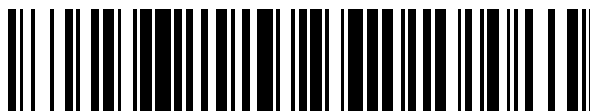


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 519**

51 Int. Cl.:

C07C 231/10 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

C07C 235/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2007** **E 07803046 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014** **EP 2064175**

54 Título: **Un procedimiento para la fabricación de SNAC (SALCAPROZATO SÓDICO)**

30 Prioridad:

07.09.2006 US 842775 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.09.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH y

EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

BAY, WILLIAM ELLIOTT;

BERNADINO, JOSEPH NORMAN;

KLEIN, GEORGE FREDERICK;

REN, YI y

ZHANG, PINGSHENG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 498 519 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Un procedimiento para la fabricación de SNAC (SALCAPROZATO SÓDICO)

- 5 La presente invención, proporciona nuevos procedimientos para la síntesis de ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, y de sus sales de sodio.

10 Las preparaciones generales del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, (SNAC), se presentan en el documento de patente estadounidense US nº 5.650.386, y en la publicaciones internaciones de patente n^{os} WO 00 / 46 182 y WO 00 / 59 863.

15 El término "SNAC", tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente,, ser refiere al ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, y a las sales de éste, farmacéuticamente aceptable, incluyendo a las sales disódicas. El término "ácido libre SNAC", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere al ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico. A menos de que se anote de otro modo, el término "SNAC", se refiere a todas las formas de SNAC, incluyendo a las formas amorfas y polifórmicas del SNAC, tales como las consistentes en el SNAC trihidratado, y en aquéllas las cuales se describen en los documentos de patente estadounidense con los números de serie US 60 / 619 418 y US 60 / 569.476, ambas de las cuales, en la extensión necesaria, y las cuales se incorporan aquí, en este documento, a título de referencia.

20 El término "cantidad terapéuticamente efectiva", con respecto a un bifosfonato, significa, tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente,, una cantidad de compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, la cual es efectiva para tratar, para prevenir o par aliviar o mejorar los síntomas, bien ya sea solo, o bien ya sea en combinación con un portador o soporte, tal como el consistente en el SNAC

25 El término "alrededor de" o "aproximadamente" tal como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente,, significa un rango de error aceptable, para el valor particular, según se determina por parte de una persona comúnmente experta en el arte especializado de la técnica, el cual dependerá, en parte, se cómo se mide o se determina el valor, a saber, de las limitaciones del sistema de medición. Así, por ejemplo, el término "alrededor de" (o "aproximadamente"), puede significar dentro de 1 ó más de 1 desviaciones estándar, por práctica en el arte especializado de la técnica. De una forma alternativa, alrededor de" (o "aproximadamente"), con respecto a las formulaciones, puede significar un rango correspondiente a un valor que va hasta un porcentaje del 10%, siendo, dicho rango, el correspondiente a un valor que va hasta un porcentaje del 5%.

35 El término "una cantidad efectiva para facilitar la absorción del bisfosfonato, en el tracto gastrointestinal, de tal forma que, el bisfosfonato, sea terapéuticamente efectivo", tal y como éste se aplica al SNAC o sus sales, significa, del modo que se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, una cantidad del portador o soporte, la cual incrementa la absorción del bisfosfonato en el tracto intestinal, de tal forma que reduzca la cantidad de bisfosfonato, si se compara con la cantidad de bisfosfonato que se requiere si se administra solo, para lograr un efecto terapéutico.

40 El término "bisfosfonato se encuentra presente en una cantidad que no es terapéuticamente efectiva, cuando el bisfosfonato se administra oralmente, solo", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa una cantidad de un bisfosfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, la cual no es efectiva para tratar, para aliviar o para mejorar los síntomas de la enfermedad. Así, por ejemplo, la cantidad terapéuticamente efectiva de ibandronato, para el tratamiento de la osteoporosis, es la correspondiente a un valor correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 2,5 mg diarios, a los 150 mg mensuales, según se mide, con referencia al peso del ácido libre. Las cantidades de ibandronato que sena inferiores a la cantidad anteriormente mencionada, arriba, para sus respectivos períodos de dosificación, no se considerará como siendo una terapéuticamente efectiva. "Cuando el bisfosfonato se administra oralmente, solo", significa, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, el hecho de que, el bisfosfonato, no se administra, oralmente, con un agente, el cual facilite la absorción del bisfosfonato, en el tracto gastrointestinal. Este término, no excluye a los aditivos convencionales normalmente incluidos en tales tipos de formulaciones, los cuales incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a la lactosa monohidratada, a la croscarmelosa sódica, a la povidona (polivinilpirrolidona), al estearilfumarato sódico, y por el estilo. Las formas preferidas de dosificación oral son, las tabletas, siendo las mayormente preferidas, las tabletas las cuales contienen povidona.

60 El término "farmacéuticamente aceptable", tal como un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, etc., tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa el hecho de que ser farmacéuticamente aceptable y substancialmente no tóxico, para el sujeto al cual se le administra el compuesto particular.

65 El término "sal farmacéuticamente aceptable", tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a sales de adición de ácidos, convencionales, o a sales de adición de ácidos, convencionales, las cuales retienen la efectividad y las propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención, y que se encuentran formadas por ácidos orgánicos o inorgánicos, no tóxicos, o por bases orgánicas o inorgánicas, no tóxicas. Los

ejemplos de las sales de adición de ácidos, incluyen a aquéllas derivadas de los ácidos inorgánicos, tales como los consistentes en el ácido clorhídrico el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfámico, el ácidos fosfórico, y el ácido nítrico, y también incluyen a aquellas sales derivadas de los ácidos orgánicos, tales como el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, el ácido metanosulfónico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido maléico, el ácido láctico, el ácido fumárico y por el estilo. Los ejemplos de las sales de adición de bases, incluyen a aquéllas sales derivadas de los compuestos consistentes en el hidróxido amónico, el hidróxido potásico, el hidróxido sódico, y el hidróxido de amonio cuaternario, tal como, por ejemplo, el hidróxido tetrametilamónico. La modificación química de un compuesto farmacéutico (como por ejemplo, un fármaco), en una sal, es una técnica que se conoce bien, por parte de los químicos farmacéuticos, para la obtención de estabilidad física y química, una higroscopicidad y una solubilidad, de los compuestos. Véase, a dicho efecto, por ejemplo, el trabajo de H. Ansel et. al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, - Sistemas de dosificación farmacéutica y sistemas de suministro de fármacos (6ª Edición, 1995) en las páginas . 196 y 1456-1457.

El término "cuerpo de color", tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa una impureza, la cual imparte un color, a una sustancia. Los cuerpos de color, pueden existir en unas cantidades tan pequeñas como las correspondientes a pequeñas parte por billón, y todavía afectar al color de la sustancia.

El término "profármaco", tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a compuestos los cuales experimentan una biotransformación, previamente a exhibir sus efectos farmacológicos. La modificación química de los fármacos, para superar los problemas farmacéuticos, se ha denominado, también, "latenciación de fármacos". La latenciación, es la modificación química de un compuesto biológicamente activo, para formar un nuevo compuesto, el cual, después de un ataque enzimático in vivo, liberará el compuesto progenitor (compuesto original). Las modificaciones químicas del compuesto progenitor u original, son tales que, el cambio de las propiedades físico-químicas, afectarán a la absorción, a la distribución y al metabolismo enzimático. La definición de latenciación de fármacos, se ha extendido, también, para incluir a la regeneración enzimática del compuesto progenitor u original. La regeneración, tiene lugar como una consecuencia hidrolítica, disociativa, y otras reacciones, las cuales no se encuentran necesariamente mediatizadas por enzimas. Los términos consistentes en profármacos, fármacos latenciados, y derivados bio-reversibles, se utilizan de una forma intercambiable. A título de referencia, la latenciación, implica un elemento de desfase o demora temporal, o componente de tiempo, involucrado en la regeneración de una molécula progenitora bioactiva, in vivo. El término profármaco, es general, debido a hecho de que, éste, incluye a los derivados latenciados, así como también a aquellas sustancias las cuales se convierten, después de la administración, en la sustancia efectiva, la cual se combina con los receptores. El término profármaco, es un término genérico, para los agentes, los cuales experimentan una biotransformación, previamente a exhibir su acción farmacológica.

En algunos casos, la preparación del SNAC, puede conducir a un producto, el cual incluya a cuerpos de color. La creación de de estos cuerpos de color, parece no ser dependiente del valor pH. Con objeto de determinar la identidad de un cuerpo de color, el cual conduce a un color rosa observado, se procedió a llevar a cabo una reacción de hidrólisis, a reflujo, durante un transcurso de tiempo que se extendió a un período de cuatro días. Esto, condujo a la obtención de ácido libre SNAC, de una tonalidad de color muy rosado, ácido éste, el cual se disolvió en acetona y se hizo parar a través de gel de sílice, con objeto de conseguir algo de separación de la impureza. La banda de color rodado, se extrajo con agua, y se ésta se secó. Este material se separó adicionalmente, mediante procedimiento de cromatografía líquida de alto rendimiento, de prelación. El pico, según se determinó, tenía un peso molecular de aproximadamente 724, pero, la estructura, no se ha elucidado todavía. Los solicitantes, parten de la hipótesis consistente en que, los metales en trazas y / o el oxígeno, son los responsables para la formación de la impureza de color rosado. El éxito en evitar el color rosado, mediante la utilización de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), sugiere el hecho de que, el metal contaminante, juega algún tipo de rol interpretativo. Otros antioxidantes, tales como los consistentes en el ácido ascórbico (1%), el NaHSO_3 (1%), el PPh_3 (0,1%), son también efectivos, en la prevención de la formación del color rosado. No obstante, el 2,5-di-tert.-butil-4-metilfenol (BHT)(1%), no es efectivo. El desgasificado, mediante vacío, y N_2 a presión, tres veces, según se ha encontrado, han mostrado ser inconsistentes, en el hecho de evitar el color rodado. El desgasificado, mediante la utilización de agua hervida, es exitosa, en el hecho de evitar el color rosado.

De una forma general, para formar esencialmente ácido libre SNAC; exento de color rosado, puede procederse a hacer reaccionar el éster etílico del ácido 2,4-dioxo-1,3-benzoxanilotanónico, con hidróxido sódico (como una solución acuosa al 40%), en agua, en presencia de EDTA, como por ejemplo, en una cantidad correspondiente a 0,001 equivalentes de correspondiente a 0,001 equivalentes de EDTA, a una elevada temperatura, tal como, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 98°C. Después de que se haya completado la reacción, la mezcla de reacción, puede enfriarse a la temperatura ambiente y, a continuación, ésta puede cargarse en un matraz diferente, el cual contenga una mezcla premezclada de aproximadamente 4 equivalentes de HCl, y acetona, a una temperatura de 20°C. A continuación, puede procederse a añadir una solución de hidróxido sódico, como por ejemplo, una solución de NaOH al 20%, a la suspensión resultante, con objeto de ajustar el pH a un valor de aproximadamente 4,5. A continuación, puede procederse a calentar la suspensión, a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 60°C, durante un transcurso de tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas y, a continuación, enfriarse, a la temperatura ambiente, y envejecerse, durante un transcurso de tiempo de, por ejemplo, 4 horas. Puede procederse, a continuación, a filtrar la suspensión, a lavarse ésta con agua, y secarse, bajo la acción alto

vacío, a una elevada temperatura, correspondiente a un valor de, por ejemplo, aproximadamente 80°C, con objeto de proporcionar el ácido libre SNAC.

De una forma alternativa, la reacción, puede llevarse a cabo de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba, pero, en lugar de utilizar EDTA, puede utilizarse ácido ascórbico, NaHSO₃, ó trifenilfosfina. También, de una forma alternativa, el agua del proceso, puede hervirse, previamente a su uso en la reacción de hidrólisis.

La presente invención, proporciona así, de este modo, nuevos procedimientos para sintetizar el ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, al mismo tiempo que, de una forma simultánea, se evita o se reduce la producción de una impureza de un cuerpo de color, en éste, procedimiento éste, el cual comprende la etapa de hidrolizar el éster etílico del ácido 2,4-dioxo-1,3-benzoxaziniloctanóico, mediante el mezclado del éster etílico del ácido 2,4-dioxo-1,3-benzoxaziniloctanóico, con hidróxido sódico, agua, y un miembro seleccionado de entre el grupo consistente en el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el ácido ascórbico, el NaHSO₃, y la trifenilfosfina, para obtener una mezcla de reacción.

La invención, proporciona asimismo, también, procedimientos para sintetizar el ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, al mismo tiempo que, de una forma simultánea, se evita o se reduce la producción de una impureza de un cuerpo de color, en éste, procedimiento éste, el cual comprende la etapa de hidrolizar el éster etílico del ácido 2,4-dioxo-1,3-benzoxaziniloctanóico, mediante el mezclado del éster etílico del ácido 2,4-dioxo-1,3-benzoxaziniloctanóico, con hidróxido sódico, y agua previamente hervida, con objeto de proporcionar una mezcla de reacción.

En una forma adicional de presentación, los procedimientos que se han presentado anteriormente, arriba, para la preparación del ácido libre, comprende asimismo, también, la etapa de mezclar acetona y un ácido clorhídrico, con la mezcla de reacción.

Con objeto de preparar la sal sódica del SNAC, puede procederse a hacer reaccionar el ácido libre SNAC con, por ejemplo, una cantidad correspondiente a aproximadamente 1,02 equivalentes de hidróxido sódico (como una solución acuosa al 20%), en 2-propanol, a una temperatura correspondientes a un valor de aproximadamente 40°C. Después de haberse completado la adición, la mezcla de reacción, puede calentarse a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 50°C, y enfriarse, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 35°C y, a continuación, proceder a cargar ésta con cristal de siembra. Después de proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de 1 horas, debería formarse una suspensión, la cual puede enfriarse lentamente, a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 30°C, y mantenerse, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 30°C, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 1 hora, para proporcionar una suspensión espesa. Puede procederse a añadir 2-propanol adicional, a una temperatura de aproximadamente 30°C y, la suspensión resultante, puede enfriarse lentamente, a continuación, a una temperatura de aproximadamente 0°C, y envejecerse durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 4 horas. A continuación, puede procederse a filtrar la suspensión, lavarse con una mezcla de disolventes a base de 2-propanol y agua (a un valor de relación de aproximadamente 10 : 1, referido a volumen / volumen), y después, secarse bajo la acción de alto vacío, a una temperatura de aproximadamente 90°C, para proporcionar la sal sódica del SNAC, con una distribución monomodal del tamaño de partícula.

Así, de este modo, la invención, proporciona, también, procedimientos para sintetizar la sal sódica del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, procedimientos éstos, los cuales el proceder a mezclar el ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, suspendido en 2-propanol, con hidróxido sódico acuoso, para formar la sal sódica del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico. De una forma particular, este procedimiento, emplea el ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, el cual se ha producido en concordancia con los procedimientos de la presente invención, de tal forma que, la sal sódica del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, tenga un contenido de impurezas de cuerpos de color, reducida, o que dichas impurezas se encuentren ausentes.

En otra forma de presentación, el procedimiento presentado anteriormente arriba, para la sintetización de la sal sódica del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, incluye las etapas de añadir 2-propanol adicional a la solución de la sal sódica del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, procediendo a sembrar la solución de la sal sódica del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, con sal sódica del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, cristalina, con objeto de provocar el hecho de que, la sal sódica del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, precipite hacia fuera de la solución y, a continuación, añadir más 2-propanol, a la solución, con objeto de proporcionar la sal sódica del SNAC, con distribución monomodal de tamaño de partícula.

La presente invención, proporciona, también, formas sólidas de dosificación farmacéutica, para la administración oral, las cuales comprenden un bisfosfonato, o una sal de éste farmacéuticamente aceptable, bisfosfonato éste, el cual se encuentra presente en una cantidad que no es terapéuticamente efectiva, cuando el bisfosfonato se administra oralmente, solo; y SNAC, preparado en concordancia con los procedimientos los cuales se dan a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente, SNAC éste, el cual se encuentra presente en una cantidad que sea efectiva para facilitar la absorción del bisfosfonato en el tracto gastrointestinal, de tal forma que, el bisfosfonato, sea terapéuticamente efectivo. El factor de relación del bisfosfonato con respecto a al SNAC, es el correspondiente a un

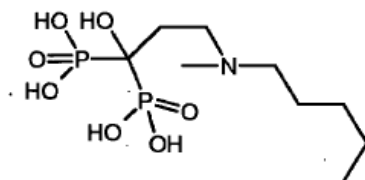
valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 1 : 30 hasta aproximadamente 1 : 1, respectivamente. Estas nuevas formas de dosificación farmacéutica, son de utilidad en el tratamiento o en el control de las enfermedades óseas, las cuales se caracterizan por una resorción ósea incrementada, tales como las consistentes en la osteoporosis y la hipercalcemia del cáncer, así como el tratamiento o el control del dolor que acompañan a tales tipos de trastornos o desórdenes. La presente invención, proporciona, también, un procedimiento para tratar tales tipos de trastornos o desórdenes, mediante el empleo de las formas de dosificación farmacéutica, sólidas, y un procedimiento para preparar las formas de dosificación farmacéutica.

La administración oral del bisfosfonato con el SNAC producido en concordancia con la presente invención, descrita aquí, en este documento de solicitud de patente, tiene como resultado una biodisponibilidad incrementada del bisfosfonato, en comparación con la administración del bisfosfonato solo, posibilitando así, de este modo, una reducción de la dosificación del bisfosfonato, al mismo tiempo que, de una forma simultánea, todavía lograr una eficacia equivalente del bisfosfonato. La administración oral del bisfosfonato con el SNAC, puede tener como resultado una reducción del período de tiempo de ayuno de aproximadamente 2 horas, antes de tomar el bisfosfonato, y se espera que se reduzca el período de tiempo de aproximadamente 30 – 60 minutos, de permanecer sentado o de pie, erguido, después de tomar el bisfosfonato.

Tal y como se ha indicado, anteriormente, arriba, la presente invención, proporciona una nueva forma de dosificación sólida, para la administración oral, la cual comprende un bisfosfonato o una sal de éste farmacéuticamente aceptable, bisfosfonato éste, el cual se encuentra presente en una cantidad que no es terapéuticamente efectiva, cuando el bisfosfonato se administra oralmente, solo; y SNAC, o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, preparado en concordancia con los procedimientos de la presente invención, SNAC éste, el cual se encuentra presente en una cantidad que sea efectiva para facilitar la absorción del bisfosfonato en el tracto gastrointestinal, de tal forma que, el bisfosfonato, sea terapéuticamente efectivo. El factor de relación del bisfosfonato con respecto al SNAC, es el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 1 : 30 hasta aproximadamente 1 : 1, respectivamente. La forma de dosificación, puede administrarse a un mamífero, tal como, por ejemplo, un humano.

Los bisfosfonatos de la presente invención, pueden seleccionarse de entre una amplia variedad de bisfosfonatos y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables. Los bisfosfonatos, pueden representarse mediante la fórmula: $\text{HO}_2\text{P}(\text{R}_1)(\text{R}_2)\text{-P}(\text{O})(\text{OH})_2$. En la fórmula anteriormente mencionada, arriba, R_1 puede seleccionarse de entre el grupo consistente en OH, Cl, y H; y R_2 puede seleccionarse de entre el grupo consistente en $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, Cl, CH_2 -1-pirrolidinilo, CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, N-cicloheptilo, H, $(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, CH_2 -3-piridinilo, S-4-clorofenilo, CH_2 -2-imidazo-piridinilo, y CH_2 -2-imidazolilo. Los ejemplos ilustrativos y no limitativos de los bisfosfonatos, incluyen al alendronato [Fosamax®, $\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = (\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$], al clodronato [$\text{R}_1 = \text{Cl}$, $\text{R}_2 = \text{Cl}$], EB-1053 [$\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_2$ -1-pirrolidinilo], al etidronato [Didrocal®, $\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$], al ibandronato [Boniva®, $\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$], al incadronato [$\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{N-cicloheptilo}$], al medronato [$\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{H}$], al neridronato [$\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = (\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$], al olpadronato [$\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$], al pamidronato [Aredia®, $\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = (\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$], al risedronato [Actonel®, $\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_2$ -3-piridinilo], al tiludronato [Skelid®, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{S-4-clorofenilo}$], YH529 [$\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_2$ -2-imidazo-piridinilo], y al zoledronato [Zometa®, $\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_2$ -2-imidazolilo]. De una forma particular, el bisfosfonato es alendronato ó ibandronato, o una sal de éstos, farmacéuticamente aceptable. De una forma muy particular, el bisfosfonato es ibandronato, o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

El ibandronato, se da a conocer en el documento de patente estadounidense US nº 4.927.814, cuya revelación, se incorpora aquí, en este documento de solicitud de patente, a título de referencia. El ibandronato, puede representarse mediante la siguiente fórmula:



El Ibandronato, se comercializa como una sal de sodio, consistente en la sal monosódica, monohidratada, del ácido 3-(N-metil-N-pentil)-amino-1-hidroxiopropan-1,1-difosfónico (Boniva®). El Ibandronato, tiene la fórmula molecular $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{NO}_7\text{P}_2\text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$, y un peso molecular de 359.24. El ibandronato sódico, es una materia en polvo de una tonalidad de color que puede ir desde el blanco hasta el blanquecino, la cual es libremente soluble en agua, y prácticamente insoluble en disolventes orgánicos.

El factor de relación del bisfosfonato con respecto al SNAC, es de un valor tal, que se facilite la absorción del bisfosfonato oralmente administrado, en el tracto gastrointestinal, con respecto al de la absorción de bisfosfonato, cuando éste se administra oralmente, solo. El factor de relación del bisfosfonato con respecto al SNAC, en concordancia con la presente invención, puede variar, dentro de ciertos límites. El factor de relación del bisfosfonato con respecto al SNAC, puede ajustarse a los requerimientos de cada caso particular, incluyendo el bisfosfonato particular que se esté administrando, de una forma particular, el SNAC que se esté empleando, la condición o

trastorno la cual se esté tratando, así, como el paciente el cual se esté tratando. El factor de relación del bisfosfonato con respecto al SNAC es, de una forma preferible, de un valor tal que, la absorción del bisfosfonato oralmente administrado, en el tracto gastrointestinal, se por lo menos 2 veces mayor, de una forma preferible, 3 veces mayor, de una forma preferible, 4 veces mayor, y de una forma mayormente preferible, 5 veces mayor, que la del bisfosfonato, cuando éste se administra oralmente, solo. De una forma general, en caso de la administración oral, a humanos adultos, los cuales tengan un peso de aproximadamente 70 kg, el factor de relación del bisfosfonato con respecto al SNAC, según se mide, en peso de cada compuesto, como ácido libre, en la composición farmacéutica, es el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 1 : 30 hasta aproximadamente 1 : 1, de una forma preferible, siendo dicho factor de relación, de una forma preferible, de aproximadamente 1 : 20, de una forma más preferible, de aproximadamente 1 : 10, y de la forma mayormente preferible de aproximadamente 1 : 5, respectivamente.

La cantidad o dosificación terapéuticamente efectiva del bisfosfonato en concordancia con la presente invención, puede variar, dentro de unos amplios límites. Tal tipo de dosificación, puede ajustarse a los requerimientos individuales, en cada caso particular, incluyendo la condición o trastorno que se esté tratando, el paciente que se esté tratando, así, como el bisfosfonato específico que se esté administrando.

Así, por ejemplo, la dosis oral recomendada de ibandronato, para el tratamiento de la osteoporosis, cuando éste se administra solo, a humanos adultos, los cuales tengan un peso de aproximadamente 70 kg, es el correspondiente a 2,5 mg, una vez al día, o de 150 mg, una vez al mes. En la presente invención, la dosis diaria de ibandronato, para el tratamiento de la osteoporosis, cuando éste se administra conjuntamente con el SNAC, se reduce a una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 1,25 mg hasta los aproximadamente 0,25 mg, siendo dicha dosis, de una forma preferible, de una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 1 mg hasta los aproximadamente 0,4 mg, de una forma más preferible, desde aproximadamente 0,65 mg hasta aproximadamente 0,5 mg y, de una forma mayormente preferible, de aproximadamente 0,5 mg. La dosis mensual del ibandronato, para el tratamiento de la osteoporosis, cuando éste se administra conjuntamente con el SNAC, se reduce a una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 75 mg hasta los aproximadamente 15 mg, siendo dicha dosis, de una forma preferible, de una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 60 mg hasta los aproximadamente 25 mg, de una forma más preferible, desde aproximadamente 40 mg hasta aproximadamente 30 mg y, de una forma mayormente preferible, de aproximadamente 30 mg.

La dosis oral recomendada del ibandronato, para el tratamiento de la hipercalcemia del cáncer, o para el tratamiento de dolor de huesos metastásico, cuando éste se administra solo, a humanos adultos, de un peso de aproximadamente 70 kg, es la correspondiente a una cantidad de 50 mg, una vez al día. En la presente invención, la dosis diaria de ibandronato, para el tratamiento de la hiperglicemia del cáncer, o para el tratamiento del dolor óseo metastático, cuando éste se administra conjuntamente con el SNAC, se reduce a una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 25 mg hasta los aproximadamente 5 mg, siendo dicha dosis, de una forma preferible, de una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 20 mg hasta los aproximadamente 8 mg, de una forma más preferible, desde aproximadamente 13 mg hasta aproximadamente 10 mg y, de una forma mayormente preferible, de aproximadamente 10 mg.

La dosis oral anticipada de ibandronato, para el tratamiento de la hipercalcemia del cáncer, o para el tratamiento de dolor de huesos metastásico, cuando éste se administra solo, a humanos adultos, de un peso de aproximadamente 70 kg, es la correspondiente a una cantidad de 350 mg, semanalmente. En la presente invención, la dosis semanal anticipada de ibandronato, para el tratamiento de la hiperglicemia del cáncer, o para el tratamiento del dolor óseo metastático, cuando éste se administra conjuntamente con el SNAC, se espera que se reduzca a una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 175 mg hasta los aproximadamente 35 mg, siendo dicha dosis, de una forma preferible, de una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 140 mg hasta los aproximadamente 56 mg, de una forma más preferible, desde aproximadamente 90 mg hasta aproximadamente 70 mg y, de una forma mayormente preferible, de aproximadamente 70 mg.

Las formas de dosificación farmacéutica de la presente invención, pueden administrarse procediendo simplemente a mezclar el bisfosfonato con el SNAC, previamente a la administración. Las formas de dosificación, pueden también prepararse procediendo a mezclar una solución acuosa del bisfosfonato, con el SNAC, justo previamente a la administración. Las soluciones, pueden contener, de una forma opcional, aditivos tales como los consistentes en la lactosa monohidratada, la croscarmelosa sódica, la povidona, el agua, el estearilfumarato sódico y por el estilo. De una forma preferible, la forma de dosificación farmacéutica, sólida, se prepara procediendo a poner íntimamente en contacto, el bisfosfonato, con el SNAC.

Las formas de dosificación son, de una forma preferible, en forma de tabletas o de cápsulas. En una forma de presentación, la forma de dosificación, es una tableta, y ésta incluye povidona. En otra forma de presentación, la forma de dosificación, es una cápsula, la cual incluye povidona. La povidona, se encuentra presente, de una forma preferible, en forma de dosificación, en una cantidad correspondiente a un porcentaje que va desde aproximadamente un 2%, en peso, hasta aproximadamente un 30%, en peso, siendo dicha cantidad, de una forma

preferible, de un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 10%, en peso, hasta aproximadamente un 20%, en peso y, de una forma mayormente preferible, de un porcentaje que va desde un 12%, en peso, hasta un 15%, en peso, referido al peso total de la composición.

El SNAC, puede también utilizarse en forma de microesferas las cuales contengan el bisfosfonato. Las microesferas, son particularmente de utilidad para la administración oral de agentes activos, los cuales no pasan, o que sólo pasan fraccionadamente, a través del tracto gastrointestinal, o que son susceptibles a la segmentación química o enzimática, en el tracto gastrointestinal. Los procedimientos para preparar microesferas, son conocidos, y éstos se dan a conocer, por ejemplo, en el documento de patente estadounidense US nº 5.650.386, cuya revelación, se incorpora aquí, en este documento de solicitud de patente, a título de referencia.

En otra forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un procedimiento para tratar la osteoporosis, el cual comprende el proceder a administrar oralmente, a un sujeto, el cual se encuentre en necesidad de ésta, una nueva forma de dosificación farmacéutica, sólida, de la presente invención. En todavía otra forma de presentación, la presente invención, proporciona un procedimiento para tratar la hiperglicemia del cáncer, el cual comprende el proceder a administrar oralmente, a un sujeto, el cual se encuentre en necesidad de ésta, una nueva forma de dosificación farmacéutica, sólida, de la presente invención.

En aún todavía otra forma de presentación, la presente invención, proporciona un procedimiento para tratar el dolor de huesos metastásico, el cual comprende el proceder a administrar oralmente, a un sujeto, el cual se encuentre en necesidad de ésta, una nueva forma de dosificación farmacéutica, sólida, de la presente invención. Las formas de dosificación utilizadas en los procedimientos anteriormente contienen

En aún todavía otra forma de presentación, la presente invención, proporcionar un procedimiento para preparar una forma de dosificación farmacéutica, sólida, para la administración oral, la cual comprende el proceder a mezclar:

(a) un bisfosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, bisfosfonato éste, el cual se encuentra presente en una cantidad que no es terapéuticamente efectiva, cuando el bisfosfonato se administra oralmente, solo; y

(b) SNAC, preparado en concordancia con los procedimientos de la presente invención, el cual se encuentra presente en una cantidad efectiva para facilitar la absorción del bisfosfonato, en el tracto gastrointestinal, de tal forma que, el bisfosfonato, sea terapéuticamente efectivo;

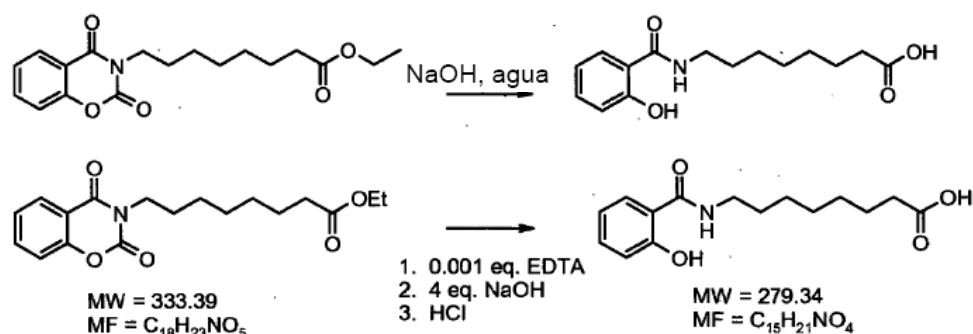
en donde, el factor de relación del bisfosfonato con respecto al SNAC, es de un valor que va desde aproximadamente 1 : 30 hasta aproximadamente 1 : 1, respectivamente.

Los ejemplos, se presentan para propósitos de demostración, pero no limitativos, de los procedimientos de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Producción del ácido libre SNAC

Esquema 1:

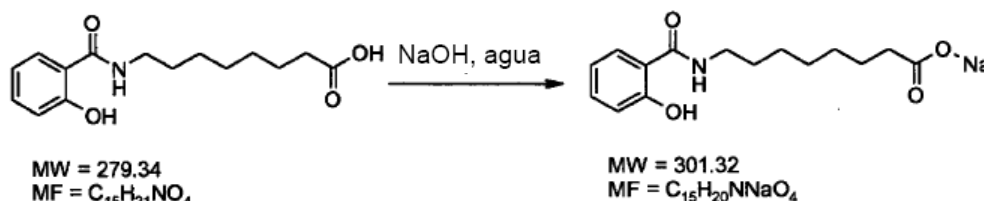


Se procedió a cargar un matraz de 4 bocas, limpio y seco, de 500 ml de capacidad útil, con fondo redondeado, provisto de una protección de doble pared que cubría a la mitad de éste, y equipado con un agitador mecánico, un termopar, un refrigerador, y un embudo de canalización para la adición, con 153 g de agua, 22 mg de EDTA (0,08 mmol) y 30 g de éster etílico del ácido 2,3-dioxo-1,3-benzozinil-octánico (76,49 mmol). A continuación, se procedió a agitar la mezcla anterior, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 20 ± 5°C. Subsiguientemente, se procedió a añadir, a la mezcla 29,2 g de una solución de NaOH al 40% (292,18 mmol). Se procedió, a continuación, a calentar la mezcla, a una temperatura de ~97°C, y esta temperatura, se mantuvo durante un transcurso de tiempo de 20 horas. A continuación, se procedió a enfriar la mezcla, a una temperatura de 20 ± 5°C. El lote, se cargó, entonces, a un embudo (de canalización) de adición y, el matraz, se cargó con 29 g de

acetona y 36,25 g del HCl al 31%. Subsiguientemente, se procedió a transferir el lote contenido en el primer matraz, a la solución de acetona, en un transcurso de tiempo de 40 minutos, al mismo tiempo que, de una forma simultánea, se mantenía la temperatura a un valor $< 30^{\circ}\text{C}$. Después de haber procedido a realizar la transferencia, se procedió a ajustar el pH del lote, a un valor de $\sim 4,5$, mediante una solución de NaOH al 20%. Subsiguientemente, se procedió a calentar la mezcla, a una temperatura de $\sim 60^{\circ}\text{C}$, se mantuvo a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 0,5 horas y, a continuación, ésta se enfrió, a una temperatura de $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$. El lote, se mantuvo a una temperatura de $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$, durante un transcurso de tiempo de por lo menos 2 horas. A continuación, se procedió a filtrar el sólido, éste se lavó con agua, y posteriormente, se secó, a una temperatura de $80 \pm 5^{\circ}\text{C}$, bajo la acción del vacío, durante el transcurso de toda la noche, para proporcionar 20,4 g (95% de rendimiento productivo) de ácido libre SNAC.

Ejemplo 1: Formación de la sal sódica de SNAC

Esquema 2:



Se procedió a cargar un matraz de 4 bocas, limpio y seco, de 1 l de capacidad útil, con fondo redondeado, provisto de una protección de doble pared que cubría a la mitad de éste, equipado con un agitador mecánico, un termopar, un embudo de canalización para la adición, y un condensador, con 46,35 g de ácido libre SNAC (165,9 mmol) y 180 ml de iPrOH, y se agitó a la temperatura ambiente (rt). La suspensión formada anterior, se calentó, a continuación, a una temperatura de 40°C . A la suspensión resultante, se le añadieron 33,84 g de NaOH al 20% (169,2 mmol), durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La suspensión, se convirtió en una solución clara, cuando se añadió aproximadamente una mitad de la base. Después de haberse añadido la cantidad total de la base, la solución clara, tenía un valor $\text{pH} = 9,0$. La temperatura de reacción, se elevó entonces a un valor de 50°C , y se agitó a esta temperatura de 50°C , durante un transcurso de tiempo 30 minutos. La solución clara, de aspecto casi incoloro se enfrió, a una temperatura de 35°C , en un transcurso de tiempo de una hora. Se procedió, a continuación, a sembrar la solución clara, con 100 mg de sal sódica del SNAC (0,33 mol) y ésta se agitó, a continuación, a una temperatura de 35°C , durante un transcurso de tiempo de una hora. La solución clara, se convirtió en una suspensión suave, lechosa. Se procedió, a continuación, a enfriar adicionalmente la suspensión, a una temperatura de 30°C , en un transcurso de tiempo de una hora, y ésta se mantuvo a este nivel de temperatura de 30°C , durante un transcurso de tiempo de una hora, y se convirtió entonces en una suspensión blanca, muy espesa. Se procedió, a continuación, a añadir 180 ml de i-PrOH, en un transcurso de tiempo de una hora. La temperatura interna, se mantuvo a un nivel de 30°C , durante la totalidad del transcurso de tiempo de la adición. La agitación, se convirtió en un proceso realmente mucho más fácil, después de haber procedido a la adición. Se procedió, a continuación, a enfriar la suspensión, a una temperatura de 0°C , en un transcurso de tiempo de una hora, y ésta se envejeció, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a filtrar el sólido, sobre un embudo de vidrio sinterizado, grueso, filtración ésta, la cual resultó ser muy rápida. Se procedió, a continuación, a secar el sólido, al aire, durante un transcurso de tiempo de una hora. El sólido resultante, de color blanco, se transfirió, a continuación, a un plato de cristalización, y éste se secó, a una temperatura de 35°C , durante un transcurso de tiempo de 6 horas, a una temperatura de 90°C , con un purgado de nitrógeno, durante un transcurso de tiempo adicional de 18 horas. Éste se enfrió, en un horno, a la temperatura ambiente (rt), bajo la acción del vacío (ésta debe ser de un nivel inferior a los 40°C), antes de la extracción del horno. En total, se obtuvieron y se recogieron 46,8 g (93,6% de rendimiento productivo) de sólido de color blanco, el cual, según se encontró, era sal sódica de SNAC, con una distribución monomodal del tamaño de partícula. Según se encontró, el contenido de agua era el correspondiente a un porcentaje del 0,52%, según se determina mediante valoración efectuada por titración de Kart Fischer. La solución acuosa, de la sal, tenía un valor $\text{pH} = 7,0$. El contenido de agua, necesita ser cuidadosamente controlado, durante la realización del proceso de secado, para asegurarse del hecho de que, el nivel de agua, sea inferior a un porcentaje del 1%, siendo éste, de una forma preferible, inferior a un porcentaje del 0,5%. Antes del filtrado, el contenido de la reacción, debe envejecerse a una temperatura de 0°C , durante el transcurso de toda la noche. No se observó deterioro alguno de la calidad. El producto consistente en la sal sódica de SNAC, monomodal, anhidra, tiene una buena solubilidad en agua, la cual es significativamente más alta que la correspondiente a una forma trihidratada.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un procedimiento para sintetizar el ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, el cual comprende la etapa de:
5 hidrolizar el éster etílico del ácido 2,4-dioxo-1,3-benzoxaziniloctanóico, mediante el mezclado del éster etílico del ácido 2,4-dioxo-1,3-benzoxaziniloctanóico, con hidróxido sódico, agua, y un miembro seleccionado de entre el grupo consistente en el ácido etilendiaminotetraacético, el ácido ascórbico, el NaHSO₃, y la trifenilfosfina.
- 2.- Un procedimiento para sintetizar el ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, el cual comprende la etapa de:
10 hidrolizar el éster etílico del ácido 2,4-dioxo-1,3-benzoxaziniloctanóico, mediante el mezclado del éster etílico del ácido 2,4-dioxo-1,3-benzoxaziniloctanóico, con hidróxido sódico, y agua previamente hervida.
- 3.- El procedimiento de la reivindicación 1, el cual comprende, adicionalmente, la etapa de mezclar acetona y ácido clorhídrico, con el citado éster etílico del ácido 2,4-dioxo-1,3-benzoxaziniloctanóico, con hidróxido sódico, agua, y un miembro seleccionado de entre el grupo consistente en el ácido etilendiaminotetraacético, el ácido ascórbico, el NaHSO₃, y la trifenilfosfina.
15
- 4.- El procedimiento de la reivindicación 2, el cual comprende, adicionalmente, la etapa de mezclar acetona y ácido clorhídrico, con el citado éster etílico del ácido 2,4-dioxo-1,3-benzoxaziniloctanóico, con hidróxido sódico, y agua previamente hervida.
20
- 5.- Un procedimiento para sintetizar el ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, el cual comprende:
25 mezclar el ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, suspendido en 2-propanol, con hidróxido sódico, para formar una solución de sal sódica del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico.
- 6.- El procedimiento de la reivindicación 5, el cual comprende, adicionalmente, las etapas de añadir 2-propanol adicional, a la citada solución, sembrar la citada solución de la sal sódica del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, con sal sódica cristalina del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, para provocar el que, la citada sal sódica del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, precipite hacia fuera de la citada solución y, a continuación, añadir más 2-propanol, a la citada solución.
30
- 7.- El procedimiento de la reivindicación 5, en donde, la citada sal sódica, cristalina, del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, es la sal sódica, anhidra, del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico.
35