la biodisponibilidad oral de un fármaco, por ejemplo, mediante el aumento de la absorción, por ejemplo, el aumento de la permeabilidad paracelular y/o transcelular o el aumento de la solubilidad acuosa.

La expresión «biodisponibilidad oral» se define como AUC_{oral} $dosis_{i.v.}/AUC_{i.v.} \cdot dosis_{oral} \cdot 100\%$.

Las expresiones «significativa» o «de forma significativa» se determinan mediante la prueba t en un nivel de significancia de

0.05.

La expresión «complejo molecular» hace referencia a un material que consiste en dos o más moléculas únicas (en el caso de un cocristal) o iones (en el caso de una sal) unidas entre sí, y en donde uno de la molécula o iones es un API y el otro de la molécula o iones es un coformador. El API y el coformador se unen a través de enlaces iónicos (en el caso de una sal) o enlaces de hidrógeno (en el caso de un cocristal), o una combinación de los enlaces de hidrógeno e iónicos en el caso de un cocristal de una sal. También pueden estar presentes otros modos de reconocimiento molecular, que incluyen apilamiento, formación de complejos huésped-hospedador e interacciones de van der Waals. El término también incluye solvatos, lo que incluye hidratos, de estos.

El término «cocristal» hace referencia a un material cristalino que consiste en dos o más moléculas únicas que son sólidas a temperatura ambiente, en donde una de las moléculas es un API y una de las moléculas es un coformador, en donde el API y el coformador son sólidos a temperatura ambiente y se unen mediante enlaces de hidrógeno. También pueden estar presentes otros modos de reconocimiento molecular, que incluyen apilamiento, formación de complejos huésped-hospedador e interacciones de van der Waals. El término incluye solvatos de cocristales, es decir, un cocristal solvatado, lo que incluye hidratos de este.

El término «sal» hace referencia a un compuesto iónico que resulta de la reacción de neutralización de un ácido y una base, y en el caso de una composición de la presente invención, mediante la cual uno de los iones es un API y uno de los iones, de una carga opuesta, es un coformador, mediante la cual el producto es neutro (sin una carga neta).

La expresión «coformador» hace referencia a cualquiera (o ambos) de un «coformador de complejo molecular» o un «coformador adicional» («coformador en exceso»). La expresión «coformador de complejo molecular» hace referencia a un coformador que es un componente de un complejo molecular con un API. Las expresiones «coformador adicional» o «coformador en exceso» hacen referencia a un coformador de la presente invención que no se encuentra unido al API como parte de un complejo molecular, es decir, en donde el coformador es un «excipiente funcional». Un «coformador adicional» o «coformador en exceso» se puede encontrar presente además de un «coformador de complejo molecular» o se puede encontrar presente en ausencia de un «coformador de complejo molecular» (por ejemplo, cuando un API es un ácido libre o una base libre).

La expresión «dosis unitaria» hace referencia a la cantidad de API administrada a un paciente en una dosis única.

La expresión «evento adverso» significa cualquier experiencia no deseada asociada al uso de un producto médico en un paciente. El evento adverso es un «evento adverso grave» cuando el pronóstico del paciente es la muerte, riesgo de vida, hospitalización (inicial o prolongada), discapacidad o daño permanente, defecto de nacimiento o anomalía congénita, intervención necesaria para prevenir daño o insuficiencia, o es otro evento médico grave.

La presente invención hace referencia, en parte, a composiciones farmacéuticas con aumento de permeabilidad. En un aspecto, se logra el aumento de permeabilidad mediante la adición de un coformador a una composición farmacéutica que comprende un API, en donde el coformador es un aminoácido.

En un aspecto, el API se encuentra en la forma de un complejo molecular con el aminoácido u otro coformador. En otro aspecto, una

parte del aminoácido se encuentra en la forma de un complejo molecular con el API (como un coformador de complejo molecular) y una parte no se encuentra unida al API (como un coformador adicional). En una modalidad, el complejo molecular de API y aminoácido es un cocristal. En otra modalidad, el complejo molecular de API y aminoácido es una sal. En una modalidad, la sal es cristalina. En otra modalidad, el aminoácido no unido al API es cristalino (como un coformador adicional solo).

En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un aminoácido y un API, en donde el API en un fármaco de clase III o IV del BCS. En una modalidad, el API es abacavir. En otra modalidad, el API es acarbosa. En otra modalidad, el API es acetazolamida. En otra modalidad, el API es aciclovir. En otra modalidad, el API es albuterol (salbutamol). En otra modalidad, el API es alopurinol. En otra modalidad, el API es amilorida. En otra modalidad, el API es amisulprida. En otra modalidad, el API es amlodipina. En otra modalidad, el API es amoxicilina. En otra modalidad, el API es anfetamina. En otra modalidad, el API es atenolol. En otra modalidad, el API es atropina. En otra modalidad, el API es azatioprina. En otra modalidad, el API es benserazida. En otra modalidad, el API es benznidazol. En otra modalidad, el API es camostat. En otra modalidad, el API es captopril. En otra modalidad, el API es cefdinir. En otra modalidad, el API es clorhidrato de hexetil cefotiam. En otra modalidad, el API es cefprozil. En otra modalidad, el API es cefuroxima axetilo. En otra modalidad, el API es cloranfenicol. En otra modalidad, el API es cimetidina. En otra modalidad, el API es ciprofloxacina. En otra modalidad, el API es codeína. En otra modalidad, el API es colchicina. En otra modalidad, el API es ciclofosfamida. En otra modalidad, el API es dapsona. En otra modalidad, el API es dexametasona. En otra modalidad, el API es didanosina. En otra modalidad, el API es dietilcarbamazina. En otra modalidad, el API

es metionina. En otra modalidad, el API es dolasetrón. En otra modalidad, el API es doxifluridina. En otra modalidad, el API es doxiciclina. En otra modalidad, el API es ergonovina. En otra modalidad, el API es eritromicina etilsuccinato. En otra modalidad, el API es etambutol. En otra modalidad, el API es etosuximida. En otra modalidad, el API es famotidina. En otra modalidad, el API es fluconazol. En otra modalidad, el API es ácido fólico. En otra modalidad, el API es furosemida. En otra modalidad, el API es fursultiamina. En otra modalidad, el API es gabapentina. En otra modalidad, el API es glipizida. En otra modalidad, el API es granisetrón. En otra modalidad, el API es griseofulvina. En otra modalidad, el API es hidralazina. En otra modalidad, el API es hidroclorotiazida. En otra modalidad, el API es imidapril. En otra modalidad, el API es isoniazida. En otra modalidad, el API es lamivudina. En otra modalidad, el API es l-carbocisteína. En otra modalidad, el API es levetiracetam. En otra modalidad, el API es levofloxacina. En otra modalidad, el API es linezolida. En otra modalidad, el API es lisinopril. En otra modalidad, el API es losartán. En otra modalidad, el API es metotrexato. En otra modalidad, el API es metildopa. En otra modalidad, el API es s-metilmetionina. En otra modalidad, el API es metoclopramida. En otra modalidad, el API es metronidazol. En otra modalidad, el API es moxifloxacina. En otra modalidad, el API es ácido nalidíxico. En otra modalidad, el API es nicorandilo. En otra modalidad, el API es nifurtimox. En otra modalidad, el API es nitrofurantoína. En otra modalidad, el API es nizatidina. En otra modalidad, el API es nistatina. En otra modalidad, el API es ondansetrón. En otra modalidad, el API es oseltamivir. En otra modalidad, el API es oxcarbazepina. En otra modalidad, el API es penicilamina. En otra modalidad, el API es perindopril. En otra modalidad, el API es fenobarbital. En otra modalidad, el API es fenoximetilpenicilina. En otra modalidad, el API es pravastatina sódica. En otra modalidad, el API es prednisolona. En otra modalidad, el API es

primaquina. En otra modalidad, el API es procaterol. En otra modalidad, el API es propiltiouracilo. En otra modalidad, el API es pseudoefedrina. En otra modalidad, el API es pirazinamida. En otra modalidad, el API es bromuro de piridostigmina. En otra modalidad, el API es clorhidrato de piridoxina. En otra modalidad, el API es ranitidina. En otra modalidad, el API es ribavirina. En otra modalidad, el API es riboflavina. En otra modalidad, el API es rizatriptano. En otra modalidad, el API es estavudina. En otra modalidad, el API es sulfadiazina. En otra modalidad, el API es sulfametoxazol. En otra modalidad, el API es sultamicilina. En otra modalidad, el API es sumatriptano. En otra modalidad, el API es taltirelina. En otra modalidad, el API es tegafur. En otra modalidad, el API es disoproxil de tenofovir. En otra modalidad, el API es teofilina. En otra modalidad, el API es tiamina. En otra modalidad, el API es trimetazidina. En otra modalidad, el API es trimetoprima. En otra modalidad, el API es voglibosa. En otra modalidad, el API es zidovudina. En otra modalidad, el API es zolmitriptano. En otra modalidad, el API es acetilcarnitina. En otra modalidad, el API es capecitabina. En otra modalidad, el API es cefaclor. En otra modalidad, el API es cefixima. En otra modalidad, el API es cefmetazol. En otra modalidad, el API es cefpodoxima proxetil. En otra modalidad, el API es cefroxadina. En otra modalidad, el API es alfoscerato. En otra modalidad, el API es cilazapril. En otra modalidad, el API es bromuro de cimetropio. En otra modalidad, el API es diacereína. En otra modalidad, el API es erdosteína. En otra modalidad, el API es famciclovir. En otra modalidad, el API es gemifloxacina. En otra modalidad, el API es levosulpirida. En otra modalidad, el API es nabumetona. En otra modalidad, el API es oxiracetam. En otra modalidad, el API es fendimetrazina. En otra modalidad, el API es rabeprazol. En otra modalidad, el API es acetato de roxatidina. En otra modalidad, el API es tamsulosina. En otra modalidad, el API es terazosina. En otra modalidad, el API es tióctico. En otra modalidad, el API es

tosufloxacina. En otra modalidad, el API es triflusal. En otra modalidad, el API es zaltoprofeno. En otra modalidad, el API es ácido etidrónico. En otra modalidad, el API es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el API es ácido clodrónico. En otra modalidad, el API es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el API es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el API es ácido alendrónico. En otra modalidad, el API es ácido risedrónico. En otra modalidad, el API es ácido ibandrónico. En el caso de cada uno de los API mencionados, el nombre incluye la forma libre así como las sales, cocristales y/o solvatos donde sea congruente con la invención.

En un aspecto, el aminoácido es un aminoácido estándar. En modalidades particulares, el aminoácido es isoleucina, alanina, leucina, asparagina, lisina, ácido aspártico, metionina, cisteína, fenilalanina, ácido glutámico, treonina, glutamina, triptófano, glicina, valina, prolina, serina, tirosina, arginina o histidina. En otra modalidad, el aminoácido es selenocisteína, ornitina o taurina. En modalidades particulares adicionales, el aminoácido es la forma L (por ejemplo, L-lisina). En otras modalidades particulares, el aminoácido es la forma D (por ejemplo, D-lisina). En otras modalidades particulares, el aminoácido es la forma DL (por ejemplo, DL-lisina).

En una modalidad, el API es un fármaco de clase III o IV del BCS y el aminoácido es lisina o glicina. En otra modalidad, el API es un fármaco de clase III o IV del BCS y el aminoácido es L-lisina. En modalidades particulares adicionales, la L-lisina es una L-lisina hidratada. En modalidades particulares adicionales, la L-lisina es una sal de L-lisina. En modalidades particulares adicionales, la L-lisina es una sal de HCl de L-lisina. En otra modalidad, el API es un fármaco de clase III o IV del BCS y el aminoácido es D-lisina. En modalidades particulares adicionales, la D-lisina es una D-lisina hidratada. En modalidades particulares adicionales, la D-

lisina es una sal de D-lisina. En modalidades particulares adicionales, la D-lisina es una sal de HCl de D-lisina. En otra modalidad, el API es un fármaco de clase III o IV del BCS y el aminoácido es DL-lisina. En modalidades particulares adicionales, la DL-lisina es una DL-lisina hidratada. En modalidades particulares adicionales, la DL-lisina es un monohidrato de DL-lisina. En modalidades particulares adicionales, la DL-lisina es una sal de DL-lisina. En modalidades particulares adicionales, la DL-lisina es una sal de HCl de DL-lisina. En otras modalidades particulares, la composición es una composición que figura en las Tablas 11-15.

En un aspecto, las composiciones de la presente invención que comprenden un aminoácido presentan aumento de permeabilidad del API (en comparación con la composición correspondiente sin el aminoácido). En una modalidad, las composiciones que comprenden un aminoácido presentan aumento de transporte paracelular del API. En otra modalidad, las composiciones que comprenden un aminoácido presentan aumento de transporte transcelular del API. El aumento de permeabilidad resulta en un aumento de la biodisponibilidad del API. Por lo tanto, las composiciones de la presente invención son particularmente beneficiosas para las formas de dosificación oral.

En un aspecto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden un aminoácido presentan aumento de biodisponibilidad oral del API (en comparación con la composición correspondiente sin el aminoácido). En una modalidad, el aumento de biodisponibilidad oral es de al menos 10 %. En otra modalidad, el aumento de biodisponibilidad oral es de al menos 25 %. En otra modalidad, el aumento de biodisponibilidad oral es de al menos 50 %. En otra modalidad, el aumento de biodisponibilidad oral es de al menos 75 %. En otra modalidad, el aumento de biodisponibilidad oral es de al menos dos veces. En otra modalidad, el aumento de

biodisponibilidad oral es de al menos tres veces.

En un aspecto, la mayoría del aumento de la biodisponibilidad oral se debe a la presencia del aminoácido. En una modalidad, el aminoácido como un coformador de complejo molecular y/o como un coformador adicional es el único componente de una composición farmacéutica que aumenta de forma significativa la biodisponibilidad oral del API. En una modalidad, el aumento de biodisponibilidad oral se logra sin que sean necesarios excipientes adicionales, por ejemplo, un polímero hidrofílico intragranular.

Otro aspecto de la presente invención provee un método para mejorar la permeabilidad de un API que comprende la etapa de combinar el API con un aminoácido para formar una composición farmacéutica de la presente invención. En otro aspecto, el API es un fármaco de clase III o IV del BCS. En una modalidad, el API es un fármaco de clase III o IV del BCS y el aminoácido es L-lisina. En modalidades particulares adicionales, la L-lisina es una sal de L-lisina o L-lisina hidratada, lo que incluye HCl de L-lisina. En otra modalidad, el API es un fármaco de clase III o IV del BCS y el aminoácido es DL-lisina. En modalidades particulares adicionales, la DL-lisina es una sal de DL-lisina o DL-lisina hidratada, lo que incluye DL-lisina monohidratada. En otra modalidad, el API es un fármaco de clase III o IV del BCS y el aminoácido es D-lisina. En otra modalidad, el API es un fármaco de clase III o IV del BCS y el aminoácido es glicina.

En un aspecto, la composición farmacéutica consiste en un API y un aminoácido o consiste esencialmente en ellos. En una modalidad, la composición farmacéutica consiste en un fármaco de clase III o IV del BCS y uno o más aminoácidos o consiste esencialmente en ellos. En una modalidad, la composición farmacéutica consiste en un fármaco de clase III o IV del BCS y L-lisina o consiste

esencialmente en ellos. En otra modalidad, la composición farmacéutica consiste en un fármaco de clase III o IV del BCS y DL-lisina o consiste esencialmente en ellos. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica consiste en un fármaco de clase III o IV del BCS y D-lisina o consiste esencialmente en ellos. En una modalidad de la presente invención, el coformador es glicina. En otra modalidad, la composición farmacéutica también incluye al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral. En una modalidad, la forma de dosificación oral es una forma de dosificación oral sólida. En una modalidad, la forma de dosificación oral es una forma de dosificación oral líquida. En una modalidad, la forma de dosificación oral líquida es una solución. En otra modalidad, la forma de dosificación oral líquida es una suspensión. En una modalidad, la forma de dosificación oral es una forma de dosificación oral semisólida.

En otro aspecto, la composición farmacéutica es una dosis unitaria. En una modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 100 mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 250 mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 500 mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 750 mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 800mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 900mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 1000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 1100mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 1250mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 1750mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 2000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria

comprende al menos 2250mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 2500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 2750mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 3000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 3250mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 3500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 4000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 4500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 5000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 6000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 7000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 8000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 9000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 10g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 11g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 12g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 13g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 14g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 15g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 16g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 17g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 18g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 19g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 20g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 50 y alrededor de 5000 mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 100 y alrededor de 1000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 500 y alrededor de 1000mg de

aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 750 y alrededor de 1000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 500 y alrededor de 1500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 500 y alrededor de 1250mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 750 y alrededor de 1500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 750 y alrededor de 1250mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 5000 mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 4500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 4000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 3500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 3000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 2500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 2000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 1500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 5000 mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 4500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 4000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 3500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 3000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 2500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y

alrededor de 2000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 1750mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 5000 mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 4500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 4000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 3500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 3000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 2500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 3000 y alrededor de 5000 mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 3000 y alrededor de 4500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 3000 y alrededor de 4000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 3000 y alrededor de 3500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1 g y alrededor de 20 g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250mg y alrededor de 20 g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1500mg y alrededor de 20 g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1 g y alrededor de 10g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250mg y alrededor de 10g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1500mg y alrededor de 10g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1 g y alrededor de 5g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250mg y alrededor de 5g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre

alrededor de 1500mg y alrededor de 5g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 5g y alrededor de 15g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 5g y alrededor de 10g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 7g y alrededor de 10g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 10g y alrededor de 20 g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 10g y alrededor de 15g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 10g y alrededor de 12.5g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 12.5g y alrededor de 20 g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 12.5g y alrededor de 17.5g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 15g y alrededor de 20 g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 17.5g y alrededor de 20 g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1 g y alrededor de 2g de aminoácido. En otra modalidad, la lisina es una sal de lisina. En otra modalidad, la lisina es una lisina hidratada. En otra modalidad, la sal de lisina es una sal de HCl de lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de lisina es una sal de monoclorhidrato de lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de lisina es una sal de diclorhidrato de lisina. En otra modalidad, la lisina hidratada es un monohidrato de lisina. En otra modalidad, el aminoácido es L-lisina. En otra modalidad, la L-lisina es una sal de L-lisina. En otra modalidad, la L-lisina es una L-lisina hidratada. En otra modalidad, la sal de L-lisina es una sal de HCl de L-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de L-lisina es una sal de monoclorhidrato de L-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de L-lisina es una sal de diclorhidrato de L-lisina. En otra modalidad, la L-lisina hidratada es un monohidrato de L-lisina. En otra

modalidad, el aminoácido es DL-lisina. En otra modalidad, la DL-lisina es una sal de DL-lisina. En otra modalidad, la DL-lisina es una DL-lisina hidratada. En otra modalidad, la sal de DL-lisina es una sal de HCl de DL-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de DL-lisina es una sal de monoclorhidrato de DL-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de DL-lisina es una sal de diclorhidrato de DL-lisina. En otra modalidad, la DL-lisina hidratada es un monohidrato de DL-lisina. En otra modalidad, el aminoácido es D-lisina. En otra modalidad, la D-lisina es una sal de D-lisina. En otra modalidad, la D-lisina es una D-lisina hidratada. En otra modalidad, la sal de D-lisina es una sal de HCl de D-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de D-lisina es una sal de monoclorhidrato de D-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de D-lisina es una sal de diclorhidrato de D-lisina. En otra modalidad, la D-lisina hidratada es un monohidrato de D-lisina. En otra modalidad, el aminoácido es glicina. En otra modalidad, el API es un fármaco de clase III o IV del BCS. En una modalidad, el fármaco es un fármaco de clase III o IV del BCS y el aminoácido es lisina o glicina. En una modalidad, el fármaco es un fármaco de clase III o IV del BCS y el aminoácido es L-lisina. En una modalidad, el fármaco es un fármaco de clase III o IV del BCS y el aminoácido es DL-lisina. En una modalidad, el fármaco es un fármaco de clase III o IV del BCS y el aminoácido es D-lisina. En una modalidad, el fármaco es un fármaco de clase III o IV del BCS y el aminoácido es glicina. En determinadas modalidades individuales, el fármaco de clase III o IV del BCS es abacavir, acarbosa, acetazolamida, aciclovir, albuterol (salbutamol), alopurinol, amilorida, amisulprida, amlodipina, amoxicilina, anfetamina, atenolol, atropina, azatioprina, benserazida, benznidazol, camostat, captopril, cefdinir, clorhidrato de hexetil cefotiam, cefprozil, cefuroxima axetilo, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacina, codeína, colchicina, ciclofosfamida, dapsona, dexametasona, didanosina, dietilcarbamazina, metionina, dolasetrón,

doxifluridina, doxiciclina, ergonovina, eritromicina etilsuccinato, etambutol, etosuximida, famotidina, fluconazol, ácido fólico, furosemida, fursultiamina, gabapentina, glipizida, granisetrón, griseofulvina, hidralazina, hidroclorotiazida, imidapril, isoniazid, lamivudina, l-carbocisteína, levetiracetam, levofloxacina, linezolid, lisinopril, losartán, metotrexato, metildopa, s-metilmetionina, metoclopramida, metronidazol, moxifloxacina, ácido nalidíxico, nicorandil, nifurtimox, nitrofurantoína, nizatidina, nistatina, ondansetrón, oseltamivir, oxcarbazepina, penicilamina, perindopril, fenobarbital, fenoximetilpenicilina, pravastatina sódica, prednisolona, primaquina, procaterol, propiltiouracilo, pseudoefedrina, pirazinamida, bromuro de piridostigmina, clorhidrato de piridoxina, ranitidina, ribavirina, riboflavina, rizatriptano, estavudina, sulfadiazina, sulfametoxazol, sultamicilina, sumatriptano, taltirelina, tegafur, disoproxil de tenofovir, teofilina, tiamina, trimetazidina, trimetoprim, voglibosa, zidovudina, zolmitriptano, acetilcarnitina, capecitabina, cefaclor, cefixima, cefmetazol, cefpodoxima proxetil, cefroxadina, alfoscerato, cilazapril, bromuro de cimetropio, diacereína, erdosteína, famciclovir, gemifloxacina, levosulpirida, nabumetona, oxiracetam, fendimetrazina, rabeprazol, acetato de roxatidina, tamsulosina, terazosina, tióctico, tosufloxacina, triflusal, zaltoprofeno, ácido etidrónico, ácido zoledrónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido risedrónico o ácido ibandrónico.

Otro aspecto de la presente invención contempla un método de tratamiento o prevención de una enfermedad para la que se indica un API, el que comprende la etapa de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención que comprende el API a un paciente que lo necesita. En una modalidad, el método es para tratar dicha

enfermedad. En otra modalidad, el método es para prevenir dicha enfermedad. Otro aspecto de la presente invención contempla un medicamento que comprende una composición farmacéutica de la presente invención a utilizar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad para la que se indica el API. En una modalidad, el medicamento es para uso en el tratamiento de una de tales enfermedades. En otra modalidad, el medicamento es para uso en la prevención de una de tales enfermedades.

Ácidos bifosfónicos

Un aspecto de la presente invención hace referencia a nuevas formas cristalinas y composiciones de ácidos bifosfónicos. Los ácidos bifosfónicos de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, ácido zoledrónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido risedrónico o ácido ibandrónico. En un aspecto, la invención hace referencia a un ácido zoledrónico. En otro aspecto, la invención hace referencia a un ácido clodrónico. En otro aspecto, la invención hace referencia a un ácido tiludrónico. En otro aspecto, la invención hace referencia a un ácido pamidrónico. En otro aspecto, la invención hace referencia a un ácido alendrónico. En otro aspecto, la invención hace referencia a un ácido risedrónico. En otro aspecto, la invención hace referencia a un ácido ibandrónico.

Por ejemplo, en la presente se han sintetizado, caracterizado y descrito una cantidad de composiciones y formas de ácido zoledrónico novedoso con propiedades mejoradas. Las formas cristalinas novedosas de ácido zoledrónico y las composiciones que comprenden ácido zoledrónico y un aminoácido estándar con permeabilidad mejorada son de particular interés.

Los resultados con ácidos bifosfónicos, por ejemplo, ácido

zoledrónico, son tanto sorprendentes como inesperados. Por ejemplo, se sabe que los ácidos bifosfónicos forman complejos insolubles con iones de metal como Ca^{2+}. Dos medios para eliminar Ca^{2+} en el intestino delgado serían quelar el ion de metal o provocar su absorción antes de que se pudiera unir el ácido bifosfónico. Sin embargo, la lisina y glicina son incapaces de formar un enlace covalente coordinado con Ca^{2+} con base en su estructura. En el pH fisiológico del intestino delgado, el que es alrededor de 6-6.5 en el duodeno y alrededor de 7.5 en el yeyuno e íleon, la lisina tiene una carga positiva neta. Incluso a un pH de ≥10.5, solo tendrá una carga negativa neta de -1. De manera similar, la glicina puede tener, como mucho, una carga negativa neta de -1, lo que ocurre a alrededor de un pH de ≥9.7 y, por lo tanto, no puede formar un enlace covalente coordinado con Ca^{2+}. A un pH fisiológico, la glicina es neutra. De manera alternativa, si la lisina o glicina actuaran para aumentar la absorción de Ca^{2+} en el intestino, uno esperaría que el aminoácido fuera liberado en el intestino delgado mucho antes que el ácido bifosfónico con el fin de proveer tiempo suficiente para que el intestino delgado absorba el Ca^{2+} presente en el tracto gastrointestinal. La publicación PCT WO 03/007916 indica que es necesario liberar un activador de absorción de Ca^{2+} en el intestino delgado al menos una hora antes que el ácido bifosfónico. Las composiciones de la presente invención, por otro lado, no tienen requisitos de formulación adicionales. Las composiciones no requieren que el ácido bifosfónico se formule como una liberación retardada. Además, las composiciones no tienen requisitos de granulación particulares. Por ejemplo, las composiciones no se tienen que granular con un polímero hidrofílico como las composiciones de la publicación PCT WO 06/039499.

Aun más inesperado y sorprendente es la medida en que las composiciones de la presente invención mejoran la biodisponibilidad oral de ácidos bifosfónicos. Por ejemplo, se ha logrado una

biodisponibilidad oral de más de 8% con ácido zoledrónico (ver la etapa 37). Los datos predicen una biodisponibilidad oral por encima de esta con cantidades mayores de aminoácido. La capacidad para lograr dichos niveles elevados de biodisponibilidad oral tiene el singular beneficio de poder reducir la dosis del fármaco, de forma de aumentar la seguridad del paciente. En el caso de los ácidos bifosfónicos, los efectos secundarios se centran en la irritación y ulceración gastrointestinal y esofágica graves, las que son peores cuando no se siguen pautas de dosificación rigurosas. Una dosis menor de ácido bifosfónico debería resultar en irritación o ulceración gastrointestinal y esofágica reducidas y, por lo tanto, aumentar la seguridad del paciente. Por consiguiente, un aspecto de la invención es una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica de la presente invención que comprende un ácido bifosfónico, en donde dicha composición farmacéutica tiene un perfil de seguridad mejorado respecto a la formulación comercial correspondiente: en el caso de alendronato sódico, que se comercializa como FOSAMAX; etidronato disódico, que se comercializa como DIDRONEL; ibandronato sódico, que se comercializa como BONIVA; pamidronato disódico, que se comercializa como AREDIA; risedronato sódico, que se comercializa como ACTONEL; tiludronato disódico, que se comercializa como SKELID; ácido zoledrónico, que se comercializa como ZOMETA, como una dosis de 4 mg para tratar hipercalcemia de neoplasias malignas, enfermedad ósea metastásica, osteoporosis y enfermedad de Paget y que se comercializa como RECLAST, como una dosis anual de 5 mg para tratar osteoporosis posmenopáusica. Otro aspecto de la invención es una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica de la presente invención que comprende un ácido bifosfónico, en donde dicha composición farmacéutica presenta irritación o ulceración gastrointestinal y esofágica reducidas respecto al ácido bifosfónico o formulación comercializada correspondiente. Otro aspecto de la invención es una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica de la presente

invención que comprende un ácido bifosfónico, en donde la permeabilidad de dicha composición farmacéutica se ve menos afectada por la alimentación, es decir, en donde dicha composición farmacéutica tiene un efecto de alimentación reducido, en comparación con el de la formulación oral comercializada correspondiente.

En un aspecto, la composición farmacéutica comprende un ácido bifosfónico y un aminoácido. En una modalidad, la composición farmacéutica comprende ácido zoledrónico y un aminoácido. En una modalidad, el aminoácido es lisina o glicina. En otra modalidad, la lisina es una sal de lisina. En otra modalidad, la lisina es una lisina hidratada. En otra modalidad, la sal de lisina es una sal de HCl de lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de lisina es una sal de monoclorhidrato de lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de lisina es una sal de diclorhidrato de lisina. En otra modalidad, la lisina hidratada es un monohidrato de lisina. En otra modalidad, el aminoácido es L-lisina. En otra modalidad, la L-lisina es una sal de L-lisina. En otra modalidad, la L-lisina es una L-lisina hidratada. En otra modalidad, la sal de L-lisina es una sal de HCl de L-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de L-lisina es una sal de monoclorhidrato de L-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de L-lisina es una sal de diclorhidrato de L-lisina. En otra modalidad, la L-lisina hidratada es un monohidrato de L-lisina. En otra modalidad, el aminoácido es DL-lisina. En otra modalidad, la DL-lisina es una sal de DL-lisina. En otra modalidad, la DL-lisina es una DL-lisina hidratada. En otra modalidad, la sal de DL-lisina es una sal de HCl de DL-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de DL-lisina es una sal de monoclorhidrato de DL-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de DL-lisina es una sal de diclorhidrato de DL-lisina. En otra modalidad, la DL-lisina hidratada es un monohidrato de DL-lisina. En otra modalidad, el aminoácido es D-lisina. En otra modalidad, la D-lisina es una sal de D-lisina. En

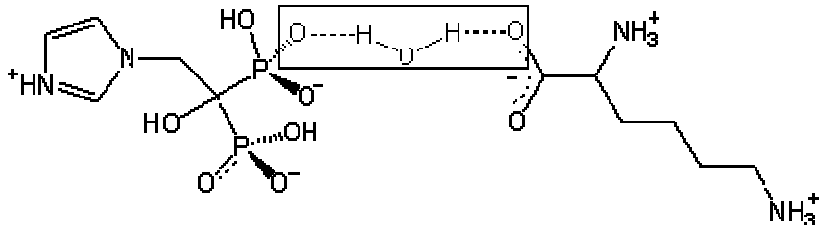
otra modalidad, la D-lisina es una D-lisina hidratada. En otra modalidad, la sal de D-lisina es una sal de HCl de D-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de D-lisina es una sal de monoclorhidrato de D-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de D-lisina es una sal de diclorhidrato de D-lisina. En otra modalidad, la D-lisina hidratada es un monohidrato de D-lisina. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido alendrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico.

Un aspecto provee la composición farmacéutica que comprende ácido zoledrónico y un aminoácido. En una modalidad, el aminoácido es lisina o glicina. En otra modalidad, la lisina es una sal de lisina. En otra modalidad, la lisina es una lisina hidratada. En otra modalidad, la sal de lisina es una sal de HCl de lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de lisina es una sal de monoclorhidrato de lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de lisina es una sal de diclorhidrato de lisina. En otra modalidad, la lisina hidratada es un monohidrato de lisina. En otra modalidad, el aminoácido es L-lisina. En otra modalidad, la L-lisina es una sal de L-lisina. En otra modalidad, la L-lisina es una L-lisina hidratada. En otra modalidad, la sal de L-lisina es una sal de HCl de L-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de L-lisina es una sal de monoclorhidrato de L-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de L-lisina es una sal de diclorhidrato de L-lisina. En otra modalidad, la L-lisina hidratada es un monohidrato de L-lisina. En otra modalidad, el aminoácido es DL-lisina. En otra modalidad, la DL-lisina es una sal de DL-lisina. En otra modalidad, la DL-lisina es una DL-lisina hidratada. En otra modalidad, la sal de DL-lisina

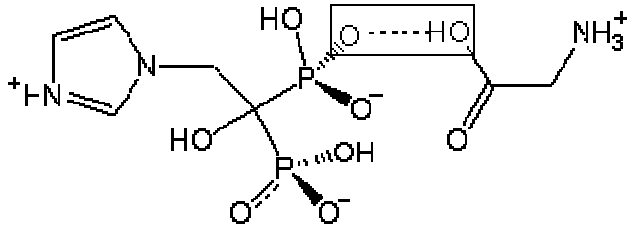
es una sal de HCl de DL-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de DL-lisina es una sal de monoclorhidrato de DL-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de DL-lisina es una sal de diclorhidrato de DL-lisina. En otra modalidad, la DL-lisina hidratada es un monohidrato de DL-lisina. En otra modalidad, el aminoácido es D-lisina. En otra modalidad, la D-lisina es una sal de D-lisina. En otra modalidad, la D-lisina es una D-lisina hidratada. En otra modalidad, la sal de D-lisina es una sal de HCl de D-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de D-lisina es una sal de monoclorhidrato de D-lisina. En otra modalidad, la sal de HCl de D-lisina es una sal de diclorhidrato de D-lisina. En otra modalidad, la D-lisina hidratada es un monohidrato de D-lisina. En otra modalidad, el aminoácido es glicina. En otra modalidad, la composición farmacéutica tiene un perfil de seguridad mejorado respecto a la forma comercializada. En otra modalidad, la composición farmacéutica presenta irritación o ulceración gastrointestinal y esofágica reducidas respecto a la forma comercializada. En otra modalidad, la composición farmacéutica tiene un efecto alimenticio reducido respecto a la forma comercializada. En otra modalidad, la composición farmacéutica presenta irritación o ulceración gastrointestinal y esofágica reducidas respecto a la misma composición farmacéutica excepto sin el aminoácido. En otra modalidad, la composición farmacéutica presenta un efecto alimenticio reducido respecto a la misma composición farmacéutica excepto sin el aminoácido.

Más adelante se ilustran diagramas esquemáticos para los complejos de ácido zoledrónico:aminoácido (un complejo de ácido zoledrónico:lisina y un complejo de ácido zoledrónico:glicina, dos modalidades de la invención). Los diagramas muestran una estructura molecular del complejo y las interacciones posibles entre los constituyentes del complejo que difiere de la mezcla física de los constituyentes.

Complejo de ácido zoledrónico y lisina



Complejo de ácido zoledrónico y glicina.



Estos representan uno de los arreglos en los que las moléculas del fármaco y los coformadores de aminoácidos estándares podrían interactuar para formar un complejo estable que, incluso cuando se sometieron a tensión térmica en un entorno de humedad relativa elevada (RH), no presentaron señal alguna de deterioro o desintegración respecto a sus constituyentes originales. Es posible atribuir dicha estabilidad al enlace de hidrógeno (línea punteada en el cuadro) o a las interacciones iónicas en estos complejos moleculares. El empacarse en una estructura cristalina, estos complejos exhiben un arreglo espacial muy distinto en comparación con el de sus constituyentes o su mezcla física, tal como lo indicaron los patrones de difracción en polvo de rayos X (PXRD) y, por lo tanto, tendrán propiedades fisicoquímicas diferentes e imprevisibles.

La presente invención incluye nuevas formas y formulaciones de ácidos bifosfónicos que incluyen ácido zoledrónico con propiedades

fisicoquímicas mejoradas, tal como mejor seguridad, estabilidad, solubilidad acuosa, velocidad de disolución, permeabilidad y/o biodisponibilidad potenciada.

Un aspecto de la presente invención incluye complejos moleculares novedosos de los ácidos bifosfónicos (por ejemplo, ácido zoledrónico) en la forma de cocristales, sales, cocristales de sales y solvatos mezclados (por ejemplo, hidratos), así como combinaciones de estos materiales. Además, la descripción también incluye métodos para la preparación de dichos complejos moleculares.

En otro aspecto, la presente invención provee una composición que comprende un complejo molecular, en donde el complejo molecular comprende un ácido bifosfónico o sal de este y al menos un coformador. En una modalidad, el complejo molecular es una sal. En otra modalidad, la sal es cristalina. En otra modalidad, el complejo molecular es un cocristal. En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo molecular de dos componentes cristalinos entre el ácido bifosfónico y un único coformador. En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo molecular de tres componentes cristalinos que comprende el ácido bifosfónico y al menos un coformador. En una modalidad adicional, el complejo molecular de tres componentes cristalinos consiste en el ácido bifosfónico, un primer coformador y un segundo (diferente) coformador. En una modalidad adicional, el complejo molecular de tres componentes cristalinos consiste en el ácido bifosfónico, un coformador y un solvente. En una modalidad adicional, el solvente es agua. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido

alendrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico.

En un aspecto, la relación molar de coformador respecto a ácido bifosfónico en el complejo molecular es de alrededor de 1:1. En otro aspecto, el coformador se encuentra en exceso molar respecto al ácido bifosfónico. En una modalidad, la relación molar de coformador respecto a ácido bifosfónico es de entre alrededor de 1:1 y alrededor de 5:1. En una modalidad, la relación molar de coformador respecto a ácido bifosfónico es de entre alrededor de 1:1 y alrededor de 4:1. En una modalidad, la relación molar de coformador respecto a ácido bifosfónico es de entre alrededor de 1:1 y alrededor de 3:1. En una modalidad, la relación molar de coformador respecto a ácido bifosfónico es de entre alrededor de 1:1 y alrededor de 2:1. En una modalidad, la relación molar de coformador respecto a ácido bifosfónico es de entre alrededor de 2:1 y alrededor de 3:1. En una modalidad, la relación molar de coformador respecto a ácido bifosfónico es de entre alrededor de 2:1 y alrededor de 10:1. En una modalidad adicional, la relación molar es de entre alrededor de 2:1 y alrededor de 5:1. En una modalidad adicional, la relación molar es de alrededor de 2:1. En otra modalidad, la relación molar es de alrededor de 3:1. En otra modalidad, la relación molar es de alrededor de 4:1. En otra modalidad, la relación molar es de alrededor de 5:1. En otro aspecto, el ácido bifosfónico se encuentra en exceso molar respecto al coformador. En una modalidad, la relación molar es de entre alrededor de 1:1 y alrededor de 5:1. En una modalidad, la relación molar es de entre alrededor de 1:1 y alrededor de 4:1. En una modalidad, la relación molar es de entre alrededor de 1:1 y alrededor de 3:1. En una modalidad, la relación molar es de entre alrededor de 1:1 y alrededor de 2:1. En una modalidad, la relación molar es de entre alrededor de 2:1 y alrededor de 3:1. En una

modalidad, la relación molar es de entre alrededor de 2:1 y alrededor de 10:1. En otra modalidad, la relación molar es de entre alrededor de 2:1 y alrededor de 5:1. En otra modalidad, la relación molar es de alrededor de 2:1. En otra modalidad, la relación molar es de alrededor de 3:1. En otra modalidad, la relación molar es de alrededor de 4:1. En otra modalidad, la relación molar es de alrededor de 5:1. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido alendrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico.

En un aspecto, la composición de la presente invención además comprende el coformador adicional. En una modalidad, el coformador adicional y el coformador que forma un complejo molecular con el ácido bifosfónico, es decir, el coformador de complejo molecular, son iguales. En otra modalidad, el coformador adicional y el coformador de complejo molecular son diferentes. En otra modalidad, el coformador adicional es cristalino. En otra modalidad, el coformador adicional es amorfo. En otra modalidad, la cantidad de coformador adicional se encuentra en exceso respecto a la cantidad de coformador de complejo molecular. En otra modalidad, la relación de masa del coformador adicional respecto al coformador de complejo molecular es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 5000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 1000:1 y alrededor de 5000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 1000:1 y alrededor de 4000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador

de complejo molecular es entre alrededor de 2000:1 y alrededor de 4000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 1000:1 y alrededor de 2000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 100:1 y alrededor de 2000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 100:1 y alrededor de 1000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 100:1 y alrededor de 750:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 100:1 y alrededor de 500:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 100:1 y alrededor de 275:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 200:1 y alrededor de 275:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 175:1 y alrededor de 275:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 150:1 y alrededor de 250:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 100:1 y alrededor de 250:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 100:1 y alrededor de 200:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 50:1 y alrededor de 200:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de

50:1 y alrededor de 150:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 50:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 5:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 10:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 11:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 25:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 50:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 75:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 25:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 20:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 15:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 10:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es

entre alrededor de 2:1 y alrededor de 5:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 5:1 y alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 5:1 y alrededor de 25:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 5:1 y alrededor de 20:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 5:1 y alrededor de 15:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 5:1 y alrededor de 10:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 10:1 y alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 10:1 y alrededor de 25:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 10:1 y alrededor de 20:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 10:1 y alrededor de 15:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 11:1 y alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 15:1 y alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 25:1 y alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es entre alrededor de 35:1 y alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 2:1. En

otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 5:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 7.5:1. En otra modalidad, la relación es de al menos 9:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 10:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 11:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 15:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 25:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 35:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 65:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 75:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 85:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 125:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 150:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 175:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 200:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador

adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 225:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 250:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 275:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 500:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 750:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 1000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 2000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 3000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a coformador de complejo molecular es al menos 4000:1.

Otro aspecto de la invención provee una composición que comprende un ácido bifosfónico y un coformador, en donde el ácido bifosfónico y el coformador no están asociados en un complejo molecular, es decir, una composición que comprende el coformador adicional pero no un coformador del complejo molecular. En una modalidad, la cantidad de coformador adicional presente en la composición se encuentra en exceso respecto a la cantidad de ácido bifosfónico presente en la composición. En otra modalidad, la relación de masa del coformador adicional respecto al ácido bifosfónico es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 5000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 1000:1 y alrededor de 5000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 1000:1 y

alrededor de 4000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 2000:1 y alrededor de 4000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 1000:1 y alrededor de 2000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 100:1 y alrededor de 2000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 100:1 y alrededor de 1000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 100:1 y alrededor de 750:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 100:1 y alrededor de 500:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 100:1 y alrededor de 275:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 200:1 y alrededor de 275:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 175:1 y alrededor de 275:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 150:1 y alrededor de 250:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 100:1 y alrededor de 250:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 100:1 y alrededor de 200:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 50:1 y alrededor de 200:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 50:1 y alrededor de 150:1. En

otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 50:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 5:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 10:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 11:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 25:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 50:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 75:1 y alrededor de 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 25:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 20:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 15:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 10:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 2:1 y alrededor de 5:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 5:1 y

alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 5:1 y alrededor de 25:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 5:1 y alrededor de 20:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 5:1 y alrededor de 15:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 5:1 y alrededor de 10:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 10:1 y alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 10:1 y alrededor de 25:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 10:1 y alrededor de 20:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 10:1 y alrededor de 15:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 11:1 y alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 15:1 y alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 25:1 y alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es entre alrededor de 35:1 y alrededor de 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 2:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 5:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 7.5:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a

ácido bifosfónico es al menos 9:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 10:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 11:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 15:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 25:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 35:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 50:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 65:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 75:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 85:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 100:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 125:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 150:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 175:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 200:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 225:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 250:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 275:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 500:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 750:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador

adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 1000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 2000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 3000:1. En otra modalidad, la relación de masa de coformador adicional respecto a ácido bifosfónico es al menos 4000:1. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido alendrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico.

En modalidades particulares, la invención provee una composición que figura en la Tabla 12.

En otras modalidades particulares, la invención provee una composición que figura en la Tabla 13.

En otras modalidades particulares, la invención provee una composición que figura en la Tabla 14.

En otras modalidades particulares, la invención provee una composición que figura en la Tabla 15.

Otro aspecto de la invención provee un método para aumentar la solubilidad acuosa de un ácido bifosfónico (por ejemplo, ácido zoledrónico), en comparación con el ácido libre, el que comprende la etapa de combinar un ácido bifosfónico con un coformador y formar una composición de la presente invención. En una modalidad, el método comprende la etapa de formar un complejo molecular de la

presente invención. En otra modalidad, el método comprende la etapa de combinar un ácido bifosfónico (el que incluye sales, cocristales, solvatos y profármacos) con un aminoácido. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido alendrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y el aminoácido es lisina o glicina. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y el aminoácido es L-lisina. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y la L-lisina es una sal de L-lisina. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y la L-lisina es una L-lisina hidratada. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y la sal de L-lisina es una sal de HCl de L-lisina. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y la L-lisina hidratada es un monohidrato de L-lisina. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y el aminoácido es DL-lisina. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y la DL-lisina es una sal de DL-lisina. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y la DL-lisina es una DL-lisina hidratada. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y la sal de DL-lisina es una sal de HCl de DL-lisina. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y la DL-lisina hidratada es un monohidrato de DL-lisina. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y el aminoácido es D-lisina. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y la D-lisina es una sal de D-lisina. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y la D-lisina es una D-lisina hidratada. En otra

modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y la sal de D-lisina es una sal de HCl de D-lisina. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y la D-lisina hidratada es un monohidrato de D-lisina. En otra modalidad, la solubilidad acuosa de la composición que comprende ácido zoledrónico es de al menos 5 mg/ml. En otra modalidad, la solubilidad acuosa de la composición que comprende ácido zoledrónico es de al menos 10 mg/ml. En otra modalidad, la solubilidad acuosa de la composición que comprende ácido zoledrónico es de al menos 13 mg/ml.

En otro aspecto, el coformador de la presente invención aumenta de forma significativa la biodisponibilidad oral del ácido bifosfónico en comparación con la forma comercializada correspondiente o la composición correspondiente sin el coformador. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido alendrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico. En una modalidad, la biodisponibilidad oral del ácido bifosfónico en una composición farmacéutica de la presente invención es de al menos 3%. En otra modalidad, la biodisponibilidad oral del ácido bifosfónico es de al menos 4%. En otra modalidad, la biodisponibilidad oral del ácido bifosfónico es de al menos 5%. En otra modalidad, la biodisponibilidad oral del ácido bifosfónico es de al menos 6%. En otra modalidad, la biodisponibilidad oral del ácido bifosfónico es de al menos 7%. En otra modalidad, la biodisponibilidad oral del ácido bifosfónico es de al menos 8%. En otra modalidad, la biodisponibilidad oral del ácido bifosfónico es de al menos 9%. En otra modalidad, la biodisponibilidad oral del ácido bifosfónico es de al menos 10%.

En otro aspecto, el coformador aumenta de forma significativa la $C_{máx}$ del ácido bifosfónico en comparación con la forma comercializada correspondiente o la composición correspondiente sin el coformador. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido alendrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico.

En otro aspecto, el coformador aumenta de forma significativa la permeabilidad gastrointestinal del ácido bifosfónico en comparación con la formulación comercializada correspondiente o la composición correspondiente sin el coformador. En una modalidad, el coformador aumenta de forma significativa el transporte paracelular del ácido bifosfónico a través del epitelio intestinal. En otra modalidad, el coformador aumenta de forma significativa el transporte transcelular del ácido bifosfónico a través del epitelio intestinal. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido alendrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico.

Otro aspecto de la presente invención provee un método para mejorar de manera significativa la biodisponibilidad o la permeabilidad de un ácido bifosfónico que comprende la etapa de combinar el ácido

bifosfónico con un coformador para formar una composición farmacéutica de la presente invención. En una modalidad, el método comprende la etapa de poner el ácido bifosfónico en contacto con un coformador para formar un complejo molecular de la presente invención. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido alendrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico.

En un aspecto, el coformador es un aminoácido. En una modalidad, el coformador es un aminoácido y el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el coformador es un aminoácido y el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el coformador es un aminoácido y el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el coformador es un aminoácido y el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el coformador es un aminoácido y el ácido bifosfónico es ácido alendrónico. En otra modalidad, el coformador es un aminoácido y el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el coformador es un aminoácido y el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico. En modalidades particulares, el aminoácido es isoleucina, alanina, leucina, asparagina, lisina, ácido aspártico, metionina, cisteína, fenilalanina, ácido glutámico, treonina, glutamina, triptófano, glicina, valina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina selenocisteína, ornitina o taurina. En otra modalidad de la presente invención, el coformador se selecciona del grupo que consiste en sodio, amonio, amoníaco, L-lisina, DL-lisina, nicotinamida, adenina y glicina. En una modalidad, el coformador es L-lisina. En otra modalidad, el coformador es DL-lisina. En otra

modalidad, el coformador es D-lisina. En otra modalidad, el coformador es glicina. En una modalidad particular de la presente invención, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico y el coformador es lisina. En otra modalidad particular, el complejo molecular de la presente invención consiste en ácido zoledrónico, lisina y agua. En otra modalidad particular, el complejo molecular de la presente invención consiste en ácido zoledrónico y lisina. En otra modalidad particular, el complejo molecular de la presente invención consiste en ácido zoledrónico y L-lisina. En otra modalidad particular, el complejo molecular de la presente invención consiste en ácido zoledrónico y DL-lisina. En otra modalidad particular, el complejo molecular de la presente invención consiste en ácido zoledrónico y D-lisina. En otra modalidad particular, el complejo molecular de la presente invención consiste en ácido zoledrónico, agua y L-lisina. En otra modalidad particular, el complejo molecular de la presente invención consiste en ácido zoledrónico, agua y DL-lisina. En otra modalidad particular, el complejo molecular de la presente invención consiste en ácido zoledrónico, agua y D-lisina.

Un aspecto de la invención provee un complejo molecular que comprende un ácido bifosfónico y lisina. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido alendrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico. En una modalidad, el complejo molecular que comprende el ácido bifosfónico y la lisina es cristalino.

Otro aspecto provee complejos moleculares que son formas

cristalinas de un ácido bifosfónico que comprende un ácido bifosfónico, agua y un compuesto seleccionado de L-lisina, DL-lisina, nicotinamida, adenina o glicina. En una modalidad, el compuesto es L-lisina. En otra modalidad, el compuesto es DL-lisina. En otra modalidad, el compuesto es D-lisina. En otra modalidad, el compuesto es glicina. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido alendrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico.

En una modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico cristalino, zoledronato sódico y agua que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.

En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio cristalino y agua que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.

En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico diamoníaco y agua que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos fuerte a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta.

En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico cristalino, L-lisina y agua que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que presenta picos a

alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.

En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico cristalino, L-lisina y agua que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta; I

En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico cristalino, DL-lisina y agua que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.

En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico cristalino, DL-lisina y agua que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.

En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico cristalino, DL-lisina y agua que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9 y 21.4 ±0.2 grados dos theta.

En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico cristalino, DL-lisina, etanol y agua que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.

En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico cristalino, adenina y agua que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.

En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido

zoledrónico cristalino, nicotinamida y agua que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.

Otra modalidad provee un complejo molecular que comprende ácido zoledrónico y glicina. En una modalidad, el complejo molecular es cristalino. En otra modalidad particular, la forma cristalina de ácido zoledrónico y glicina se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.

Otro aspecto provee un complejo molecular que comprende ácido zoledrónico; agua; un compuesto seleccionado de L-lisina, D,L-lisina, nicotinamida, adenina o glicina; y, opcionalmente, también comprende una sal de ácido zoledrónico. En una modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua. En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico, zoledronato disódico y agua. En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua. En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico diamoníaco y agua. En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua. En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua. En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico, zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua. En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua. En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua. En otra modalidad, el complejo molecular es un complejo de ácido zoledrónico y glicina.

En otro aspecto, la composición de la presente invención que

comprende un ácido bifosfónico y coformador es una composición farmacéutica. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido alendrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico. En una modalidad, la composición farmacéutica comprende un complejo molecular. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende un complejo molecular y un coformador adicional. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende un coformador adicional. En otra modalidad, la composición farmacéutica consiste en un complejo molecular o consiste esencialmente en este. En otra modalidad, la composición farmacéutica consiste en un complejo molecular y un coformador adicional o consiste esencialmente en ellos. En otra modalidad, la composición farmacéutica consiste en un coformador adicional o consiste esencialmente en este. En otra modalidad, la composición farmacéutica es una forma de dosificación sólida. En otra modalidad, la composición farmacéutica se encuentra en una forma de dosificación líquida. En otra modalidad, la composición farmacéutica también incluye al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, la composición farmacéutica se encuentra en una forma de dosificación oral. En otra modalidad, la forma de dosificación oral es un comprimido que se puede producir con cualquier forma, tal como una pastilla (un comprimido medicinal ovalado con forma de una cápsula). En otra modalidad, la forma de dosificación oral es un comprimido o una pastilla con revestimiento entérico. En otra modalidad, la forma de dosificación oral es una cápsula. En otra modalidad, la forma de dosificación oral es una cápsula con revestimiento entérico. En otra modalidad, la composición farmacéutica es una dosis unitaria.

En otra modalidad, la dosis unitaria es un solo comprimido, pastilla o cápsula. En otra modalidad, la dosis unitaria son dos comprimidos o cápsulas. En otra modalidad, la dosis unitaria se encuentra en la forma de un material particulado, por ejemplo, un polvo o material particulado granulado. En otra modalidad, la dosis unitaria se encuentra en un sachet, un paquete descartable de un solo uso. En otra modalidad, la dosis unitaria se encuentra en la forma de una solución. En otra modalidad, la dosis unitaria se encuentra en la forma de una suspensión. En otra modalidad, la dosis unitaria es una formulación efervescente. En un aspecto de una forma de dosificación oral que comprende un ácido bifosfónico y un coformador adicional, tanto el ácido bifosfónico como el coformador adicional se formulan para tener el mismo perfil de liberación. En otra modalidad, tanto el ácido bifosfónico como el coformador adicional se formulan para tener un perfil de liberación entérico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico se formula para tener un perfil de liberación entérica. En otra modalidad, tanto el ácido bifosfónico como el coformador adicional se formulan para tener un perfil de liberación sostenida. En otra modalidad, el ácido bifosfónico se formula para tener un perfil de liberación sostenida. En otra modalidad, el coformador adicional se formula para tener un perfil de liberación sostenida. En otra modalidad, tanto el ácido bifosfónico como el coformador adicional se formulan para tener un perfil de liberación sostenida y retardada. En otra modalidad, el ácido bifosfónico se formula para tener un perfil de liberación sostenida y retardada. En otra modalidad, el coformador adicional se formula para tener un perfil de liberación sostenida y retardada. En una modalidad, la liberación sostenida es una liberación de primer orden. En otra modalidad, la liberación sostenida es una liberación de orden cero. En otra modalidad, el ácido bifosfónico y el coformador adicional se formulan para tener una liberación bifásica. En una modalidad, se llega a la $T_{máx}$ del ácido bifosfónico una hora después de la $T_{máx}$ del coformador. En

otra modalidad, se llega a la $T_{máx}$ del ácido bifosfónico 45 minutos después de la $T_{máx}$ del coformador. En otra modalidad, se llega a la $T_{máx}$ del ácido bifosfónico 30 minutos después de la $T_{máx}$ del coformador. En otra modalidad, se llega al $C_{máx}$ del ácido bifosfónico una hora después del $C_{máx}$ del coformador. En otra modalidad, se llega al $C_{máx}$ del ácido bifosfónico 45 minutos después del $C_{máx}$ del coformador. En otra modalidad, se llega al $C_{máx}$ del ácido bifosfónico 30 minutos después del $C_{máx}$ del coformador. En otra modalidad, la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ para el coformador ocurre menos de una hora antes de la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ del ácido bifosfónico. En otra modalidad, la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ para el coformador ocurre menos de 45 minutos antes de la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ del ácido bifosfónico. En otra modalidad, la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ para el coformador ocurre menos de 30 minutos antes de la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ del ácido bifosfónico. En otra modalidad, la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ para el ácido bifosfónico ocurre antes de la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ del coformador.

En general, las composiciones farmacéuticas contienen alrededor de 1% a alrededor de 99% en peso de al menos un complejo molecular novedoso de un ácido bifosfónico (por ejemplo, ácido zoledrónico) de la invención con el restante 99% a 1% en peso de uno que comprende uno o más coformadores y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Las composiciones farmacéuticas que comprenden coformador en exceso generalmente comprenden coformador en exceso en el rango de 0.001 a 99.999%, en particular, 0.01 a 99.99%, más particularmente, 0.1 a 99.9% en peso del coformador respecto al ácido bifosfónico (por ejemplo, ácido zoledrónico). En una modalidad, la composición farmacéutica comprende entre alrededor de 50% y alrededor de 99% de coformador. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende entre alrededor de 60% y alrededor de 98% de coformador. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende entre alrededor de 70% y alrededor de 95% de coformador. En otra modalidad, la

composición farmacéutica comprende entre alrededor de 80% y alrededor de 95% de coformador. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende entre alrededor de 85% y alrededor de 95% de coformador. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende entre alrededor de 90% y alrededor de 98% de coformador. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende entre alrededor de 90% y alrededor de 95% de coformador.

En un aspecto, la composición farmacéutica de la presente invención es una dosis unitaria que comprende un ácido bifosfónico y un aminoácido. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido alendrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico. En una modalidad, el aminoácido se selecciona de isoleucina, alanina, leucina, asparagina, lisina, ácido aspártico, metionina, cisteína, fenilalanina, ácido glutámico, treonina, glutamina, triptófano, glicina, valina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina selenocisteína, ornitina o taurina. En una modalidad, la dosis unitaria de ácido bifosfónico comprende al menos 100 mg de un aminoácido. En una modalidad, el aminoácido se encuentra presente como un componente de un complejo molecular con el ácido bifosfónico. En otra modalidad, el aminoácido se encuentra presente como un componente de un complejo molecular con el ácido bifosfónico y como un coformador adicional. En otra modalidad, el aminoácido se encuentra presente únicamente como un coformador adicional. En una modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 50 y alrededor de 5000 mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 100 y alrededor de 1000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis

unitaria comprende entre alrededor de 500 y alrededor de 1000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 750 y alrededor de 1000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 500 y alrededor de 1500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 500 y alrededor de 1250mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 750 y alrededor de 1500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 750 y alrededor de 1250mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 5000 mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 4500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 4000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 3500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 3000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 2500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 2000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 1500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 5000 mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 4500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 4000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 3500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 3000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 2500mg de aminoácido. En otra

modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 2000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 1750mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1500 y alrededor de 5000 mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 5000 mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 4500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 4000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 3500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 3000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 2500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 3000 y alrededor de 5000 mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 3000 y alrededor de 4500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 3000 y alrededor de 4000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 3000 y alrededor de 3500mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1 g y alrededor de 20 g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 5g y alrededor de 20 g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 10g y alrededor de 20 g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 1 g y alrededor de 10g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 5g y alrededor de 10g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 7.5g y alrededor de 10g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 5g y alrededor de 15g de

aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 10g y alrededor de 15g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 10g y alrededor de 12.5g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 12.5g y alrededor de 20 g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 12.5g y alrededor de 17.5g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 15g y alrededor de 20 g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende entre alrededor de 17.5g y alrededor de 20 g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 250 mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 500mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 600mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 700mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 750mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 800mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 900mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 1000mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 1100mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 1200mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 1250mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 1500mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 1750mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 1900mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 2000mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 2500mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 3000mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 3500mg de un aminoácido. En otra modalidad, la

dosis unitaria comprende al menos 4000mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 4500mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 5000mg de un aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 6000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 7000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 8000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 9000mg de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 10g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 11g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 12g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 13g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 14g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 15g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 16g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 17g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 18g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 19g de aminoácido. En otra modalidad, la dosis unitaria comprende al menos 20g de aminoácido. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En una modalidad, el aminoácido es lisina o glicina. En una modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 50 y alrededor de 5000 mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 100 y alrededor de 1000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 500 y alrededor de 1000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 750 y alrededor de 1000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 500 y alrededor de 1500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido

zoledrónico comprende entre alrededor de 500 y alrededor de 1250mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 750 y alrededor de 1500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 750 y alrededor de 1250mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 5000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 4500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 4000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 3500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 3000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 2500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 2000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1000 y alrededor de 1500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 5000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 4500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 4000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 3500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 3000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 2500mg

de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 2000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 1750mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1500 y alrededor de 2500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1500 y alrededor de 2000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1500 y alrededor de 5000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 5000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 4500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 4000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 3500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 3000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 2500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 3000 y alrededor de 5000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 3000 y alrededor de 4500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 3000 y alrededor de 4000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 3000 y alrededor de 3500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1 g y alrededor de 20 g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico

comprende entre alrededor de 5g y alrededor de 20 g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 10g y alrededor de 20 g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 15g y alrededor de 20 g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 17.5g y alrededor de 20 g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1 g y alrededor de 10g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 2.5g y alrededor de 10g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 5g y alrededor de 10g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 7g y alrededor de 10g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 7.5g y alrededor de 10g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 7.5g y alrededor de 15g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 10g y alrededor de 15g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 12.5g y alrededor de 15g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 10g y alrededor de 12.5g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 12.5g y alrededor de 20 g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 12.5g y alrededor de 17.5g de lisina. En otra modalidad, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico comprende al menos 100 mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 250mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende

al menos 600mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 700mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 750mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 800mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 900mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 1000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 1100mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 1200mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 1250mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 1500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 1750mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 1900mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 2000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 2500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 3000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 3500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 4000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 4500mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 5000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 6000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 7000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 8000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al

menos 9000mg de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 10g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 11g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 12g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 13g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 14g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 15g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 16g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 17g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 18g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 19g de lisina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 20g de lisina. En una modalidad, la lisina en la dosis unitaria de ácido zoledrónico es L-lisina. En una modalidad, la L-lisina en la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende una sal de L-lisina. En una modalidad, la L-lisina en la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende una L-lisina hidratada. En una modalidad, la sal de L-lisina en la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende una sal de HCl de L-lisina. En una modalidad, la L-lisina hidratada en la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende un monohidrato de L-lisina. En otra modalidad, la lisina en la dosis unitaria de ácido zoledrónico es DL-lisina. En una modalidad, la DL-lisina en la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende una sal de DL-lisina. En una modalidad, la sal de DL-lisina en la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende una sal de HCl de DL-lisina. En una modalidad, la DL-lisina en la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende una DL-lisina hidratada. En una modalidad, la DL-lisina hidratada en la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende un monohidrato de DL-lisina. En otra modalidad, la lisina en la dosis

unitaria de ácido zoledrónico es D-lisina. En una modalidad, la D-lisina en la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende una sal de D-lisina. En una modalidad, la sal de D-lisina en la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende una sal de HCl de D-lisina. En una modalidad, la D-lisina en la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende una D-lisina hidratada. En una modalidad, la D-lisina hidratada en la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende un monohidrato de D-lisina. En una modalidad, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico comprende al menos 100 mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 250 mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 500mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 750mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 1000mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 1100mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 1200mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 1250mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 1500mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 1750mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 1900mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 2000mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 2500mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 3000mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 3500mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 4000mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al

menos 4500mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 5000mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 6000mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 7000mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 8000mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 9000mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 10g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 11g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 12g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 13g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 14g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 15g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 16g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 17g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 18g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 19g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende al menos 20g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 50 y alrededor de 5000 mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 100 y alrededor de 1000mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 5000 mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 2000 y alrededor de 5000 mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 3000 y alrededor de 5000

mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 3000mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1250 y alrededor de 2500mg de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1 g y alrededor de 20 g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1250mg y alrededor de 20 g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1500mg y alrededor de 20 g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1 g y alrededor de 10g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1250mg y alrededor de 10g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1500mg y alrededor de 10g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1 g y alrededor de 5g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1250mg y alrededor de 5g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1500mg y alrededor de 5g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 5g y alrededor de 15g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 5g y alrededor de 10g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 7g y alrededor de 10g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 10g y alrededor de 20 g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 10g y alrededor de 15g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 10g y alrededor de 12.5g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria

de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 12.5g y alrededor de 20 g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 12.5g y alrededor de 17.5g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 15g y alrededor de 20 g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 17.5g y alrededor de 20 g de glicina. En otra modalidad, la dosis unitaria de ácido zoledrónico comprende entre alrededor de 1 g y alrededor de 2g de glicina.

En un aspecto, una dosis unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y un aminoácido tiene una biodisponibilidad oral de al menos 3 %. En otra modalidad, la composición tiene una biodisponibilidad oral de al menos 5 %. En otra modalidad, la composición tiene una biodisponibilidad oral de al menos 8 %. En una modalidad, el aminoácido es L-lisina y la biodisponibilidad oral es al menos 3 %. En una modalidad, el aminoácido es L-lisina y la biodisponibilidad oral es al menos 5 %. En una modalidad, el aminoácido es L-lisina y la biodisponibilidad oral es al menos 8 %. En una modalidad, el aminoácido es DL-lisina y la biodisponibilidad oral es al menos 3 %. En una modalidad, el aminoácido es DL-lisina y la biodisponibilidad oral es al menos 5 %. En una modalidad, el aminoácido es DL-lisina y la biodisponibilidad oral es al menos 8 %. En una modalidad, el aminoácido es D-lisina y la biodisponibilidad oral es al menos 3 %. En una modalidad, el aminoácido es D-lisina y la biodisponibilidad oral es al menos 5 %. En una modalidad, el aminoácido es D-lisina y la biodisponibilidad oral es al menos 8 %. En una modalidad, el aminoácido es glicina y la biodisponibilidad oral es al menos 3 %. En una modalidad, el aminoácido es glicina y la biodisponibilidad oral es al menos 5 %. En una modalidad, el aminoácido es glicina y la biodisponibilidad oral es al menos 8 %.

En un aspecto, la mayoría del aumento de la biodisponibilidad oral se debe a la presencia del coformador, ya sea como parte de un complejo molecular o como un coformador adicional. En una modalidad, el coformador es el único componente de una composición farmacéutica que comprende un complejo molecular de coformador y ácido bifosfónico que aumenta significativamente la biodisponibilidad oral del complejo molecular. En una modalidad, el aminoácido agregado como excipiente es el único componente de una composición farmacéutica que comprende un ácido bifosfónico que aumenta la biodisponibilidad oral del complejo molecular. En una modalidad, el aumento de biodisponibilidad oral se logra sin que sean necesarios excipientes adicionales, por ejemplo, un polímero hidrofílico intragranular.

En un aspecto, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y un aminoácido es menos de 4.1 mg/kg (masa de ácido zoledrónico/masa del paciente) y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y un aminoácido es menos de 2.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y un aminoácido es menos de 2.25 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y un aminoácido es menos de 2.0 mg/kg y tiene una

eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y un aminoácido es menos de 1.75 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y un aminoácido es menos de 1.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y un aminoácido es menos de 1.25 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y un aminoácido es menos de 1 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y un aminoácido es menos de 0.75 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y un aminoácido es menos de 0.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una

composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y un aminoácido es menos de 0.3 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es menos de 4.1mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es menos de 2.25 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es menos de 2.0 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es menos de 1.75 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es menos de 1.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es menos de 1.25 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma

comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es menos de 1 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es menos de 0.75 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es menos de 0.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y lisina es menos de 0.3 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En modalidades particulares adicionales, la dosis unitaria consiste, o consiste esencialmente, en ácido zoledrónico y lisina. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y L-lisina es menos de 4.1 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y L-lisina es menos de 2.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía

intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y L-lisina es menos de 2.25 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y L-lisina es menos de 2.0mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y L-lisina es menos de 1.75 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y L-lisina es menos de 1.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y L-lisina es menos de 1.25 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y L-lisina es menos de 1 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y L-lisina es menos de 0.75 mg/kg y tiene una eficacia

al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y L-lisina es menos de 0.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y L-lisina es menos de 0.3 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En modalidades particulares adicionales, la dosis unitaria consiste, o consiste esencialmente, en ácido zoledrónico y L-lisina. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y DL-lisina es menos de 4.1 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y DL-lisina es menos de 2.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y DL-lisina es menos de 2.25 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y DL-lisina es menos de 2.0 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma

comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y DL-lisina es menos de 1.75 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y DL-lisina es menos de 1.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y DL-lisina es menos de 1.25 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y DL-lisina es menos de 1 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y DL-lisina es menos de 0.75 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y DL-lisina es menos de 0.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido

zoledrónico y DL-lisina es menos de 0.3 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En modalidades particulares adicionales, la dosis unitaria consiste, o consiste esencialmente, en ácido zoledrónico y DL-lisina. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y D-lisina es menos de 4.1 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y D-lisina es menos de 2.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y D-lisina es menos de 2.25 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y D-lisina es menos de 2.0 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y D-lisina es menos de 1.75 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y D-lisina es menos de 1.5 mg/kg y tiene una eficacia

al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y D-lisina es menos de 1.25 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y D-lisina es menos de 1 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y D-lisina es menos de 0.75 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y D-lisina es menos de 0.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y D-lisina es menos de 0.3 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En modalidades particulares adicionales, la dosis unitaria consiste, o consiste esencialmente, en ácido zoledrónico y D-lisina. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y glicina es menos de 4.1 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma

comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En una modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y glicina es menos de 2.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y glicina es menos de 1.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y glicina es menos de 1 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y glicina es menos de 0.75 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y glicina es menos de 0.5 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En otra modalidad, una dosis oral unitaria de una composición farmacéutica de ácido zoledrónico que comprende ácido zoledrónico y glicina es menos de 0.3 mg/kg y tiene una eficacia al menos equivalente a una dosis unitaria de 4 mg de la forma comercial ZOMETA (o su equivalente) administrada por vía intravenosa. En modalidades particulares adicionales, la dosis unitaria consiste, o consiste esencialmente, en ácido zoledrónico y

glicina.

Otro aspecto de la presente invención contempla un método de tratamiento o prevención de una enfermedad para la que se indica ácido bifosfónico, el que comprende la etapa de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención a un paciente que necesita ácido bifosfónico. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido alendrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico. En una modalidad, la enfermedad se selecciona de osteoporosis, hipercalcemia, metástasis ósea inducida por cáncer, enfermedad de Paget, tratamiento para el cáncer con neoadyuvante o tratamiento para el cáncer con adyuvantes de CRPS. En una modalidad particular, el método es para tratar una de tales enfermedades. En otra modalidad particular, el método es para prevenir una de tales enfermedades.

Otro aspecto de la presente invención contempla un medicamento que comprende una composición farmacéutica de la presente invención a utilizar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad para la que se indica un ácido bifosfónico. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido clodrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido tiludrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido pamidrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido alendrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido risedrónico. En otra modalidad, el ácido bifosfónico es ácido ibandrónico. En una modalidad, la enfermedad

se selecciona de osteoporosis, hipercalcemia, metástasis ósea inducida por cáncer, enfermedad de Paget, tratamiento para el cáncer con neoadyuvante o tratamiento para el cáncer con adyuvantes de CRPS. En una modalidad, el medicamento es para uso en el tratamiento de una de tales enfermedades. En otra modalidad, el medicamento es para uso en la prevención de una de tales enfermedades.

En un aspecto, la presente invención incluye complejos de un ácido bifosfónico (por ejemplo, ácido zoledrónico) con sodio, disodio, amonio, amoníaco, L-lisina, DL-lisina, nicotinamida, adenina y glicina que son capaces de formar complejos en estado sólido, por ejemplo, mediante molienda en seco o con goteo de solvente (molienda asistida con solventes), calentamiento o evaporación del solvente de su solución en sistemas con solvente simple o mezcla de solventes, suspensión, fluidos supercríticos u otras técnicas conocidas por un experto en la técnica.

En una modalidad, la invención contempla un complejo de nicotinamida y compuesto zoledrónico que se produce al disolver ambos compuestos en una mezcla de agua:etilacetato (1:1 v/v) y dejar que el solvente se evapore para formar un material cristalino.

En otra modalidad, la invención contempla un complejo sólido de glicina y compuesto zoledrónico que se produce al disolver ambos compuestos en agua y dejar que el solvente se evapore para formar un material cristalino.

En un aspecto, la invención contempla un complejo molecular de ácido zoledrónico y un coformador seleccionado de sodio, disodio, amonio, amoníaco, L-lisina, DL-lisina, nicotinamida, adenina o glicina, el que sea adecuado para una formulación farmacéutica que

se puede administrar por vía oral al cuerpo humano. En un aspecto, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los complejos moleculares novedosos de acuerdo con la invención y también puede incluir al menos un coformador adicional y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los complejos moleculares novedosos de ácido zoledrónico son terapéuticamente útiles para el tratamiento y/o la prevención de estados de enfermedad para los que se indica un ácido bifosfónico, por ejemplo, estados de enfermedad asociados con osteoporosis, hipercalcemia (TIH), metástasis ósea inducida por cáncer, CRPS, enfermedad de Paget o tratamientos con adyuvantes o neoadyuvantes.

Composiciones farmacéuticas

Una composición farmacéutica de la invención se puede encontrar en cualquier forma farmacéutica, por ejemplo, un comprimido, cápsula, material particulado, por ejemplo, polvo o material de partículas granulado, suspensión líquida oral, solución líquida oral, una solución inyectable, un material liofilizado para reconstitución, supositorio, tópico o transdérmica.

En un aspecto, la invención contempla una composición que comprende un complejo molecular micronizado de la presente invención. En una modalidad, el complejo molecular micronizado es un complejo molecular de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua. En otra modalidad, la composición también comprende un exceso de cocristal micronizado (por ejemplo, DL-lisina).

Otra modalidad de la invención provee un complejo de ácido zoledrónico novedoso micronizado (ácido zoledrónico, DL-lisina y agua) en el que el diámetro promedio de partícula es de 5 micrómetros en volumen.

Otro aspecto de la invención provee un exceso de coformador micronizado (por ejemplo, DL-lisina) en el que el diámetro de partícula promedio es de 5 micrómetros en volumen.

En general, las formas de dosificación oral de la presente invención contendrán de alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg de un API (por ejemplo, ácido bifosfónico) con base en peso anhidro, de acuerdo con el API particular que se administra. En un aspecto, la forma de dosificación oral es una dosis unitaria de ácido bifosfónico. En una modalidad, el ácido bifosfónico es ácido zoledrónico. En una modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 10 mg a alrededor de 500 mg. En una modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg. En una modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 10 mg a alrededor de 300 mg. En una modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 10 mg a alrededor de 200 mg. En una modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 10 mg a alrededor de 100 mg. En una modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 10 mg a alrededor de 90 mg. En una modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 10 mg a alrededor de 80 mg. En una modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 10 mg a alrededor de 70 mg. En una modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 10 mg a alrededor de 60 mg. En una modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 10 mg a alrededor de 50 mg. En una modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg. En una modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg. En una modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg. En una modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 100 mg a alrededor de 200 mg. En una modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 50 mg a alrededor de 250 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 50 mg a alrededor de 150 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 50 mg a

alrededor de 100 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 40 mg a alrededor de 120 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 50 mg a alrededor de 100 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 40 mg a alrededor de 50 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 50 mg a alrededor de 60 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 60 mg a alrededor de 70 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 70 mg a alrededor de 80 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 80 mg a alrededor de 90 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 90 mg a alrededor de 100 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 100 mg a alrededor de 110 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 110 mg a alrededor de 120 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 100 mg a alrededor de 200 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 150 mg a alrededor de 250 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 200 mg a alrededor de 300 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 250 mg a alrededor de 350 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 300 mg a alrededor de 400 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 350 mg a alrededor de 450 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 400 mg a alrededor de 500 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 40 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 50 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 60 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 70 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 80 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 90 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 100 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 110 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 120 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 130 mg. En otra

modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 140 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 150 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 160 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 170 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 180 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 190 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 200 mg. En otra modalidad, la dosis unitaria es de alrededor de 1 mg a alrededor de 10 mg. En una modalidad, se administran dosis diarias del ácido bifosfónico. En otra modalidad, se administran dosis del ácido bifosfónico dos veces por semana. En una modalidad, se administran dosis del ácido bifosfónico una vez por semana. En una modalidad, el tiempo entre dosis es de diez días. En otra modalidad, el tiempo entre dosis es de dos semanas. En otra modalidad, el tiempo entre dosis es de tres semanas. En otra modalidad, el tiempo entre dosis es de cuatro semanas. En otra modalidad, el tiempo entre dosis es de un mes. En otra modalidad, el tiempo entre dosis es de seis semanas. En otra modalidad, el tiempo entre dosis es de ocho semanas. En otra modalidad, el tiempo entre dosis es de dos meses. En una modalidad, se administran dosis de ácido bifosfónico no más de una vez en un período de tres meses. En una modalidad, se administran dosis de ácido bifosfónico no más de una vez en un período de seis meses. En una modalidad, se administran dosis de ácido bifosfónico no más de una vez al año. En una modalidad, un período de tratamiento es de entre un mes y un año. En otra modalidad, un período de tratamiento es de entre un mes y seis meses. En una modalidad, un período de tratamiento es de entre un mes y tres meses. En una modalidad, un período de tratamiento es de entre tres meses y seis meses. En una modalidad, un período de tratamiento es de un mes. En otra modalidad, un período de tratamiento es de dos meses. En otra modalidad, un período de tratamiento es de tres meses.

Es posible administrar el API (ya sea en forma de un complejo molecular o como un ácido o base libre) y combinaciones de coformadores adicionales de la presente invención (por ejemplo, un complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua, y exceso de lisina) en conjunto o de forma secuencial en una dosis única o múltiples dosis.

En un aspecto, el API y el coformador en exceso se administran como una dosis fija de producto de combinación (por ejemplo, un comprimido que contiene tanto el complejo molecular como el coformador en exceso). En una modalidad, el producto de combinación de dosis fija es un comprimido o una cápsula. En otra modalidad, el producto de combinación de dosis fija es una suspensión o solución líquida. En otra modalidad, el producto de combinación de dosis fija es un material particulado, por ejemplo, polvo. En otra modalidad, el producto de combinación de dosis fija es un material particulado y se encuentra dentro de un sachet. En otra modalidad, el producto de combinación de dosis fija se administra en dosis únicas como parte de un régimen o programa de tratamiento terapéutico. En otra modalidad, el producto de combinación de dosis fija se administra en dosis múltiples como parte de un régimen o programa de tratamiento terapéutico.

En otro aspecto, el API y el coformador en exceso se administran como dosis unitarias individuales (por ejemplo, dos comprimidos diferentes), pero como parte del mismo régimen o programa de tratamiento terapéutico. En una modalidad, el API y el coformador en exceso se administran de forma simultánea. En otra modalidad, el API y el coformador en exceso se administran de forma secuencial. En otra modalidad, el coformador en exceso se administra antes del API. En otra modalidad, el API y el coformador en exceso se administran en una dosis única como parte del mismo régimen o programa de tratamiento terapéutico. En otra modalidad, el API y/o

el coformador en exceso se administran en dosis múltiples como parte del mismo régimen o programa de tratamiento terapéutico.

Las composiciones y formas de dosificación descritas en la presente se pueden administrar mediante cualquier vía de administración convencional. En una modalidad, la vía de administración es oral.

Ejemplos de composiciones orales adecuadas de la presente invención incluyen comprimidos, cápsulas, caramelos, pastillas, suspensiones, soluciones, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, jarabes y elíxires.

Ejemplos de rellenos y diluyentes de la presente invención incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de sodio y celulosa vegetal (relleno vegetal puro). Es posible utilizar una variedad de aceites y grasas vegetales en las cápsulas de gelatina blandas. Otros ejemplos de relleno de la presente invención incluyen sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol y estearato de magnesio.

Ejemplos de agentes de granulación y desintegrantes de la presente invención incluyen almidón de maíz y ácido algínico, polivinilpirrolidona reticulada, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa).

Ejemplos de agentes aglutinantes de la presente invención incluyen almidón, gelatina, acacia, celulosa, derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, sacarosa, polietilenglicol, lactosa o alcoholes de azúcar tales como xilitol, sorbitol y maltitol.

Ejemplos de lubricantes de la presente invención incluyen estearato

de magnesio, ácido esteárico y talco.

Los comprimidos o cápsulas de la presente invención y/o las partículas que contienen el fármaco pueden no estar revestidas o revestirse mediante técnicas conocidas. Dichos revestimientos pueden retrasar la desintegración y, por lo tanto, la absorción en el tracto gastrointestinal y/o pueden proveer una acción sostenida durante un período más extenso.

Los revestimientos, por ejemplo, el revestimiento entérico, se pueden aplicar con un solvente orgánico o un solvente acuoso adecuado. Ejemplos de revestimientos de la presente invención incluyen alcohol polivinílico, lecitina, éteres de celulosa; hidroxipropilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, etilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, xantano, hidroxipropilmetilceluosa (HPMC), copolímeros de alquilacrilato y acrilato mixtos, copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico, copolímero de metacrilato y amonio, copolímero de aminoalquil metacrilato, copolímero de etilacrilato y metilmetacrilato, copolímero de metacrilato butilado, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, acetato de celulosa, trimetilato, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxilpropiletilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxietilcelulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de polivinilacetato hidrogenado, ftalatos de éster de celulosa, ftalatos de éter de celulosa, celulosa sódica, ftalato de acetato, ftalato ácido de almidón, butirato de acetato de celulosa, maleato de acetato de celulosa, trimetilitato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, copolímero de dibutilftalato de polivinilacetato de ácido maleico y estireno, copolímero de ftalato de polivinilacetato de ácido maleico y estireno, laca, ácido algínico, alginato de metal y

gelatina.

Los comprimidos de la presente invención se pueden revestir mediante técnicas conocidas. Dichos revestimientos pueden demorar la desintegración o la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal. En un aspecto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se formulan como una formulación de liberación entérica, una formulación que se pretende que demore la liberación del ácido bifosfónico hasta que la forma de dosificación oral pase a través del estómago. En una modalidad, la forma de dosificación oral libera el ácido bifosfónico en el intestino delgado próximo. Es posible lograr un perfil de liberación entérica mediante el revestimiento de partículas o gránulos en un sachet, comprimido o cápsula o mediante el revestimiento de una cápsula o comprimido preformado con sistemas de revestimiento poliméricos dependientes del pH. En una modalidad, el coformador en exceso se formula como una formulación de liberación entérica. En otra modalidad, el ácido bifosfónico se formula como una formulación de liberación entérica. En otra modalidad, la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral revestida entérica. En una modalidad, la forma de dosificación oral es una cápsula de gelatina dura con revestimiento entérico. En otra modalidad, la forma de dosificación es una cápsula de gelatina blanda con revestimiento entérico. En otra modalidad, la forma de dosificación con revestimiento entérico es un comprimido con revestimiento entérico. En otra modalidad, la forma de dosificación con revestimiento entérico es un comprimido con revestimiento entérico que comprende un complejo molecular de ácido zoledrónico. En otra modalidad, la forma de dosificación con revestimiento entérico es un comprimido con revestimiento entérico que comprende un complejo molecular de ácido zoledrónico y lisina. En una modalidad, el revestimiento entérico que comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en copolímeros de alquilacrilato y acrilato mixtos,

copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico, copolímero de metacrilato y amonio, copolímero de aminoalquil metacrilato, copolímero de etilacrilato y metilmetacrilato, copolímero de metacrilato butilado, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, acetato de celulosa, trimetilato, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxilpropiletilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxietilcelulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de polivinilacetato hidrogenado, ftalatos de éster de celulosa, ftalatos de éter de celulosa, celulosa sódica, ftalato de acetato, ftalato ácido de almidón, butirato de acetato de celulosa, maleato de acetato de celulosa, trimetilitato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, copolímero de dibutilftalato de polivinilacetato de ácido maleico y estireno, copolímero de ftalato de polivinilacetato de ácido maleico y estireno, laca, ácido algínico y alginato de metal. En una modalidad, el revestimiento entérico comprende un copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico. En otra modalidad, el revestimiento entérico comprende un copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico, talco, un agente amortiguador y un tensioactivo. En otra modalidad, el revestimiento entérico comprende un copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico, talco, $NaHCO_3$, dióxido de silicio y laurilsulfato sódico (SLS). En otra modalidad, el copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico es EUDRAGIT L 100-55 (Evonik Industries, Alemania). En otra modalidad, el revestimiento también comprende polietilenglicol (PEG). En una modalidad adicional, el PEG tiene un PM promedio de 5000-1500. En otra modalidad, entre 5000-10 000. En otra modalidad, alrededor de 8000. En otra modalidad, el revestimiento entérico comprende Acryl EZE 93A 18597 (Colorcon, EUA). En otra modalidad, el revestimiento entérico comprende un copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico, talco, $NaHCO_3$, dióxido de silicio y laurilsulfato sódico (SLS) y PEG.

En otra modalidad, la forma de dosificación oral comprende al menos dos revestimientos diferentes y al menos uno de los revestimientos es un revestimiento de liberación entérica. En otra modalidad, al menos uno de los revestimientos no es un revestimiento de liberación entérica. En otra modalidad, la forma de dosificación oral comprende un primer revestimiento y un segundo revestimiento. En otra modalidad, la forma de dosificación oral comprende un primer revestimiento y un segundo revestimiento, en la que el primer revestimiento comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en alcohol polivinílico, lecitina, éteres de celulosa; hidroxipropilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, etilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica y xantana, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

En otra modalidad, la forma de dosificación oral es un comprimido que comprende: (a) un núcleo que comprende complejo molecular de ácido zoledrónico y lisina; (b) un primer revestimiento que comprende un polímero farmacéuticamente aceptable y (c) un segundo revestimiento, en la que dicho segundo revestimiento es un revestimiento entérico. En otra modalidad, la forma de dosificación oral es un comprimido que comprende: (a) un núcleo que comprende dicho complejo molecular de ácido zoledrónico y dicha lisina; (b) un primer revestimiento directamente sobre dicho núcleo, el que comprende un polímero farmacéuticamente aceptable y (c) un segundo revestimiento sobre dicho primer revestimiento, en la que dicho segundo revestimiento es un revestimiento entérico. En una modalidad, el primer revestimiento es un revestimiento de liberación inmediata. En una modalidad adicional, la disolución del revestimiento entérico es sensible al pH, es sustancialmente insoluble en fluidos gástricos y es soluble en fluidos intestinales. En otra modalidad, el primer revestimiento comprende

un polímero seleccionado del grupo que consiste en alcohol polivinílico, lecitina, éteres de celulosa; hidroxipropilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, etilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica y xantana, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En una modalidad adicional, el polímero de dicho primer revestimiento comprende HPMC. En una modalidad adicional, el HPMC es sustitución de HPMC tipo 2910 (HPMC 2910). En una modalidad adicional, el primer revestimiento comprende talco. En una modalidad adicional, el primer revestimiento comprende PEG. En una modalidad, el PEG tiene un PM de alrededor de 50-1000. En otra modalidad, el PEG tiene un PM promedio de alrededor de 200-600. En otra modalidad, el PEG tiene un PM promedio de alrededor de 400. En una modalidad adicional, el primer revestimiento comprende HPMC, talco y PEG. En una modalidad adicional, el primer revestimiento comprende HPMC 2910, talco y PEG 400.

En otra modalidad, el segundo revestimiento es un revestimiento entérico que comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en copolímeros de alquilacrilato y acrilato mixtos, copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico, copolímero de metacrilato y amonio, copolímero de aminoalquil metacrilato, copolímero de etilacrilato y metilmetacrilato, copolímero de metacrilato butilado, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, acetato de celulosa, trimetilato, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxilpropiletilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxietilcelulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de polivinilacetato hidrogenado, ftalatos de éster de celulosa, ftalatos de éter de celulosa, celulosa sódica, ftalato de acetato, ftalato ácido de almidón, butirato de acetato de celulosa, maleato de acetato de celulosa, trimetilitato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa,

copolímero de dibutilftalato de polivinilacetato de ácido maleico y estireno, copolímero de ftalato de polivinilacetato de ácido maleico y estireno, laca, ácido algínico y alginato de metal. En una modalidad, el revestimiento entérico comprende un copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico. En otra modalidad, el revestimiento entérico comprende un copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico, talco, un agente amortiguador y un tensioactivo. En otra modalidad, el revestimiento entérico comprende un copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico, talco, $NaHCO_3$, dióxido de silicio y laurilsulfato sódico (SLS). En otra modalidad, el copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico es EUDRAGIT L 100-55 (Evonik Industries, Alemania). En otra modalidad, el revestimiento entérico también comprende polietilenglicol (PEG). En una modalidad adicional, el PEG tiene un PM promedio de 5000-15000. En otra modalidad, entre 5000-10 000. En otra modalidad, alrededor de 8000. En otra modalidad, el revestimiento entérico comprende Acryl EZE 93A 18597 (Colorcon, EUA). En otra modalidad, el revestimiento entérico comprende un copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico, talco, $NaHCO_3$, dióxido de silicio y laurilsulfato sódico (SLS) y PEG.

En una modalidad adicional, el primer revestimiento comprende: alrededor de 75-90 % de HPMC, alrededor de 8-14 % de talco y alrededor de 3-8 % de PEG400 (cada uno en peso); alrededor de 80-87 % de HPMC, alrededor de 10-12 % de talco y alrededor de 4.5-6.5 % de PEG400; o alrededor de 83.3 % de HPMC, alrededor de 11.1 % de talco y alrededor de 5.6 % de PEG400; y el segundo revestimiento comprende: alrededor de 60-70 % de copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico, alrededor de 14-19 % de talco, alrededor de 10-20 % de TiO2, alrededor de 0.5-1.5 % de sílice coloidal, alrededor de 0.5-1.5 % de NaHCO3 y alrededor de 0.25-0.75 % de SLS; alrededor de 64-68 % de copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico, alrededor de 15-18 % de talco, alrededor de 12.5-

17.5 % de TiO_2, alrededor de 0.75-1.25 % de sílice coloidal, alrededor de 0.75-1.25 % de $NaHCO_3$ y alrededor de 0.4-0.6 % de SLS; o alrededor de 66 % de copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico, alrededor de 16.5 % de talco, alrededor de 15 % de TiO_2, alrededor de 1 % de sílice coloidal, alrededor de 1 % de $NaHCO_3$ y alrededor de 0.5 % de SLS. En una modalidad adicional, el copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo es Eudragit L100-55.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular de forma tal que el ácido bifosfónico, por ejemplo, complejo molecular de ácido zoledrónico, y coformador en exceso, por ejemplo, lisina, tengan el mismo perfil de liberación o perfiles de liberación diferentes. En una modalidad, el ácido bifosfónico, por ejemplo, complejo molecular de ácido zoledrónico, y coformador en exceso, por ejemplo, lisina, tienen el mismo perfil de liberación. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una formulación de liberación sostenida, tal como el ácido bifosfónico, por ejemplo, complejo molecular de ácido zoledrónico, y coformador en exceso, por ejemplo, lisina, se liberen durante un período de tiempo más extenso que si se formularan como una formulación de liberación inmediata. En una modalidad, el coformador en exceso, por ejemplo, lisina, se formula como una formulación de liberación sostenida. En otra modalidad, el ácido bifosfónico, por ejemplo, complejo molecular de ácido zoledrónico, se formula como una formulación de liberación sostenida. En otra modalidad, tanto el ácido bifosfónico, por ejemplo, complejo molecular de ácido zoledrónico, como el coformador en exceso se formulan como una formulación de liberación sostenida.

También es posible formular las composiciones farmacéuticas como una formulación entérica + de liberación sostenida, una formulación con el fin de demorar la liberación de un ácido bifosfónico, por

ejemplo, complejo molecular de ácido zoledrónico, hasta que la forma de dosificación pase a través del estómago, seguido por la liberación sostenida del ácido bifosfónico, por ejemplo, complejo molecular de ácido zoledrónico, en el intestino delgado. Es posible lograr dicho perfil de liberación, por ejemplo, mediante el revestimiento de comprimidos de matriz hidrofílica o multiparticulados con un revestimiento entérico, o revestimiento con combinaciones de sistemas de membrana de barrera de liberación extendida y revestimiento entérico. En una modalidad, la composición farmacéutica se formula como una formulación de liberación sostenida + entérica. En otra modalidad, el coformador en exceso se formula como una formulación de liberación sostenida + entérica. En otra modalidad, la composición farmacéutica se formula como una formulación de liberación sostenida + entérica. En otras modalidades, el ácido bifosfónico y el coformador en exceso se formulan en una bicapa, de manera que el ácido bifosfónico y el material que forma una matriz se combinan y se comprimen para formar una capa de liberación sostenida, y el coformador en exceso se mezcla con uno o más agentes y forma una segunda capa. En una modalidad, la capa de coformador en exceso es una formulación de liberación inmediata. En otra modalidad, la forma de dosificación de bicapa tiene revestimiento entérico. En otra modalidad, la capa de coformador en exceso y/o la capa de ácido bifosfónico es una formulación de liberación entérica.

Se conocen en la técnica compuestos útiles para modificar un perfil de liberación de un fármaco. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También es posible revestir la forma de dosificación mediante técnicas (por ejemplo, aquellas descritas en las patentes estadounidenses n.° 4 256 108, 4 166 452 y 4 265 874, cada una incorporada mediante esta referencia en su totalidad) para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación

controlada. También se encuentran disponibles otras tecnologías de liberación controladas y se incluyen en la presente. Los ingredientes usuales que son útiles para enlentecer la liberación del fármaco en comprimidos de liberación sostenida incluyen varios compuestos celulósicos, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón y similares. También se pueden utilizar varios materiales naturales y sintéticos en las formulaciones de liberación sostenida. Los ejemplos incluyen ácido algínico y varios alginatos, polivinilpirrolidona, tragacanto, goma de algarrobo, goma guar, gelatina, varios alcoholes de cadena larga, tales como alcohol cetílico, y cera de abeja. Una modalidad de la invención incluye un comprimido de liberación sostenida que comprende el ácido bifosfónico combinado con uno o más de los compuestos celulósicos anteriormente indicados y comprimido en un comprimido de liberación sostenida para formar una matriz polimérica. En otra modalidad, se combina el ácido bifosfónico con material de formación de matriz y se comprimen para formar un núcleo de liberación sostenida, y el coformador en exceso se mezcla con uno o más agentes de revestimiento y se utiliza para revestir la superficie exterior del núcleo. Los plazos de tiempo de liberación usuales para comprimidos de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención varían de alrededor de 1 a alrededor de 48 horas, preferentemente, alrededor de 4 a alrededor de 24 horas, y más preferentemente, alrededor de 8 a alrededor de 16 horas.

La expresión «liberación entérica modificada» hace referencia a una formulación que hace posible la liberación de una pequeña parte de una dosis de fármaco en el estómago y el resto de la liberación se produce rápidamente luego del pasaje de la forma de dosificación al interior del intestino delgado. Es posible lograr este perfil de liberación mediante el uso de formadores de poros hidrofílicos en

revestimientos entéricos dependientes del pH. En una modalidad, el coformador en exceso se formula como una formulación de liberación entérica modificada. En otra modalidad, el API se formula como una formulación de liberación entérica modificada. En otra modalidad, tanto el coformador en exceso como el API se formulan como una formulación de liberación entérica modificada.

La expresión «liberación bifásica» hace referencia a una formulación mediante la cual se libera un fármaco de forma bifásica, en lugar de en una fase única. También hace referencia a una formulación en la que se liberan dos componentes diferentes, por ejemplo, el coformador en exceso y API de la presente invención, de forma bifásica, en lugar de en una fase única. Por ejemplo, una primera dosis se puede liberar como una fracción de dosis de liberación inmediata, al tiempo que una segunda dosis se libera como una fase de liberación extendida. Es posible encontrar ejemplos de dichos sistemas como comprimidos bicapa, matrices con capas de fármacos o combinaciones multiparticuladas con perfiles de liberación diferentes. En una modalidad, el coformador en exceso se formula como una formulación de liberación bifásica. En otra modalidad, el complejo molecular se formula como una formulación de liberación bifásica.

En otra modalidad, el coformador en exceso y el complejo molecular se formulan como una formulación bifásica, en cuyo caso tal coformador en exceso y tal API se formulan de forma de liberarse en fases diferentes, de manera de formar un perfil de liberación bifásica. En otra modalidad, el coformador en exceso y API se formulan como una formulación de liberación bifásica, en la que tal coformador en exceso se formula de forma que se libere como una primera fase y tal API se formula de forma que se libere como una segunda fase. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la presente invención se formula como un comprimido de bicapa que

comprende una primera capa y una segunda capa, en el que tal primera capa comprende un coformador en exceso y un excipiente, y en el que tal segunda capa comprende un API y un excipiente.

En otra modalidad, la composición farmacéutica de la presente invención se formula como una formulación multiparticuladas, es decir, una formulación que comprende múltiples partículas. En una modalidad, el API y el coformador en exceso se encuentran en la misma partícula.

En otra modalidad, la composición farmacéutica de la presente invención se formula como un comprimido o cápsula que comprende una combinación multiparticulada, la cual comprende una primera formulación multiparticulada y una segunda formulación multiparticulada, en cuyo caso tal primera formulación multiparticulada comprende un coformador en exceso y, opcionalmente uno o más excipientes, y en cuyo caso tal segunda formulación multiparticulada comprende un API y, opcionalmente, uno o más excipientes.

Las cápsulas de gelatina duras constituyen otra forma de dosificación sólida para uso oral. De manera similar, tales cápsulas incluyen los ingredientes activos mezclados con materiales portadores tal como se describió anteriormente. Las cápsulas de gelatina blandas incluyen los ingredientes activos mezclados con solventes miscibles en agua, tales como propilenglicol, PEG y etanol, o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

También se contempla que las suspensiones acuosas contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para producir suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica,

metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, tragacanto y acacia; agentes de dispersión o humectantes, por ejemplo, lecitina; conservantes, por ejemplo, etilo o n-propilo, para-hidroxibenzoato, colorantes, saborizantes, endulzantes y similares. Los gránulos y polvos dispersables adecuados para preparar una suspensión acuosa mediante la adición de agua proveen los ingredientes activos mezclados con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes humectantes o de dispersión y agentes de suspensión anteriormente mencionados son ejemplos adecuados. También se pueden formular soluciones acuosas, suspensiones, jarabes y elíxires.

En una modalidad, las partículas que comprenden el API, coformador en exceso o tanto API como coformador en exceso tienen un diámetro promedio en volumen de entre alrededor de 1 y alrededor de 1000 micrómetros. En una modalidad, las partículas tienen un tamaño promedio de entre alrededor de 1 y alrededor de 100 micrómetros. En una modalidad, las partículas tienen un tamaño promedio de entre alrededor de 1 y alrededor de 10 micrómetros. En una modalidad, las partículas tienen un tamaño promedio de entre alrededor de 1 y alrededor de 5 micrómetros. En una modalidad, las partículas tienen un tamaño promedio de entre alrededor de 100 y alrededor de 1000 micrómetros. En una modalidad, las partículas tienen un tamaño promedio de entre alrededor de 100 y alrededor de 500 micrómetros. En una modalidad, las partículas tienen un tamaño promedio de entre alrededor de 200 y alrededor de 400 micrómetros. En una modalidad, las partículas tienen un tamaño promedio de entre alrededor de 300 y alrededor de 500 micrómetros.

«$C_{máx}$» hace referencia a la concentración máxima en plasma de un fármaco luego de su administración.

En una modalidad, el coformador en exceso y API se formulan como una formulación de liberación bifásica, en la que el coformador en exceso se libera para liberarse como una primera fase y dicho API se formula para liberarse como una segunda fase, y en cuyo caso una $C_{máx}$ de tal coformador de exceso ocurre menos de 60 minutos antes de $C_{máx}$ de tal API. En otra modalidad, la $C_{máx}$ para tal coformador en exceso ocurre menos de 45 minutos antes de la $C_{máx}$ de tal API. En otra modalidad, la $C_{máx}$ para tal coformador en exceso ocurre menos de 30 minutos antes de la $C_{máx}$ de tal API. En otra modalidad, la $C_{máx}$ para tal coformador en exceso ocurre antes de la $C_{máx}$ de tal API. En otra modalidad, la $C_{máx}$ para tal API ocurre antes de la $C_{máx}$ de tal coformador en exceso. En una modalidad particular en la que la composición farmacéutica comprende un ácido bifosfónico, por ejemplo, ácido zoledrónico y un aminoácido, por ejemplo, lisina, la $C_{máx}$ para dicho aminoácido ocurre menos de 60 minutos antes de la $C_{máx}$ de dicho ácido bifosfónico. En otra modalidad, la $C_{máx}$ para el aminoácido ocurre menos de 45 minutos antes de la $C_{máx}$ del ácido bifosfónico. En otra modalidad, la $C_{máx}$ para el aminoácido ocurre menos de 30 minutos antes de la $C_{máx}$ del ácido bifosfónico. En otra modalidad, la $C_{máx}$ para el ácido bifosfónico ocurre antes de la $C_{máx}$ del aminoácido. En una modalidad, el coformador en exceso y API se formulan como una formulación de liberación bifásica, en la que el coformador en exceso se libera para liberarse como una primera fase y dicho API se formula para liberarse como una segunda fase, y en cuyo caso una $T_{máx}$ de tal coformador de exceso ocurre menos de 60 minutos antes de $T_{máx}$ de tal API. En otra modalidad, la $T_{máx}$ para tal coformador en exceso ocurre menos de 45 minutos antes de la $T_{máx}$ de tal API. En otra modalidad, la $T_{máx}$ para tal coformador en exceso ocurre menos de 30 minutos antes de la $T_{máx}$ de tal API. En otra modalidad, la $T_{máx}$ para tal coformador en exceso ocurre antes de la $T_{máx}$ de tal API. En otra modalidad, la $T_{máx}$ para tal API ocurre antes de la $T_{máx}$ de tal coformador en exceso. En una modalidad particular en la que la composición farmacéutica comprende un ácido

bifosfónico, por ejemplo, ácido zoledrónico y un aminoácido, por ejemplo, lisina, la $T_{máx}$ para dicho aminoácido ocurre menos de 60 minutos antes de la $T_{máx}$ de dicho ácido bifosfónico. En otra modalidad, la $T_{máx}$ para el aminoácido ocurre menos de 45 minutos antes de la $T_{máx}$ del ácido bifosfónico. En otra modalidad, la $T_{máx}$ para el aminoácido ocurre menos de 30 minutos antes de la $T_{máx}$ del ácido bifosfónico. En otra modalidad, la $T_{máx}$ para el ácido bifosfónico ocurre antes de la $T_{máx}$ del aminoácido.

En una modalidad, el coformador en exceso y API se formulan como una formulación de liberación bifásica, en la que el coformador en exceso se libera para liberarse como una primera fase y dicho API se formula para liberarse como una segunda fase, y en cuyo caso una $C_{máx}$ y una $T_{máx}$ de tal coformador de exceso ocurre menos de 60 minutos antes de $C_{máx}$ y $T_{máx}$ de tal API. En otra modalidad, la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ para tal coformador en exceso ocurre menos de 45 minutos antes de la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ de tal API. En otra modalidad, la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ para tal coformador en exceso ocurre menos de 30 minutos antes de la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ de tal API. En otra modalidad, la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ para tal coformador en exceso ocurre antes de la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ de tal API. En otra modalidad, la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ para tal API ocurre antes de la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ de tal coformador en exceso. En una modalidad particular en la que la composición farmacéutica comprende un ácido bifosfónico, por ejemplo, ácido zoledrónico y un aminoácido, por ejemplo, lisina, la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ para dicho aminoácido ocurre menos de 60 minutos antes de la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ de dicho ácido bifosfónico. En otra modalidad, la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ para el aminoácido ocurre menos de 45 minutos antes de la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ del ácido bifosfónico. En otra modalidad, la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ para el aminoácido ocurre menos de 30 minutos antes de la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ del ácido bifosfónico. En otra modalidad, la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ para el ácido bifosfónico ocurre antes de la $C_{máx}$ y $T_{máx}$ del aminoácido.

En una modalidad, el coformador en exceso y el API se formulan como

una formulación de liberación bifásica en un producto de combinación de dosis fija (por ejemplo, en un único comprimido). En una modalidad, cada uno del coformador en exceso y el API se formula como una formulación multiparticulada y se combina para formar un producto de combinación de dosis fija. En una modalidad, la forma de dosificación es una cápsula que comprende una primera formulación multiparticulada de dicho coformador en exceso y una segunda formulación multiparticulada de dicho API como un producto de combinación de dosis fija. En otra modalidad, el producto de combinación de dosis fija es un comprimido bicapa que comprende una primera capa y una segunda capa, en el que tal primera capa comprende un coformador en exceso y tal segunda capa comprende un API.

En otras modalidades, el API y el coformador en exceso se formulan en una bicapa, de manera que el API y el material que forma una matriz se combinan y se comprimen para formar una capa de liberación sostenida, y el coformador en exceso se mezcla con uno o más agentes y forma una segunda capa. En una modalidad, la capa de coformador en exceso es una formulación de liberación inmediata. En otra modalidad, la forma de dosificación de bicapa tiene revestimiento entérico. En otra modalidad, la capa de coformador en exceso y/o la capa de API es una formulación de liberación entérica.

La expresión «liberación de primer orden» hace referencia a casos en los que la velocidad de eliminación de fármaco del plasma es proporcional a la concentración en plasma del fármaco. En una modalidad, el coformador en exceso se libera de la composición farmacéutica como una liberación de primer orden. En una modalidad, el API se libera de la composición farmacéutica como una liberación de primer orden. En una modalidad, tanto el coformador en exceso como el API se liberan de la composición farmacéutica como una

liberación de primer orden.

La expresión «liberación de orden cero» hace referencia a la capacidad para administrar un fármaco a una velocidad independiente del tiempo y la concentración del fármaco en una forma de dosificación farmacéutica. El mecanismo de orden cero garantiza la liberación de una cantidad constante de fármaco con el transcurso del tiempo, lo que minimiza posibles efectos secundarios y fluctuaciones entre picos y mínimos, al tiempo que maximiza la cantidad de tiempo que las concentraciones de fármaco permanecen dentro de la ventana terapéutica (eficacia). Por ejemplo, se pueden utilizar formulaciones de comprimidos osmóticos, matrices de comprimidos revestidos y el uso de combinaciones de polímeros en matrices hidrofílicas para proveer perfiles de liberación de fármaco de orden cero. En una modalidad, el coformador en exceso se libera de la composición farmacéutica como una liberación de orden cero. En una modalidad, el API se libera de la composición farmacéutica como una liberación de orden cero. En una modalidad, tanto el coformador en exceso como el API se liberan de la composición farmacéutica como una liberación de orden cero.

En una modalidad, el coformador en exceso se provee como una primera dosis de liberación inmediata y una segunda dosis de liberación sostenida. La dosis de liberación sostenida puede ser, por ejemplo, de orden cero o de primer orden. En determinadas modalidades, la segunda dosis tiene un tiempo de retraso en el que se libera el fármaco respecto a la segunda dosis de alrededor de 30 minutos, en otra modalidad, 1 hora, en otra modalidad, 1.5 horas, en otra modalidad, 2 horas, en otra modalidad 2.5 horas, en otra modalidad, 3 horas, en otra modalidad, 3.5 horas y en otra modalidad, 4 horas luego de la administración. La dosis inicial puede ser la misma cantidad o una cantidad diferente de la segunda dosis.

En un aspecto, el API se provee como una primera dosis de liberación inmediata y una segunda dosis de liberación sostenida. La dosis de liberación sostenida puede ser, por ejemplo, de orden cero o de primer orden. En determinadas modalidades, la segunda dosis tiene un tiempo de retraso en el que se libera el fármaco respecto a la segunda dosis de alrededor de 30 minutos, en otra modalidad, 1 hora, en otra modalidad, 1.5 horas, en otra modalidad, 2 horas, en otra modalidad 2.5 horas, en otra modalidad, 3 horas, en otra modalidad, 3.5 horas y en otra modalidad, 4 horas luego de la administración. La dosis inicial puede ser la misma o diferente de la segunda dosis.

En un aspecto, el coformador en exceso y el API se proveen en una dosis unitaria única combinada, mediante la cual se provee el coformador en exceso como una dosis de liberación inmediata y API como una dosis de liberación sostenida. La dosis de liberación sostenida de API puede ser, por ejemplo, de orden cero o de primer orden. En una modalidad, la segunda dosis de API tiene un tiempo de retraso en el que se libera el fármaco a alrededor de 30 minutos, en otra modalidad, 1 hora, en otra modalidad, 1.5 horas, en otra modalidad, 2 horas, en otra modalidad 2.5 horas, en otra modalidad, 3 horas, en otra modalidad, 3.5 horas y en otra modalidad, 4 horas luego de la administración.

En otro aspecto, la forma de dosificación oral sólida con revestimiento entérico tiene un mejor perfil de seguridad respecto a la forma de dosificación oral sólida correspondiente sin revestimiento entérico en el ácido libre o en la formulación que se comercializa. En una modalidad, el ácido bifosfónico y la forma comercial se seleccionan, respectivamente, de: alendronato sódico, el que se comercializa como FOSAMAX; etidronato disódico, que se comercializa como DIDRONEL; ibandronato sódico, que se comercializa

como BONIVA; pamidronato disódico, que se comercializa como AREDIA; risedronato sódico, que se comercializa como ACTONEL; tiludronato disódico, que se comercializa como SKELID; ácido zoledrónico, que se comercializa como ZOMETA; y compuesto zoledrónico, que se comercializa como RECLAST. En una modalidad, la forma de dosificación oral de la presente invención produce menos irritación o ulceración gastrointestinal y esofágica respecto a la formulación comercial o ácido libre de ácido bifosfónico correspondiente.

No se espera un perfil de seguridad mejorada para las formas de dosificación oral con revestimiento entérico de la presente invención. Por ejemplo, cuando se administran dosis elevadas, se esperaría observar daños en el tracto gastrointestinal debido al residuo de fármaco no absorbido del tratamiento con dosis elevadas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen una tasa o gravedad de uno o más eventos adversos (AE) significativamente menor de lo esperado. En una modalidad, la forma de dosificación oral con revestimiento entérico del complejo molecular de ácido zoledrónico tiene una tasa o gravedad de AE significativamente menor de lo esperado. En una modalidad, la forma de dosificación oral con revestimiento entérico tiene una tasa o gravedad significativamente menor de un AE seleccionado del grupo de trastornos que consiste en: dolor abdominal, diarrea, deposiciones blandas y náusea.

En una modalidad, se compara la tasa de AE para una forma de dosificación oral con revestimiento entérico de ácido zoledrónico de la presente invención con una forma de dosificación oral equivalente sin un revestimiento entérico.

En una modalidad, la dosis unitaria oral del ácido bifosfónico, por ejemplo, ácido zoledrónico, es de alrededor de 25 a alrededor de 85 veces, alrededor de 50 a alrededor de 85 veces, alrededor de 60 a

alrededor de 70 veces o alrededor de 63 a alrededor de 66 veces más que la dosis intravenosa correspondiente.

El experto también puede emplear las técnicas y enfoques establecidos en la presente descripción para preparar variantes, las que se considera que forman parte de la descripción de la invención.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin pretender limitar su alcance.

Se han producido complejos moleculares de ácido zoledrónico y sodio, disodio, amonio, amoníaco, L-lisina, DL-lisina, nicotinamida, adenina y glicina, y se caracterizan por sus patrones de PXRD y sus espectros de FTIR descritos en la presente. Además, se han generado datos *in vivo* de ratas en lo que respecto a la biodisponibilidad oral de ácido zoledrónico que se administra por vía oral, intravenosa e intraduodenal, así como perfiles PK del compuesto original.

Farmkemi Limited (Wuhan Pharma Chemical Co.), China, proveyó el ácido zoledrónico utilizado en todos los experimentos de la presente descripción con una pureza de ca. 98 %, el que se purificó adicionalmente mediante recristalización a partir de agua. Sigma-Aldrich proveyó todos los demás compuestos químicos puros (grado analítico), los que se utilizaron sin purificación adicional.

AzoPharma, FL, EUA, llevó a cabo el revestimiento entérico de las cápsulas de gelatina, al tiempo que Emerson Resources, PA, EUA, llevó a cabo el de los comprimidos. Este procedimiento se utiliza normalmente en la industria farmacéutica para producir formas de

dosificación orales diseñadas para evitar el estómago y el experto en la técnica lo conoce. En pocas palabras, se utilizó una solución de revestimiento al 10 % p/p de Eudragit L100-55 y citrato trietílico, 9.09 y 0.91 % p/p, respectivamente, en agua y acetona puras en el dispositivo de revestimiento Vector LDCS para lograr una capa de revestimiento uniforme en las cápsulas. En primer lugar, se revistieron los comprimidos con una subcapa (por ejemplo, Opadry) y se secaron. Entonces, se revistieron los comprimidos secos con una capa de revestimiento entérico (por ejemplo, Acryl EZE; una mezcla de Eudragit L100-55, talco, TiO_2 $NaHCO_3$, dióxido de sílice y SLS). Se evaluó la uniformidad y la funcionalidad del revestimiento para administración duodenal tanto de cápsulas como de comprimidos mediante disolución durante 2 horas en fluidos gástricos simulados a 75 rpm y 37 °C. Todas las cápsulas y comprimidos permanecieron intactos luego de dicho ensayo.

Se llevó a cabo la micronización en Jet Pulverizer Company (NJ, EUA) con un molinillo de tres pulgadas de diámetro.

Caracterización de la fase sólida

Las técnicas analíticas utilizadas para observar las formas cristalinas incluyen difracción en polvo de rayos X (PXRD) y espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR). La metodología particular utilizada en dichas técnicas analíticas se debe considerar ilustrativa y no taxativa en el contexto de la obtención de datos. Por ejemplo, pueden variar los instrumentos particulares utilizados para recabar datos, los estándares de calibración o errores de operarios de rutina, y el método de preparación de muestras (por ejemplo, el uso de disco de KBr o técnica de ponderación de Nujol para el análisis FTIR).

Espectroscopía FTIR de transformada de Fourier (FTIR): El análisis

de FTIR se llevó a cabo en un espectrómetro Spectrum 100 FTIR de Perkin Elmer equipado con un accesorio ATR de estado sólido.

Estudios de difracción en polvo de rayos X (PXRD): Todos los productos de complejo molecular de ácido zoledrónico con un difractómetro en polvo de rayos X D-8 Bruker con Cu Kα (λ = 1.540562 Å), 40 kV, 40 mA. Los datos se recabaron en un rango angular de 3° a 40° 2θ en modo continuo de análisis a temperatura ambiente con un tamaño de etapa de 0.05° 2θ y una velocidad de análisis de 6.17 °/min.

Análisis de tamaño de partícula con dispersión láser: Se analizaron todas las muestras micronizadas con el analizador de tamaño de partícula con dispersión láser Horiba LA950, un método en seco que utiliza aire a una presión de 0.3 MPA para llevar las muestras micronizadas a estado fluido antes de hacerlas fluir el trayecto de un haz láser. Las muestras micronizadas se analizaron adicionalmente con microscopía de luz para comprobar los resultados de Horiba.

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

Se suspendieron 200 mg de ácido zoledrónico con 180 mg de cloruro de sodio en 1 mL de etanol:agua 1:1 durante la noche. Se filtró y se enjuagó el material. Se recopiló el material particulado y se almacenó en un vial con tapa de rosca para su análisis posterior. Se caracterizó el material mediante PXRD y FTIR, lo que corresponde a la Figura 1 y la Figura 2, respectivamente.

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

Se suspendieron 300 mg de ácido zoledrónico en amoníaco 7 N en metanol durante la noche. Se filtró y se enjuagó el material. Se disolvió el material particulado en agua y se dejó evaporar en condiciones ambientales para obtener placas incoloras luego de 1 semana. Se caracterizó el material mediante PXRD y FTIR, lo que corresponde a la Figura 3 y la Figura 4, respectivamente.

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

Se suspendieron 200 mg de ácido zoledrónico y 54 mg de L-lisina en 2 mL de tetrahidrofurano y 200 µl de agua durante la noche. Los sólidos recopilados luego de la filtración se secaron y se almacenaron en viales con tapa de rosca para su análisis posterior. Se caracterizó el material mediante PXRD y FTIR, lo que corresponde a la Figura 5 y la Figura 6, respectivamente.

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

Se suspendieron 204 mg de ácido zoledrónico y 59 mg de DL-lisina en 2 mL de tetrahidrofurano y 200 µl de agua durante la noche. Los sólidos recopilados luego de la filtración se secaron y se almacenaron en viales con tapa de rosca para su análisis posterior. Se caracterizó el material mediante PXRD y FTIR, lo que corresponde a la Figura 7 y la Figura 8, respectivamente.

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

Se disolvieron 103 mg de ácido zoledrónico y 54 mg de DL-lisina en 400 µL de agua, se taparon y se agitaron durante la noche. El día siguiente, se agregaron 0.25 mL de etanol por goteo. Se tapó el

vial con una tapa de rosca y tras 1 día, aparecieron cristales y se filtraron. Se almacenó el material para análisis posterior. Se caracterizó el material mediante PXRD y FTIR, lo que corresponde a la Figura 9 y la Figura 10, respectivamente.

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

Se molieron 99 mg de ácido zoledrónico con 44 mg de nicotinamida, y se agregaron 40 µl de agua a la mezcla sólida. Los sólidos recopilados luego de la molienda se almacenaron en viales con tapa de rosca para su análisis posterior. Se caracterizó el material mediante PXRD y FTIR, lo que corresponde a la Figura 11 y la Figura 12, respectivamente.

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

Se disolvieron 25 mg de ácido zoledrónico y 138 mg de nicotinamida en 2 mL de una mezcla de agua:etilacetato (1:1 v/v). Entonces, se permitió que la solución se mantuviera en reposo durante varias horas para que se produjera la evaporación lenta del solvente. Los sólidos recopilados se secaron, se caracterizaron y produjeron patrones de PXRD y FTIR similares a los del producto del ejemplo 6.

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

Se molieron 96 mg de ácido zoledrónico con 65 mg de adenina y 60 µl de agua a la mezcla sólida. Los sólidos recopilados luego de la molienda se almacenaron en viales con tapa de rosca para su análisis posterior. Se caracterizó el material mediante PXRD y FTIR, lo que corresponde a la Figura 13 y la Figura 14,

respectivamente.

Ejemplo 9: Preparación de complejo de compuesto zoledrónico, adenina y agua a partir de una suspensión.

Se suspendieron 99 mg de ácido zoledrónico y 54 mg de adenina en 2 mL de una mezcla de agua:etanol (1:1 v/v) durante la noche. Los sólidos recopilados luego de la filtración se secaron, se caracterizaron y produjeron patrones de PXRD y FTIR similares a los del producto del ejemplo 8.

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

Se suspendieron 178 mg de ácido zoledrónico y 45 mg de glicina en 2 mL de agua durante la noche. Los sólidos recopilados luego de la filtración se secaron y se almacenaron en viales con tapa de rosca para su análisis posterior. Se caracterizó el material mediante PXRD y FTIR, lo que corresponde a la Figura 15 y la Figura 16, respectivamente.

Ejemplo 11: Preparación de complejo de compuesto zoledrónico, diamoníaco y agua.

Se suspendieron 1.5 g de ácido zoledrónico en amoníaco 7 N en metanol durante la noche. Se filtró y se enjuagó el material. Se disolvió el material particulado en agua con calor medio y se dejó evaporar en condiciones ambientales para obtener bloques incolores luego de 1 día. Se caracterizó el material mediante PXRD y FTIR, lo que corresponde a la Figura 17 y la Figura 18, respectivamente.

Ejemplo 12: Preparación de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua.

Se suspendieron 200 mg de ácido zoledrónico y 102 mg de DL-lisina en 2 mL de tetrahidrofurano y 400 µl de agua durante la noche. Los sólidos recopilados luego de la filtración se secaron y se almacenaron en viales con tapa de rosca para su análisis posterior. Se caracterizó el material mediante PXRD y FTIR, lo que corresponde a la Figura 19 y la Figura 20, respectivamente.

Ejemplo 13: Preparación de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua.

Se suspendieron 1 g de ácido zoledrónico y 283 mg de DL-lisina en 80 mL de tetrahidrofurano y 8 ml de agua durante la noche. Los sólidos recopilados luego de la filtración se secaron y se almacenaron en viales con tapa de rosca para su análisis posterior. Se caracterizó el material mediante PXRD y FTIR, lo que corresponde a la Figura 21 y la Figura 22, respectivamente.

Ejemplo 14: Preparación de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua mediante un método antisolvente.

También es posible preparar tal complejo mediante el método antisolvente mediante la disolución de 1 g de ácido zoledrónico y 283 mg de DL-lisina en 5 mL de agua caliente y la adición de 40 mL de etanol como un antisolvente agitado. Se obtuvieron perfiles de PXRD y FTIR similares, tal como se ilustra en la Figura 23 y la Figura 24, respectivamente.

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

Se disolvieron 1 g de ácido zoledrónico y 255 mg de L-lisina en 60 mL de agua caliente. Luego, se agregaron 100 mL de etanol como

un antisolvente. Los sólidos recopilados luego de la filtración se secaron y se almacenaron en viales con tapa de rosca para su análisis posterior. Se caracterizó el material mediante PXRD y FTIR, lo que corresponde a la Figura 25 y la Figura 26, respectivamente.

Ejemplo 16: Estudios PK en animales

Dichos estudios se llevaron a cabo en ratas y perros debido a que son modelos animales adecuados para ácido zoledrónico. Esto se puede atribuir a que ambos animales se utilizaron históricamente para evaluar la seguridad y poner en práctica ensayos de análisis PK, y las agencias reguladoras adecuadas. Además, también se ha estable que las ratas y los perros son especies adecuadas para evaluar la absorción de fármacos de bifosfonato que incluyen ácido zoledrónico.

Se administraron ácido zoledrónico puro y complejos de ácido zoledrónico mediante los métodos de la presente invención a las ratas y perros por vía IV u oral. Ensayos adicionales incluyeron la administración ID en ratas y la administración de cápsulas con revestimiento entérico en perros. Los animales toleraron bien todos los compuestos administrados sin que se observaran eventos adversos o anomalías físicas.

Sujetos de ensayo: Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho de 8 semanas (217-259 gramos) en Hilltop Lab Animals, Scottdale, PA EUA. Algunos animales presentan catéteres quirúrgicos (vena yugular e intraduodeno) implantados antes de los ensayos. Se utilizaron perros beagle de Marshall Farms, NY, EUA, de 9-12 kg de peso en los ensayos de la presente. Los catéteres quirúrgicos (vena yugular) se implantaron antes de los ensayos.

Alojamiento: Las ratas se alojaron de forma individual en jaulas de acero inoxidable para evitar la remoción del catéter. La aclimatación (fase previa a la dosis) duró 1 día. Los perros ya se encontraban en la instalación en la que se realizará el ensayo (Absorption Systems Inc., EUA) y no fue necesaria la aclimatación.

Entorno: Se configuraron los controles ambientales de la habitación en la que se alojaron los animales para mantener 18 a 26 °C, una humedad relativa de 30 a 70 %, un mínimo de 10 cambios de aire/hora y un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Se podría interrumpir el ciclo de luz y oscuridad para actividades vinculadas al ensayo.

Dieta: En el caso de las ratas, se les suministraron agua y Rodent Diet #8728C certificado (Harlan Teklad). En el caso de los perros, recibieron la dieta usual de ración para perro estándar dos veces al día (cada 12 horas).

Ayuno: Se sometió a todos los animales del ensayo a ayuno durante la noche antes de la administración IV, oral o ID de complejos de ácido zoledrónico y ácido zoledrónico.

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

i. Administración IV: la dosis de ácido zoledrónico para administración IV fue de 0.5 mg/kg. Se calculó la dosis de cada rata con base por rata (no el peso promedio de todas las ratas en la zona).

ii. Administración de alimentación forzada oral: Se administraron

suspensiones sólidas. Se calculó la dosis de cada rata con base por rata (no el peso promedio de todas las ratas en la zona). En el caso de suspensiones sólidos, se administraron 5 mg/kg de ácido zoledrónico o 5 mg/kg de ácido zoledrónico en complejos de ácido zoledrónico contenidos en una suspensión de PEG 400.

iii. Administración por cánula duodenal: Se administraron suspensiones sólidas. Se calculó la dosis de cada rata con base por rata (no el peso promedio de todas las ratas en la zona). En el caso de suspensiones sólidos, se administraron 5 mg/kg de ácido zoledrónico o 5 mg/kg de ácido zoledrónico en complejos de ácido zoledrónico contenidos en una suspensión de PEG 400.

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

i. Administración IV: El volumen de dosis de cada perro se ajustó con base en el peso promedio del perro.

ii. Administración oral: Se administraron ácido zoledrónico y su equivalente de formulaciones de complejo de ácido zoledrónico mediante cápsulas de gelatina tamaño 0 o 00 con base en el peso promedio de los perros.

iii. Administración oral con cápsulas con revestimiento entérico: Se administraron ácido zoledrónico y su equivalente de formulaciones de complejo de ácido zoledrónico mediante cápsulas de gelatina entéricas de tamaño 0 con base en el peso promedio de los perros.

iv. Administración oral de los complejos moleculares con coformadores adicionales: Se administraron mezclas físicas de complejos de ácido zoledrónico con coformadores adicionales en

pesocápsulas de gelatina tamaño 0 o 00 o 000 o 13 con base en el peso promedio de los perros.

Grupos: Se seleccionaron dos grupos principales de animales para el ensayo.

El grupo 1 consiste en ensayos de ratas. Los ensayos de ratas se dividieron en cuatro subgrupos (I-IV), en los que los resultados de cada punto en el perfil PK fue la concentración de fármaco promedio en el plasma de 3 ratas.

El grupo 2 consiste en ensayos de perros. Los ensayos de perros se dividieron en cinco grupos con subgrupos (A, B, C, D,E, F, G, H, J, K, L, M), en los que los resultados de cada punto en el perfil PK fue la concentración de fármaco promedio en el suero, principalmente, de 5 perros. El promedio de perfil PK para el subgrupo N fue el perfil promedio de 4 perros.

Detalles del Grupo 1 de administración de dosis a ratas

Grupo I (administración IV) Miembros del grupo, las dosis IV designadas son las que se enumeran a continuación.

Grupo I	**Designación**	**Cantidad de ratas**	**Dosis***	**Volumen de la dosis**
G1	Ácido zoledrónico	3	0.5 mg/kg	1 mL

Se generó un grupo de comparación IV para calcular el MAT (tiempo de absorción promedio) y ka (constante de velocidad de absorción) para los grupos orales.

Grupo II (alimentación forzada oral): Designaciones a grupos y dosis orales se enumeran a continuación.

Grupo II	**Designación**	**Cantidad de**	**Dosis***	**Volumen de dosis (mL/kg)**	**Compuesto**

		Ratas			
G2	Ácido zoledrónico en PEG400.	3	5 mg/kg	1 mL	Ácido zoledrónico
G3	Suspensión de sólidos en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	Complejo de compuesto zoledrónico y glicina.
G4	Suspensión de sólidos en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	Complejo de compuesto zoledrónico, nicotinamida y agua
G5	Suspensión de sólidos en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	Complejo de ácido zoledrónico, sal zoledrónica de sodio y agua.
G6	Suspensión de sólidos en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	Complejo de compuesto zoledrónico, L-lisina y agua
G7	Suspensión de sólidos en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua

Grupo III (administración ID): Designaciones a grupos y dosis orales se enumeran a continuación.

Grupo III	**Designación**	**Cantidad de en rata**	**Dosis***	**Volumen de dosis (mL/kg)**	**Compuesto**
G8	Ácido zoledrónico en PEG400.	3	5 mg/kg	1 mL	Ácido zoledrónico
G9	Suspensión de sólidos en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	Complejo de compuesto zoledrónico y glicina.
G10	Suspensión de sólidos en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	Complejo de compuesto zoledrónico, nicotinamida y agua
G11	Suspensión de sólidos en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	Complejo de ácido zoledrónico, sal zoledrónica de sodio y agua.
G12	Suspensión de sólidos en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	Complejo de compuesto zoledrónico, L-lisina y agua
G13	Suspensión de sólidos en	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y

	PEG400				agua

Grupo IV (alimentación forzada oral): Designaciones a grupos y dosis orales se enumeran a continuación.

Grupo IV	**Compuesto**	**Cantidad de en rata**	**Dosis**	**Volumen de dosis/kg**	**Coformador en exceso**	**Cantidad de coformador en exceso mg/kg**
G14	Complejo de compuesto zoledrónico y glicina, suspensión de sólidos en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	Glicina	45
G15	Complejo de compuesto zoledrónico y glicina, suspensión de sólidos en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	Glicina	25
G16	Complejo de compuesto zoledrónico y glicina, suspensión de sólidos en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	Glicina	5
G17	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua, suspensión de sólidos en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	DL-lisina monohidratada	39.32
G18	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua, suspensión de sólidos en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	DL-lisina monohidratada	28.08
G19	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua,	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	DL-lisina monohidratada	5.62

	suspensión de sólidos en PEG400					
G20	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua, suspensión de sólidos en PEG400	3	5 mg/kg equivalente	1 mL	n/c	n/c

Recolección, manipulación y análisis de muestras de sangre: Se extrajeron muestras de sangre (aproximadamente 300 µL por muestra) de cada uno de 3 animales en el Grupo I (administración por vía IV) en 8 (ocho) momentos: 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas y 24 horas luego de la administración inicial de ácido zoledrónico o sus complejos en tubos de plasma EDTA. Se recogió plasma luego de centrifugación a 13 000 rpm durante 5 minutos a 4 °C, y se congeló y se almacenó inmediatamente a -60 a -80 °C hasta su análisis.

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

Detalles de dosificación a perros del Grupo 2: Antes de la administración de la dosis, todos los perros recibieron una dosis de 20 mL de ácido cítrico (24 mg/mL en agua) para reducir el pH de sus estómagos. Luego de la administración de dosis en cápsulas o por vía IV, todos los perros recibieron 6.25 mL adicionales de solución de ácido cítrico (24 mg/mL en agua) como enjuague.

Grupo A (administración IV). Miembros del grupo, las dosis IV designadas son las que se enumeran a continuación.

Grupo A	**Designación**	**Cantidad de perros en ayunas**	**Dosis***	**Volumen de la dosis**
Etapa 1	Ácido zoledrónico	5	0.05 mg/kg	1 mL/kg

Se generó un grupo de comparación IV para calcular el MAT (tiempo

de absorción promedio) y ka (constante de velocidad de absorción) para los grupos orales.

Grupo B (administración oral): Designaciones a grupos y dosis orales se enumeran a continuación.

Grupo B	**Compuesto**	**Vía de dosificación**	**Dosis de compuesto en las cápsulas de gelatina**	**Cantidad en ayunas** **Perros (9-12 kg)**	**Solución de dosificación concentrada mg/mL**
Etapa 2	Ácido zoledrónico	oral	5 mg/kg equivalente	5	n/c
Etapa 3	Complejo de compuesto zoledrónico y glicina.	oral	5 mg/kg equivalente	5	n/c
Etapa 4	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	oral	5 mg/kg equivalente	5	n/c
Etapa 5	Complejo de compuesto zoledrónico, L-lisina y agua	oral	5 mg/kg equivalente	5	n/c
Etapa 6	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	oral	5 mg/kg equivalente	5	n/c

Grupo C (administración oral): Designaciones a grupos y dosis orales se enumeran a continuación.

Grupo C	Compuesto	Cantidad en ayunas Perros (9-12 kg)	Vía de dosificación	Dosis de compuesto en las cápsulas de gelatina	Coformador en exceso	Cantidad de coformador en exceso
Etapa 7	Ácido zoledrónico monohidratado	5	oral	56.0 mg; cápsulas con revestimiento entérico	n/c	n/c
Etapa 8	Complejo de compuesto zoledrónico y glicina.	5	oral	67.0 mg; cápsulas con revestimiento entérico	n/c	n/c
Etapa 9	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	5	oral	87.7 mg	DL-lisina monohidratada	294.8 mg
Etapa 10	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	5	oral	87.7 mg; cápsulas con revestimiento entérico	DL-lisina monohidratada	294.8 mg
Etapa 11	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	5	oral	84.2 mg	DL-lisina monohidratada	294.8 mg
Etapa 12	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	5	oral	87.7 mg; cápsulas con revestimiento entérico	n/c	n/c

Grupo F (infusión IV 15 minutos): Miembros del grupo, las dosis IV designadas son las que se enumeran a continuación:

Grupo D	Designación	Cantidad en ayunas Perros (9-12 kg)	Dosis*	Concentración de solución en dosis
Etapa 13	Ácido zoledrónico	5	0.183 mg/kg IV	0.1 mg/mL

Grupo E (administración oral): Miembros del grupo, las dosis IV designadas son las que se enumeran a continuación:

Grupo E	Compuesto	Cantidad en ayunas Perros (9-12 kg)	Vía de dosificación	Dosis de compuesto en las cápsulas de gelatina	Coformador en exceso	Cantidad de coformador en exceso

Etapa 14	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	5	oral	35.4 mg	DL-lisina monohidratada	123.8 mg
Etapa 15	Complejo de compuesto zoledrónico y glicina.	5	oral	67.0 mg	DL-lisina monohidratada	294.8 mg
Etapa 16	Complejo de compuesto zoledrónico, L-lisina y agua	5	oral	87.7 mg	DL-lisina monohidratada	294.8 mg
Etapa 17	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	5	oral	35.4 mg	DL-lisina monohidratada	294.8 mg

Grupo F (infusión IV 15 minutos): Miembros del grupo, las dosis IV designadas son las que se enumeran a continuación.

Grupo F:	**Designación**	**Cantidad en ayunas** **Perros (9-12 kg)**	**Dosis***	**Concentración de solución en dosis**
Etapa 18	Ácido zoledrónico	5	0.12 mg/kg infusión IV	0.1 mg/mL

Grupo G (administración oral): Designaciones a grupos y dosis orales se enumeran a continuación.

Grupo G	**Compuesto**	**Cantidad en ayunas** **Perros (10-13 kg)**	**Vía de dosificación**	**Dosis de compuesto en las cápsulas de gelatina**	**Coformador en exceso**	**Cantidad de coformador en exceso**
Etapa 19	Ácido zoledrónico	5	PO	61.3 mg	DL-lisina monohidratada	322.9 mg
Etapa 20	Complejo de compuesto zoledrónico, L-lisina y agua	5	PO	76.8 mg	L-lisina HCl	359.2 mg

Grupo H (administración oral): Designaciones a grupos y dosis orales se enumeran a continuación.

Grupo H	**Compuesto**	**Cantidad en ayunas Perros (9-12 kg)**	**Vía de dosificación**	**Dosis de compuesto en las cápsulas de gelatina**	**Coformador en exceso**	**Cantidad de coformador en exceso**
Etapa 21	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	5	PO	84.2 mg	L-lisina HCl	328.0 mg
Etapa 22	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	5	PO	69.0 mg	DL-lisina monohidratada	241.8 mg
Etapa 23	Complejo de compuesto zoledrónico, L-lisina y agua	5	PO	70.1 mg	DL-lisina monohidratada	294.9 mg

Grupo J (administración oral): Designaciones a grupos y dosis orales se enumeran a continuación.

Grupo J	**Compuesto**	**Cantidad en ayunas Perros (10.5-13.5 kg)**	**Vía de dosificación**	**Dosis de compuesto en las cápsulas de gelatina**	**Coformador en exceso**	**Cantidad de coformador en exceso**
Etapa 24	Ácido zoledrónico	5	PO	64.0 mg	L-lisina HCl	374.8 mg
Etapa 25	Complejo de compuesto zoledrónico, L-lisina y agua	5	PO	80.1 mg	N/C	N/C
Etapa 26	Complejo de compuesto zoledrónico y glicina.	5	PO	76.5 mg	L-lisina HCl	374.8 mg

Grupo K (administración oral): Designaciones a grupos y dosis orales se enumeran a continuación.

Grupo K	**Compuesto**	**Cantidad en ayunas** **Perros (8-11 kg)**	**Vía de dosificación**	**Dosis de compuesto en las cápsulas de gelatina**	**Coformador en exceso**	**Cantidad de coformador en exceso**
Etapa 27	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	5	PO	32.0 mg	DL-lisina monohidratada	266.8 mg
Etapa 28	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	5	PO	76.2 mg	DL-lisina monohidratada	266.8 mg

Grupo L (administración oral): Designaciones a grupos y dosis orales se enumeran a continuación.

Grupo L	**Compuesto**	**Cantidad en ayunas** **Perros (8.3-11.3 kg)**	**Vía de dosificación**	**Dosis de compuesto en las cápsulas de gelatina**	**Coformador en exceso**	**Cantidad de coformador en exceso**
Etapa 29	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	5	PO	64.4 mg	DL-lisina monohidratada	275.2 mg
Etapa 30	Complejo de compuesto zoledrónico micronizado, DL-lisina y agua	5	PO	64.4 mg	DL-lisina monohidratada micronizada	275.2 mg

Grupo M (administración oral): Designaciones a grupos y dosis

orales se enumeran a continuación.

Grupo M	**Compuesto**	**Cantidad en ayunas Perros (8.4-11.4 kg)**	**Vía de dosificación**	**Dosis de compuesto en las cápsulas de gelatina**	**Coformador en exceso**	**Cantidad de coformador en exceso**
Etapa 31	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	4	PO	50.8 mg	DL-lisina monohidratada	278.0 mg
Etapa 32	Complejo de compuesto zoledrónico micronizado, DL-lisina y agua	5	PO	50.8 mg	DL-lisina monohidratada micronizada	278.0 mg

Grupo N (administración oral): Designaciones a grupos y dosis

Grupo N	**Compuesto**	**Cantidad en ayunas Perros**	**Vía de dosificación**	**Dosis de compuesto**	**Coformador en exceso**	**Cantidad de coformador en exceso**
Etapa 33	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	4 (7.5 – 10.5 kg)	PO	59.2 mg en las cápsulas de gelatina	DL-lisina monohidratada	112.3 mg
Etapa 34	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	4 (8.1 – 11.1 kg)	PO	63.1 mg en las cápsulas de gelatina	DL-lisina monohidratada	280.8 mg
Etapa 35	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	4 (10.1 – 13.1 kg)	PO	76.3 mg en las cápsulas de gelatina	DL-lisina monohidratada	561.6 mg

orales se enumeran a continuación:3

Etapa 36	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	4 (7.5 – 10.5 kg)	PO	59.2 mg en las cápsulas de gelatina	DL-lisina monohidratada	1123.3 mg
Etapa 37	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	4 (8.1 – 11.1 kg)	PO	63.1 mg en las cápsulas de gelatina	DL-lisina monohidratada	1965.7 mg
Etapa 38	Ácido zoledrónico	4 (10.1 – 13.1 kg)	IV	0.12 mg/kg, infusión IV durante 15 min	N/C	N/C

Luego de la administración inicial de ácido zoledrónico o sus complejos, se extrajo sangre (aproximadamente 2.5 mL por muestra) de cada uno de los 5 animales en el Grupo A (administración IV) en 15 momentos: antes de la dosis (0), 2, 5, 10, 15, 30, 45 minutos, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 horas y en 13 momentos para el Grupo B (administración oral): antes de la dosis (0), 5, 10, 15, 30, 45 minutos, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 y 24 horas. No se utilizó anticoagulante en las muestras de sangre y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Luego, se centrifugaron a una temperatura de 4 °C a una velocidad de 13 000 rpm durante 5 minutos. Se recogió suero, se dividió en dos alícuotas y se almacenó congelado (-80 °C) hasta su análisis. Las muestras se descongelaron el día del análisis y se procesaron mediante procedimientos analíticos para ácido zoledrónico, los que incluyen un método de análisis LC/MS/MS.

Resultados de ensayos de PK en animales

Ensayo en ratas: Se resumen los resultados del primer ensayo en ratas en la Tabla 1. Las concentraciones (ng/mL) de ácido zoledrónico en las muestras de plasma son los valores promedio de los resultados analíticos de 3 ratas. Además, se ilustran los perfiles PK de los grupos de administración IV, oral e ID en la

Figura 27. Los perfiles de los grupos de administración oral e ID se ilustran en las Figuras 28 y 29. Esto sugiere que algunos complejos de ácido zoledrónico tienen mejor biodisponibilidad oral que el ácido zoledrónico original. También se analizaron los complejos con mejor biodisponibilidad en un segundo ensayo de PK en ratas, en el que se agregaron coformadores en exceso a los complejos de ácido zoledrónico y luego se administraron a ratas mediante alimentación forzada oral. Los resultados de este segundo ensayo se resumen en la Tabla 2 y sus perfiles de PK se ilustran en las Figuras 30, 31 y 32. Dichas figuras exhiben mejores biodisponibilidades de varios complejos de ácido zoledrónico con coformadores en exceso. No se comprende totalmente el efecto de los coformadores en exceso con complejos de ácido zoledrónico para mejorar la biodisponibilidad.

Ensayo en perros: Se resumen los resultados del primer ensayo en perros (etapas 1-6) en la Tabla 3. Las concentraciones (ng/mL) de ácido zoledrónico son los valores promedio de los resultados analíticos de 5 perros. Los perfiles de PK de los grupos de administración IV y oral se ilustran en las Figuras 33 y 34, las que representan las primeras cuatro horas del perfil de PK de 48 horas. Dichos resultados y la Figura 34 sugieren que la mayoría, o la totalidad, de los complejos de ácido zoledrónico produjeron mejor biodisponibilidad oral en comparación con el ácido zoledrónico original administrado por vía oral.

Los resultados de otro ensayo en perros (etapas 7-13) se resumen en la Tabla 4. La concentraciones (ng/mL) de ácido zoledrónico que se muestran son los valores promedio de los resultados analíticos de 5 perros. Los perfiles de PK de los grupos de administración oral e IV se ilustran en las Figuras 35 y 36. La Figura 36 representa las primeras 6 horas del perfil de PK de 24 horas. Dichos resultados y la Figura 35 sugieren que la mayoría, o la totalidad, de los

complejos de ácido zoledrónico produjeron mejor biodisponibilidad oral en comparación con el ácido zoledrónico original administrado por vía oral. Específicamente, se observó una mejora significativa en la biodisponibilidad de los complejos de ácido zoledrónico novedosos con coformador de aminoácido en exceso (etapa 11, Figura 37) en comparación con el fármaco original. Los resultados también han demostrado que se mejoró la biodisponibilidad de las cápsulas con revestimiento entérico en comparación con las cápsulas sin revestimiento entérico (Figura 37, etapas 7 y 2, etapas 8 y 3, etapas 12 y 4), pero se alteró de forma significativa la biodisponiblidad cuando se agregó coformador de aminoácido en exceso para formar una mezcla física dentro de las cápsulas con revestimiento entérico (Figura 37, etapas 9 y 10). No se comprende completamente la razón de esto.

Los resultados han demostrado que existe un leve aumento de la biodisponibilidad oral del ácido zoledrónico respecto a las cápsulas rellenas con complejo de aminoácido y ácido zoledrónico puro (es decir, sin coformador en exceso). Por consiguiente, se espera que el coformador en exceso con los complejos de ácido zoledrónico novedosos también lleven a un aumento de biodisponibilidad cuando se administran en cápsulas con revestimiento entérico. Sorprendentemente, cuando se agregó el coformador en exceso al ácido zoledrónico, la biodisponibilidad de las cápsulas con revestimiento entérico fue menor que la de las cápsulas sin revestimiento entérico. Esto sugiere que una mezcla de polvo físico del complejo molecular y el coformador en exceso puede reducir la biodisponibilidad cuando se administra al duodeno. Todavía se desconoce el mecanismo que lleva a esta observación.

Los resultados analíticos de otro ensayo en perros (etapas 14-18) se muestran en la Tabla 5, la que contiene datos promediados de cinco perros. Los perfiles de PK de los grupos de administración

oral e IV se ilustran en las Figuras 38 y 39. La Figura 39 representa las primeras 4 horas del perfil de PK de 24 horas.

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

Los resultados analíticos de otro ensayo en perros (etapas 27-32) se muestran en la Tabla 7, la que contiene los datos promediados de 5 perros, excepto por la etapa 31, la que es el promedio de 4 perros. En este ensayo, se utilizaron materiales micronizados (complejo de compuesto zoledrónico:DL-lisina:agua y DL-lisina pura) con un diámetro promedio de 5 micrómetros en volumen en algunas etapas. Se emplearon materiales micronizados en el ensayo para evaluar la posibilidad de aumentar la $C_{máx}$ del fármaco al aumentar el área superficial y, posteriormente, mejorar su velocidad de disolución que debería llevar a una concentración más elevada del fármaco disponible para absorción a través del tracto gastrointestinal. Los resultados se resumen en las etapas 30 y 32 en la Tabla 7. Los resultados de los materiales micronizados en ambas etapas exhiben un leve aumento de la biodisponibilidad del fármaco. Los perfiles de PK de los grupos de administración oral se ilustran en las Figuras 42 y 43. La Figura 42 representa las primeras 4 horas del perfil de PK de 24 horas.

Los resultados analíticos de otro ensayo en perros (etapas 33-38) se muestran en las Tablas 8 y 9, las que contienen los datos promedio de 4 perros. En este ensayo, cápsulas de materiales particulados (complejo de compuesto zoledrónico:DL-lisina:agua y DL-lisina pura en exceso). Antes de la administración de la dosis, todos los perros recibieron una dosis de 20 mL de ácido cítrico

(24 mg/mL en agua) para reducir el pH del estómago. Luego de la administración de dosis en cápsulas o por vía IV, todos los perros recibieron 6.25 mL adicionales de solución de ácido cítrico (24 mg/mL en agua) como enjuague.

Durante el ensayo, se tomaron muestras tanto de suero como de orina de los animales. Las muestras de orina se obtuvieron (N = 4) en cinco intervalos: 0-4 horas, 4-8 horas, 8-12 horas, 12-24 horas y 24-96 horas. Se llevó a cabo un bioanálisis de muestras de excreción de orina luego de la administración de la dosis. Las muestras se sometieron a ensayo para ácido zoledrónico con un método de LC/MS/MS válido.

Los resultados de las etapas 33-38 se resumen en la Tabla 8 (suero) y la Tabla 9 (orina). Los resultados muestran un aumento significativo de la biodisponibilidad del ácido bifosfónico, en particular con niveles elevados de lisina. Los perfiles de PK se muestran en las Figuras 44 y 45. La Figura 44 representa las primeras 4 horas del perfil de PK de 24 horas.

Ensayo de toxicidad en perros y resultados

Se reclutaron 2 machos y 2 hembras para cada dosis. Cada perro recibió 5 ml de agua desionizada como enjuague luego de la administración de la dosis.

Los resultados del ensayo de toxicidad en perros se muestran en la Tabla T. Sorprendentemente, el margen de seguridad para el complejo de ácido zoledrónico y el coformador en exceso aumentó 8 veces para la formulación con revestimiento entérico en comparación con la formulación de liberación inmediata.

Zannu describe en la solicitud estadounidense 20070134319 que se

observó mortalidad en 1/3 perros con la administración de una dosis de 10 mg/kg de ácido zoledrónico directamente al estómago (Tabla 5) con un AUC 0-24 horas de 1254 ng.hr/ml y se observó mortalidad en 3/3 con 25 mg/kg para la misma formulación con un AUC 0-24 de 7319 ng.hr/ml (Tabla 11). US 8 802658 describe un AUC (para el ensayo en perros de 72 horas) de 4073 y 2217 ng.hr/ml para la sal de zoledronato disódico y ácido zoledrónico, respectivamente (Ejemplo 7). Aunque esta patente no menciona específicamente la mortalidad canina, se podría esperar cierta mortalidad al comparar los resultados de AUC con los del ensayo realizado por Zannu. Tanto el ácido zoledrónico como sus sales, por ejemplo, zoledronato disódico, beneficiarían el margen de seguridad mejorado de la presente invención para mejorar su perfil de seguridad cuando se administra por vía oral. En otras palabras, si un comprimido o cápsula de liberación inmediata de una formulación de complejo de ácido zoledrónico o una sal de este, tal como zoledronato disódico, provoca problemas de toxicidad gastrointestinal, se espera que el revestimiento entérico de dicha formulación elimine dichos problemas en las dosis administradas a un mamífero de sangre caliente.

Formulación	**Dosis de ácido zoledrónico (mg/kg)**	**Género y número del perro**	**Mortalidad**
Cápsula IR	5	2 machos/2 hembras	Sí
Cápsula EC	10	2 machos/2 hembras	No
Cápsula EC	30	2 machos/2 hembras	No
Comprimido EC	30	2 machos/2 hembras	No
Comprimido EC	40	2 machos/2 hembras	No
Cápsula EC	45	2 machos/2 hembras	Sí

Tabla T. Resumen del ensayo de toxicidad en perros. IR = liberación inmediata, EC = con revestimiento entérico

Grupo n.º	**Complejo**	**Vía de dosifi**	**Vehículo**	**Tiempo (hora)**	**Concentración en plasma**

		cación			**promedio de 3 ratas (ng/mL)**
G1	Ácido zoledrónico	IV	Agua	0,083333	3254,05
				0,25	1950,62
				0,5	1128,75
				1	404,28
				2	112,68
				4	30,46
				8	10,66
				24	2,98
G2	Ácido zoledrónico	PO	PEG 400	0,25	330,06
				0,5	267,45
				1	138,91
				2	47,72
				4	11,78
				8	2,00
				24	0,00
G3	Complejo de compuesto zoledrónico y glicina.	PO	PEG 400	0,25	648,01
				0,5	435,38
				1	200,88
				4	12,78
				8	1,46
				24	0,00
G4	Complejo de compuesto zoledrónico, nicotinamida y agua	PO	PEG 400	0,25	434,61
				0,5	304,94
				1	122,35
				4	7,68
				8	1,82
				24	0,00
G5	Complejo de ácido zoledrónico, sal zoledrónica de sodio y agua.	PO	PEG 400	0,25	278,47
				0,5	280,20
				1	171,59
				4	13,42
				8	1,78
				24	0,00
G6	Complejo de compuesto zoledrónico, L-lisina y agua	PO	PEG 400	0,25	258,43
				0,5	249,82
				1	184,95
				4	28,70
				8	3,27
				24	0,00

Tabla 1. Concentraciones en plasma de rata de ácido zoledrónico a partir de complejos de ácido zoledrónico puro y ácido zoledrónico administradas a través de diferentes vías.

G7	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	PO	PEG 400	0,25	494,31
				0,5	379,27
				1	213,48
				4	14,57
				8	3,42
				24	0,00
G8	Ácido zoledrónico	ID	PEG 400	0,25	145,67
				0,5	109,92
				1	47,36
				2	12,94
				4	3,85
				8	0,97
				24	0,00
G9	Complejo de compuesto zoledrónico y glicina.	ID	PEG 400	0,25	86,51
				1	33,93
				4	1,75
				8	1,55
				24	0,00
G10	Complejo de compuesto zoledrónico, nicotinamida y agua	ID	PEG 400	0,25	69,71
				1	21,03
				4	0,86
				8	0,00
				24	0,00
G11	Complejo de ácido zoledrónico, sal zoledrónica de sodio y agua.	ID	PEG 400	0,25	39,99
				1	18,50
				4	0,71
				8	0,00
				24	0,00
G12	Complejo de compuesto zoledrónico, L-lisina y agua	ID	PEG 400	0,25	91,21
				1	26,53
				4	0,74
				8	0,00
				24	0,00
G13	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	ID	PEG 400	0,25	98,25
				1	34,61
				4	2,65
				8	1,02

				24	0,80

Tabla 1. Continuación

Grupo n.º	**Complejo**	**Vía de dosificación**	**Vehículo**	**Tiempo (hora)**	**Concentración en plasma promedio de 3 ratas (ng/mL)**
G14	Complejo de ácido zoledrónico y glicina y 45 mg/kg de glicina	PO	PEG 400	0,0333333	14,61
				0,0833333	206,26
				0,1666667	340,19
				0,25	375,99
				0,5	321,36
				1	197,01
				4	17,35
				24	0,00
G15	Complejo de ácido zoledrónico y glicina y 25 mg/kg de glicina	PO	PEG 400	0,0333333	24,48
				0,0833333	281,08
				0,1666667	502,20
				0,25	516,58
				0,5	430,10
				1	203,48
				2	73,27
				4	14,70
				24	0,00
G16	Complejo de ácido zoledrónico y glicina y 5 mg/kg de glicina	PO	PEG 400	0,0333333	60,03
				0,0833333	365,23
				0,1666667	563,83
				0,25	625,05
				0,5	464,34
				1	209,65
				2	74,28
				4	12,17
				24	0,00
G17	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua y 39,32 mg/kg de DL-lisina monohidratada	PO	PEG 400	0,0333333	168,19
				0,0833333	263,28
				0,1666667	440,26
				0,25	456,18
				0,5	385,57
				1	209,26
				2	85,65
				4	14,58

				24	0,71
G18	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua y 28,08 mg/kg de DL-lisina monohidratada	PO	PEG 400	0,0333333	219,95
				0,0833333	427,02
				0,1666667	729,65
				0,25	777,54
				0,5	632,07
				1	300,86
				2	100,59
				4	21,14
				24	0,00
G19	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua y 5,62 mg/kg de DL-lisina monohidratada	PO	PEG 400	0,0333333	53,78
				0,0833333	394,73
				0,1666667	649,52
				0,25	669,20
				0,5	530,00
				1	265,20
				2	73,31
				4	15,41
				24	0,00
G20	Complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	PO	PEG 400	0,0333333	103,13
				0,0833333	352,18
				0,1666667	475,33
				0,25	505,48
				0,5	431,41
				1	224,56
				2	69,95
				4	14,96
				24	0,00

Tabla 2. Concentraciones en plasma de rata de ácido zoledrónico a partir de complejos de ácido zoledrónico con coformadores en exceso, administradas mediante alimentación forzada oral.

Tramo n.º	**Complejo**	**Vía de dosificación**	**Vehículo**	**Tiempo (hora)**	**Concentración en suero promedio de 5 perros (ng/mL)**
1	0.05 mg/kg de ácido zoledrónico	IV	Solución salina	0	0,00
				0,0333	413,44
				0,0833	311,68

				0,1667	228,97
				0,25	178,63
				0,5	111,11
				0,75	75,91
				1	56,07
				1,5	30,35
				2	17,61
				4	4,29
				8	1,13
				24	0,00
				48	0,00
2	Cápsula de 56.0 mg de ácido zoledrónico monohidratado	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,00
				0,25	0,31
				0,5	110,73
				0,75	97,98
				1	103,60
				1,5	80,57
				2	75,16
				4	17,86
				8	2,71
				24	0,56
3	Cápsula de 67,0 mg de complejo de compuesto zoledrónico y glicina	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	2,45
				0,1667	12,75
				0,25	37,07
				0,5	149,20
				0,75	206,14
				1	254,20
				1,5	176,11
				2	109,25
				4	20,43
				8	3,96
				24	0,97
4	Cápsula de 87,7 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	3,11
				0,1667	6,49
				0,25	22,55
				0,5	68,28
				0,75	162,72
				1	206,14

				1,5	149,92
				2	105,81
				4	25,51
				8	4,22
				24	0,56
5	Cápsula de 87,7 mg de complejo de compuesto zoledrónico, L-lisina y agua	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	3,13
				0,25	10,06
				0,5	188,52
				0,75	345,28
				1	318,97
				1,5	180,77
				2	109,23
				4	23,11
				8	9,73
				24	1,93
6	Cápsula de 84,2 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,20
				0,25	1,92
				0,5	106,47
				0,75	120,13
				1	108,13
				1,5	90,45
				2	54,48
				4	18,14
				8	4,35
				24	1,06

Tabla 3. Concentraciones en suero de perro de ácido zoledrónico a partir de complejos de ácido zoledrónico puro y ácido zoledrónico administradas a través de diferentes vías.

Etapa n.°	**Complejo**	**Vía de dosificación**	**Vehículo**	**Tiempo (hora)**	**Concentración en suero promedio de 5 perros (ng/mL)**
7	Cápsula de 56,0 mg de ácido zoledrónico	PO	n/c	0	0,00
				0,1667	0,00

	monohidratado con revestimiento entérico			0,25	0,00
				0,5	0,00
				0,75	0,00
				1	9,84
				1,5	86,13
				2	109,37
				4	107,64
				6	14,15
				8	4,57
				24	0,50
8	Cápsula de 67,0 mg de complejo de compuesto zoledrónico y glicina con revestimiento entérico	PO	n/c	0	0,00
				0,1667	0,00
				0,25	0,00
				0,5	0,00
				0,75	0,00
				1	4,42
				1,5	208,97
				2	274,53
				4	101,20
				6	16,71
				8	7,14
				24	2,17
9	Cápsula de 87,7 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 294,8 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	13,31
				0,1667	39,76
				0,25	120,41
				0,5	364,68
				0,75	487,59
				1	499,60
				1,5	362,16
				2	254,72
				4	52,22
				6	16,61
				8	8,93
				24	2,92
10	Cápsula de 87,7 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 294,8 mg de DL-lisina monohidratada con revestimiento entérico	PO	n/c	0	0,00
				0,1667	0,00
				0,25	0,00
				0,5	0,00
				0,75	3,71
				1	51,32
				1,5	403,15

				2	309,08
				4	44,83
				6	13,15
				8	7,09
				24	2,66
11	Cápsula de 84,2 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 294,8 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,22
				0,1667	167,03
				0,25	533,96
				0,5	878,63
				0,75	838,82
				1	633,50
				1,5	326,63
				2	185,44
				4	46,86
				6	20,26
				8	11,49
				24	5,95
12	Cápsula de 87,7 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con revestimiento entérico	PO	n/c	0	0,57
				0,1667	0,60
				0,25	0,59
				0,5	0,61
				0,75	0,40
				1	132,15
				1,5	566,18
				2	402,12
				4	65,35
				6	21,02
				8	12,18
				24	4,33
13	0.183 mg/kg de ácido zoledrónico	IV	Solución salina	0	0,64
				0,0833	476,79
				0,1667	755,68
				0,25	1057,75
				0,3333	745,67
				0,4167	629,22
				0,5	522,78
				0,75	342,58
				1	245,36
				1,25	182,59
				1,5	139,77
				2	80,87
				4	23,40

				8	8,78
				24	3,84

Tabla 4. Concentraciones en suero de perro de ácido zoledrónico a partir de complejos de ácido zoledrónico puro y ácido zoledrónico administradas a través de diferentes vías, mediante cápsulas de gelatina con revestimiento entérico o no entérico.

Etapa n.°	**Complejo**	**Vía de dosificación**	**Vehículo**	**Tiempo (hora)**	**Concentración en suero promedio de 5 perros (ng/mL)**
14	Cápsula de gelatina de 35,4 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 123,8 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,72
				0,25	11,40
				0,5	78,95
				0,75	126,46
				1	137,38
				1,5	64,73
				2	33,38
				4	6,14
				8	0,89
				24	0,00
15	Cápsula de gelatina de 67,0 mg de complejo de compuesto zoledrónico y glicina con 294,8 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	2,58
				0,1667	26,13
				0,25	55,58
				0,5	225,41
				0,75	234,95
				1	221,91
				1,5	204,90
				2	117,22
				4	17,79
				8	3,34
				24	0,77
16	Cápsula de gelatina de 87,7 mg de complejo de compuesto zoledrónico, L-lisina y agua con 294,8 mg de DL-lisina	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	3,26
				0,1667	17,21
				0,25	213,77
				0,5	504,17
				0,75	436,00

	monohidratada			1	325,21
				1,5	171,42
				2	100,81
				4	23,38
				8	4,65
				24	1,48
17	Cápsula de gelatina de 35,4 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 294,8 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	13,47
				0,25	50,04
				0,5	146,68
				0,75	137,24
				1	116,38
				1,5	66,70
				2	44,94
				4	8,87
				8	1,58
				24	0,21
18	0.12 mg/kg de ácido zoledrónico	IV	Solución salina	0	0,00
				0,0833	309,13
				0,1667	524,58
				0,25	717,15
				0,3333	501,70
				0,4167	392,35
				0,5	322,84
				0,75	201,78
				1	132,86
				1,25	93,22
				1,5	69,06
				2	38,38
				4	9,14
				8	3,24
				24	1,21

Tabla 5. Concentraciones en suero de perro de ácido zoledrónico a partir de complejos de ácido zoledrónico puro y ácido zoledrónico administradas a través de diferentes vías.

Etapa n.°	**Complejo**	**Vía de dosificación**	**Vehículo**	**Tiempo (hora)**	**Concentración en suero promedio de 5 perros (ng/mL)**

19	Cápsula de gelatina de 61,3 mg de ácido zoledrónico con 322,9 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	34,10
				0,1667	42,74
				0,25	219,76
				0,5	659,25
				0,75	478,77
				1	383,80
				1,5	209,87
				2	135,97
				4	34,22
				8	8,53
				24	2,07
20	Cápsula de gelatina de 76,8 mg de complejo de compuesto zoledrónico, L-lisina y agua con 359,2 mg de HCl de L-lisina	PO	n/c	0	0,20
				0,0833	0,21
				0,1667	4,10
				0,25	12,03
				0,5	156,89
				0,75	263,80
				1	265,48
				1,5	178,89
				2	118,73
				4	36,12
				8	12,32
				24	2,56
21	Cápsula de gelatina de 84,2 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 328,0 mg de HCl de L-lisina	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,20
				0,1667	5,77
				0,25	32,62
				0,5	273,09
				0,75	373,00
				1	314,46
				1,5	214,18
				2	128,08
				4	30,87
				8	6,80
				24	2,12
22	Cápsula de gelatina de 69,0 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	7,35
				0,1667	48,84
				0,25	204,61
				0,5	398,98
				0,75	465,56

	con 241,8 mg de DL-lisina monohidratada			1	406,10
				1,5	265,75
				2	161,63
				4	36,68
				8	9,66
				24	3,45
23	Cápsula de gelatina de 70,1 mg de complejo de compuesto zoledrónico, L-lisina y agua con 294,9 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,52
				0,0833	1,99
				0,1667	31,45
				0,25	135,92
				0,5	449,28
				0,75	474,97
				1	442,86
				1,5	290,01
				2	162,59
				4	42,25
				8	10,77
				24	3,28
24	Cápsula de gelatina de 64,0 mg de ácido zoledrónico con 374,8 mg de HCl de L-lisina	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	1,20
				0,25	14,11
				0,5	171,59
				0,75	340,09
				1	283,01
				1,5	162,59
				2	99,96
				4	26,27
				8	4,56
				24	0,89
25	Cápsula de gelatina de 80,1 mg de complejo de compuesto zoledrónico, L-lisina y agua	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,32
				0,25	2,16
				0,5	47,70
				0,75	181,00
				1	224,61
				1,5	142,02
				2	95,10
				4	23,06
				8	3,97
				24	1,20

26	Cápsula de gelatina de 76,5 mg de complejo de compuesto zoledrónico y glicina con 374,8 mg de HCl de L-lisina	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,85
				0,25	3,18
				0,5	169,29
				0,75	397,95
				1	352,39
				1,5	200,22
				2	109,96
				4	25,15
				8	4,34
				24	1,66

Tabla 6. Concentraciones en suero de perro de ácido zoledrónico a partir de complejos de ácido zoledrónico puro y ácido zoledrónico administradas por vía oral.

Etapa n.°	**Complejo**	**Vía de dosificación**	**Vehículo**	**Tiempo (hora)**	**Concentración en suero promedio de 5 perros (ng/mL)**
27	Cápsula de gelatina de 32,0 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 266,8 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,52
				0,25	4,25
				0,5	43,64
				0,75	91,85
				1	148,71
				1,5	71,25
				2	46,68
				4	8,83
				8	1,02
				24	0,00
28	Cápsula de gelatina de 76,2 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 266,8 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,37
				0,1667	3,48
				0,25	12,59
				0,5	162,37
				0,75	244,28
				1	295,79
				1,5	202,36
				2	110,16

				4	21,43
				8	3,16
				24	0,81
29	Cápsula de gelatina de 64,4 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 275,2 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	2,10
				0,25	23,08
				0,5	197,71
				0,75	361,80
				1	264,70
				1,5	173,72
				2	93,35
				4	15,54
				8	2,97
				24	0,71
30	Cápsula de gelatina de 64,4 mg de complejo de compuesto zoledrónico micronizado, DL-lisina y agua con 275,2 mg de DL-lisina monohidratada micronizada	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	2,95
				0,1667	13,08
				0,25	61,19
				0,5	383,13
				0,75	377,27
				1	305,30
				1,5	172,67
				2	86,54
				4	13,56
				8	3,52
				24	0,87
31	Cápsula de gelatina de 50,8 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 278,0 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,00
				0,25	1,50
				0,5	116,12
				0,75	105,85
				1	214,29
				1,5	193,10
				2	103,50
				4	18,42
				8	2,57
				24	0,31
32	Cápsula de gelatina de 50,8 mg de complejo de	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	2,42
				0,1667	33,98

	compuesto zoledrónico micronizado, DL-lisina y agua con 278,0 mg de DL-lisina monohidratada micronizada			0,25	121,95
				0,5	212,75
				0,75	242,80
				1	221,71
				1,5	212,75
				2	126,93
				4	23,77
				8	3,64
				24	0,80

Tabla 7. Concentraciones en suero de perro de ácido zoledrónico a partir de complejos de ácido zoledrónico puro y ácido zoledrónico administradas por vía oral.

Etapa n.°	**Complejo**	**Vía de dosificación**	**Vehículo**	**Tiempo (hora)**	**Concentración en suero promedio de 4 perros (ng/mL)**
33	Cápsula de gelatina de 59,2 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 112,3 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,00
				0,25	0,00
				0,5	66,80
				0,75	139,37
				1	161,23
				1,5	124,08
				2	72,53
				4	16,99
				8	2,30
				24	0,00
34	Cápsula de gelatina de 63,1 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 280,8 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,00
				0,25	0,00
				0,5	206,30
				0,75	577,25
				1	449,00
				1,5	226,50
				2	125,33
				4	23,45
				8	6,00
				24	1,37

35	Cápsula de gelatina de 76,3 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 561,6 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	24,88
				0,25	38,21
				0,5	338,33
				0,75	429,38
				1	456,23
				1,5	304,78
				2	186,70
				4	41,48
				8	11,11
				24	2,35
36	Cápsula de gelatina de 59,2 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 1123,3 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,31
				0,25	29,50
				0,5	192,57
				0,75	517,75
				1	688,50
				1,5	451,50
				2	259,75
				4	37,05
				8	6,95
				24	2,62
37	Cápsula de gelatina de 63,1 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 1965,7 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0	0,00
				0,0833	0,00
				0,1667	0,00
				0,25	5,55
				0,5	200,00
				0,75	504,73
				1	683,50
				1,5	606,00
				2	488,03
				4	81,28
				8	12,34
				24	4,07
38	0.12 mg/kg de ácido zoledrónico	IV	Solución salina	0	0,00
				0,0833	287,75
				0,1667	541,50
				0,25	710,75
				0,3333	528,75
				0,4167	405,50

				0,5	358,25
				0,75	239,50
				1	174,00
				1,25	121,38
				1,5	90,58
				2	55,68
				4	15,13
				8	5,74
				24	2,49

Tabla 8. Concentraciones en suero de perro de ácido zoledrónico a partir de complejos de ácido zoledrónico puro y ácido zoledrónico administradas a través de diferentes vías.

Etapa n.°	**Complejo**	**Vía de dosificación**	**Vehículo**	**Intervalo de tiempo (hora)**	**Cantidad promedio de ácido zoledrónico en excreción de orina de 4 perros (ng)**
33	Cápsula de gelatina de 59,2 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 112,3 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0 – 4	43251
				4 – 8	548
				8 – 12	102750
				12 – 24	147710
				24 – 96	20571
34	Cápsula de gelatina de 63,1 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 280,8 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0 – 4	121045
				4 – 8	1393
				8 – 12	228375
				12 – 24	204485
				24 – 96	98205
35	Cápsula de gelatina de 76,3 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 561,6 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0 – 4	440062
				4 – 8	16970
				8 – 12	285490
				12 – 24	287863
				24 – 96	97306
36	Cápsula de gelatina de	PO		0 – 4	311764

	59,2 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 1123,3 mg de DL-lisina monohidratada		n/c	4 – 8	24
				8 – 12	385625
				12 – 24	456538
				24 – 96	105767
37	Cápsula de gelatina de 63,1 mg de complejo de compuesto zoledrónico, DL-lisina y agua con 1965,7 mg de DL-lisina monohidratada	PO	n/c	0 – 4	234333
				4 – 8	178950
				8 – 12	888750
				12 – 24	117100
				24 – 96	186090
38	0.12 mg/kg de ácido zoledrónico	IV	Solución salina	0 – 4	242050
				4 – 8	21165
				8 – 12	10925
				12 – 24	43700
				24 – 96	263151

Tabla 9. Cantidad de ácido zoledrónico en orina de perro a partir del complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua y coformador en exceso administrados a través de diferentes vías en dosis diferentes. Durante el estudio, las muestras de orina se obtuvieron de los animales (N = 4) en cinco intervalos: 0-4 horas, 4-8 horas, 8-12 horas, 12-24 horas y 24-96 horas. Se ha llevado a cabo un bioanálisis de muestras de excreción de orina luego de la administración de la dosis. Las muestras se sometieron a ensayo para ácido zoledrónico con un método de LC/MS/MS válido.

Compuesto	***Conc. mg/mL***	***mMol/L (complejo)***
ZA monohidratado	1,57	5,41
ZA : Glicina	11,89	34,25
ZA : L-lisina dihidratada	8,22	18,09
ZA : DL-lisina	6,85	15,08

dihidratada		
ZA : DL-lisina monohidratada	13,9	31,86

Tabla 10. Solubilidad acuosa de ácido zoledrónico (ZA) y complejos de ácido zoledrónico novedosos a temperatura ambiente.

API	**Aminoácido**	**Cantidad de aminoácido por dosis unitaria de API**	**API**	**Aminoácido**	**Cantidad de aminoácido por dosis unitaria de API**
abacavir	lisina	≥100mg	abacavir	lisina	≥3g
acarbosa	lisina	≥100mg	acarbosa	lisina	≥3g
acetazolamida	lisina	≥100mg	acetazolamida	lisina	≥3g
aciclovir	lisina	≥100mg	aciclovir	lisina	≥3g
albuterol (salbutamol)	lisina	≥100mg	albuterol (salbutamol)	lisina	≥3g
alopurinol	lisina	≥100mg	alopurinol	lisina	≥3g
amilorida	lisina	≥100mg	amilorida	lisina	≥3g
amisulprida	lisina	≥100mg	amisulprida	lisina	≥3g
amlodipina	lisina	≥100mg	amlodipina	lisina	≥3g
amoxicilina	lisina	≥100mg	amoxicilina	lisina	≥3g
anfetamina	lisina	≥100mg	anfetamina	lisina	≥3g
atenolol	lisina	≥100mg	atenolol	lisina	≥3g
atropina	lisina	≥100mg	atropina	lisina	≥3g
azatioprina	lisina	≥100mg	azatioprina	lisina	≥3g
benserazida	lisina	≥100mg	benserazida	lisina	≥3g
benznidazol	lisina	≥100mg	benznidazol	lisina	≥3g
camostat	lisina	≥100mg	camostat	lisina	≥3g
captopril	lisina	≥100mg	captopril	lisina	≥3g
cefdinir	lisina	≥100mg	cefdinir	lisina	≥3g
clorhidrato de hexetil cefotiam	lisina	≥100mg	clorhidrato de hexetil cefotiam	lisina	≥3g
cefprozil	lisina	≥100mg	cefprozil	lisina	≥3g

cefuroxima axetilo	lisina	≥100mg	cefuroxima axetilo	lisina	≥3g
cloranfenicol	lisina	≥100mg	cloranfenicol	lisina	≥3g
cimetidina	lisina	≥100mg	cimetidina	lisina	≥3g
ciprofloxacina	lisina	≥100mg	ciprofloxacina	lisina	≥3g
codeína	lisina	≥100mg	codeína	lisina	≥3g
colchicina	lisina	≥100mg	colchicina	lisina	≥3g
ciclofosfamida	lisina	≥100mg	ciclofosfamida	lisina	≥3g
dapsona	lisina	≥100mg	dapsona	lisina	≥3g
dexametasona	lisina	≥100mg	dexametasona	lisina	≥3g
didanosina	lisina	≥100mg	didanosina	lisina	≥3g
dietilcarbamazina	lisina	≥100mg	dietilcarbamazina	lisina	≥3g
metionina	lisina	≥100mg	metionina	lisina	≥3g
dolasetrón	lisina	≥100mg	dolasetrón	lisina	≥3g
doxifluridina	lisina	≥100mg	doxifluridina	lisina	≥3g
doxiciclina	lisina	≥100mg	doxiciclina	lisina	≥3g
ergonovina	lisina	≥100mg	ergonovina	lisina	≥3g
eritromicina etilsuccinato	lisina	≥100mg	eritromicina etilsuccinato	lisina	≥3g
etambutol	lisina	≥100mg	etambutol	lisina	≥3g
etosuximida	lisina	≥100mg	etosuximida	lisina	≥3g
famotidina	lisina	≥100mg	famotidina	lisina	≥3g
fluconazol	lisina	≥100mg	fluconazol	lisina	≥3g
ácido fólico	lisina	≥100mg	ácido fólico	lisina	≥3g
furosemida	lisina	≥100mg	furosemida	lisina	≥3g
fursultiamina	lisina	≥100mg	fursultiamina	lisina	≥3g
gabapentina	lisina	≥100mg	gabapentina	lisina	≥3g
glipizida	lisina	≥100mg	glipizida	lisina	≥3g
granisetrón	lisina	≥100mg	granisetrón	lisina	≥3g
griseofulvina	lisina	≥100mg	griseofulvina	lisina	≥3g
hidralazina	lisina	≥100mg	hidralazina	lisina	≥3g
hidroclorotiazida	lisina	≥100mg	hidroclorotiazida	lisina	≥3g
imidapril	lisina	≥100mg	imidapril	lisina	≥3g

isoniazid	lisina	≥100mg	isoniazid	lisina	≥3g
lamivudina	lisina	≥100mg	lamivudina	lisina	≥3g
l-carbocisteína	lisina	≥100mg	l-carbocisteína	lisina	≥3g
levetiracetam	lisina	≥100mg	levetiracetam	lisina	≥3g
levofloxacina	lisina	≥100mg	levofloxacina	lisina	≥3g
linezolid	lisina	≥100mg	linezolid	lisina	≥3g
lisinopril	lisina	≥100mg	lisinopril	lisina	≥3g
losartán	lisina	≥100mg	losartán	lisina	≥3g
metotrexato	lisina	≥100mg	metotrexato	lisina	≥3g
metildopa	lisina	≥100mg	metildopa	lisina	≥3g
s-metilmetionina	lisina	≥100mg	s-metilmetionina	lisina	≥3g
metoclopramida	lisina	≥100mg	metoclopramida	lisina	≥3g
metronidazol	lisina	≥100mg	metronidazol	lisina	≥3g
moxifloxacina	lisina	≥100mg	moxifloxacina	lisina	≥3g
ácido nalidíxico	lisina	≥100mg	ácido nalidíxico	lisina	≥3g
nicorandil	lisina	≥100mg	nicorandil	lisina	≥3g
nifurtimox	lisina	≥100mg	nifurtimox	lisina	≥3g
nitrofurantoína	lisina	≥100mg	nitrofurantoína	lisina	≥3g
nizatidina	lisina	≥100mg	nizatidina	lisina	≥3g
nistatina	lisina	≥100mg	nistatina	lisina	≥3g
ondansetrón	lisina	≥100mg	ondansetrón	lisina	≥3g
oseltamivir	lisina	≥100mg	oseltamivir	lisina	≥3g
oxcarbazepina	lisina	≥100mg	oxcarbazepina	lisina	≥3g
penicilamina	lisina	≥100mg	penicilamina	lisina	≥3g
perindopril	lisina	≥100mg	perindopril	lisina	≥3g
fenobarbital	lisina	≥100mg	fenobarbital	lisina	≥3g
fenoximetilpenicilina	lisina	≥100mg	fenoximetilpenicilina	lisina	≥3g
pravastatina sódica	lisina	≥100mg	pravastatina sódica	lisina	≥3g
prednisolona	lisina	≥100mg	prednisolona	lisina	≥3g
primaquina	lisina	≥100mg	primaquina	lisina	≥3g
procaterol	lisina	≥100mg	procaterol	lisina	≥3g
propiltiouracilo	lisina	≥100mg	propiltiouracilo	lisina	≥3g

pseudoefedrina	lisina	≥100mg	pseudoefedrina	lisina	≥3g
pirazinamida	lisina	≥100mg	pirazinamida	lisina	≥3g
bromuro de piridostigmina	lisina	≥100mg	bromuro de piridostigmina	lisina	≥3g
clorhidrato de piridoxina	lisina	≥100mg	clorhidrato de piridoxina	lisina	≥3g
ranitidina	lisina	≥100mg	ranitidina	lisina	≥3g
ribavirina	lisina	≥100mg	ribavirina	lisina	≥3g
riboflavina	lisina	≥100mg	riboflavina	lisina	≥3g
rizatriptano	lisina	≥100mg	rizatriptano	lisina	≥3g
estavudina	lisina	≥100mg	estavudina	lisina	≥3g
sulfadiazina	lisina	≥100mg	sulfadiazina	lisina	≥3g
sulfametoxazol	lisina	≥100mg	sulfametoxazol	lisina	≥3g
sultamicilina	lisina	≥100mg	sultamicilina	lisina	≥3g
sumatriptano	lisina	≥100mg	sumatriptano	lisina	≥3g
taltirelina	lisina	≥100mg	taltirelina	lisina	≥3g
tegafur	lisina	≥100mg	tegafur	lisina	≥3g
disoproxil de tenofovir	lisina	≥100mg	disoproxil de tenofovir	lisina	≥3g
teofilina	lisina	≥100mg	teofilina	lisina	≥3g
tiamina	lisina	≥100mg	tiamina	lisina	≥3g
trimetazidina	lisina	≥100mg	trimetazidina	lisina	≥3g
trimetoprima	lisina	≥100mg	trimetoprima	lisina	≥3g
voglibosa	lisina	≥100mg	voglibosa	lisina	≥3g
zidovudina	lisina	≥100mg	zidovudina	lisina	≥3g
zolmitriptán	lisina	≥100mg	zolmitriptán	lisina	≥3g
acetilcarnitina	lisina	≥100mg	acetilcarnitina	lisina	≥3g
capecitabina	lisina	≥100mg	capecitabina	lisina	≥3g
cefaclor	lisina	≥100mg	cefaclor	lisina	≥3g
cefixima	lisina	≥100mg	cefixima	lisina	≥3g
cefmetazol	lisina	≥100mg	cefmetazol	lisina	≥3g
cefpodoxima proxetil	lisina	≥100mg	cefpodoxima proxetil	lisina	≥3g
cefroxadina	lisina	≥100mg	cefroxadina	lisina	≥3g

alfoscerato	lisina	≥100mg	alfoscerato	lisina	≥3g
cilazapril	lisina	≥100mg	cilazapril	lisina	≥3g
bromuro de cimetropio	lisina	≥100mg	bromuro de cimetropio	lisina	≥3g
diacereína	lisina	≥100mg	diacereína	lisina	≥3g
erdosteína	lisina	≥100mg	erdosteína	lisina	≥3g
famciclovir	lisina	≥100mg	famciclovir	lisina	≥3g
gemifloxacina	lisina	≥100mg	gemifloxacina	lisina	≥3g
levosulpirida	lisina	≥100mg	levosulpirida	lisina	≥3g
nabumetona	lisina	≥100mg	nabumetona	lisina	≥3g
oxiracetam	lisina	≥100mg	oxiracetam	lisina	≥3g
fendimetrazina	lisina	≥100mg	fendimetrazina	lisina	≥3g
rabeprazol	lisina	≥100mg	rabeprazol	lisina	≥3g
acetato de roxatidina	lisina	≥100mg	acetato de roxatidina	lisina	≥3g
tamsulosina	lisina	≥100mg	tamsulosina	lisina	≥3g
terazosina	lisina	≥100mg	terazosina	lisina	≥3g
tióctico	lisina	≥100mg	tióctico	lisina	≥3g
tosufloxacina	lisina	≥100mg	tosufloxacina	lisina	≥3g
triflusal	lisina	≥100mg	triflusal	lisina	≥3g
zaltoprofeno	lisina	≥100mg	zaltoprofeno	lisina	≥3g
ácido etidrónico	lisina	≥100mg	ácido etidrónico	lisina	≥3g
ácido zoledrónico	lisina	≥100mg	ácido zoledrónico	lisina	≥3g
ácido clodrónico	lisina	≥100mg	ácido clodrónico	lisina	≥3g
ácido tiludrónico	lisina	≥100mg	ácido tiludrónico	lisina	≥3g
ácido pamidrónico	lisina	≥100mg	ácido pamidrónico	lisina	≥3g
ácido alendrónico	lisina	≥100mg	ácido alendrónico	lisina	≥3g
ácido risedrónico	lisina	≥100mg	ácido risedrónico	lisina	≥3g
ácido ibandrónico	lisina	≥100mg	ácido ibandrónico	lisina	≥3g
abacavir	glicina	≥100mg	abacavir	glicina	≥3g
acarbosa	glicina	≥100mg	acarbosa	glicina	≥3g
acetazolamida	glicina	≥100mg	acetazolamida	glicina	≥3g
aciclovir	glicina	≥100mg	aciclovir	glicina	≥3g

albuterol (salbutamol)	glicina	≥100mg	albuterol (salbutamol)	glicina	≥3g
alopurinol	glicina	≥100mg	alopurinol	glicina	≥3g
amilorida	glicina	≥100mg	amilorida	glicina	≥3g
amisulprida	glicina	≥100mg	amisulprida	glicina	≥3g
amlodipina	glicina	≥100mg	amlodipina	glicina	≥3g
amoxicilina	glicina	≥100mg	amoxicilina	glicina	≥3g
anfetamina	glicina	≥100mg	anfetamina	glicina	≥3g
atenolol	glicina	≥100mg	atenolol	glicina	≥3g
atropina	glicina	≥100mg	atropina	glicina	≥3g
azatioprina	glicina	≥100mg	azatioprina	glicina	≥3g
benserazida	glicina	≥100mg	benserazida	glicina	≥3g
benznidazol	glicina	≥100mg	benznidazol	glicina	≥3g
camostat	glicina	≥100mg	camostat	glicina	≥3g
captopril	glicina	≥100mg	captopril	glicina	≥3g
cefdinir	glicina	≥100mg	cefdinir	glicina	≥3g
clorhidrato de hexetil cefotiam	glicina	≥100mg	clorhidrato de hexetil cefotiam	glicina	≥3g
cefprozil	glicina	≥100mg	cefprozil	glicina	≥3g
cefuroxima axetilo	glicina	≥100mg	cefuroxima axetilo	glicina	≥3g
cloranfenicol	glicina	≥100mg	cloranfenicol	glicina	≥3g
cimetidina	glicina	≥100mg	cimetidina	glicina	≥3g
ciprofloxacina	glicina	≥100mg	ciprofloxacina	glicina	≥3g
codeína	glicina	≥100mg	codeína	glicina	≥3g
colchicina	glicina	≥100mg	colchicina	glicina	≥3g
ciclofosfamida	glicina	≥100mg	ciclofosfamida	glicina	≥3g
dapsona	glicina	≥100mg	Dapsona	glicina	≥3g
dexametasona	glicina	≥100mg	dexametasona	glicina	≥3g
didanosina	glicina	≥100mg	didanosina	glicina	≥3g
dietilcarbamazina	glicina	≥100mg	dietilcarbamazina	glicina	≥3g
metionina	glicina	≥100mg	metionina	glicina	≥3g
dolasetrón	glicina	≥100mg	dolasetrón	glicina	≥3g
doxifluridina	glicina	≥100mg	doxifluridina	glicina	≥3g

doxiciclina	glicina	≥100mg	doxiciclina	glicina	≥3g
ergonovina	glicina	≥100mg	ergonovina	glicina	≥3g
eritromicina etilsuccinato	glicina	≥100mg	eritromicina etilsuccinato	glicina	≥3g
etambutol	glicina	≥100mg	etambutol	glicina	≥3g
etosuximida	glicina	≥100mg	etosuximida	glicina	≥3g
famotidina	glicina	≥100mg	famotidina	glicina	≥3g
fluconazol	glicina	≥100mg	fluconazol	glicina	≥3g
ácido fólico	glicina	≥100mg	ácido fólico	glicina	≥3g
furosemida	glicina	≥100mg	furosemida	glicina	≥3g
fursultiamina	glicina	≥100mg	fursultiamina	glicina	≥3g
gabapentina	glicina	≥100mg	gabapentina	glicina	≥3g
glipizida	glicina	≥100mg	Glipizida	glicina	≥3g
granisetrón	glicina	≥100mg	granisetrón	glicina	≥3g
griseofulvina	glicina	≥100mg	griseofulvina	glicina	≥3g
hidralazina	glicina	≥100mg	hidralazina	glicina	≥3g
hidroclorotiazida	glicina	≥100mg	hidroclorotiazida	glicina	≥3g
imidapril	glicina	≥100mg	imidapril	glicina	≥3g
isoniazid	glicina	≥100mg	isoniazid	glicina	≥3g
lamivudina	glicina	≥100mg	lamivudina	glicina	≥3g
l-carbocisteína	glicina	≥100mg	l-carbocisteína	glicina	≥3g
levetiracetam	glicina	≥100mg	levetiracetam	glicina	≥3g
levofloxacina	glicina	≥100mg	levofloxacina	glicina	≥3g
linezolid	glicina	≥100mg	Linezolid	glicina	≥3g
lisinopril	glicina	≥100mg	lisinopril	glicina	≥3g
losartán	glicina	≥100mg	Losartán	glicina	≥3g
metotrexato	glicina	≥100mg	metotrexato	glicina	≥3g
metildopa	glicina	≥100mg	metildopa	glicina	≥3g
s-metilmetionina	glicina	≥100mg	s-metilmetionina	glicina	≥3g
metoclopramida	glicina	≥100mg	metoclopramida	glicina	≥3g
metronidazol	glicina	≥100mg	metronidazol	glicina	≥3g
moxifloxacina	glicina	≥100mg	moxifloxacina	glicina	≥3g

ácido nalidíxico	glicina	≥100mg	ácido nalidíxico	glicina	≥3g
nicorandil	glicina	≥100mg	nicorandil	glicina	≥3g
nifurtimox	glicina	≥100mg	nifurtimox	glicina	≥3g
nitrofurantoína	glicina	≥100mg	nitrofurantoína	glicina	≥3g
nizatidina	glicina	≥100mg	nizatidina	glicina	≥3g
nistatina	glicina	≥100mg	nistatina	glicina	≥3g
ondansetrón	glicina	≥100mg	ondansetrón	glicina	≥3g
oseltamivir	glicina	≥100mg	oseltamivir	glicina	≥3g
oxcarbazepina	glicina	≥100mg	oxcarbazepina	glicina	≥3g
penicilamina	glicina	≥100mg	penicilamina	glicina	≥3g
perindopril	glicina	≥100mg	perindopril	glicina	≥3g
fenobarbital	glicina	≥100mg	fenobarbital	glicina	≥3g
fenoximetilpenicilina	glicina	≥100mg	fenoximetilpenicilina	glicina	≥3g
pravastatina sódica	glicina	≥100mg	pravastatina sódica	glicina	≥3g
prednisolona	glicina	≥100mg	prednisolona	glicina	≥3g
primaquina	glicina	≥100mg	primaquina	glicina	≥3g
procaterol	glicina	≥100mg	procaterol	glicina	≥3g
propiltiouracilo	glicina	≥100mg	propiltiouracilo	glicina	≥3g
pseudoefedrina	glicina	≥100mg	pseudoefedrina	glicina	≥3g
pirazinamida	glicina	≥100mg	pirazinamida	glicina	≥3g
bromuro de piridostigmina	glicina	≥100mg	bromuro de piridostigmina	glicina	≥3g
clorhidrato de piridoxina	glicina	≥100mg	clorhidrato de piridoxina	glicina	≥3g
ranitidina	glicina	≥100mg	ranitidina	glicina	≥3g
ribavirina	glicina	≥100mg	Ribavirina	glicina	≥3g
riboflavina	glicina	≥100mg	riboflavina	glicina	≥3g
rizatriptano	glicina	≥100mg	rizatriptano	glicina	≥3g
estavudina	glicina	≥100mg	estavudina	glicina	≥3g
sulfadiazina	glicina	≥100mg	sulfadiazina	glicina	≥3g
sulfametoxazol	glicina	≥100mg	sulfametoxazol	glicina	≥3g
sultamicilina	glicina	≥100mg	sultamicilina	glicina	≥3g
sumatriptano	glicina	≥100mg	sumatriptano	glicina	≥3g

taltirelina	glicina	≥100mg	taltirelina	glicina	≥3g
tegafur	glicina	≥100mg	tegafur	glicina	≥3g
disoproxil de tenofovir	glicina	≥100mg	disoproxil de tenofovir	glicina	≥3g
teofilina	glicina	≥100mg	teofilina	glicina	≥3g
tiamina	glicina	≥100mg	tiamina	glicina	≥3g
trimetazidina	glicina	≥100mg	trimetazidina	glicina	≥3g
trimetoprima	glicina	≥100mg	trimetoprima	glicina	≥3g
voglibosa	glicina	≥100mg	voglibosa	glicina	≥3g
zidovudina	glicina	≥100mg	zidovudina	glicina	≥3g
zolmitriptán	glicina	≥100mg	zolmitriptán	glicina	≥3g
acetilcarnitina	glicina	≥100mg	acetilcarnitina	glicina	≥3g
capecitabina	glicina	≥100mg	capecitabina	glicina	≥3g
cefaclor	glicina	≥100mg	cefaclor	glicina	≥3g
cefixima	glicina	≥100mg	cefixima	glicina	≥3g
cefmetazol	glicina	≥100mg	cefmetazol	glicina	≥3g
cefpodoxima proxetil	glicina	≥100mg	cefpodoxima proxetil	glicina	≥3g
cefroxadina	glicina	≥100mg	cefroxadina	glicina	≥3g
alfoscerato	glicina	≥100mg	alfoscerato	glicina	≥3g
cilazapril	glicina	≥100mg	cilazapril	glicina	≥3g
bromuro de cimetropio	glicina	≥100mg	bromuro de cimetropio	glicina	≥3g
diacereína	glicina	≥100mg	diacereína	glicina	≥3g
erdosteína	glicina	≥100mg	erdosteína	glicina	≥3g
famciclovir	glicina	≥100mg	famciclovir	glicina	≥3g
gemifloxacina	glicina	≥100mg	gemifloxacina	glicina	≥3g
levosulpirida	glicina	≥100mg	levosulpirida	glicina	≥3g
nabumetona	glicina	≥100mg	nabumetona	glicina	≥3g
oxiracetam	glicina	≥100mg	oxiracetam	glicina	≥3g
fendimetrazina	glicina	≥100mg	fendimetrazina	glicina	≥3g
rabeprazol	glicina	≥100mg	rabeprazol	glicina	≥3g
acetato de roxatidina	glicina	≥100mg	acetato de roxatidina	glicina	≥3g
tamsulosina	glicina	≥100mg	tamsulosina	glicina	≥3g

terazosina	glicina	≥100mg	terazosina	glicina	≥3g
tióctico	glicina	≥100mg	tióctico	glicina	≥3g
tosufloxacina	glicina	≥100mg	tosufloxacina	glicina	≥3g
triflusal	glicina	≥100mg	triflusal	glicina	≥3g
zaltoprofeno	glicina	≥100mg	zaltoprofeno	glicina	≥3g
ácido etidrónico	glicina	≥100mg	ácido etidrónico	glicina	≥3g
ácido zoledrónico	glicina	≥100mg	ácido zoledrónico	glicina	≥3g
ácido clodrónico	glicina	≥100mg	ácido clodrónico	glicina	≥3g
ácido tiludrónico	glicina	≥100mg	ácido tiludrónico	glicina	≥3g
ácido pamidrónico	glicina	≥100mg	ácido pamidrónico	glicina	≥3g
ácido alendrónico	glicina	≥100mg	ácido alendrónico	glicina	≥3g
ácido risedrónico	glicina	≥100mg	ácido risedrónico	glicina	≥3g
ácido ibandrónico	glicina	≥100mg	ácido ibandrónico	glicina	≥3g
ácido ibandrónico	glicina	≥100mg	abacavir	lisina	≥5g
abacavir	lisina	≥500mg	acarbosa	lisina	≥5g
acarbosa	lisina	≥500mg	acetazolamida	lisina	≥5g
acetazolamida	lisina	≥500mg	aciclovir	lisina	≥5g
aciclovir	lisina	≥500mg	albuterol (salbutamol)	lisina	≥5g
albuterol (salbutamol)	lisina	≥500mg	alopurinol	lisina	≥5g
alopurinol	lisina	≥500mg	amilorida	lisina	≥5g
amilorida	lisina	≥500mg	amisulprida	lisina	≥5g
amisulprida	lisina	≥500mg	amlodipina	lisina	≥5g
amlodipina	lisina	≥500mg	amoxicilina	lisina	≥5g
amoxicilina	lisina	≥500mg	anfetamina	lisina	≥5g
anfetamina	lisina	≥500mg	atenolol	lisina	≥5g
atenolol	lisina	≥500mg	atropina	lisina	≥5g
atropina	lisina	≥500mg	azatioprina	lisina	≥5g
azatioprina	lisina	≥500mg	benserazida	lisina	≥5g
benserazida	lisina	≥500mg	benznidazol	lisina	≥5g
benznidazol	lisina	≥500mg	camostat	lisina	≥5g
camostat	lisina	≥500mg	captopril	lisina	≥5g

captopril	lisina	≥500mg	cefdinir	lisina	≥5g
cefdinir	lisina	≥500mg	clorhidrato de hexetil cefotiam	lisina	≥5g
clorhidrato de hexetil cefotiam	lisina	≥500mg	cefprozil	lisina	≥5g
cefprozil	lisina	≥500mg	cefuroxima axetilo	lisina	≥5g
cefuroxima axetilo	lisina	≥500mg	cloranfenicol	lisina	≥5g
cloranfenicol	lisina	≥500mg	cimetidina	lisina	≥5g
cimetidina	lisina	≥500mg	ciprofloxacina	lisina	≥5g
ciprofloxacina	lisina	≥500mg	codeína	lisina	≥5g
codeína	lisina	≥500mg	colchicina	lisina	≥5g
colchicinas	lisina	≥500mg	ciclofosfamida	lisina	≥5g
ciclofosfamida	lisina	≥500mg	Dapsona	lisina	≥5g
dapsona	lisina	≥500mg	dexametasona	lisina	≥5g
dexametasona	lisina	≥500mg	didanosina	lisina	≥5g
didanosina	lisina	≥500mg	dietilcarbamazina	lisina	≥5g
dietilcarbamazina	lisina	≥500mg	metionina	lisina	≥5g
metionina	lisina	≥500mg	dolasetrón	lisina	≥5g
dolasetrón	lisina	≥500mg	doxifluridina	lisina	≥5g
doxifluridina	lisina	≥500mg	doxiciclina	lisina	≥5g
doxiciclina	lisina	≥500mg	ergonovina	lisina	≥5g
ergonovina	lisina	≥500mg	eritromicina etilsuccinato	lisina	≥5g
eritromicina etilsuccinato	lisina	≥500mg	etambutol	lisina	≥5g
etambutol	lisina	≥500mg	etosuximida	lisina	≥5g
etosuximida	lisina	≥500mg	famotidina	lisina	≥5g
famotidina	lisina	≥500mg	fluconazol	lisina	≥5g
fluconazol	lisina	≥500mg	ácido fólico	lisina	≥5g
ácido fólico	lisina	≥500mg	furosemida	lisina	≥5g
furosemida	lisina	≥500mg	fursultiamina	lisina	≥5g
fursultiamina	lisina	≥500mg	gabapentina	lisina	≥5g
gabapentina	lisina	≥500mg	Glipizida	lisina	≥5g
glipizida	lisina	≥500mg	granisetrón	lisina	≥5g

granisetrón	lisina	≥500mg	griseofulvina	lisina	≥5g
griseofulvina	lisina	≥500mg	hidralazina	lisina	≥5g
hidralazina	lisina	≥500mg	hidroclorotiazida	lisina	≥5g
hidroclorotiazida	lisina	≥500mg	imidapril	lisina	≥5g
imidapril	lisina	≥500mg	isoniazid	lisina	≥5g
isoniazid	lisina	≥500mg	lamivudina	lisina	≥5g
lamivudina	lisina	≥500mg	l-carbocisteína	lisina	≥5g
l-carbocisteína	lisina	≥500mg	levetiracetam	lisina	≥5g
levetiracetam	lisina	≥500mg	levofloxacina	lisina	≥5g
levofloxacina	lisina	≥500mg	Linezolid	lisina	≥5g
linezolid	lisina	≥500mg	lisinopril	lisina	≥5g
lisinopril	lisina	≥500mg	Losartán	lisina	≥5g
losartán	lisina	≥500mg	metotrexato	lisina	≥5g
metotrexato	lisina	≥500mg	metildopa	lisina	≥5g
metildopa	lisina	≥500mg	s-metilmetionina	lisina	≥5g
s-metilmetionina	lisina	≥500mg	metoclopramida	lisina	≥5g
metoclopramida	lisina	≥500mg	metronidazol	lisina	≥5g
metronidazol	lisina	≥500mg	moxifloxacina	lisina	≥5g
moxifloxacina	lisina	≥500mg	ácido nalidíxico	lisina	≥5g
ácido nalidíxico	lisina	≥500mg	nicorandil	lisina	≥5g
nicorandil	lisina	≥500mg	nifurtimox	lisina	≥5g
nifurtimox	lisina	≥500mg	nitrofurantoína	lisina	≥5g
nitrofurantoína	lisina	≥500mg	nizatidina	lisina	≥5g
nizatidina	lisina	≥500mg	nistatina	lisina	≥5g
nistatina	lisina	≥500mg	ondansetrón	lisina	≥5g
ondansetrón	lisina	≥500mg	oseltamivir	lisina	≥5g
oseltamivir	lisina	≥500mg	oxcarbazepina	lisina	≥5g
oxcarbazepina	lisina	≥500mg	penicilamina	lisina	≥5g
penicilamina	lisina	≥500mg	perindopril	lisina	≥5g
perindopril	lisina	≥500mg	fenobarbital	lisina	≥5g
fenobarbital	lisina	≥500mg	fenoximetilpenicilina	lisina	≥5g
fenoximetilpenicilina	lisina	≥500mg	pravastatina sódica	lisina	≥5g

pravastatina sódica	lisina	≥500mg	prednisolona	lisina	≥5g
prednisolona	lisina	≥500mg	primaquina	lisina	≥5g
primaquina	lisina	≥500mg	procaterol	lisina	≥5g
procaterol	lisina	≥500mg	propiltiouracilo	lisina	≥5g
propiltiouracilo	lisina	≥500mg	pseudoefedrina	lisina	≥5g
pseudoefedrina	lisina	≥500mg	pirazinamida	lisina	≥5g
pirazinamida	lisina	≥500mg	bromuro de piridostigmina	lisina	≥5g
bromuro de piridostigmina	lisina	≥500mg	clorhidrato de piridoxina	lisina	≥5g
clorhidrato de piridoxina	lisina	≥500mg	ranitidina	lisina	≥5g
ranitidina	lisina	≥500mg	Ribavirina	lisina	≥5g
ribavirina	lisina	≥500mg	riboflavina	lisina	≥5g
riboflavina	lisina	≥500mg	rizatriptano	lisina	≥5g
rizatriptano	lisina	≥500mg	estavudina	lisina	≥5g
estavudina	lisina	≥500mg	sulfadiazina	lisina	≥5g
sulfadiazina	lisina	≥500mg	sulfametoxazol	lisina	≥5g
sulfametoxazol	lisina	≥500mg	sultamicilina	lisina	≥5g
sultamicilina	lisina	≥500mg	sumatriptano	lisina	≥5g
sumatriptano	lisina	≥500mg	taltirelina	lisina	≥5g
taltirelina	lisina	≥500mg	tegafur	lisina	≥5g
tegafur	lisina	≥500mg	disoproxil de tenofovir	lisina	≥5g
disoproxil de tenofovir	lisina	≥500mg	teofilina	lisina	≥5g
teofilina	lisina	≥500mg	tiamina	lisina	≥5g
tiamina	lisina	≥500mg	trimetazidina	lisina	≥5g
trimetazidina	lisina	≥500mg	trimetoprima	lisina	≥5g
trimetoprima	lisina	≥500mg	voglibosa	lisina	≥5g
voglibosa	lisina	≥500mg	zidovudina	lisina	≥5g
zidovudina	lisina	≥500mg	zolmitriptán	lisina	≥5g
zolmitriptán	lisina	≥500mg	acetilcarnitina	lisina	≥5g
acetilcarnitina	lisina	≥500mg	capecitabina	lisina	≥5g
capecitabina	lisina	≥500mg	cefaclor	lisina	≥5g

cefaclor	lisina	≥500mg	cefixima	lisina	≥5g
cefixima	lisina	≥500mg	cefmetazol	lisina	≥5g
cefmetazol	lisina	≥500mg	cefpodoxima proxetil	lisina	≥5g
cefpodoxima proxetil	lisina	≥500mg	cefroxadina	lisina	≥5g
cefroxadina	lisina	≥500mg	alfoscerato	lisina	≥5g
alfoscerato	lisina	≥500mg	cilazapril	lisina	≥5g
cilazapril	lisina	≥500mg	bromuro de cimetropio	lisina	≥5g
bromuro de cimetropio	lisina	≥500mg	diacereína	lisina	≥5g
diacereína	lisina	≥500mg	erdosteína	lisina	≥5g
erdosteína	lisina	≥500mg	famciclovir	lisina	≥5g
famciclovir	lisina	≥500mg	gemifloxacina	lisina	≥5g
gemifloxacina	lisina	≥500mg	levosulpirida	lisina	≥5g
levosulpirida	lisina	≥500mg	nabumetona	lisina	≥5g
nabumetona	lisina	≥500mg	oxiracetam	lisina	≥5g
oxiracetam	lisina	≥500mg	fendimetrazina	lisina	≥5g
fendimetrazina	lisina	≥500mg	rabeprazol	lisina	≥5g
rabeprazol	lisina	≥500mg	acetato de roxatidina	lisina	≥5g
acetato de roxatidina	lisina	≥500mg	tamsulosina	lisina	≥5g
tamsulosina	lisina	≥500mg	terazosina	lisina	≥5g
terazosina	lisina	≥500mg	tióctico	lisina	≥5g
tióctico	lisina	≥500mg	tosufloxacina	lisina	≥5g
tosufloxacina	lisina	≥500mg	triflusal	lisina	≥5g
triflusal	lisina	≥500mg	zaltoprofeno	lisina	≥5g
zaltoprofeno	lisina	≥500mg	ácido etidrónico	lisina	≥5g
ácido etidrónico	lisina	≥500mg	ácido zoledrónico	lisina	≥5g
ácido zoledrónico	lisina	≥500mg	ácido clodrónico	lisina	≥5g
ácido zoledrónico	lisina	≥600mg	ácido zoledrónico	lisina	≥900mg
ácido zoledrónico	lisina	≥700mg	ácido zoledrónico	lisina	≥1000mg
ácido zoledrónico	lisina	≥800mg	ácido zoledrónico	lisina	≥1100mg
ácido clodrónico	lisina	≥500mg	ácido tiludrónico	lisina	≥5g
ácido tiludrónico	lisina	≥500mg	ácido pamidrónico	lisina	≥5g
ácido pamidrónico	lisina	≥500mg	ácido alendrónico	lisina	≥5g

ácido alendrónico	lisina	≥500mg	ácido risedrónico	lisina	≥5g
ácido risedrónico	lisina	≥500mg	ácido ibandrónico	lisina	≥5g
ácido ibandrónico	lisina	≥500mg	abacavir	glicina	≥5g
abacavir	glicina	≥500mg	acarbosa	glicina	≥5g
acarbosa	glicina	≥500mg	acetazolamida	glicina	≥5g
acetazolamida	glicina	≥500mg	aciclovir	glicina	≥5g
aciclovir	glicina	≥500mg	albuterol (salbutamol)	glicina	≥5g
albuterol (salbutamol)	glicina	≥500mg	alopurinol	glicina	≥5g
alopurinol	glicina	≥500mg	amilorida	glicina	≥5g
amilorida	glicina	≥500mg	amisulprida	glicina	≥5g
amisulprida	glicina	≥500mg	amlodipina	glicina	≥5g
amlodipina	glicina	≥500mg	amoxicilina	glicina	≥5g
amoxicilina	glicina	≥500mg	anfetamina	glicina	≥5g
anfetamina	glicina	≥500mg	atenolol	glicina	≥5g
atenolol	glicina	≥500mg	atropina	glicina	≥5g
atropina	glicina	≥500mg	azatioprina	glicina	≥5g
azatioprina	glicina	≥500mg	benserazida	glicina	≥5g
benserazida	glicina	≥500mg	benznidazol	glicina	≥5g
benznidazol	glicina	≥500mg	camostat	glicina	≥5g
camostat	glicina	≥500mg	captopril	glicina	≥5g
captopril	glicina	≥500mg	cefdinir	glicina	≥5g
cefdinir	glicina	≥500mg	clorhidrato de hexetil cefotiam	glicina	≥5g
clorhidrato de hexetil cefotiam	glicina	≥500mg	cefprozil	glicina	≥5g
cefprozil	glicina	≥500mg	cefuroxima axetilo	glicina	≥5g
cefuroxima axetilo	glicina	≥500mg	cloranfenicol	glicina	≥5g
cloranfenicol	glicina	≥500mg	cimetidina	glicina	≥5g
cimetidina	glicina	≥500mg	ciprofloxacina	glicina	≥5g
ciprofloxacina	glicina	≥500mg	codeína	glicina	≥5g
codeína	glicina	≥500mg	colchicina	glicina	≥5g
colchicinas	glicina	≥500mg	ciclofosfamida	glicina	≥5g

ciclofosfamida	glicina	≥500mg	Dapsona	glicina	≥5g
dapsona	glicina	≥500mg	dexametasona	glicina	≥5g
dexametasona	glicina	≥500mg	didanosina	glicina	≥5g
didanosina	glicina	≥500mg	dietilcarbamazina	glicina	≥5g
dietilcarbamazina	glicina	≥500mg	metionina	glicina	≥5g
metionina	glicina	≥500mg	dolasetrón	glicina	≥5g
dolasetrón	glicina	≥500mg	doxifluridina	glicina	≥5g
doxifluridina	glicina	≥500mg	doxiciclina	glicina	≥5g
doxiciclina	glicina	≥500mg	ergonovina	glicina	≥5g
ergonovina	glicina	≥500mg	eritromicina etilsuccinato	glicina	≥5g
eritromicina etilsuccinato	glicina	≥500mg	etambutol	glicina	≥5g
etambutol	glicina	≥500mg	etosuximida	glicina	≥5g
etosuximida	glicina	≥500mg	famotidina	glicina	≥5g
famotidina	glicina	≥500mg	fluconazol	glicina	≥5g
fluconazol	glicina	≥500mg	ácido fólico	glicina	≥5g
ácido fólico	glicina	≥500mg	furosemida	glicina	≥5g
furosemida	glicina	≥500mg	fursultiamina	glicina	≥5g
fursultiamina	glicina	≥500mg	gabapentina	glicina	≥5g
gabapentina	glicina	≥500mg	glipizida	glicina	≥5g
glipizida	glicina	≥500mg	granisetrón	glicina	≥5g
granisetrón	glicina	≥500mg	griseofulvina	glicina	≥5g
griseofulvina	glicina	≥500mg	hidralazina	glicina	≥5g
hidralazina	glicina	≥500mg	hidroclorotiazida	glicina	≥5g
hidroclorotiazida	glicina	≥500mg	imidapril	glicina	≥5g
imidapril	glicina	≥500mg	isoniazid	glicina	≥5g
isoniazid	glicina	≥500mg	lamivudina	glicina	≥5g
lamivudina	glicina	≥500mg	l-carbocisteína	glicina	≥5g
l-carbocisteína	glicina	≥500mg	levetiracetam	glicina	≥5g
levetiracetam	glicina	≥500mg	levofloxacina	glicina	≥5g
levofloxacina	glicina	≥500mg	linezolid	glicina	≥5g
linezolid	glicina	≥500mg	lisinopril	glicina	≥5g

lisinopril	glicina	≥500mg	losartán	glicina	≥5g
losartán	glicina	≥500mg	metotrexato	glicina	≥5g
metotrexato	glicina	≥500mg	metildopa	glicina	≥5g
metildopa	glicina	≥500mg	s-metilmetionina	glicina	≥5g
s-metilmetionina	glicina	≥500mg	metoclopramida	glicina	≥5g
metoclopramida	glicina	≥500mg	metronidazol	glicina	≥5g
metronidazol	glicina	≥500mg	moxifloxacina	glicina	≥5g
moxifloxacina	glicina	≥500mg	ácido nalidíxico	glicina	≥5g
ácido nalidíxico	glicina	≥500mg	nicorandil	glicina	≥5g
nicorandil	glicina	≥500mg	nifurtimox	glicina	≥5g
nifurtimox	glicina	≥500mg	nitrofurantoína	glicina	≥5g
nitrofurantoína	glicina	≥500mg	nizatidina	glicina	≥5g
nizatidina	glicina	≥500mg	nistatina	glicina	≥5g
nistatina	glicina	≥500mg	ondansetrón	glicina	≥5g
ondansetrón	glicina	≥500mg	oseltamivir	glicina	≥5g
oseltamivir	glicina	≥500mg	oxcarbazepina	glicina	≥5g
oxcarbazepina	glicina	≥500mg	penicilamina	glicina	≥5g
penicilamina	glicina	≥500mg	perindopril	glicina	≥5g
perindopril	glicina	≥500mg	fenobarbital	glicina	≥5g
fenobarbital	glicina	≥500mg	fenoximetilpenicilina	glicina	≥5g
fenoximetilpenicilina	glicina	≥500mg	pravastatina sódica	glicina	≥5g
pravastatina sódica	glicina	≥500mg	prednisolona	glicina	≥5g
prednisolona	glicina	≥500mg	primaquina	glicina	≥5g
primaquina	glicina	≥500mg	procaterol	glicina	≥5g
procaterol	glicina	≥500mg	propiltiouracilo	glicina	≥5g
propiltiouracilo	glicina	≥500mg	pseudoefedrina	glicina	≥5g
pseudoefedrina	glicina	≥500mg	pirazinamida	glicina	≥5g
pirazinamida	glicina	≥500mg	bromuro de piridostigmina	glicina	≥5g
bromuro de piridostigmina	glicina	≥500mg	clorhidrato de piridoxina	glicina	≥5g
clorhidrato de piridoxina	glicina	≥500mg	ranitidina	glicina	≥5g

ranitidina	glicina	≥500mg	ribavirina	glicina	≥5g
ribavirina	glicina	≥500mg	riboflavina	glicina	≥5g
riboflavina	glicina	≥500mg	rizatriptano	glicina	≥5g
rizatriptano	glicina	≥500mg	estavudina	glicina	≥5g
estavudina	glicina	≥500mg	sulfadiazina	glicina	≥5g
sulfadiazina	glicina	≥500mg	sulfametoxazol	glicina	≥5g
sulfametoxazol	glicina	≥500mg	sultamicilina	glicina	≥5g
sultamicilina	glicina	≥500mg	sumatriptano	glicina	≥5g
sumatriptano	glicina	≥500mg	taltirelina	glicina	≥5g
taltirelina	glicina	≥500mg	tegafur	glicina	≥5g
tegafur	glicina	≥500mg	disoproxil de tenofovir	glicina	≥5g
disoproxil de tenofovir	glicina	≥500mg	teofilina	glicina	≥5g
teofilina	glicina	≥500mg	tiamina	glicina	≥5g
tiamina	glicina	≥500mg	trimetazidina	glicina	≥5g
trimetazidina	glicina	≥500mg	trimetoprima	glicina	≥5g
trimetoprima	glicina	≥500mg	voglibosa	glicina	≥5g
voglibosa	glicina	≥500mg	zidovudina	glicina	≥5g
zidovudina	glicina	≥500mg	zolmitriptán	glicina	≥5g
zolmitriptán	glicina	≥500mg	acetilcarnitina	glicina	≥5g
acetilcarnitina	glicina	≥500mg	capecitabina	glicina	≥5g
capecitabina	glicina	≥500mg	cefaclor	glicina	≥5g
cefaclor	glicina	≥500mg	cefixima	glicina	≥5g
cefixima	glicina	≥500mg	cefmetazol	glicina	≥5g
cefmetazol	glicina	≥500mg	cefpodoxima proxetil	glicina	≥5g
cefpodoxima proxetil	glicina	≥500mg	cefroxadina	glicina	≥5g
cefroxadina	glicina	≥500mg	alfoscerato	glicina	≥5g
alfoscerato	glicina	≥500mg	cilazapril	glicina	≥5g
cilazapril	glicina	≥500mg	bromuro de cimetropio	glicina	≥5g
bromuro de cimetropio	glicina	≥500mg	diacereína	glicina	≥5g
diacereína	glicina	≥500mg	erdosteína	glicina	≥5g
erdosteína	glicina	≥500mg	famciclovir	glicina	≥5g

famciclovir	glicina	≥500mg	gemifloxacina	glicina	≥5g
gemifloxacina	glicina	≥500mg	levosulpirida	glicina	≥5g
levosulpirida	glicina	≥500mg	nabumetona	glicina	≥5g
nabumetona	glicina	≥500mg	oxiracetam	glicina	≥5g
oxiracetam	glicina	≥500mg	fendimetrazina	glicina	≥5g
fendimetrazina	glicina	≥500mg	rabeprazol	glicina	≥5g
rabeprazol	glicina	≥500mg	acetato de roxatidina	glicina	≥5g
acetato de roxatidina	glicina	≥500mg	tamsulosina	glicina	≥5g
tamsulosina	glicina	≥500mg	terazosina	glicina	≥5g
terazosina	glicina	≥500mg	tióctico	glicina	≥5g
tióctico	glicina	≥500mg	tosufloxacina	glicina	≥5g
tosufloxacina	glicina	≥500mg	triflusal	glicina	≥5g
triflusal	glicina	≥500mg	zaltoprofeno	glicina	≥5g
zaltoprofeno	glicina	≥500mg	ácido etidrónico	glicina	≥5g
ácido etidrónico	glicina	≥500mg	ácido zoledrónico	glicina	≥5g
ácido zoledrónico	glicina	≥500mg	ácido clodrónico	glicina	≥5g
ácido clodrónico	glicina	≥500mg	ácido tiludrónico	glicina	≥5g
ácido tiludrónico	glicina	≥500mg	ácido pamidrónico	glicina	≥5g
ácido pamidrónico	glicina	≥500mg	ácido alendrónico	glicina	≥5g
ácido alendrónico	glicina	≥500mg	ácido risedrónico	glicina	≥5g
ácido risedrónico	glicina	≥500mg	ácido ibandrónico	glicina	≥5g
ácido ibandrónico	glicina	≥500mg	abacavir	lisina	≥7.5g
ácido ibandrónico	glicina	≥500mg	acarbosa	lisina	≥7.5g
abacavir	lisina	≥1.25g	acetazolamida	lisina	≥7.5g
acarbosa	lisina	≥1.25g	aciclovir	lisina	≥7.5g
acetazolamida	lisina	≥1.25g	albuterol (salbutamol)	lisina	≥7.5g
aciclovir	lisina	≥1.25g	alopurinol	lisina	≥7.5g
albuterol (salbutamol)	lisina	≥1.25g	amilorida	lisina	≥7.5g
alopurinol	lisina	≥1.25g	amisulprida	lisina	≥7.5g
amilorida	lisina	≥1.25g	amlodipina	lisina	≥7.5g
amisulprida	lisina	≥1.25g	amoxicilina	lisina	≥7.5g

amlodipina	lisina	≥1.25g	anfetamina	lisina	≥7.5g
amoxicilina	lisina	≥1.25g	atenolol	lisina	≥7.5g
anfetamina	lisina	≥1.25g	atropina	lisina	≥7.5g
atenolol	lisina	≥1.25g	azatioprina	lisina	≥7.5g
atropina	lisina	≥1.25g	benserazida	lisina	≥7.5g
azatioprina	lisina	≥1.25g	benznidazol	lisina	≥7.5g
benserazida	lisina	≥1.25g	camostat	lisina	≥7.5g
benznidazol	lisina	≥1.25g	captopril	lisina	≥7.5g
camostat	lisina	≥1.25g	cefdinir	lisina	≥7.5g
captopril	lisina	≥1.25g	clorhidrato de hexetil cefotiam	lisina	≥7.5g
cefdinir	lisina	≥1.25g	cefprozil	lisina	≥7.5g
clorhidrato de hexetil cefotiam	lisina	≥1.25g	cefuroxima axetilo	lisina	≥7.5g
cefprozil	lisina	≥1.25g	cloranfenicol	lisina	≥7.5g
cefuroxima axetilo	lisina	≥1.25g	cimetidina	lisina	≥7.5g
cloranfenicol	lisina	≥1.25g	ciprofloxacina	lisina	≥7.5g
cimetidina	lisina	≥1.25g	codeína	lisina	≥7.5g
ciprofloxacina	lisina	≥1.25g	colchicina	lisina	≥7.5g
codeína	lisina	≥1.25g	ciclofosfamida	lisina	≥7.5g
colchicina	lisina	≥1.25g	dapsona	lisina	≥7.5g
ciclofosfamida	lisina	≥1.25g	dexametasona	lisina	≥7.5g
dapsona	lisina	≥1.25g	didanosina	lisina	≥7.5g
dexametasona	lisina	≥1.25g	dietilcarbamazina	lisina	≥7.5g
didanosina	lisina	≥1.25g	metionina	lisina	≥7.5g
dietilcarbamazina	lisina	≥1.25g	dolasetrón	lisina	≥7.5g
metionina	lisina	≥1.25g	doxifluridina	lisina	≥7.5g
dolasetrón	lisina	≥1.25g	doxiciclina	lisina	≥7.5g
doxifluridina	lisina	≥1.25g	ergonovina	lisina	≥7.5g
doxiciclina	lisina	≥1.25g	eritromicina etilsuccinato	lisina	≥7.5g
ergonovina	lisina	≥1.25g	etambutol	lisina	≥7.5g
eritromicina etilsuccinato	lisina	≥1.25g	etosuximida	lisina	≥7.5g

etambutol	lisina	≥1.25g	famotidina	lisina	≥7.5g
etosuximida	lisina	≥1.25g	fluconazol	lisina	≥7.5g
famotidina	lisina	≥1.25g	ácido fólico	lisina	≥7.5g
fluconazol	lisina	≥1.25g	furosemida	lisina	≥7.5g
ácido fólico	lisina	≥1.25g	fursultiamina	lisina	≥7.5g
furosemida	lisina	≥1.25g	gabapentina	lisina	≥7.5g
fursultiamina	lisina	≥1.25g	glipizida	lisina	≥7.5g
gabapentina	lisina	≥1.25g	granisetrón	lisina	≥7.5g
glipizida	lisina	≥1.25g	griseofulvina	lisina	≥7.5g
granisetrón	lisina	≥1.25g	hidralazina	lisina	≥7.5g
griseofulvina	lisina	≥1.25g	hidroclorotiazida	lisina	≥7.5g
hidralazina	lisina	≥1.25g	imidapril	lisina	≥7.5g
hidroclorotiazida	lisina	≥1.25g	isoniazid	lisina	≥7.5g
imidapril	lisina	≥1.25g	lamivudina	lisina	≥7.5g
isoniazid	lisina	≥1.25g	l-carbocisteína	lisina	≥7.5g
lamivudina	lisina	≥1.25g	levetiracetam	lisina	≥7.5g
l-carbocisteína	lisina	≥1.25g	levofloxacina	lisina	≥7.5g
levetiracetam	lisina	≥1.25g	linezolid	lisina	≥7.5g
levofloxacina	lisina	≥1.25g	lisinopril	lisina	≥7.5g
linezolid	lisina	≥1.25g	losartán	lisina	≥7.5g
lisinopril	lisina	≥1.25g	metotrexato	lisina	≥7.5g
losartán	lisina	≥1.25g	metildopa	lisina	≥7.5g
metotrexato	lisina	≥1.25g	s-metilmetionina	lisina	≥7.5g
metildopa	lisina	≥1.25g	metoclopramida	lisina	≥7.5g
s-metilmetionina	lisina	≥1.25g	metronidazol	lisina	≥7.5g
metoclopramida	lisina	≥1.25g	moxifloxacina	lisina	≥7.5g
metronidazol	lisina	≥1.25g	ácido nalidíxico	lisina	≥7.5g
moxifloxacina	lisina	≥1.25g	nicorandil	lisina	≥7.5g
ácido nalidíxico	lisina	≥1.25g	nifurtimox	lisina	≥7.5g
nicorandil	lisina	≥1.25g	nitrofurantoína	lisina	≥7.5g
nifurtimox	lisina	≥1.25g	nizatidina	lisina	≥7.5g
nitrofurantoína	lisina	≥1.25g	nistatina	lisina	≥7.5g

nizatidina	lisina	≥1.25g	ondansetrón	lisina	≥7.5g
nistatina	lisina	≥1.25g	oseltamivir	lisina	≥7.5g
ondansetrón	lisina	≥1.25g	oxcarbazepina	lisina	≥7.5g
oseltamivir	lisina	≥1.25g	penicilamina	lisina	≥7.5g
oxcarbazepina	lisina	≥1.25g	perindopril	lisina	≥7.5g
penicilamina	lisina	≥1.25g	fenobarbital	lisina	≥7.5g
perindopril	lisina	≥1.25g	fenoximetilpenicilina	lisina	≥7.5g
fenobarbital	lisina	≥1.25g	pravastatina sódica	lisina	≥7.5g
fenoximetilpenicilina	lisina	≥1.25g	prednisolona	lisina	≥7.5g
pravastatina sódica	lisina	≥1.25g	primaquina	lisina	≥7.5g
prednisolona	lisina	≥1.25g	procaterol	lisina	≥7.5g
primaquina	lisina	≥1.25g	propiltiouracilo	lisina	≥7.5g
procaterol	lisina	≥1.25g	pseudoefedrina	lisina	≥7.5g
propiltiouracilo	lisina	≥1.25g	pirazinamida	lisina	≥7.5g
pseudoefedrina	lisina	≥1.25g	bromuro de piridostigmina	lisina	≥7.5g
pirazinamida	lisina	≥1.25g	clorhidrato de piridoxina	lisina	≥7.5g
bromuro de piridostigmina	lisina	≥1.25g	ranitidina	lisina	≥7.5g
clorhidrato de piridoxina	lisina	≥1.25g	ribavirina	lisina	≥7.5g
ranitidina	lisina	≥1.25g	riboflavina	lisina	≥7.5g
ribavirina	lisina	≥1.25g	rizatriptano	lisina	≥7.5g
riboflavina	lisina	≥1.25g	estavudina	lisina	≥7.5g
rizatriptano	lisina	≥1.25g	sulfadiazina	lisina	≥7.5g
estavudina	lisina	≥1.25g	sulfametoxazol	lisina	≥7.5g
sulfadiazina	lisina	≥1.25g	sultamicilina	lisina	≥7.5g
sulfametoxazol	lisina	≥1.25g	sumatriptano	lisina	≥7.5g
sultamicilina	lisina	≥1.25g	taltirelina	lisina	≥7.5g
sumatriptano	lisina	≥1.25g	tegafur	lisina	≥7.5g
taltirelina	lisina	≥1.25g	disoproxil de tenofovir	lisina	≥7.5g
tegafur	lisina	≥1.25g	teofilina	lisina	≥7.5g

disoproxil de tenofovir	lisina	≥1.25g	tiamina	lisina	≥7.5g
teofilina	lisina	≥1.25g	trimetazidina	lisina	≥7.5g
tiamina	lisina	≥1.25g	trimetoprima	lisina	≥7.5g
trimetazidina	lisina	≥1.25g	voglibosa	lisina	≥7.5g
trimetoprima	lisina	≥1.25g	zidovudina	lisina	≥7.5g
voglibosa	lisina	≥1.25g	zolmitriptán	lisina	≥7.5g
zidovudina	lisina	≥1.25g	acetilcarnitina	lisina	≥7.5g
zolmitriptán	lisina	≥1.25g	capecitabina	lisina	≥7.5g
acetilcarnitina	lisina	≥1.25g	cefaclor	lisina	≥7.5g
capecitabina	lisina	≥1.25g	cefixima	lisina	≥7.5g
cefaclor	lisina	≥1.25g	cefmetazol	lisina	≥7.5g
cefixima	lisina	≥1.25g	cefpodoxima proxetil	lisina	≥7.5g
cefmetazol	lisina	≥1.25g	cefroxadina	lisina	≥7.5g
cefpodoxima proxetil	lisina	≥1.25g	alfoscerato	lisina	≥7.5g
cefroxadina	lisina	≥1.25g	cilazapril	lisina	≥7.5g
alfoscerato	lisina	≥1.25g	bromuro de cimetropio	lisina	≥7.5g
cilazapril	lisina	≥1.25g	diacereína	lisina	≥7.5g
bromuro de cimetropio	lisina	≥1.25g	erdosteína	lisina	≥7.5g
diacereína	lisina	≥1.25g	famciclovir	lisina	≥7.5g
erdosteína	lisina	≥1.25g	gemifloxacina	lisina	≥7.5g
famciclovir	lisina	≥1.25g	levosulpirida	lisina	≥7.5g
gemifloxacina	lisina	≥1.25g	nabumetona	lisina	≥7.5g
levosulpirida	lisina	≥1.25g	oxiracetam	lisina	≥7.5g
nabumetona	lisina	≥1.25g	fendimetrazina	lisina	≥7.5g
oxiracetam	lisina	≥1.25g	rabeprazol	lisina	≥7.5g
fendimetrazina	lisina	≥1.25g	acetato de roxatidina	lisina	≥7.5g
rabeprazol	lisina	≥1.25g	tamsulosina	lisina	≥7.5g
acetato de roxatidina	lisina	≥1.25g	terazosina	lisina	≥7.5g
tamsulosina	lisina	≥1.25g	tióctico	lisina	≥7.5g
terazosina	lisina	≥1.25g	tosufloxacina	lisina	≥7.5g
tióctico	lisina	≥1.25g	triflusal	lisina	≥7.5g

tosufloxacina	lisina	≥1.25g	zaltoprofeno	lisina	≥7.5g
triflusal	lisina	≥1.25g	ácido etidrónico	lisina	≥7.5g
zaltoprofeno	lisina	≥1.25g	ácido zoledrónico	lisina	≥7.5g
ácido etidrónico	lisina	≥1.25g	ácido clodrónico	lisina	≥7.5g
ácido zoledrónico	lisina	≥1.25g	ácido tiludrónico	lisina	≥7.5g
ácido zoledrónico	lisina	≥1.3g	ácido zoledrónico	lisina	≥1.6g
ácido zoledrónico	lisina	≥1.4g	ácido zoledrónico	lisina	≥1.7g
ácido zoledrónico	lisina	≥1.8g	ácido zoledrónico	lisina	≥1.9g
ácido clodrónico	lisina	≥1.25g	ácido pamidrónico	lisina	≥7.5g
ácido tiludrónico	lisina	≥1.25g	ácido alendrónico	lisina	≥7.5g
ácido pamidrónico	lisina	≥1.25g	ácido risedrónico	lisina	≥7.5g
ácido alendrónico	lisina	≥1.25g	ácido ibandrónico	lisina	≥7.5g
ácido risedrónico	lisina	≥1.25g	abacavir	glicina	≥7.5g
ácido ibandrónico	lisina	≥1.25g	acarbosa	glicina	≥7.5g
abacavir	glicina	≥1.25g	acetazolamida	glicina	≥7.5g
acarbosa	glicina	≥1.25g	aciclovir	glicina	≥7.5g
acetazolamida	glicina	≥1.25g	albuterol (salbutamol)	glicina	≥7.5g
aciclovir	glicina	≥1.25g	alopurinol	glicina	≥7.5g
albuterol (salbutamol)	glicina	≥1.25g	amilorida	glicina	≥7.5g
alopurinol	glicina	≥1.25g	amisulprida	glicina	≥7.5g
amilorida	glicina	≥1.25g	amlodipina	glicina	≥7.5g
amisulprida	glicina	≥1.25g	amoxicilina	glicina	≥7.5g
amlodipina	glicina	≥1.25g	anfetamina	glicina	≥7.5g
amoxicilina	glicina	≥1.25g	atenolol	glicina	≥7.5g
anfetamina	glicina	≥1.25g	atropina	glicina	≥7.5g
atenolol	glicina	≥1.25g	azatioprina	glicina	≥7.5g
atropina	glicina	≥1.25g	benserazida	glicina	≥7.5g
azatioprina	glicina	≥1.25g	benznidazol	glicina	≥7.5g
benserazida	glicina	≥1.25g	camostat	glicina	≥7.5g
benznidazol	glicina	≥1.25g	captopril	glicina	≥7.5g
camostat	glicina	≥1.25g	cefdinir	glicina	≥7.5g

captopril	glicina	≥1.25g	clorhidrato de hexetil cefotiam	glicina	≥7.5g
cefdinir	glicina	≥1.25g	cefprozil	glicina	≥7.5g
clorhidrato de hexetil cefotiam	glicina	≥1.25g	cefuroxima axetilo	glicina	≥7.5g
cefprozil	glicina	≥1.25g	cloranfenicol	glicina	≥7.5g
cefuroxima axetilo	glicina	≥1.25g	cimetidina	glicina	≥7.5g
cloranfenicol	glicina	≥1.25g	ciprofloxacina	glicina	≥7.5g
cimetidina	glicina	≥1.25g	codeína	glicina	≥7.5g
ciprofloxacina	glicina	≥1.25g	colchicina	glicina	≥7.5g
codeína	glicina	≥1.25g	ciclofosfamida	glicina	≥7.5g
colchicina	glicina	≥1.25g	dapsona	glicina	≥7.5g
ciclofosfamida	glicina	≥1.25g	dexametasona	glicina	≥7.5g
dapsona	glicina	≥1.25g	didanosina	glicina	≥7.5g
dexametasona	glicina	≥1.25g	dietilcarbamazina	glicina	≥7.5g
didanosina	glicina	≥1.25g	metionina	glicina	≥7.5g
dietilcarbamazina	glicina	≥1.25g	dolasetrón	glicina	≥7.5g
metionina	glicina	≥1.25g	doxifluridina	glicina	≥7.5g
dolasetrón	glicina	≥1.25g	doxiciclina	glicina	≥7.5g
doxifluridina	glicina	≥1.25g	ergonovina	glicina	≥7.5g
doxiciclina	glicina	≥1.25g	eritromicina etilsuccinato	glicina	≥7.5g
ergonovina	glicina	≥1.25g	etambutol	glicina	≥7.5g
eritromicina etilsuccinato	glicina	≥1.25g	etosuximida	glicina	≥7.5g
etambutol	glicina	≥1.25g	famotidina	glicina	≥7.5g
etosuximida	glicina	≥1.25g	fluconazol	glicina	≥7.5g
famotidina	glicina	≥1.25g	ácido fólico	glicina	≥7.5g
fluconazol	glicina	≥1.25g	furosemida	glicina	≥7.5g
ácido fólico	glicina	≥1.25g	fursultiamina	glicina	≥7.5g
furosemida	glicina	≥1.25g	gabapentina	glicina	≥7.5g
fursultiamina	glicina	≥1.25g	glipizida	glicina	≥7.5g
gabapentina	glicina	≥1.25g	granisetrón	glicina	≥7.5g
glipizida	glicina	≥1.25g	griseofulvina	glicina	≥7.5g

granisetrón	glicina	≥1.25g	hidralazina	glicina	≥7.5g
griseofulvina	glicina	≥1.25g	hidroclorotiazida	glicina	≥7.5g
hidralazina	glicina	≥1.25g	imidapril	glicina	≥7.5g
hidroclorotiazida	glicina	≥1.25g	isoniazid	glicina	≥7.5g
imidapril	glicina	≥1.25g	lamivudina	glicina	≥7.5g
isoniazid	glicina	≥1.25g	l-carbocisteína	glicina	≥7.5g
lamivudina	glicina	≥1.25g	levetiracetam	glicina	≥7.5g
l-carbocisteína	glicina	≥1.25g	levofloxacina	glicina	≥7.5g
levetiracetam	glicina	≥1.25g	linezolid	glicina	≥7.5g
levofloxacina	glicina	≥1.25g	lisinopril	glicina	≥7.5g
linezolid	glicina	≥1.25g	losartán	glicina	≥7.5g
lisinopril	glicina	≥1.25g	metotrexato	glicina	≥7.5g
losartán	glicina	≥1.25g	metildopa	glicina	≥7.5g
metotrexato	glicina	≥1.25g	s-metilmetionina	glicina	≥7.5g
metildopa	glicina	≥1.25g	metoclopramida	glicina	≥7.5g
s-metilmetionina	glicina	≥1.25g	metronidazol	glicina	≥7.5g
metoclopramida	glicina	≥1.25g	moxifloxacina	glicina	≥7.5g
metronidazol	glicina	≥1.25g	ácido nalidíxico	glicina	≥7.5g
moxifloxacina	glicina	≥1.25g	nicorandil	glicina	≥7.5g
ácido nalidíxico	glicina	≥1.25g	nifurtimox	glicina	≥7.5g
nicorandil	glicina	≥1.25g	nitrofurantoína	glicina	≥7.5g
nifurtimox	glicina	≥1.25g	nizatidina	glicina	≥7.5g
nitrofurantoína	glicina	≥1.25g	nistatina	glicina	≥7.5g
nizatidina	glicina	≥1.25g	ondansetrón	glicina	≥7.5g
nistatina	glicina	≥1.25g	oseltamivir	glicina	≥7.5g
ondansetrón	glicina	≥1.25g	oxcarbazepina	glicina	≥7.5g
oseltamivir	glicina	≥1.25g	penicilamina	glicina	≥7.5g
oxcarbazepina	glicina	≥1.25g	perindopril	glicina	≥7.5g
penicilamina	glicina	≥1.25g	fenobarbital	glicina	≥7.5g
perindopril	glicina	≥1.25g	fenoximetilpenicilina	glicina	≥7.5g
fenobarbital	glicina	≥1.25g	pravastatina sódica	glicina	≥7.5g
fenoximetilpenicilina	glicina	≥1.25g	prednisolona	glicina	≥7.5g

pravastatina sódica	glicina	≥1.25g	primaquina	glicina	≥7.5g
prednisolona	glicina	≥1.25g	procaterol	glicina	≥7.5g
primaquina	glicina	≥1.25g	propiltiouracilo	glicina	≥7.5g
procaterol	glicina	≥1.25g	pseudoefedrina	glicina	≥7.5g
propiltiouracilo	glicina	≥1.25g	pirazinamida	glicina	≥7.5g
pseudoefedrina	glicina	≥1.25g	bromuro de piridostigmina	glicina	≥7.5g
pirazinamida	glicina	≥1.25g	clorhidrato de piridoxina	glicina	≥7.5g
bromuro de piridostigmina	glicina	≥1.25g	ranitidina	glicina	≥7.5g
clorhidrato de piridoxina	glicina	≥1.25g	ribavirina	glicina	≥7.5g
ranitidina	glicina	≥1.25g	riboflavina	glicina	≥7.5g
ribavirina	glicina	≥1.25g	rizatriptano	glicina	≥7.5g
riboflavina	glicina	≥1.25g	estavudina	glicina	≥7.5g
rizatriptano	glicina	≥1.25g	sulfadiazina	glicina	≥7.5g
estavudina	glicina	≥1.25g	sulfametoxazol	glicina	≥7.5g
sulfadiazina	glicina	≥1.25g	sultamicilina	glicina	≥7.5g
sulfametoxazol	glicina	≥1.25g	sumatriptano	glicina	≥7.5g
sultamicilina	glicina	≥1.25g	taltirelina	glicina	≥7.5g
sumatriptano	glicina	≥1.25g	tegafur	glicina	≥7.5g
taltirelina	glicina	≥1.25g	disoproxil de tenofovir	glicina	≥7.5g
tegafur	glicina	≥1.25g	teofilina	glicina	≥7.5g
disoproxil de tenofovir	glicina	≥1.25g	tiamina	glicina	≥7.5g
teofilina	glicina	≥1.25g	trimetazidina	glicina	≥7.5g
tiamina	glicina	≥1.25g	trimetoprima	glicina	≥7.5g
trimetazidina	glicina	≥1.25g	voglibosa	glicina	≥7.5g
trimetoprima	glicina	≥1.25g	zidovudina	glicina	≥7.5g
voglibosa	glicina	≥1.25g	zolmitriptán	glicina	≥7.5g
zidovudina	glicina	≥1.25g	acetilcarnitina	glicina	≥7.5g
zolmitriptán	glicina	≥1.25g	capecitabina	glicina	≥7.5g
acetilcarnitina	glicina	≥1.25g	cefaclor	glicina	≥7.5g

capecitabina	glicina	≥1.25g	cefixima	glicina	≥7.5g
cefaclor	glicina	≥1.25g	cefmetazol	glicina	≥7.5g
cefixima	glicina	≥1.25g	cefpodoxima proxetil	glicina	≥7.5g
cefmetazol	glicina	≥1.25g	cefroxadina	glicina	≥7.5g
cefpodoxima proxetil	glicina	≥1.25g	alfoscerato	glicina	≥7.5g
cefroxadina	glicina	≥1.25g	cilazapril	glicina	≥7.5g
alfoscerato	glicina	≥1.25g	bromuro de cimetropio	glicina	≥7.5g
cilazapril	glicina	≥1.25g	diacereína	glicina	≥7.5g
bromuro de cimetropio	glicina	≥1.25g	erdosteína	glicina	≥7.5g
diacereína	glicina	≥1.25g	famciclovir	glicina	≥7.5g
erdosteína	glicina	≥1.25g	gemifloxacina	glicina	≥7.5g
famciclovir	glicina	≥1.25g	levosulpirida	glicina	≥7.5g
gemifloxacina	glicina	≥1.25g	nabumetona	glicina	≥7.5g
levosulpirida	glicina	≥1.25g	oxiracetam	glicina	≥7.5g
nabumetona	glicina	≥1.25g	fendimetrazina	glicina	≥7.5g
oxiracetam	glicina	≥1.25g	rabeprazol	glicina	≥7.5g
fendimetrazina	glicina	≥1.25g	acetato de roxatidina	glicina	≥7.5g
rabeprazol	glicina	≥1.25g	tamsulosina	glicina	≥7.5g
acetato de roxatidina	glicina	≥1.25g	terazosina	glicina	≥7.5g
tamsulosina	glicina	≥1.25g	tióctico	glicina	≥7.5g
terazosina	glicina	≥1.25g	tosufloxacina	glicina	≥7.5g
tióctico	glicina	≥1.25g	triflusal	glicina	≥7.5g
tosufloxacina	glicina	≥1.25g	zaltoprofeno	glicina	≥7.5g
triflusal	glicina	≥1.25g	ácido etidrónico	glicina	≥7.5g
zaltoprofeno	glicina	≥1.25g	ácido zoledrónico	glicina	≥7.5g
ácido etidrónico	glicina	≥1.25g	ácido clodrónico	glicina	≥7.5g
ácido zoledrónico	glicina	≥1.25g	ácido tiludrónico	glicina	≥7.5g
ácido clodrónico	glicina	≥1.25g	ácido pamidrónico	glicina	≥7.5g
ácido tiludrónico	glicina	≥1.25g	ácido alendrónico	glicina	≥7.5g
ácido pamidrónico	glicina	≥1.25g	ácido risedrónico	glicina	≥7.5g
ácido alendrónico	glicina	≥1.25g	ácido ibandrónico	glicina	≥7.5g
ácido risedrónico	glicina	≥1.25g	abacavir	lisina	≥10g

ácido ibandrónico	glicina	≥1.25g	acarbosa	lisina	≥10g
abacavir	lisina	≥1.5g	acetazolamida	lisina	≥10g
acarbosa	lisina	≥1.5g	aciclovir	lisina	≥10g
acetazolamida	lisina	≥1.5g	albuterol (salbutamol)	lisina	≥10g
aciclovir	lisina	≥1.5g	alopurinol	lisina	≥10g
albuterol (salbutamol)	lisina	≥1.5g	amilorida	lisina	≥10g
alopurinol	lisina	≥1.5g	amisulprida	lisina	≥10g
amilorida	lisina	≥1.5g	amlodipina	lisina	≥10g
amisulprida	lisina	≥1.5g	amoxicilina	lisina	≥10g
amlodipina	lisina	≥1.5g	anfetamina	lisina	≥10g
amoxicilina	lisina	≥1.5g	atenolol	lisina	≥10g
anfetamina	lisina	≥1.5g	atropina	lisina	≥10g
atenolol	lisina	≥1.5g	azatioprina	lisina	≥10g
atropina	lisina	≥1.5g	benserazida	lisina	≥10g
azatioprina	lisina	≥1.5g	benznidazol	lisina	≥10g
benserazida	lisina	≥1.5g	camostat	lisina	≥10g
benznidazol	lisina	≥1.5g	captopril	lisina	≥10g
camostat	lisina	≥1.5g	cefdinir	lisina	≥10g
captopril	lisina	≥1.5g	clorhidrato de hexetil cefotiam	lisina	≥10g
cefdinir	lisina	≥1.5g	cefprozil	lisina	≥10g
clorhidrato de hexetil cefotiam	lisina	≥1.5g	cefuroxima axetilo	lisina	≥10g
cefprozil	lisina	≥1.5g	cloranfenicol	lisina	≥10g
cefuroxima axetilo	lisina	≥1.5g	cimetidina	lisina	≥10g
cloranfenicol	lisina	≥1.5g	ciprofloxacina	lisina	≥10g
cimetidina	lisina	≥1.5g	codeína	lisina	≥10g
ciprofloxacina	lisina	≥1.5g	colchicina	lisina	≥10g
codeína	lisina	≥1.5g	ciclofosfamida	lisina	≥10g
colchicina	lisina	≥1.5g	dapsona	lisina	≥10g
ciclofosfamida	lisina	≥1.5g	dexametasona	lisina	≥10g
dapsona	lisina	≥1.5g	didanosina	lisina	≥10g

dexametasona	lisina	≥1.5g	dietilcarbamazina	lisina	≥10g
didanosina	lisina	≥1.5g	metionina	lisina	≥10g
dietilcarbamazina	lisina	≥1.5g	dolasetrón	lisina	≥10g
metionina	lisina	≥1.5g	doxifluridina	lisina	≥10g
dolasetrón	lisina	≥1.5g	doxiciclina	lisina	≥10g
doxifluridina	lisina	≥1.5g	ergonovina	lisina	≥10g
doxiciclina	lisina	≥1.5g	eritromicina etilsuccinato	lisina	≥10g
ergonovina	lisina	≥1.5g	etambutol	lisina	≥10g
eritromicina etilsuccinato	lisina	≥1.5g	etosuximida	lisina	≥10g
etambutol	lisina	≥1.5g	famotidina	lisina	≥10g
etosuximida	lisina	≥1.5g	fluconazol	lisina	≥10g
famotidina	lisina	≥1.5g	ácido fólico	lisina	≥10g
fluconazol	lisina	≥1.5g	furosemida	lisina	≥10g
ácido fólico	lisina	≥1.5g	fursultiamina	lisina	≥10g
furosemida	lisina	≥1.5g	gabapentina	lisina	≥10g
fursultiamina	lisina	≥1.5g	glipizida	lisina	≥10g
gabapentina	lisina	≥1.5g	granisetrón	lisina	≥10g
glipizida	lisina	≥1.5g	griseofulvina	lisina	≥10g
granisetrón	lisina	≥1.5g	hidralazina	lisina	≥10g
griseofulvina	lisina	≥1.5g	hidroclorotiazida	lisina	≥10g
hidralazina	lisina	≥1.5g	imidapril	lisina	≥10g
hidroclorotiazida	lisina	≥1.5g	isoniazid	lisina	≥10g
imidapril	lisina	≥1.5g	lamivudina	lisina	≥10g
isoniazid	lisina	≥1.5g	l-carbocisteína	lisina	≥10g
lamivudina	lisina	≥1.5g	levetiracetam	lisina	≥10g
l-carbocisteína	lisina	≥1.5g	levofloxacina	lisina	≥10g
levetiracetam	lisina	≥1.5g	linezolid	lisina	≥10g
levofloxacina	lisina	≥1.5g	lisinopril	lisina	≥10g
linezolid	lisina	≥1.5g	losartán	lisina	≥10g
lisinopril	lisina	≥1.5g	metotrexato	lisina	≥10g
losartán	lisina	≥1.5g	metildopa	lisina	≥10g

metotrexato	lisina	≥1.5g	s-metilmetionina	lisina	≥10g
metildopa	lisina	≥1.5g	metoclopramida	lisina	≥10g
s-metilmetionina	lisina	≥1.5g	metronidazol	lisina	≥10g
metoclopramida	lisina	≥1.5g	moxifloxacina	lisina	≥10g
metronidazol	lisina	≥1.5g	ácido nalidíxico	lisina	≥10g
moxifloxacina	lisina	≥1.5g	nicorandil	lisina	≥10g
ácido nalidíxico	lisina	≥1.5g	nifurtimox	lisina	≥10g
nicorandil	lisina	≥1.5g	nitrofurantoína	lisina	≥10g
nifurtimox	lisina	≥1.5g	nizatidina	lisina	≥10g
nitrofurantoína	lisina	≥1.5g	nistatina	lisina	≥10g
nizatidina	lisina	≥1.5g	ondansetrón	lisina	≥10g
nistatina	lisina	≥1.5g	oseltamivir	lisina	≥10g
ondansetrón	lisina	≥1.5g	oxcarbazepina	lisina	≥10g
oseltamivir	lisina	≥1.5g	penicilamina	lisina	≥10g
oxcarbazepina	lisina	≥1.5g	perindopril	lisina	≥10g
penicilamina	lisina	≥1.5g	fenobarbital	lisina	≥10g
perindopril	lisina	≥1.5g	fenoximetilpenicilina	lisina	≥10g
fenobarbital	lisina	≥1.5g	pravastatina sódica	lisina	≥10g
fenoximetilpenicilina	lisina	≥1.5g	prednisolona	lisina	≥10g
pravastatina sódica	lisina	≥1.5g	primaquina	lisina	≥10g
prednisolona	lisina	≥1.5g	procaterol	lisina	≥10g
primaquina	lisina	≥1.5g	propiltiouracilo	lisina	≥10g
procaterol	lisina	≥1.5g	pseudoefedrina	lisina	≥10g
propiltiouracilo	lisina	≥1.5g	pirazinamida	lisina	≥10g
pseudoefedrina	lisina	≥1.5g	bromuro de piridostigmina	lisina	≥10g
pirazinamida	lisina	≥1.5g	clorhidrato de piridoxina	lisina	≥10g
bromuro de piridostigmina	lisina	≥1.5g	ranitidina	lisina	≥10g
clorhidrato de piridoxina	lisina	≥1.5g	ribavirina	lisina	≥10g
ranitidina	lisina	≥1.5g	riboflavina	lisina	≥10g
ribavirina	lisina	≥1.5g	rizatriptano	lisina	≥10g

riboflavina	lisina	≥1.5g	estavudina	lisina	≥10g
rizatriptano	lisina	≥1.5g	sulfadiazina	lisina	≥10g
estavudina	lisina	≥1.5g	sulfametoxazol	lisina	≥10g
sulfadiazina	lisina	≥1.5g	sultamicilina	lisina	≥10g
sulfametoxazol	lisina	≥1.5g	sumatriptano	lisina	≥10g
sultamicilina	lisina	≥1.5g	taltirelina	lisina	≥10g
sumatriptano	lisina	≥1.5g	tegafur	lisina	≥10g
taltirelina	lisina	≥1.5g	disoproxil de tenofovir	lisina	≥10g
tegafur	lisina	≥1.5g	teofilina	lisina	≥10g
disoproxil de tenofovir	lisina	≥1.5g	tiamina	lisina	≥10g
teofilina	lisina	≥1.5g	trimetazidina	lisina	≥10g
tiamina	lisina	≥1.5g	trimetoprima	lisina	≥10g
trimetazidina	lisina	≥1.5g	voglibosa	lisina	≥10g
trimetoprima	lisina	≥1.5g	zidovudina	lisina	≥10g
voglibosa	lisina	≥1.5g	zolmitriptán	lisina	≥10g
zidovudina	lisina	≥1.5g	acetilcarnitina	lisina	≥10g
zolmitriptán	lisina	≥1.5g	capecitabina	lisina	≥10g
acetilcarnitina	lisina	≥1.5g	cefaclor	lisina	≥10g
capecitabina	lisina	≥1.5g	cefixima	lisina	≥10g
cefaclor	lisina	≥1.5g	cefmetazol	lisina	≥10g
cefixima	lisina	≥1.5g	cefpodoxima proxetil	lisina	≥10g
cefmetazol	lisina	≥1.5g	cefroxadina	lisina	≥10g
cefpodoxima proxetil	lisina	≥1.5g	alfoscerato	lisina	≥10g
cefroxadina	lisina	≥1.5g	cilazapril	lisina	≥10g
alfoscerato	lisina	≥1.5g	bromuro de cimetropio	lisina	≥10g
cilazapril	lisina	≥1.5g	diacereína	lisina	≥10g
bromuro de cimetropio	lisina	≥1.5g	erdosteína	lisina	≥10g
diacereína	lisina	≥1.5g	famciclovir	lisina	≥10g
erdosteína	lisina	≥1.5g	gemifloxacina	lisina	≥10g
famciclovir	lisina	≥1.5g	levosulpirida	lisina	≥10g
gemifloxacina	lisina	≥1.5g	nabumetona	lisina	≥10g

levosulpirida	lisina	≥1.5g	oxiracetam	lisina	≥10g
nabumetona	lisina	≥1.5g	fendimetrazina	lisina	≥10g
oxiracetam	lisina	≥1.5g	rabeprazol	lisina	≥10g
fendimetrazina	lisina	≥1.5g	acetato de roxatidina	lisina	≥10g
rabeprazol	lisina	≥1.5g	tamsulosina	lisina	≥10g
acetato de roxatidina	lisina	≥1.5g	terazosina	lisina	≥10g
tamsulosina	lisina	≥1.5g	tióctico	lisina	≥10g
terazosina	lisina	≥1.5g	tosufloxacina	lisina	≥10g
tióctico	lisina	≥1.5g	triflusal	lisina	≥10g
tosufloxacina	lisina	≥1.5g	zaltoprofeno	lisina	≥10g
triflusal	lisina	≥1.5g	ácido etidrónico	lisina	≥10g
zaltoprofeno	lisina	≥1.5g	ácido zoledrónico	lisina	≥10g
ácido etidrónico	lisina	≥1.5g	ácido clodrónico	lisina	≥10g
ácido zoledrónico	lisina	≥1.5g	ácido tiludrónico	lisina	≥10g
ácido clodrónico	lisina	≥1.5g	ácido pamidrónico	lisina	≥10g
ácido tiludrónico	lisina	≥1.5g	ácido alendrónico	lisina	≥10g
ácido pamidrónico	lisina	≥1.5g	ácido risedrónico	lisina	≥10g
ácido alendrónico	lisina	≥1.5g	ácido ibandrónico	lisina	≥10g
ácido risedrónico	lisina	≥1.5g	abacavir	glicina	≥10g
ácido ibandrónico	lisina	≥1.5g	acarbosa	glicina	≥10g
abacavir	glicina	≥1.5g	acetazolamida	glicina	≥10g
acarbosa	glicina	≥1.5g	aciclovir	glicina	≥10g
acetazolamida	glicina	≥1.5g	albuterol (salbutamol)	glicina	≥10g
aciclovir	glicina	≥1.5g	alopurinol	glicina	≥10g
albuterol (salbutamol)	glicina	≥1.5g	amilorida	glicina	≥10g
alopurinol	glicina	≥1.5g	amisulprida	glicina	≥10g
amilorida	glicina	≥1.5g	amlodipina	glicina	≥10g
amisulprida	glicina	≥1.5g	amoxicilina	glicina	≥10g
amlodipina	glicina	≥1.5g	anfetamina	glicina	≥10g
amoxicilina	glicina	≥1.5g	atenolol	glicina	≥10g
anfetamina	glicina	≥1.5g	atropina	glicina	≥10g

atenolol	glicina	≥1.5g	azatioprina	glicina	≥10g
atropina	glicina	≥1.5g	benserazida	glicina	≥10g
azatioprina	glicina	≥1.5g	benznidazol	glicina	≥10g
benserazida	glicina	≥1.5g	camostat	glicina	≥10g
benznidazol	glicina	≥1.5g	captopril	glicina	≥10g
camostat	glicina	≥1.5g	cefdinir	glicina	≥10g
captopril	glicina	≥1.5g	clorhidrato de hexetil cefotiam	glicina	≥10g
cefdinir	glicina	≥1.5g	cefprozil	glicina	≥10g
clorhidrato de hexetil cefotiam	glicina	≥1.5g	cefuroxima axetilo	glicina	≥10g
cefprozil	glicina	≥1.5g	cloranfenicol	glicina	≥10g
cefuroxima axetilo	glicina	≥1.5g	cimetidina	glicina	≥10g
cloranfenicol	glicina	≥1.5g	ciprofloxacina	glicina	≥10g
cimetidina	glicina	≥1.5g	codeína	glicina	≥10g
ciprofloxacina	glicina	≥1.5g	colchicina	glicina	≥10g
codeína	glicina	≥1.5g	ciclofosfamida	glicina	≥10g
colchicina	glicina	≥1.5g	dapsona	glicina	≥10g
ciclofosfamida	glicina	≥1.5g	dexametasona	glicina	≥10g
dapsona	glicina	≥1.5g	didanosina	glicina	≥10g
dexametasona	glicina	≥1.5g	dietilcarbamazina	glicina	≥10g
didanosina	glicina	≥1.5g	metionina	glicina	≥10g
dietilcarbamazina	glicina	≥1.5g	dolasetrón	glicina	≥10g
metionina	glicina	≥1.5g	doxifluridina	glicina	≥10g
dolasetrón	glicina	≥1.5g	doxiciclina	glicina	≥10g
doxifluridina	glicina	≥1.5g	ergonovina	glicina	≥10g
doxiciclina	glicina	≥1.5g	eritromicina etilsuccinato	glicina	≥10g
ergonovina	glicina	≥1.5g	etambutol	glicina	≥10g
eritromicina etilsuccinato	glicina	≥1.5g	etosuximida	glicina	≥10g
etambutol	glicina	≥1.5g	famotidina	glicina	≥10g
etosuximida	glicina	≥1.5g	fluconazol	glicina	≥10g
famotidina	glicina	≥1.5g	ácido fólico	glicina	≥10g

fluconazol	glicina	≥1.5g	furosemida	glicina	≥10g
ácido fólico	glicina	≥1.5g	fursultiamina	glicina	≥10g
furosemida	glicina	≥1.5g	gabapentina	glicina	≥10g
fursultiamina	glicina	≥1.5g	glipizida	glicina	≥10g
gabapentina	glicina	≥1.5g	granisetrón	glicina	≥10g
glipizida	glicina	≥1.5g	griseofulvina	glicina	≥10g
granisetrón	glicina	≥1.5g	hidralazina	glicina	≥10g
griseofulvina	glicina	≥1.5g	hidroclorotiazida	glicina	≥10g
hidralazina	glicina	≥1.5g	imidapril	glicina	≥10g
hidroclorotiazida	glicina	≥1.5g	isoniazid	glicina	≥10g
imidapril	glicina	≥1.5g	lamivudina	glicina	≥10g
isoniazid	glicina	≥1.5g	l-carbocisteína	glicina	≥10g
lamivudina	glicina	≥1.5g	levetiracetam	glicina	≥10g
l-carbocisteína	glicina	≥1.5g	levofloxacina	glicina	≥10g
levetiracetam	glicina	≥1.5g	linezolid	glicina	≥10g
levofloxacina	glicina	≥1.5g	lisinopril	glicina	≥10g
linezolid	glicina	≥1.5g	losartán	glicina	≥10g
lisinopril	glicina	≥1.5g	metotrexato	glicina	≥10g
losartán	glicina	≥1.5g	metildopa	glicina	≥10g
metotrexato	glicina	≥1.5g	s-metilmetionina	glicina	≥10g
metildopa	glicina	≥1.5g	metoclopramida	glicina	≥10g
s-metilmetionina	glicina	≥1.5g	metronidazol	glicina	≥10g
metoclopramida	glicina	≥1.5g	moxifloxacina	glicina	≥10g
metronidazol	glicina	≥1.5g	ácido nalidíxico	glicina	≥10g
moxifloxacina	glicina	≥1.5g	nicorandil	glicina	≥10g
ácido nalidíxico	glicina	≥1.5g	nifurtimox	glicina	≥10g
nicorandil	glicina	≥1.5g	nitrofurantoína	glicina	≥10g
nifurtimox	glicina	≥1.5g	nizatidina	glicina	≥10g
nitrofurantoína	glicina	≥1.5g	nistatina	glicina	≥10g
nizatidina	glicina	≥1.5g	ondansetrón	glicina	≥10g
nistatina	glicina	≥1.5g	oseltamivir	glicina	≥10g
ondansetrón	glicina	≥1.5g	oxcarbazepina	glicina	≥10g

oseltamivir	glicina	≥1.5g	penicilamina	glicina	≥10g
oxcarbazepina	glicina	≥1.5g	perindopril	glicina	≥10g
penicilamina	glicina	≥1.5g	fenobarbital	glicina	≥10g
perindopril	glicina	≥1.5g	fenoximetilpenicilina	glicina	≥10g
fenobarbital	glicina	≥1.5g	pravastatina sódica	glicina	≥10g
fenoximetilpenicilina	glicina	≥1.5g	prednisolona	glicina	≥10g
pravastatina sódica	glicina	≥1.5g	primaquina	glicina	≥10g
prednisolona	glicina	≥1.5g	procaterol	glicina	≥10g
primaquina	glicina	≥1.5g	propiltiouracilo	glicina	≥10g
procaterol	glicina	≥1.5g	pseudoefedrina	glicina	≥10g
propiltiouracilo	glicina	≥1.5g	pirazinamida	glicina	≥10g
pseudoefedrina	glicina	≥1.5g	bromuro de piridostigmina	glicina	≥10g
pirazinamida	glicina	≥1.5g	clorhidrato de piridoxina	glicina	≥10g
bromuro de piridostigmina	glicina	≥1.5g	ranitidina	glicina	≥10g
clorhidrato de piridoxina	glicina	≥1.5g	ribavirina	glicina	≥10g
ranitidina	glicina	≥1.5g	riboflavina	glicina	≥10g
ribavirina	glicina	≥1.5g	rizatriptano	glicina	≥10g
riboflavina	glicina	≥1.5g	estavudina	glicina	≥10g
rizatriptano	glicina	≥1.5g	sulfadiazina	glicina	≥10g
estavudina	glicina	≥1.5g	sulfametoxazol	glicina	≥10g
sulfadiazina	glicina	≥1.5g	sultamicilina	glicina	≥10g
sulfametoxazol	glicina	≥1.5g	sumatriptano	glicina	≥10g
sultamicilina	glicina	≥1.5g	taltirelina	glicina	≥10g
sumatriptano	glicina	≥1.5g	tegafur	glicina	≥10g
taltirelina	glicina	≥1.5g	disoproxil de tenofovir	glicina	≥10g
tegafur	glicina	≥1.5g	teofilina	glicina	≥10g
disoproxil de tenofovir	glicina	≥1.5g	tiamina	glicina	≥10g
teofilina	glicina	≥1.5g	trimetazidina	glicina	≥10g
tiamina	glicina	≥1.5g	trimetoprima	glicina	≥10g

trimetazidina	glicina	≥1.5g	voglibosa	glicina	≥10g
trimetoprima	glicina	≥1.5g	zidovudina	glicina	≥10g
voglibosa	glicina	≥1.5g	zolmitriptán	glicina	≥10g
zidovudina	glicina	≥1.5g	acetilcarnitina	glicina	≥10g
zolmitriptán	glicina	≥1.5g	capecitabina	glicina	≥10g
acetilcarnitina	glicina	≥1.5g	cefaclor	glicina	≥10g
capecitabina	glicina	≥1.5g	cefixima	glicina	≥10g
cefaclor	glicina	≥1.5g	cefmetazol	glicina	≥10g
cefixima	glicina	≥1.5g	cefpodoxima proxetil	glicina	≥10g
cefmetazol	glicina	≥1.5g	cefroxadina	glicina	≥10g
cefpodoxima proxetil	glicina	≥1.5g	alfoscerato	glicina	≥10g
cefroxadina	glicina	≥1.5g	cilazapril	glicina	≥10g
alfoscerato	glicina	≥1.5g	bromuro de cimetropio	glicina	≥10g
cilazapril	glicina	≥1.5g	diacereína	glicina	≥10g
bromuro de cimetropio	glicina	≥1.5g	erdosteína	glicina	≥10g
diacereína	glicina	≥1.5g	famciclovir	glicina	≥10g
erdosteína	glicina	≥1.5g	gemifloxacina	glicina	≥10g
famciclovir	glicina	≥1.5g	levosulpirida	glicina	≥10g
gemifloxacina	glicina	≥1.5g	nabumetona	glicina	≥10g
levosulpirida	glicina	≥1.5g	oxiracetam	glicina	≥10g
nabumetona	glicina	≥1.5g	fendimetrazina	glicina	≥10g
oxiracetam	glicina	≥1.5g	rabeprazol	glicina	≥10g
fendimetrazina	glicina	≥1.5g	acetato de roxatidina	glicina	≥10g
rabeprazol	glicina	≥1.5g	tamsulosina	glicina	≥10g
acetato de roxatidina	glicina	≥1.5g	terazosina	glicina	≥10g
tamsulosina	glicina	≥1.5g	tióctico	glicina	≥10g
terazosina	glicina	≥1.5g	tosufloxacina	glicina	≥10g
tióctico	glicina	≥1.5g	triflusal	glicina	≥10g
tosufloxacina	glicina	≥1.5g	zaltoprofeno	glicina	≥10g
triflusal	glicina	≥1.5g	ácido etidrónico	glicina	≥10g
zaltoprofeno	glicina	≥1.5g	ácido zoledrónico	glicina	≥10g
ácido etidrónico	glicina	≥1.5g	ácido clodrónico	glicina	≥10g

ácido zoledrónico	glicina	≥1.5g	ácido tiludrónico	glicina	≥10g
ácido clodrónico	glicina	≥1.5g	ácido pamidrónico	glicina	≥10g
ácido tiludrónico	glicina	≥1.5g	ácido alendrónico	glicina	≥10g
ácido pamidrónico	glicina	≥1.5g	ácido risedrónico	glicina	≥10g
ácido alendrónico	glicina	≥1.5g	ácido ibandrónico	glicina	≥10g
ácido risedrónico	glicina	≥1.5g	abacavir	lisina	≥15g
ácido ibandrónico	glicina	≥1.5g	acarbosa	lisina	≥15g
abacavir	lisina	≥1.75g	acetazolamida	lisina	≥15g
acarbosa	lisina	≥1.75g	aciclovir	lisina	≥15g
acetazolamida	lisina	≥1.75g	albuterol (salbutamol)	lisina	≥15g
aciclovir	lisina	≥1.75g	alopurinol	lisina	≥15g
albuterol (salbutamol)	lisina	≥1.75g	amilorida	lisina	≥15g
alopurinol	lisina	≥1.75g	amisulprida	lisina	≥15g
amilorida	lisina	≥1.75g	amlodipina	lisina	≥15g
amisulprida	lisina	≥1.75g	amoxicilina	lisina	≥15g
amlodipina	lisina	≥1.75g	anfetamina	lisina	≥15g
amoxicilina	lisina	≥1.75g	atenolol	lisina	≥15g
anfetamina	lisina	≥1.75g	atropina	lisina	≥15g
atenolol	lisina	≥1.75g	azatioprina	lisina	≥15g
atropina	lisina	≥1.75g	benserazida	lisina	≥15g
azatioprina	lisina	≥1.75g	benznidazol	lisina	≥15g
benserazida	lisina	≥1.75g	camostat	lisina	≥15g
benznidazol	lisina	≥1.75g	captopril	lisina	≥15g
camostat	lisina	≥1.75g	cefdinir	lisina	≥15g
captopril	lisina	≥1.75g	clorhidrato de hexetil cefotiam	lisina	≥15g
cefdinir	lisina	≥1.75g	cefprozil	lisina	≥15g
clorhidrato de hexetil cefotiam	lisina	≥1.75g	cefuroxima axetilo	lisina	≥15g
cefprozil	lisina	≥1.75g	cloranfenicol	lisina	≥15g
cefuroxima axetilo	lisina	≥1.75g	cimetidina	lisina	≥15g
cloranfenicol	lisina	≥1.75g	ciprofloxacina	lisina	≥15g

cimetidina	lisina	≥1.75g	codeína	lisina	≥15g
ciprofloxacina	lisina	≥1.75g	colchicina	lisina	≥15g
codeína	lisina	≥1.75g	ciclofosfamida	lisina	≥15g
colchicina	lisina	≥1.75g	dapsona	lisina	≥15g
ciclofosfamida	lisina	≥1.75g	dexametasona	lisina	≥15g
dapsona	lisina	≥1.75g	didanosina	lisina	≥15g
dexametasona	lisina	≥1.75g	dietilcarbamazina	lisina	≥15g
didanosina	lisina	≥1.75g	metionina	lisina	≥15g
dietilcarbamazina	lisina	≥1.75g	dolasetrón	lisina	≥15g
metionina	lisina	≥1.75g	doxifluridina	lisina	≥15g
dolasetrón	lisina	≥1.75g	doxiciclina	lisina	≥15g
doxifluridina	lisina	≥1.75g	ergonovina	lisina	≥15g
doxiciclina	lisina	≥1.75g	eritromicina etilsuccinato	lisina	≥15g
ergonovina	lisina	≥1.75g	etambutol	lisina	≥15g
eritromicina etilsuccinato	lisina	≥1.75g	etosuximida	lisina	≥15g
etambutol	lisina	≥1.75g	famotidina	lisina	≥15g
etosuximida	lisina	≥1.75g	fluconazol	lisina	≥15g
famotidina	lisina	≥1.75g	ácido fólico	lisina	≥15g
fluconazol	lisina	≥1.75g	furosemida	lisina	≥15g
ácido fólico	lisina	≥1.75g	fursultiamina	lisina	≥15g
furosemida	lisina	≥1.75g	gabapentina	lisina	≥15g
fursultiamina	lisina	≥1.75g	glipizida	lisina	≥15g
gabapentina	lisina	≥1.75g	granisetrón	lisina	≥15g
glipizida	lisina	≥1.75g	griseofulvina	lisina	≥15g
granisetrón	lisina	≥1.75g	hidralazina	lisina	≥15g
griseofulvina	lisina	≥1.75g	hidroclorotiazida	lisina	≥15g
hidralazina	lisina	≥1.75g	imidapril	lisina	≥15g
hidroclorotiazida	lisina	≥1.75g	isoniazid	lisina	≥15g
imidapril	lisina	≥1.75g	lamivudina	lisina	≥15g
isoniazid	lisina	≥1.75g	l-carbocisteína	lisina	≥15g
lamivudina	lisina	≥1.75g	levetiracetam	lisina	≥15g

l-carbocisteína	lisina	≥1.75g	levofloxacina	lisina	≥15g
levetiracetam	lisina	≥1.75g	linezolid	lisina	≥15g
levofloxacina	lisina	≥1.75g	lisinopril	lisina	≥15g
linezolid	lisina	≥1.75g	losartán	lisina	≥15g
lisinopril	lisina	≥1.75g	metotrexato	lisina	≥15g
losartán	lisina	≥1.75g	metildopa	lisina	≥15g
metotrexato	lisina	≥1.75g	s-metilmetionina	lisina	≥15g
metildopa	lisina	≥1.75g	metoclopramida	lisina	≥15g
s-metilmetionina	lisina	≥1.75g	metronidazol	lisina	≥15g
metoclopramida	lisina	≥1.75g	moxifloxacina	lisina	≥15g
metronidazol	lisina	≥1.75g	ácido nalidíxico	lisina	≥15g
moxifloxacina	lisina	≥1.75g	nicorandil	lisina	≥15g
ácido nalidíxico	lisina	≥1.75g	nifurtimox	lisina	≥15g
nicorandil	lisina	≥1.75g	nitrofurantoína	lisina	≥15g
nifurtimox	lisina	≥1.75g	nizatidina	lisina	≥15g
nitrofurantoína	lisina	≥1.75g	nistatina	lisina	≥15g
nizatidina	lisina	≥1.75g	ondansetrón	lisina	≥15g
nistatina	lisina	≥1.75g	oseltamivir	lisina	≥15g
ondansetrón	lisina	≥1.75g	oxcarbazepina	lisina	≥15g
oseltamivir	lisina	≥1.75g	penicilamina	lisina	≥15g
oxcarbazepina	lisina	≥1.75g	perindopril	lisina	≥15g
penicilamina	lisina	≥1.75g	fenobarbital	lisina	≥15g
perindopril	lisina	≥1.75g	fenoximetilpenicilina	lisina	≥15g
fenobarbital	lisina	≥1.75g	pravastatina sódica	lisina	≥15g
fenoximetilpenicilina	lisina	≥1.75g	prednisolona	lisina	≥15g
pravastatina sódica	lisina	≥1.75g	primaquina	lisina	≥15g
prednisolona	lisina	≥1.75g	procaterol	lisina	≥15g
primaquina	lisina	≥1.75g	propiltiouracilo	lisina	≥15g
procaterol	lisina	≥1.75g	pseudoefedrina	lisina	≥15g
propiltiouracilo	lisina	≥1.75g	pirazinamida	lisina	≥15g
pseudoefedrina	lisina	≥1.75g	bromuro de piridostigmina	lisina	≥15g

pirazinamida	lisina	≥1.75g	clorhidrato de piridoxina	lisina	≥15g
bromuro de piridostigmina	lisina	≥1.75g	ranitidina	lisina	≥15g
clorhidrato de piridoxina	lisina	≥1.75g	ribavirina	lisina	≥15g
ranitidina	lisina	≥1.75g	riboflavina	lisina	≥15g
ribavirina	lisina	≥1.75g	rizatriptano	lisina	≥15g
riboflavina	lisina	≥1.75g	estavudina	lisina	≥15g
rizatriptano	lisina	≥1.75g	sulfadiazina	lisina	≥15g
estavudina	lisina	≥1.75g	sulfametoxazol	lisina	≥15g
sulfadiazina	lisina	≥1.75g	sultamicilina	lisina	≥15g
sulfametoxazol	lisina	≥1.75g	sumatriptano	lisina	≥15g
sultamicilina	lisina	≥1.75g	taltirelina	lisina	≥15g
sumatriptano	lisina	≥1.75g	tegafur	lisina	≥15g
taltirelina	lisina	≥1.75g	disoproxil de tenofovir	lisina	≥15g
tegafur	lisina	≥1.75g	teofilina	lisina	≥15g
disoproxil de tenofovir	lisina	≥1.75g	tiamina	lisina	≥15g
teofilina	lisina	≥1.75g	trimetazidina	lisina	≥15g
tiamina	lisina	≥1.75g	trimetoprima	lisina	≥15g
trimetazidina	lisina	≥1.75g	voglibosa	lisina	≥15g
trimetoprima	lisina	≥1.75g	zidovudina	lisina	≥15g
voglibosa	lisina	≥1.75g	zolmitriptán	lisina	≥15g
zidovudina	lisina	≥1.75g	acetilcarnitina	lisina	≥15g
zolmitriptán	lisina	≥1.75g	capecitabina	lisina	≥15g
acetilcarnitina	lisina	≥1.75g	cefaclor	lisina	≥15g
capecitabina	lisina	≥1.75g	cefixima	lisina	≥15g
cefaclor	lisina	≥1.75g	cefmetazol	lisina	≥15g
cefixima	lisina	≥1.75g	cefpodoxima proxetil	lisina	≥15g
cefmetazol	lisina	≥1.75g	cefroxadina	lisina	≥15g
cefpodoxima proxetil	lisina	≥1.75g	alfoscerato	lisina	≥15g
cefroxadina	lisina	≥1.75g	cilazapril	lisina	≥15g
alfoscerato	lisina	≥1.75g	bromuro de cimetropio	lisina	≥15g

cilazapril	lisina	≥1.75g	diacereína	lisina	≥15g
bromuro de cimetropio	lisina	≥1.75g	erdosteína	lisina	≥15g
diacereína	lisina	≥1.75g	famciclovir	lisina	≥15g
erdosteína	lisina	≥1.75g	gemifloxacina	lisina	≥15g
famciclovir	lisina	≥1.75g	levosulpirida	lisina	≥15g
gemifloxacina	lisina	≥1.75g	nabumetona	lisina	≥15g
levosulpirida	lisina	≥1.75g	oxiracetam	lisina	≥15g
nabumetona	lisina	≥1.75g	fendimetrazina	lisina	≥15g
oxiracetam	lisina	≥1.75g	rabeprazol	lisina	≥15g
fendimetrazina	lisina	≥1.75g	acetato de roxatidina	lisina	≥15g
rabeprazol	lisina	≥1.75g	tamsulosina	lisina	≥15g
acetato de roxatidina	lisina	≥1.75g	terazosina	lisina	≥15g
tamsulosina	lisina	≥1.75g	tióctico	lisina	≥15g
terazosina	lisina	≥1.75g	tosufloxacina	lisina	≥15g
tióctico	lisina	≥1.75g	triflusal	lisina	≥15g
tosufloxacina	lisina	≥1.75g	zaltoprofeno	lisina	≥15g
triflusal	lisina	≥1.75g	ácido etidrónico	lisina	≥15g
zaltoprofeno	lisina	≥1.75g	ácido zoledrónico	lisina	≥15g
ácido etidrónico	lisina	≥1.75g	ácido clodrónico	lisina	≥15g
ácido zoledrónico	lisina	≥1.75g	ácido tiludrónico	lisina	≥15g
ácido clodrónico	lisina	≥1.75g	ácido pamidrónico	lisina	≥15g
ácido tiludrónico	lisina	≥1.75g	ácido alendrónico	lisina	≥15g
ácido pamidrónico	lisina	≥1.75g	ácido risedrónico	lisina	≥15g
ácido alendrónico	lisina	≥1.75g	ácido ibandrónico	lisina	≥15g
ácido risedrónico	lisina	≥1.75g	abacavir	glicina	≥15g
ácido ibandrónico	lisina	≥1.75g	acarbosa	glicina	≥15g
abacavir	glicina	≥1.75g	acetazolamida	glicina	≥15g
acarbosa	glicina	≥1.75g	aciclovir	glicina	≥15g
acetazolamida	glicina	≥1.75g	albuterol (salbutamol)	glicina	≥15g
aciclovir	glicina	≥1.75g	alopurinol	glicina	≥15g
albuterol (salbutamol)	glicina	≥1.75g	amilorida	glicina	≥15g

alopurinol	glicina	≥1.75g	amisulprida	glicina	≥15g
amilorida	glicina	≥1.75g	amlodipina	glicina	≥15g
amisulprida	glicina	≥1.75g	amoxicilina	glicina	≥15g
amlodipina	glicina	≥1.75g	anfetamina	glicina	≥15g
amoxicilina	glicina	≥1.75g	atenolol	glicina	≥15g
anfetamina	glicina	≥1.75g	atropina	glicina	≥15g
atenolol	glicina	≥1.75g	azatioprina	glicina	≥15g
atropina	glicina	≥1.75g	benserazida	glicina	≥15g
azatioprina	glicina	≥1.75g	benznidazol	glicina	≥15g
benserazida	glicina	≥1.75g	camostat	glicina	≥15g
benznidazol	glicina	≥1.75g	captopril	glicina	≥15g
camostat	glicina	≥1.75g	cefdinir	glicina	≥15g
captopril	glicina	≥1.75g	clorhidrato de hexetil cefotiam	glicina	≥15g
cefdinir	glicina	≥1.75g	cefprozil	glicina	≥15g
clorhidrato de hexetil cefotiam	glicina	≥1.75g	cefuroxima axetilo	glicina	≥15g
cefprozil	glicina	≥1.75g	cloranfenicol	glicina	≥15g
cefuroxima axetilo	glicina	≥1.75g	cimetidina	glicina	≥15g
cloranfenicol	glicina	≥1.75g	ciprofloxacina	glicina	≥15g
cimetidina	glicina	≥1.75g	codeína	glicina	≥15g
ciprofloxacina	glicina	≥1.75g	colchicina	glicina	≥15g
codeína	glicina	≥1.75g	ciclofosfamida	glicina	≥15g
colchicina	glicina	≥1.75g	dapsona	glicina	≥15g
ciclofosfamida	glicina	≥1.75g	dexametasona	glicina	≥15g
dapsona	glicina	≥1.75g	didanosina	glicina	≥15g
dexametasona	glicina	≥1.75g	dietilcarbamazina	glicina	≥15g
didanosina	glicina	≥1.75g	metionina	glicina	≥15g
dietilcarbamazina	glicina	≥1.75g	dolasetrón	glicina	≥15g
metionina	glicina	≥1.75g	doxifluridina	glicina	≥15g
dolasetrón	glicina	≥1.75g	doxiciclina	glicina	≥15g
doxifluridina	glicina	≥1.75g	ergonovina	glicina	≥15g

doxiciclina	glicina	≥1.75g	eritromicina etilsuccinato	glicina	≥15g
ergonovina	glicina	≥1.75g	etambutol	glicina	≥15g
eritromicina etilsuccinato	glicina	≥1.75g	etosuximida	glicina	≥15g
etambutol	glicina	≥1.75g	famotidina	glicina	≥15g
etosuximida	glicina	≥1.75g	fluconazol	glicina	≥15g
famotidina	glicina	≥1.75g	ácido fólico	glicina	≥15g
fluconazol	glicina	≥1.75g	furosemida	glicina	≥15g
ácido fólico	glicina	≥1.75g	fursultiamina	glicina	≥15g
furosemida	glicina	≥1.75g	gabapentina	glicina	≥15g
fursultiamina	glicina	≥1.75g	glipizida	glicina	≥15g
gabapentina	glicina	≥1.75g	granisetrón	glicina	≥15g
glipizida	glicina	≥1.75g	griseofulvina	glicina	≥15g
granisetrón	glicina	≥1.75g	hidralazina	glicina	≥15g
griseofulvina	glicina	≥1.75g	hidroclorotiazida	glicina	≥15g
hidralazina	glicina	≥1.75g	imidapril	glicina	≥15g
hidroclorotiazida	glicina	≥1.75g	isoniazid	glicina	≥15g
imidapril	glicina	≥1.75g	lamivudina	glicina	≥15g
isoniazid	glicina	≥1.75g	l-carbocisteína	glicina	≥15g
lamivudina	glicina	≥1.75g	levetiracetam	glicina	≥15g
l-carbocisteína	glicina	≥1.75g	levofloxacina	glicina	≥15g
levetiracetam	glicina	≥1.75g	linezolid	glicina	≥15g
levofloxacina	glicina	≥1.75g	lisinopril	glicina	≥15g
linezolid	glicina	≥1.75g	losartán	glicina	≥15g
lisinopril	glicina	≥1.75g	metotrexato	glicina	≥15g
losartán	glicina	≥1.75g	metildopa	glicina	≥15g
metotrexato	glicina	≥1.75g	s-metilmetionina	glicina	≥15g
metildopa	glicina	≥1.75g	metoclopramida	glicina	≥15g
s-metilmetionina	glicina	≥1.75g	metronidazol	glicina	≥15g
metoclopramida	glicina	≥1.75g	moxifloxacina	glicina	≥15g
metronidazol	glicina	≥1.75g	ácido nalidíxico	glicina	≥15g
moxifloxacina	glicina	≥1.75g	nicorandil	glicina	≥15g

ácido nalidíxico	glicina	≥1.75g	nifurtimox	glicina	≥15g
nicorandil	glicina	≥1.75g	nitrofurantoína	glicina	≥15g
nifurtimox	glicina	≥1.75g	nizatidina	glicina	≥15g
nitrofurantoína	glicina	≥1.75g	nistatina	glicina	≥15g
nizatidina	glicina	≥1.75g	ondansetrón	glicina	≥15g
nistatina	glicina	≥1.75g	oseltamivir	glicina	≥15g
ondansetrón	glicina	≥1.75g	oxcarbazepina	glicina	≥15g
oseltamivir	glicina	≥1.75g	penicilamina	glicina	≥15g
oxcarbazepina	glicina	≥1.75g	perindopril	glicina	≥15g
penicilamina	glicina	≥1.75g	fenobarbital	glicina	≥15g
perindopril	glicina	≥1.75g	fenoximetilpenicilina	glicina	≥15g
fenobarbital	glicina	≥1.75g	pravastatina sódica	glicina	≥15g
fenoximetilpenicilina	glicina	≥1.75g	prednisolona	glicina	≥15g
pravastatina sódica	glicina	≥1.75g	primaquina	glicina	≥15g
prednisolona	glicina	≥1.75g	procaterol	glicina	≥15g
primaquina	glicina	≥1.75g	propiltiouracilo	glicina	≥15g
procaterol	glicina	≥1.75g	pseudoefedrina	glicina	≥15g
propiltiouracilo	glicina	≥1.75g	pirazinamida	glicina	≥15g
pseudoefedrina	glicina	≥1.75g	bromuro de piridostigmina	glicina	≥15g
pirazinamida	glicina	≥1.75g	clorhidrato de piridoxina	glicina	≥15g
bromuro de piridostigmina	glicina	≥1.75g	ranitidina	glicina	≥15g
clorhidrato de piridoxina	glicina	≥1.75g	ribavirina	glicina	≥15g
ranitidina	glicina	≥1.75g	riboflavina	glicina	≥15g
ribavirina	glicina	≥1.75g	rizatriptano	glicina	≥15g
riboflavina	glicina	≥1.75g	estavudina	glicina	≥15g
rizatriptano	glicina	≥1.75g	sulfadiazina	glicina	≥15g
estavudina	glicina	≥1.75g	sulfametoxazol	glicina	≥15g
sulfadiazina	glicina	≥1.75g	sultamicilina	glicina	≥15g
sulfametoxazol	glicina	≥1.75g	sumatriptano	glicina	≥15g
sultamicilina	glicina	≥1.75g	taltirelina	glicina	≥15g

sumatriptano	glicina	≥1.75g	tegafur	glicina	≥15g
taltirelina	glicina	≥1.75g	disoproxil de tenofovir	glicina	≥15g
tegafur	glicina	≥1.75g	teofilina	glicina	≥15g
disoproxil de tenofovir	glicina	≥1.75g	tiamina	glicina	≥15g
teofilina	glicina	≥1.75g	trimetazidina	glicina	≥15g
tiamina	glicina	≥1.75g	trimetoprima	glicina	≥15g
trimetazidina	glicina	≥1.75g	voglibosa	glicina	≥15g
trimetoprima	glicina	≥1.75g	zidovudina	glicina	≥15g
voglibosa	glicina	≥1.75g	zolmitriptán	glicina	≥15g
zidovudina	glicina	≥1.75g	acetilcarnitina	glicina	≥15g
zolmitriptán	glicina	≥1.75g	capecitabina	glicina	≥15g
acetilcarnitina	glicina	≥1.75g	cefaclor	glicina	≥15g
capecitabina	glicina	≥1.75g	cefixima	glicina	≥15g
cefaclor	glicina	≥1.75g	cefmetazol	glicina	≥15g
cefixima	glicina	≥1.75g	cefpodoxima proxetil	glicina	≥15g
cefmetazol	glicina	≥1.75g	cefroxadina	glicina	≥15g
cefpodoxima proxetil	glicina	≥1.75g	alfoscerato	glicina	≥15g
cefroxadina	glicina	≥1.75g	cilazapril	glicina	≥15g
alfoscerato	glicina	≥1.75g	bromuro de cimetropio	glicina	≥15g
cilazapril	glicina	≥1.75g	diacereína	glicina	≥15g
bromuro de cimetropio	glicina	≥1.75g	erdosteína	glicina	≥15g
diacereína	glicina	≥1.75g	famciclovir	glicina	≥15g
erdosteína	glicina	≥1.75g	gemifloxacina	glicina	≥15g
famciclovir	glicina	≥1.75g	levosulpirida	glicina	≥15g
gemifloxacina	glicina	≥1.75g	nabumetona	glicina	≥15g
levosulpirida	glicina	≥1.75g	oxiracetam	glicina	≥15g
nabumetona	glicina	≥1.75g	fendimetrazina	glicina	≥15g
oxiracetam	glicina	≥1.75g	rabeprazol	glicina	≥15g
fendimetrazina	glicina	≥1.75g	acetato de roxatidina	glicina	≥15g
rabeprazol	glicina	≥1.75g	tamsulosina	glicina	≥15g
acetato de roxatidina	glicina	≥1.75g	terazosina	glicina	≥15g

tamsulosina	glicina	≥1.75g	tióctico	glicina	≥15g
terazosina	glicina	≥1.75g	tosufloxacina	glicina	≥15g
tióctico	glicina	≥1.75g	triflusal	glicina	≥15g
tosufloxacina	glicina	≥1.75g	zaltoprofeno	glicina	≥15g
triflusal	glicina	≥1.75g	ácido etidrónico	glicina	≥15g
zaltoprofeno	glicina	≥1.75g	ácido zoledrónico	glicina	≥15g
ácido etidrónico	glicina	≥1.75g	ácido clodrónico	glicina	≥15g
ácido zoledrónico	glicina	≥1.75g	ácido tiludrónico	glicina	≥15g
ácido clodrónico	glicina	≥1.75g	ácido pamidrónico	glicina	≥15g
ácido tiludrónico	glicina	≥1.75g	ácido alendrónico	glicina	≥15g
ácido pamidrónico	glicina	≥1.75g	ácido risedrónico	glicina	≥15g
ácido alendrónico	glicina	≥1.75g	ácido ibandrónico	glicina	≥15g
ácido risedrónico	glicina	≥1.75g	abacavir	lisina	5g a 20g
ácido ibandrónico	glicina	≥1.75g	acarbosa	lisina	5g a 20g
abacavir	lisina	≥2g	acetazolamida	lisina	5g a 20g
acarbosa	lisina	≥2g	aciclovir	lisina	5g a 20g
acetazolamida	lisina	≥2g	albuterol (salbutamol)	lisina	5g a 20g
aciclovir	lisina	≥2g	alopurinol	lisina	5g a 20g
albuterol (salbutamol)	lisina	≥2g	amilorida	lisina	5g a 20g
alopurinol	lisina	≥2g	amisulprida	lisina	5g a 20g
amilorida	lisina	≥2g	amlodipina	lisina	5g a 20g
amisulprida	lisina	≥2g	amoxicilina	lisina	5g a 20g
amlodipina	lisina	≥2g	anfetamina	lisina	5g a 20g
amoxicilina	lisina	≥2g	atenolol	lisina	5g a 20g
anfetamina	lisina	≥2g	atropina	lisina	5g a 20g
atenolol	lisina	≥2g	azatioprina	lisina	5g a 20g
atropina	lisina	≥2g	benserazida	lisina	5g a 20g
azatioprina	lisina	≥2g	benznidazol	lisina	5g a 20g
benserazida	lisina	≥2g	camostat	lisina	5g a 20g
benznidazol	lisina	≥2g	captopril	lisina	5g a 20g
camostat	lisina	≥2g	cefdinir	lisina	5g a 20g

captopril	lisina	≥2g	clorhidrato de hexetil cefotiam	lisina	5g a 20g
cefdinir	lisina	≥2g	cefprozil	lisina	5g a 20g
clorhidrato de hexetil cefotiam	lisina	≥2g	cefuroxima axetilo	lisina	5g a 20g
cefprozil	lisina	≥2g	cloranfenicol	lisina	5g a 20g
cefuroxima axetilo	lisina	≥2g	cimetidina	lisina	5g a 20g
cloranfenicol	lisina	≥2g	ciprofloxacina	lisina	5g a 20g
cimetidina	lisina	≥2g	codeína	lisina	5g a 20g
ciprofloxacina	lisina	≥2g	colchicina	lisina	5g a 20g
codeína	lisina	≥2g	ciclofosfamida	lisina	5g a 20g
colchicina	lisina	≥2g	dapsona	lisina	5g a 20g
ciclofosfamida	lisina	≥2g	dexametasona	lisina	5g a 20g
dapsona	lisina	≥2g	didanosina	lisina	5g a 20g
dexametasona	lisina	≥2g	dietilcarbamazina	lisina	5g a 20g
didanosina	lisina	≥2g	metionina	lisina	5g a 20g
dietilcarbamazina	lisina	≥2g	dolasetrón	lisina	5g a 20g
metionina	lisina	≥2g	doxifluridina	lisina	5g a 20g
dolasetrón	lisina	≥2g	doxiciclina	lisina	5g a 20g
doxifluridina	lisina	≥2g	ergonovina	lisina	5g a 20g
doxiciclina	lisina	≥2g	eritromicina etilsuccinato	lisina	5g a 20g
ergonovina	lisina	≥2g	etambutol	lisina	5g a 20g
eritromicina etilsuccinato	lisina	≥2g	etosuximida	lisina	5g a 20g
etambutol	lisina	≥2g	famotidina	lisina	5g a 20g
etosuximida	lisina	≥2g	fluconazol	lisina	5g a 20g
famotidina	lisina	≥2g	ácido fólico	lisina	5g a 20g
fluconazol	lisina	≥2g	furosemida	lisina	5g a 20g
ácido fólico	lisina	≥2g	fursultiamina	lisina	5g a 20g
furosemida	lisina	≥2g	gabapentina	lisina	5g a 20g
fursultiamina	lisina	≥2g	glipizida	lisina	5g a 20g
gabapentina	lisina	≥2g	granisetrón	lisina	5g a 20g
glipizida	lisina	≥2g	griseofulvina	lisina	5g a 20g

granisetrón	lisina	≥2g	hidralazina	lisina	5g a 20g
griseofulvina	lisina	≥2g	hidroclorotiazida	lisina	5g a 20g
hidralazina	lisina	≥2g	imidapril	lisina	5g a 20g
hidroclorotiazida	lisina	≥2g	isoniazid	lisina	5g a 20g
imidapril	lisina	≥2g	lamivudina	lisina	5g a 20g
isoniazid	lisina	≥2g	l-carbocisteína	lisina	5g a 20g
lamivudina	lisina	≥2g	levetiracetam	lisina	5g a 20g
l-carbocisteína	lisina	≥2g	levofloxacina	lisina	5g a 20g
levetiracetam	lisina	≥2g	linezolid	lisina	5g a 20g
levofloxacina	lisina	≥2g	lisinopril	lisina	5g a 20g
linezolid	lisina	≥2g	losartán	lisina	5g a 20g
lisinopril	lisina	≥2g	metotrexato	lisina	5g a 20g
losartán	lisina	≥2g	metildopa	lisina	5g a 20g
metotrexato	lisina	≥2g	s-metilmetionina	lisina	5g a 20g
metildopa	lisina	≥2g	metoclopramida	lisina	5g a 20g
s-metilmetionina	lisina	≥2g	metronidazol	lisina	5g a 20g
metoclopramida	lisina	≥2g	moxifloxacina	lisina	5g a 20g
metronidazol	lisina	≥2g	ácido nalidíxico	lisina	5g a 20g
moxifloxacina	lisina	≥2g	nicorandil	lisina	5g a 20g
ácido nalidíxico	lisina	≥2g	nifurtimox	lisina	5g a 20g
nicorandil	lisina	≥2g	nitrofurantoína	lisina	5g a 20g
nifurtimox	lisina	≥2g	nizatidina	lisina	5g a 20g
nitrofurantoína	lisina	≥2g	nistatina	lisina	5g a 20g
nizatidina	lisina	≥2g	ondansetrón	lisina	5g a 20g
nistatina	lisina	≥2g	oseltamivir	lisina	5g a 20g
ondansetrón	lisina	≥2g	oxcarbazepina	lisina	5g a 20g
oseltamivir	lisina	≥2g	penicilamina	lisina	5g a 20g
oxcarbazepina	lisina	≥2g	perindopril	lisina	5g a 20g
penicilamina	lisina	≥2g	fenobarbital	lisina	5g a 20g
perindopril	lisina	≥2g	fenoximetilpenicilina	lisina	5g a 20g
fenobarbital	lisina	≥2g	pravastatina sódica	lisina	5g a 20g
fenoximetilpenicilina	lisina	≥2g	prednisolona	lisina	5g a 20g

pravastatina sódica	lisina	≥2g	primaquina	lisina	5g a 20g
prednisolona	lisina	≥2g	procaterol	lisina	5g a 20g
primaquina	lisina	≥2g	propiltiouracilo	lisina	5g a 20g
procaterol	lisina	≥2g	pseudoefedrina	lisina	5g a 20g
propiltiouracilo	lisina	≥2g	pirazinamida	lisina	5g a 20g
pseudoefedrina	lisina	≥2g	bromuro de piridostigmina	lisina	5g a 20g
pirazinamida	lisina	≥2g	clorhidrato de piridoxina	lisina	5g a 20g
bromuro de piridostigmina	lisina	≥2g	ranitidina	lisina	5g a 20g
clorhidrato de piridoxina	lisina	≥2g	ribavirina	lisina	5g a 20g
ranitidina	lisina	≥2g	riboflavina	lisina	5g a 20g
ribavirina	lisina	≥2g	rizatriptano	lisina	5g a 20g
riboflavina	lisina	≥2g	estavudina	lisina	5g a 20g
rizatriptano	lisina	≥2g	sulfadiazina	lisina	5g a 20g
estavudina	lisina	≥2g	sulfametoxazol	lisina	5g a 20g
sulfadiazina	lisina	≥2g	sultamicilina	lisina	5g a 20g
sulfametoxazol	lisina	≥2g	sumatriptano	lisina	5g a 20g
sultamicilina	lisina	≥2g	taltirelina	lisina	5g a 20g
sumatriptano	lisina	≥2g	tegafur	lisina	5g a 20g
taltirelina	lisina	≥2g	disoproxil de tenofovir	lisina	5g a 20g
tegafur	lisina	≥2g	teofilina	lisina	5g a 20g
disoproxil de tenofovir	lisina	≥2g	tiamina	lisina	5g a 20g
teofilina	lisina	≥2g	trimetazidina	lisina	5g a 20g
tiamina	lisina	≥2g	trimetoprima	lisina	5g a 20g
trimetazidina	lisina	≥2g	voglibosa	lisina	5g a 20g
trimetoprima	lisina	≥2g	zidovudina	lisina	5g a 20g
voglibosa	lisina	≥2g	zolmitriptán	lisina	5g a 20g
zidovudina	lisina	≥2g	acetilcarnitina	lisina	5g a 20g
zolmitriptán	lisina	≥2g	capecitabina	lisina	5g a 20g
acetilcarnitina	lisina	≥2g	cefaclor	lisina	5g a 20g

capecitabina	lisina	≥2g	cefixima	lisina	5g a 20g
cefaclor	lisina	≥2g	cefmetazol	lisina	5g a 20g
cefixima	lisina	≥2g	cefpodoxima proxetil	lisina	5g a 20g
cefmetazol	lisina	≥2g	cefroxadina	lisina	5g a 20g
cefpodoxima proxetil	lisina	≥2g	alfoscerato	lisina	5g a 20g
cefroxadina	lisina	≥2g	cilazapril	lisina	5g a 20g
alfoscerato	lisina	≥2g	bromuro de cimetropio	lisina	5g a 20g
cilazapril	lisina	≥2g	diacereína	lisina	5g a 20g
bromuro de cimetropio	lisina	≥2g	erdosteína	lisina	5g a 20g
diacereína	lisina	≥2g	famciclovir	lisina	5g a 20g
erdosteína	lisina	≥2g	gemifloxacina	lisina	5g a 20g
famciclovir	lisina	≥2g	levosulpirida	lisina	5g a 20g
gemifloxacina	lisina	≥2g	nabumetona	lisina	5g a 20g
levosulpirida	lisina	≥2g	oxiracetam	lisina	5g a 20g
nabumetona	lisina	≥2g	fendimetrazina	lisina	5g a 20g
oxiracetam	lisina	≥2g	rabeprazol	lisina	5g a 20g
fendimetrazina	lisina	≥2g	acetato de roxatidina	lisina	5g a 20g
rabeprazol	lisina	≥2g	tamsulosina	lisina	5g a 20g
acetato de roxatidina	lisina	≥2g	terazosina	lisina	5g a 20g
tamsulosina	lisina	≥2g	tióctico	lisina	5g a 20g
terazosina	lisina	≥2g	tosufloxacina	lisina	5g a 20g
tióctico	lisina	≥2g	triflusal	lisina	5g a 20g
tosufloxacina	lisina	≥2g	zaltoprofeno	lisina	5g a 20g
triflusal	lisina	≥2g	ácido etidrónico	lisina	5g a 20g
zaltoprofeno	lisina	≥2g	ácido zoledrónico	lisina	5g a 20g
ácido etidrónico	lisina	≥2g	ácido clodrónico	lisina	5g a 20g
ácido zoledrónico	lisina	≥2g	ácido tiludrónico	lisina	5g a 20g
ácido clodrónico	lisina	≥2g	ácido pamidrónico	lisina	5g a 20g
ácido tiludrónico	lisina	≥2g	ácido alendrónico	lisina	5g a 20g
ácido pamidrónico	lisina	≥2g	ácido risedrónico	lisina	5g a 20g
ácido alendrónico	lisina	≥2g	ácido ibandrónico	lisina	5g a 20g
ácido risedrónico	lisina	≥2g	abacavir	glicina	5g a 20g

ácido ibandrónico	lisina	≥2g	acarbosa	glicina	5g a 20g
abacavir	glicina	≥2g	acetazolamida	glicina	5g a 20g
acarbosa	glicina	≥2g	aciclovir	glicina	5g a 20g
acetazolamida	glicina	≥2g	albuterol (salbutamol)	glicina	5g a 20g
aciclovir	glicina	≥2g	alopurinol	glicina	5g a 20g
albuterol (salbutamol)	glicina	≥2g	amilorida	glicina	5g a 20g
alopurinol	glicina	≥2g	amisulprida	glicina	5g a 20g
amilorida	glicina	≥2g	amlodipina	glicina	5g a 20g
amisulprida	glicina	≥2g	amoxicilina	glicina	5g a 20g
amlodipina	glicina	≥2g	anfetamina	glicina	5g a 20g
amoxicilina	glicina	≥2g	atenolol	glicina	5g a 20g
anfetamina	glicina	≥2g	atropina	glicina	5g a 20g
atenolol	glicina	≥2g	azatioprina	glicina	5g a 20g
atropina	glicina	≥2g	benserazida	glicina	5g a 20g
azatioprina	glicina	≥2g	benznidazol	glicina	5g a 20g
benserazida	glicina	≥2g	camostat	glicina	5g a 20g
benznidazol	glicina	≥2g	captopril	glicina	5g a 20g
camostat	glicina	≥2g	cefdinir	glicina	5g a 20g
captopril	glicina	≥2g	clorhidrato de hexetil cefotiam	glicina	5g a 20g
cefdinir	glicina	≥2g	cefprozil	glicina	5g a 20g
clorhidrato de hexetil cefotiam	glicina	≥2g	cefuroxima axetilo	glicina	5g a 20g
cefprozil	glicina	≥2g	cloranfenicol	glicina	5g a 20g
cefuroxima axetilo	glicina	≥2g	cimetidina	glicina	5g a 20g
cloranfenicol	glicina	≥2g	ciprofloxacina	glicina	5g a 20g
cimetidina	glicina	≥2g	codeína	glicina	5g a 20g
ciprofloxacina	glicina	≥2g	colchicina	glicina	5g a 20g
codeína	glicina	≥2g	ciclofosfamida	glicina	5g a 20g
colchicina	glicina	≥2g	dapsona	glicina	5g a 20g
ciclofosfamida	glicina	≥2g	dexametasona	glicina	5g a 20g
dapsona	glicina	≥2g	didanosina	glicina	5g a 20g

dexametasona	glicina	≥2g	dietilcarbamazina	glicina	5g a 20g
didanosina	glicina	≥2g	metionina	glicina	5g a 20g
dietilcarbamazina	glicina	≥2g	dolasetrón	glicina	5g a 20g
metionina	glicina	≥2g	doxifluridina	glicina	5g a 20g
dolasetrón	glicina	≥2g	doxiciclina	glicina	5g a 20g
doxifluridina	glicina	≥2g	ergonovina	glicina	5g a 20g
doxiciclina	glicina	≥2g	eritromicina etilsuccinato	glicina	5g a 20g
ergonovina	glicina	≥2g	etambutol	glicina	5g a 20g
eritromicina etilsuccinato	glicina	≥2g	etosuximida	glicina	5g a 20g
etambutol	glicina	≥2g	famotidina	glicina	5g a 20g
etosuximida	glicina	≥2g	fluconazol	glicina	5g a 20g
famotidina	glicina	≥2g	ácido fólico	glicina	5g a 20g
fluconazol	glicina	≥2g	furosemida	glicina	5g a 20g
ácido fólico	glicina	≥2g	fursultiamina	glicina	5g a 20g
furosemida	glicina	≥2g	gabapentina	glicina	5g a 20g
fursultiamina	glicina	≥2g	glipizida	glicina	5g a 20g
gabapentina	glicina	≥2g	granisetrón	glicina	5g a 20g
glipizida	glicina	≥2g	griseofulvina	glicina	5g a 20g
granisetrón	glicina	≥2g	hidralazina	glicina	5g a 20g
griseofulvina	glicina	≥2g	hidroclorotiazida	glicina	5g a 20g
hidralazina	glicina	≥2g	imidapril	glicina	5g a 20g
hidroclorotiazida	glicina	≥2g	isoniazid	glicina	5g a 20g
imidapril	glicina	≥2g	lamivudina	glicina	5g a 20g
isoniazid	glicina	≥2g	l-carbocisteína	glicina	5g a 20g
lamivudina	glicina	≥2g	levetiracetam	glicina	5g a 20g
l-carbocisteína	glicina	≥2g	levofloxacina	glicina	5g a 20g
levetiracetam	glicina	≥2g	linezolid	glicina	5g a 20g
levofloxacina	glicina	≥2g	lisinopril	glicina	5g a 20g
linezolid	glicina	≥2g	losartán	glicina	5g a 20g
lisinopril	glicina	≥2g	metotrexato	glicina	5g a 20g
losartán	glicina	≥2g	metildopa	glicina	5g a 20g

metotrexato	glicina	≥2g	s-metilmetionina	glicina	5g a 20g
metildopa	glicina	≥2g	metoclopramida	glicina	5g a 20g
s-metilmetionina	glicina	≥2g	metronidazol	glicina	5g a 20g
metoclopramida	glicina	≥2g	moxifloxacina	glicina	5g a 20g
metronidazol	glicina	≥2g	ácido nalidíxico	glicina	5g a 20g
moxifloxacina	glicina	≥2g	nicorandil	glicina	5g a 20g
ácido nalidíxico	glicina	≥2g	nifurtimox	glicina	5g a 20g
nicorandil	glicina	≥2g	nitrofurantoína	glicina	5g a 20g
nifurtimox	glicina	≥2g	nizatidina	glicina	5g a 20g
nitrofurantoína	glicina	≥2g	nistatina	glicina	5g a 20g
nizatidina	glicina	≥2g	ondansetrón	glicina	5g a 20g
nistatina	glicina	≥2g	oseltamivir	glicina	5g a 20g
ondansetrón	glicina	≥2g	oxcarbazepina	glicina	5g a 20g
oseltamivir	glicina	≥2g	penicilamina	glicina	5g a 20g
oxcarbazepina	glicina	≥2g	perindopril	glicina	5g a 20g
penicilamina	glicina	≥2g	fenobarbital	glicina	5g a 20g
perindopril	glicina	≥2g	fenoximetilpenicilina	glicina	5g a 20g
fenobarbital	glicina	≥2g	pravastatina sódica	glicina	5g a 20g
fenoximetilpenicilina	glicina	≥2g	prednisolona	glicina	5g a 20g
pravastatina sódica	glicina	≥2g	primaquina	glicina	5g a 20g
prednisolona	glicina	≥2g	procaterol	glicina	5g a 20g
primaquina	glicina	≥2g	propiltiouracilo	glicina	5g a 20g
procaterol	glicina	≥2g	pseudoefedrina	glicina	5g a 20g
propiltiouracilo	glicina	≥2g	pirazinamida	glicina	5g a 20g
pseudoefedrina	glicina	≥2g	bromuro de piridostigmina	glicina	5g a 20g
pirazinamida	glicina	≥2g	clorhidrato de piridoxina	glicina	5g a 20g
bromuro de piridostigmina	glicina	≥2g	ranitidina	glicina	5g a 20g
clorhidrato de piridoxina	glicina	≥2g	ribavirina	glicina	5g a 20g
ranitidina	glicina	≥2g	riboflavina	glicina	5g a 20g
ribavirina	glicina	≥2g	rizatriptano	glicina	5g a 20g

riboflavina	glicina	≥2g	estavudina	glicina	5g a 20g
rizatriptano	glicina	≥2g	sulfadiazina	glicina	5g a 20g
estavudina	glicina	≥2g	sulfametoxazol	glicina	5g a 20g
sulfadiazina	glicina	≥2g	sultamicilina	glicina	5g a 20g
sulfametoxazol	glicina	≥2g	sumatriptano	glicina	5g a 20g
sultamicilina	glicina	≥2g	taltirelina	glicina	5g a 20g
sumatriptano	glicina	≥2g	tegafur	glicina	5g a 20g
taltirelina	glicina	≥2g	disoproxil de tenofovir	glicina	5g a 20g
tegafur	glicina	≥2g	teofilina	glicina	5g a 20g
disoproxil de tenofovir	glicina	≥2g	tiamina	glicina	5g a 20g
teofilina	glicina	≥2g	trimetazidina	glicina	5g a 20g
tiamina	glicina	≥2g	trimetoprima	glicina	5g a 20g
trimetazidina	glicina	≥2g	voglibosa	glicina	5g a 20g
trimetoprima	glicina	≥2g	zidovudina	glicina	5g a 20g
voglibosa	glicina	≥2g	zolmitriptán	glicina	5g a 20g
zidovudina	glicina	≥2g	acetilcarnitina	glicina	5g a 20g
zolmitriptán	glicina	≥2g	capecitabina	glicina	5g a 20g
acetilcarnitina	glicina	≥2g	cefaclor	glicina	5g a 20g
capecitabina	glicina	≥2g	cefixima	glicina	5g a 20g
cefaclor	glicina	≥2g	cefmetazol	glicina	5g a 20g
cefixima	glicina	≥2g	cefpodoxima proxetil	glicina	5g a 20g
cefmetazol	glicina	≥2g	cefroxadina	glicina	5g a 20g
cefpodoxima proxetil	glicina	≥2g	alfoscerato	glicina	5g a 20g
cefroxadina	glicina	≥2g	cilazapril	glicina	5g a 20g
alfoscerato	glicina	≥2g	bromuro de cimetropio	glicina	5g a 20g
cilazapril	glicina	≥2g	diacereína	glicina	5g a 20g
bromuro de cimetropio	glicina	≥2g	erdosteína	glicina	5g a 20g
diacereína	glicina	≥2g	famciclovir	glicina	5g a 20g
erdosteína	glicina	≥2g	gemifloxacina	glicina	5g a 20g
famciclovir	glicina	≥2g	levosulpirida	glicina	5g a 20g
gemifloxacina	glicina	≥2g	nabumetona	glicina	5g a 20g

levosulpirida	glicina	≥2g	oxiracetam	glicina	5g a 20g
nabumetona	glicina	≥2g	fendimetrazina	glicina	5g a 20g
oxiracetam	glicina	≥2g	rabeprazol	glicina	5g a 20g
fendimetrazina	glicina	≥2g	acetato de roxatidina	glicina	5g a 20g
rabeprazol	glicina	≥2g	tamsulosina	glicina	5g a 20g
acetato de roxatidina	glicina	≥2g	terazosina	glicina	5g a 20g
tamsulosina	glicina	≥2g	tióctico	glicina	5g a 20g
terazosina	glicina	≥2g	tosufloxacina	glicina	5g a 20g
tióctico	glicina	≥2g	triflusal	glicina	5g a 20g
tosufloxacina	glicina	≥2g	zaltoprofeno	glicina	5g a 20g
triflusal	glicina	≥2g	ácido etidrónico	glicina	5g a 20g
zaltoprofeno	glicina	≥2g	ácido zoledrónico	glicina	5g a 20g
ácido etidrónico	glicina	≥2g	ácido clodrónico	glicina	5g a 20g
ácido zoledrónico	glicina	≥2g	ácido tiludrónico	glicina	5g a 20g
ácido clodrónico	glicina	≥2g	ácido pamidrónico	glicina	5g a 20g
ácido tiludrónico	glicina	≥2g	ácido alendrónico	glicina	5g a 20g
ácido pamidrónico	glicina	≥2g	ácido risedrónico	glicina	5g a 20g
ácido alendrónico	glicina	≥2g	ácido ibandrónico	glicina	5g a 20g
ácido risedrónico	glicina	≥2g	ácido zoledrónico	lisina	≥2.5g
ácido ibandrónico	glicina	≥2g	ácido zoledrónico	lisina	≥2.6g
ácido zoledrónico	lisina	≥2.1g	ácido zoledrónico	lisina	≥2.7g
ácido zoledrónico	lisina	≥2.2g	ácido zoledrónico	lisina	≥2.8g
ácido zoledrónico	lisina	≥2.3g	ácido zoledrónico	lisina	≥2.9g
ácido zoledrónico	lisina	≥2.4g	ácido zoledrónico	lisina	≥3.5g

Tabla 11. Modalidades particulares de dosis unitarias de composiciones farmacéuticas de la presente invención. Tal como se indicó en las columnas 1-3 y 4-6 anteriormente, las composiciones comprenden un API y coformador, en donde el coformador se encuentra presente como un coformador de complejo molecular, un coformador adicional o tanto un coformador de complejo molecular como un coformador adicional, con la cantidad total de coformador presente en la dosis unitaria indicada. La combinación celular de API, el

coformador y la cantidad de coformador representan una modalidad individual de la presente invención.

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

ácido ibandrónico	amoníaco	DL-lisina
ácido risedrónico	amoníaco	DL-lisina
ácido tiludrónico	amoníaco	DL-lisina
ácido zoledrónico	amoníaco	glicina
ácido alendrónico	amoníaco	glicina
ácido ibandrónico	amoníaco	glicina
ácido risedrónico	amoníaco	glicina
ácido tiludrónico	amoníaco	glicina
ácido zoledrónico	L-lisina	L-lisina
ácido alendrónico	L-lisina	L-lisina
ácido ibandrónico	L-lisina	L-lisina
ácido risedrónico	L-lisina	L-lisina
ácido tiludrónico	L-lisina	L-lisina
ácido zoledrónico	L-lisina	DL-lisina
ácido alendrónico	L-lisina	DL-lisina
ácido ibandrónico	L-lisina	DL-lisina
ácido risedrónico	L-lisina	DL-lisina
ácido tiludrónico	L-lisina	DL-lisina
ácido zoledrónico	L-lisina	glicina
ácido alendrónico	L-lisina	glicina
ácido ibandrónico	L-lisina	glicina
ácido risedrónico	L-lisina	glicina
ácido tiludrónico	L-lisina	glicina
ácido zoledrónico	DL-lisina	L-lisina
ácido alendrónico	DL-lisina	L-lisina
ácido ibandrónico	DL-lisina	L-lisina
ácido risedrónico	DL-lisina	L-lisina
ácido tiludrónico	DL-lisina	L-lisina
ácido zoledrónico	DL-lisina	DL-lisina
ácido alendrónico	DL-lisina	DL-lisina
ácido ibandrónico	DL-lisina	DL-lisina
ácido risedrónico	DL-lisina	DL-lisina
ácido tiludrónico	DL-lisina	DL-lisina
ácido zoledrónico	DL-lisina	glicina
ácido alendrónico	DL-lisina	glicina
ácido ibandrónico	DL-lisina	glicina
ácido risedrónico	DL-lisina	glicina
ácido tiludrónico	DL-lisina	glicina
ácido zoledrónico	nicotinamida	L-lisina
ácido alendrónico	nicotinamida	L-lisina
ácido ibandrónico	nicotinamida	L-lisina
ácido risedrónico	nicotinamida	L-lisina
ácido tiludrónico	nicotinamida	L-lisina

ácido zoledrónico	nicotinamida	DL-lisina
ácido alendrónico	nicotinamida	DL-lisina
ácido ibandrónico	nicotinamida	DL-lisina
ácido risedrónico	nicotinamida	DL-lisina
ácido tiludrónico	nicotinamida	DL-lisina
ácido zoledrónico	nicotinamida	glicina
ácido alendrónico	nicotinamida	glicina
ácido ibandrónico	nicotinamida	glicina
ácido risedrónico	nicotinamida	glicina
ácido tiludrónico	nicotinamida	glicina
ácido zoledrónico	adenina	L-lisina
ácido alendrónico	adenina	L-lisina
ácido ibandrónico	adenina	L-lisina
ácido risedrónico	adenina	L-lisina
ácido tiludrónico	adenina	L-lisina
ácido zoledrónico	adenina	DL-lisina
ácido alendrónico	adenina	DL-lisina
ácido ibandrónico	adenina	DL-lisina
ácido risedrónico	adenina	DL-lisina
ácido tiludrónico	adenina	DL-lisina
ácido zoledrónico	adenina	glicina
ácido alendrónico	adenina	glicina
ácido ibandrónico	adenina	glicina
ácido risedrónico	adenina	glicina
ácido tiludrónico	adenina	glicina
ácido zoledrónico	glicina	L-lisina
ácido alendrónico	glicina	L-lisina
ácido ibandrónico	glicina	L-lisina
ácido risedrónico	glicina	L-lisina
ácido tiludrónico	glicina	L-lisina
ácido zoledrónico	glicina	DL-lisina
ácido alendrónico	glicina	DL-lisina
ácido ibandrónico	glicina	DL-lisina
ácido risedrónico	glicina	DL-lisina
ácido tiludrónico	glicina	DL-lisina
ácido zoledrónico	glicina	glicina
ácido alendrónico	glicina	glicina
ácido ibandrónico	glicina	glicina
ácido risedrónico	glicina	glicina
ácido tiludrónico	glicina	glicina
ácido zoledrónico	ácido libre	L-lisina
ácido alendrónico	ácido libre	L-lisina
ácido ibandrónico	ácido libre	L-lisina

ácido risedrónico	ácido libre	L-lisina
ácido tiludrónico	ácido libre	L-lisina
ácido zoledrónico	ácido libre	DL-lisina
ácido alendrónico	ácido libre	DL-lisina
ácido ibandrónico	ácido libre	DL-lisina
ácido risedrónico	ácido libre	DL-lisina
ácido tiludrónico	ácido libre	DL-lisina
ácido zoledrónico	ácido libre	glicina
ácido alendrónico	ácido libre	glicina
ácido ibandrónico	ácido libre	glicina
ácido risedrónico	ácido libre	glicina
ácido tiludrónico	ácido libre	glicina

Tabla 12. Modalidades particulares de composiciones de la presente invención que comprenden: un ácido bifosfónico (columna izquierda), ya sea en la forma de un complejo molecular cristalino (por ejemplo, sal o cocristal) con un coformador o en la forma de un ácido libre (columna del medio) y un coformador adicional (columna de la derecha). Cada fila de la tabla que antecede representa una modalidad individual de la presente invención.

Ácido bifosfónico	**Coformador de complejo molecular**	**Coformador adicional**	**Relación de masa de coformador adicional y ácido bifosfónico**
ácido zoledrónico	Sodio	L-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	Sodio	L-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	Sodio	L-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	Sodio	L-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	Sodio	L-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	Sodio	DL-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	Sodio	DL-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	Sodio	DL-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	Sodio	DL-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	Sodio	DL-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	Sodio	glicina	≥5:1
ácido zoledrónico	Sodio	glicina	≥50:1

ácido zoledrónico	Sodio	glicina	≥750:1
ácido zoledrónico	Sodio	glicina	≥2500:1
ácido zoledrónico	Sodio	glicina	≥5000:1
ácido zoledrónico	amonio	L-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	amonio	L-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	amonio	L-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	amonio	L-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	amonio	L-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	amonio	DL-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	amonio	DL-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	amonio	DL-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	amonio	DL-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	amonio	DL-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	amonio	glicina	≥5:1
ácido zoledrónico	amonio	glicina	≥50:1
ácido zoledrónico	amonio	glicina	≥750:1
ácido zoledrónico	amonio	glicina	≥2500:1
ácido zoledrónico	amonio	glicina	≥5000:1
ácido zoledrónico	amoníaco	L-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	amoníaco	L-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	amoníaco	L-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	amoníaco	L-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	amoníaco	L-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	amoníaco	DL-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	amoníaco	DL-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	amoníaco	DL-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	amoníaco	DL-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	amoníaco	DL-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	amoníaco	glicina	≥5:1
ácido zoledrónico	amoníaco	glicina	≥50:1
ácido zoledrónico	amoníaco	glicina	≥750:1
ácido zoledrónico	amoníaco	glicina	≥2500:1

ácido zoledrónico	amoníaco	glicina	≥5000:1
ácido zoledrónico	L-lisina	L-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	L-lisina	L-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	L-lisina	L-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	L-lisina	L-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	L-lisina	L-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	L-lisina	DL-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	L-lisina	DL-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	L-lisina	DL-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	L-lisina	DL-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	L-lisina	DL-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	L-lisina	glicina	≥5:1
ácido zoledrónico	L-lisina	glicina	≥50:1
ácido zoledrónico	L-lisina	glicina	≥750:1
ácido zoledrónico	L-lisina	glicina	≥2500:1
ácido zoledrónico	L-lisina	glicina	≥5000:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	L-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	L-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	L-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	L-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	L-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	DL-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	DL-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	DL-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	DL-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	DL-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	glicina	≥5:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	glicina	≥50:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	glicina	≥750:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	glicina	≥2500:1
ácido zoledrónico	DL-lisina	glicina	≥5000:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	L-lisina	≥5:1

ácido zoledrónico	nicotinamida	L-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	L-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	L-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	L-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	DL-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	DL-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	DL-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	DL-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	DL-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	glicina	≥5:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	glicina	≥50:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	glicina	≥750:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	glicina	≥2500:1
ácido zoledrónico	nicotinamida	glicina	≥5000:1
ácido zoledrónico	adenina	L-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	adenina	L-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	adenina	L-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	adenina	L-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	adenina	L-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	adenina	DL-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	adenina	DL-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	adenina	DL-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	adenina	DL-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	adenina	DL-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	adenina	glicina	≥5:1
ácido zoledrónico	adenina	glicina	≥50:1
ácido zoledrónico	adenina	glicina	≥750:1
ácido zoledrónico	adenina	glicina	≥2500:1
ácido zoledrónico	adenina	glicina	≥5000:1
ácido zoledrónico	glicina	L-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	glicina	L-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	glicina	L-lisina	≥750:1

ácido zoledrónico	glicina	L-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	glicina	L-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	glicina	DL-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	glicina	DL-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	glicina	DL-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	glicina	DL-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	glicina	DL-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	glicina	glicina	≥5:1
ácido zoledrónico	glicina	glicina	≥50:1
ácido zoledrónico	glicina	glicina	≥750:1
ácido zoledrónico	glicina	glicina	≥2500:1
ácido zoledrónico	glicina	glicina	≥5000:1
ácido zoledrónico	ácido libre	L-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	ácido libre	L-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	ácido libre	L-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	ácido libre	L-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	ácido libre	L-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	ácido libre	DL-lisina	≥5:1
ácido zoledrónico	ácido libre	DL-lisina	≥50:1
ácido zoledrónico	ácido libre	DL-lisina	≥750:1
ácido zoledrónico	ácido libre	DL-lisina	≥2500:1
ácido zoledrónico	ácido libre	DL-lisina	≥5000:1
ácido zoledrónico	ácido libre	glicina	≥5:1
ácido zoledrónico	ácido libre	glicina	≥50:1
ácido zoledrónico	ácido libre	glicina	≥750:1
ácido zoledrónico	ácido libre	glicina	≥2500:1
ácido zoledrónico	ácido libre	glicina	≥5000:1

Tabla 13. Modalidades particulares de composiciones de la presente invención que comprenden: (de izquierda a derecha) un ácido bifosfónico (ya sea en la forma de un complejo molecular cristalino (por ejemplo, sal o cocristal) con un coformador o en la forma de un ácido libre), un coformador adicional, y la relación del

coformador adicional respecto a ácido bifosfónico (en masa). Cada fila de la tabla que antecede representa una modalidad individual de la presente invención.

Complejo molecular	**Coformador adicional**	**Relación de masa de coformador adicional y coformador de complejo molecular**
complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥5:1
complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥5:1
complejo de agua y diamoníaco zoledrónico caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta;	L-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9, 21.4 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥5:1
complejo molecular de ácido zoledrónico, compuesto zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua	L-lisina	≥5:1

caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.		
complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥40:1
complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥40:1
complejo de agua y diamoníaco zoledrónico caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta;	L-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo	L-lisina	≥40:1

de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.		
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9, 21.4 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥40:1
complejo molecular de ácido zoledrónico, compuesto zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥750:1
complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥750:1
complejo de agua y diamoníaco zoledrónico caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta;	L-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo	L-lisina	≥750:1

de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta.		
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9, 21.4 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥750:1
complejo molecular de ácido zoledrónico, compuesto zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000:1
complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000:1
complejo de agua y diamoníaco zoledrónico caracterizado por un patrón de difracción en polvo	L-lisina	≥1000:1

de rayos X con picos a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta;		
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9, 21.4 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000:1
complejo molecular de ácido zoledrónico, compuesto zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua caracterizado por un patrón de difracción	L-lisina	≥1000≥5000:1

en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.		
complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000≥5000:1
complejo de agua y diamoníaco zoledrónico caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta;	L-lisina	≥1000≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9, 21.4 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000≥5000:1
complejo molecular de ácido zoledrónico, compuesto zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos	L-lisina	≥1000≥5000:1

theta.		
complejo de ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.	L-lisina	≥1000≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.	D,L-lisina	≥5:1
complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.	D,L-lisina	≥5:1
complejo de agua y diamoníaco zoledrónico caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta;	D,L-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.	D,L-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9, 21.4 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5:1
complejo molecular de ácido zoledrónico, compuesto zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua	DL-lisina	≥5:1

caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.		
complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥40:1
complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥40:1
complejo de agua y diamoníaco zoledrónico caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta;	DL-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo	DL-lisina	≥40:1

de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9, 21.4 ±0.2 grados dos theta.		
complejo molecular de ácido zoledrónico, compuesto zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥750:1
complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥750:1
complejo de agua y diamoníaco zoledrónico caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta;	DL-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo	DL-lisina	≥750:1

de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.		
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9, 21.4 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥750:1
complejo molecular de ácido zoledrónico, compuesto zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥1000:1
complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥1000:1
complejo de agua y diamoníaco zoledrónico caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta;	DL-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo	DL-lisina	≥1000:1

de rayos X con picos a alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.		
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9, 21.4 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥1000:1
complejo molecular de ácido zoledrónico, compuesto zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5000:1
complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción en	DL-lisina	≥5000:1

polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.		
complejo de agua y diamoníaco zoledrónico caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta;	DL-lisina	≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9, 21.4 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5000:1
complejo molecular de ácido zoledrónico, compuesto zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	DL-lisina	≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de	DL-lisina	≥5000:1

10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.		
complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5:1
complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5:1
complejo de agua y diamoníaco zoledrónico caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta;	glicina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9, 21.4 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5:1
complejo molecular de ácido zoledrónico, compuesto zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5:1

complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5:1
complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥40:1
complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥40:1
complejo de agua y diamoníaco zoledrónico caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta;	glicina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9, 21.4 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥40:1
complejo molecular de ácido zoledrónico, compuesto zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua	glicina	≥40:1

caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.		
complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥40:1
complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥750:1
complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥750:1
complejo de agua y diamoníaco zoledrónico caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta;	glicina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo	glicina	≥750:1

de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.		
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9, 21.4 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥750:1
complejo molecular de ácido zoledrónico, compuesto zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥750:1
complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥1000:1
complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥1000:1
complejo de agua y diamoníaco zoledrónico caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta;	glicina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo	glicina	≥1000:1

de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta.		
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9, 21.4 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥1000:1
complejo molecular de ácido zoledrónico, compuesto zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥1000:1
complejo de ácido zoledrónico, zoledronato sódico y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 8.1, 13.3, 21.5, 24.6 y 25.6 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5000:1
complejo de sal de ácido zoledrónico de amonio y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 11.0, 14.6, 15.4, 19.9 y 29.4 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5000:1
complejo de agua y diamoníaco zoledrónico caracterizado por un patrón de difracción en polvo	glicina	≥5000:1

de rayos X con picos a alrededor de 12.2, 13.0, 14.1, 17.1 y 19.3 ±0.2 grados dos theta;		
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a alrededor de 9.0, 14.4, 18.1, 26.0 y 29.6 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, L-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.6, 10.7, 14.3, 21.4, 23.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.3, 11.8, 12.3, 15.8 y 20.8 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.1, 14.7, 18.0, 21.2 y 26.0 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, DL-lisina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 9.7, 10.8, 14.4, 18.9, 21.4 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5000:1
complejo molecular de ácido zoledrónico, compuesto zoledrónico, DL-lisina, etanol y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 8.8, 9.7, 17.6, 23.1 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, adenina y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.6, 15.9, 19.7, 27.9 y 29.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico, nicotinamida y agua caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 13.1, 15.2, 21.0, 23.9 y 26.5 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5000:1
complejo de ácido zoledrónico y glicina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a alrededor de 10.2, 17.8, 19.9, 22.9 y 28.1 ±0.2 grados dos theta.	glicina	≥5000:1

Tabla 14. Modalidades particulares de composiciones de la presente

invención que comprenden: un complejo molecular cristalino (columna izquierda), un coformador adicional (columna del medio) y la relación del coformador adicional respecto al coformador de complejo molecular (en masa), tal como se indicó en la columna más a la derecha. Cada fila de la tabla que antecede representa una modalidad individual de la presente invención.

Ácido bifosfónico	**Aminoácido**	**Cantidad de aminoácido por dosis unitaria de ácido bifosfónico**
ácido zoledrónico	L-lisina	≥100mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥1250mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥1750mg
ácido zoledrónico	L-lisina	≥5g
ácido zoledrónico	L-lisina	≥10g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥100mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥1250mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥1750mg
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥5g
ácido zoledrónico	DL-lisina	≥10g
ácido zoledrónico	glicina	≥100mg
ácido zoledrónico	glicina	≥1250mg
ácido zoledrónico	glicina	≥1750mg
ácido zoledrónico	glicina	≥5g
ácido zoledrónico	glicina	≥10g

Tabla 15. Modalidades particulares de dosis unitarias de una composición farmacéutica de la presente invención que comprenden: un ácido bifosfónico (columna izquierda), un aminoácido, presente ya sea como un coformador de complejo molecular, coformador adicional o tanto el coformador de complejo molecular como el coformador adicional (columna del medio) y la cantidad del aminoácido en una dosis unitaria de ácido bifosfónico (columna derecha). Cada fila de la tabla que antecede representa una modalidad individual de la presente invención.