

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 311**

51 Int. Cl.:

A61K 31/28 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/20 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/609 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2005 E 05856073 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 1830831**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas de sales de galio**

30 Prioridad:

29.12.2004 US 640739 P

03.05.2005 US 677533 P

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

08.05.2015

73 Titular/es:

EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)

240 CEDAR KNOLLS ROAD

CEDAR KNOLLS, NEW JERSEY 07927, US

72 Inventor/es:

BENDER, LEWIS;

SHANKAR, BAVANI y

O'SHAUGHNESSY, CATHERINA

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 535 311 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

Formulaciones farmacéuticas de sales de galio

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen una sal de galio farmacéuticamente aceptable (tal como nitrato de galio), un agente de administración, y opcionalmente uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes quimioterapéuticos adyuvantes.

10

Antecedentes de la invención

Los medios convencionales para la administración de fármacos con frecuencia están muy limitados por barreras biológicas, químicas, y físicas. Normalmente, estas barreras vienen impuestas por el entorno a través del cual se produce la administración, el entorno de la diana para la administración, y/o la propia diana. Ejemplos de barreras físicas incluyen la piel, las bicapas lipídicas y diversas membranas de órganos que son relativamente impermeables a ciertos fármacos pero que han de atravesarse antes de alcanzar la diana, tal como el sistema circulatorio. Las barreras químicas incluyen, pero no están limitadas a, variaciones del pH en el tracto gastrointestinal (GI) y enzimas de degradación.

20

Estas barreras tienen una importancia particular en el diseño de sistemas de administración por vía oral. La administración por vía oral de muchos fármacos sería la vía elegida para su administración si no fuera por las barreras biológicas, químicas, y físicas que impiden, restringen o reducen el paso de los fármacos. Entre los numerosos agentes de esta categoría se encuentran las sales de galio.

25

La patente de Estados Unidos Nº 4.529.593 desvela un método para prevenir o tratar un trastorno asociado a la pérdida acelerada de calcio procedente del hueso en un ser humano mediante la administración al sujeto de un compuesto de galio farmacéuticamente aceptable, tal como nitrato de galio.

30 La patente de Estados Unidos Nº 4.704.277 desvela un método para incrementar el crecimiento óseo, reducir la solubilidad de la hidroxiapatita, incrementar el tamaño y/o la perfección de los cristales de hidroxiapatita en el hueso, y/o incrementar la resistencia a la tracción del hueso mediante la administración a un sujeto de un compuesto de galio farmacéuticamente aceptable, tal como nitrato de galio.

35 El nitrato de galio actualmente se comercializa como Ganite™, una inyección intravenosa, para el tratamiento de hipercalcemia claramente sintomática asociada al cáncer que no haya respondido a una hidratación adecuada. El nitrato de galio no se encuentra disponible actualmente como formulación oral debido a su mala biodisponibilidad oral. De acuerdo con el etiquetado aprobado por la FDA para la Ganite™, el nitrato de galio ejerce un efecto hipocalcémico inhibiendo la resorción de calcio del hueso, posiblemente reduciendo el aumento de la renovación ósea. Bernstein, y col. (Metal-Based Drugs 2000, 7, 33-47) describe la química y la farmacocinética del maltolato de galio como compuesto con una elevada biodisponibilidad oral de galio.

40

Además, de acuerdo con el etiquetado aprobado por la FDA para la Ganite™, la hipercalcemia es un problema habitual en pacientes hospitalizados con neoplasia maligna. Puede afectar al 10-20 % de los pacientes con cáncer.

45 Los diferentes tipos de neoplasia maligna parecen variar en su propensión a provocar hipercalcemia. Se ha observado una mayor incidencia de hipercalcemia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, mieloma múltiple, cáncer de riñón, y cáncer de cabeza y cuello. La hipercalcemia de neoplasia maligna parece ser el resultado de un desequilibrio entre la resorción neta de hueso y la excreción de calcio en orina. Los pacientes con metástasis ósea osteolítica extensa con frecuencia desarrollan hipercalcemia. Este tipo de hipercalcemia es frecuente con el cáncer de mama primario. Se ha informado de que alguno de estos pacientes presenta una mayor resorción de calcio tubular renal. Se ha informado de que las células de cáncer de mama producen varios posibles factores de resorción ósea que estimulan la actividad de los osteoclastos locales. La hipercalcemia humoral es habitual con tumores sólidos de pulmón, cabeza y cuello, riñón, y ovarios. Los factores sistémicos (por ejemplo, PTH-rP) producidos por el tumor o las células hospedadoras se han relacionado con los flujos alterados de calcio entre el fluido extracelular, el riñón, y el esqueleto. Aproximadamente el 30 % de los pacientes con mieloma desarrolla hipercalcemia asociada a lesiones osteolíticas extensas y al deterioro de la filtración glomerular. Se ha informado de que las células de mieloma producen factores locales que estimulan los osteoclastos adyacentes. La hipercalcemia puede producir un abanico de signos y síntomas que incluyen: anorexia, letargia, fatiga, náuseas, vómitos, estreñimiento, poliuria, deshidratación, insuficiencia renal, estado mental alterado,

50

55

coma, anomalías en el ECG y paro cardiaco.

Se ha propuesto la teoría de que un tipo de hipercalcemia, la "hipercalcemia no mediada por PTH", es el resultado de un aumento en la actividad de los osteoclastos. Aunque los trastornos malignos son una causa habitual de este tipo de hipercalcemia, también se puede deber a otras causas. Los trastornos granulomatosos con niveles elevados de calcitriol se pueden encontrar en pacientes con sarcoidosis, beriliosis, tuberculosis, lepra, coccidioidomycosis e histoplasmosis. Los trastornos iatrogénicos de niveles de calcio pueden incrementar después de la ingestión de muchos medicamentos (por ejemplo, diuréticos de tiazida, carbonato de calcio, hipervitaminosis D, hipervitaminosis A, litio, síndrome de leche alcalina y toxicidad por teofilina). Situaciones de fallo renal crónico, situaciones después de trasplante y hemodiálisis también pueden provocar hipercalcemia.

La hipercalcemia también puede ser el resultado de hiperparatiroidismo primario. El calcio en plasma se mantiene dentro del intervalo de referencia mediante una interacción compleja de 3 hormonas principales, la hormona paratiroidea (PTH), 1,25-dihidroxitamina D (es decir, calcitriol), y calcitonina. Estas 3 hormonas actúan principalmente sobre el hueso, riñón, e intestino delgado para mantener niveles apropiados de calcio. En la mayoría de casos de hiperparatiroidismo primario, el aumento de calcio está provocado por un incremento en la absorción de calcio intestinal. Esto está mediado por la síntesis de calcitriol inducida por PTH que potencia la absorción de calcio. El incremento en el calcio sérico produce un aumento en la filtración de calcio en el riñón. Debido a la absorción de calcio mediada por PTH en el túbulo distal, se excreta menos calcio del que cabría esperar. En general, en la hipercalcemia mediada por PTH, los huesos no desempeñan un papel activo debido a que la mayoría de la actividad de los osteoclastos mediada por PTH que descompone el hueso se compensa mediante deposición ósea inducida por hipercalcemia.

Un objetivo del tratamiento es estabilizar y reducir el nivel de calcio, incrementar la excreción de calcio en orina, inhibir la actividad de los osteoclastos en el hueso, y tratar las causas subyacentes, cuando sea posible.

Existe la necesidad de sistemas de administración oral mejorados para sales de galio que proporcionen una biodisponibilidad suficiente para tratar la hipercalcemia.

30 **Sumario de la invención**

La presente invención es una formulación farmacéutica que comprende una sal de galio farmacéuticamente aceptable, preferentemente nitrato de galio, y al menos un agente de administración como se define en las reivindicaciones adjuntas. El agente de administración facilita la administración e incrementa la biodisponibilidad de la sal de galio. Una sal de galio preferida es el nitrato de galio nohidratado ($\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$). Preferentemente, la formulación farmacéutica se administra por vía oral. Las formulaciones farmacéuticas orales de la presente invención preferentemente requieren una única administración al día. También se contempla que se encuentren dentro del alcance de la presente invención más administraciones frecuentes con o sin fluidos o diuréticos del asa.

Una realización preferida de la presente invención es una formulación farmacéutica oral de liberación sostenida de una sal de galio farmacéuticamente aceptable, preferentemente nitrato de galio, y al menos un agente de administración como se define en las reivindicaciones adjuntas. Debido a que el efecto anti-calcio de las sales de galio está relacionado con el tiempo (es decir, una exposición prolongada a concentraciones más bajas produce una mayor inhibición de la resorción ósea que un tratamiento corto con dosis elevadas), las formulaciones orales de liberación sostenida de la presente invención pueden proporcionar una mejor eficacia. Las formulaciones de liberación sostenida también pueden reducir efectos secundarios poco deseables que resultan de la absorción rápida de la sal de galio, tales como náuseas, vómitos, y un mayor riesgo de insuficiencia renal.

Otra realización preferida es una formulación farmacéutica que comprende una sal de galio farmacéuticamente aceptable, preferentemente nitrato de galio, y al menos un agente de administración como se define en las reivindicaciones adjuntas que proporciona, tras la ingestión por un ser humano, una o más de las siguientes características:

- a) concentraciones plasmáticas de galio de 0,1 aproximadamente a 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aproximadamente o de 0,9 aproximadamente a 2,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aproximadamente,
- b) niveles plasmáticos promedio de galio en estado estacionario entre 1000 aproximadamente y 2500 ng/ml aproximadamente, o
- c) una reducción en el calcio sérico (corregido para la albúmina) de al menos 2,0 mg/dl en un ser humano con hipercalcemia (tal como hipercalcemia asociada a cáncer).

Otra realización es una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento o prevención de hipercalcemia en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite mediante la administración a un mamífero de una cantidad eficaz de una formulación farmacéutica de la presente invención. Por ejemplo, la formulación farmacéutica se puede administrar para tratar hipercalcemia asociada a cáncer. En una realización preferida, el mamífero es un ser humano que padece hipercalcemia y tiene un nivel de calcio sérico (corregido para la albúmina) inferior a 12 mg/dl.

Otra realización adicional es una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento o prevención de un trastorno asociado a una pérdida excesiva (o acelerada) del calcio óseo en un mamífero (tal como un ser humano) mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la presente invención. Esos trastornos incluyen hipercalcemia, osteopenia, osteoporosis, destrucción ósea debida a metástasis de tumores malignos, hiperparatiroidismo, enfermedad renal, enfermedad iatrogénica (incluyendo enfermedades inducidas por fármacos), y enfermedad periodontal.

Otra realización más es una composición farmacéutica para su uso en un método de inhibición de la resorción o liberación de calcio óseo en un mamífero (tal como un ser humano) con hipercalcemia, fragilidad ósea, u otro trastorno asociado a una resorción o liberación de calcio incrementada de forma anómala mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la presente invención.

Otra realización más es una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento del dolor de huesos debido a una pérdida excesiva (o acelerada) de calcio óseo en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la presente invención.

Otra realización más es una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención de fracturas óseas debido a una pérdida excesiva (o acelerada) de calcio óseo en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la presente invención.

Otra realización más es una composición farmacéutica para su uso en un método para incrementar el crecimiento óseo, reducir la solubilidad de la hidroxiapatita, incrementar el tamaño y/o la perfección de los cristales de hidroxiapatita en hueso, e incrementar la resistencia a la tracción de hueso en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la presente invención.

Otra realización más es una composición farmacéutica para su uso en un método para incrementar la acreción de calcio en tejido óseo y/o reducir la resorción ósea en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la presente invención.

Cualquiera de los métodos anteriormente mencionados se puede potenciar mediante la administración de fluidos (tal como agua), diuréticos del asa, un agente quimioterapéutico, y un agente quimioterapéutico adyuvante (tal como filgrastim y eritropoyetina) o cualquier combinación de los anteriores.

Otra realización más es una composición farmacéutica para su uso en un método para la administración de una sal de galio, tal como nitrato de galio, a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite mediante la administración al mamífero de la formulación farmacéutica de la presente invención.

Otra realización más es un método de preparación de una formulación farmacéutica de la presente invención mediante la mezcla de al menos un agente de administración, al menos una sal de galio farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente, uno o más aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra las concentraciones plasmáticas de galio en ratas después de la administración oral de (1) nitrato de galio (55 mg/kg) con SNAC disódico ("agente de administración 1), (2) nitrato de galio (55 mg/kg) con la sal disódica del compuesto 2 de la solicitud internacional nº WO 03/045306 (8-(2-hidroxifenoxi)octildietanolamina) ("agente de administración 2"), o (3) nitrato de galio (55 mg/kg) sin agente de administración, o (4) administración intravenosa de nitrato de galio (5,5 mg/kg).

Descripción detallada de la invención

Definiciones

- El término "en torno" o "aproximadamente" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular tal y como se determina por el experto en la materia, que dependerá en parte de cómo se mida o se determine el valor, es decir, de las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 1 o más de 1 desviaciones estándar, por la práctica de la técnica. De manera alternativa, "aproximadamente" con respecto a las formulaciones puede significar un intervalo de hasta el 10 %, preferentemente de hasta el 5 %.
- 10 Los términos "alquilo", "alquenilo", "alcoxi", "alquileo", "alquenileo", "alquil(arileno)", y "aril(alquileo)" incluyen, pero no están limitados a, grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquileo, alquenileo, alquil(arileno), y aril(alquileo) lineales y ramificados, respectivamente.
- La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos o composiciones que son fisiológicamente tolerables y que normalmente no producen una reacción alérgica o adversa similar, tal como malestar gástrico y mareos, cuando se administra a un mamífero.
- Una "cantidad eficaz de sal de galio" o "cantidad eficaz de nitrato de galio" significa la cantidad de sal o sales de galio, o nitrato de galio (incluyendo sus solvatos, o sus racematos o enantiómeros (suponiendo que la sal tenga un centro quiral)) que, cuando se administra a un mamífero para tratar o prevenir un estado, trastorno o dolencia es suficiente para efectuar dicho tratamiento o prevención. La "cantidad eficaz" variará dependiendo del principio activo, el estado, el trastorno o dolencia a tratar y su gravedad, y la edad, peso, condición física y respuesta del mamífero a tratar. De acuerdo con una realización de la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de galio es una cantidad eficaz para tratar cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente. La sal de galio se puede aumentar con un segundo medicamento (tal como un diurético del asa, un agente quimioterapéutico, o agente quimioterapéutico adyuvante) para tratar cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente, tales como neoplasias malignas e hipercalcemia.
- Una "cantidad eficaz de agente de administración" se refiere a una cantidad de agente de administración que promueve la absorción de una cantidad deseada de la sal de galio, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal.
- Una "cantidad eficaz de la formulación farmacéutica" es una cantidad de la formulación farmacéutica descrita que es eficaz para tratar o prevenir una dolencia en un sujeto al cual se le administra durante un cierto período de tiempo, por ejemplo, proporciona un efecto terapéutico durante un intervalo de dosificación deseada. Generalmente, una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica incluye cantidades de sal de galio y al menos un agente de administración para tratar o prevenir la dolencia deseada durante un período de tiempo deseado (es decir, una cantidad eficaz de agente de administración y una cantidad eficaz de la sal de galio).
- Como se usa en este documento, el término "tratar" incluye uno o más de los siguientes:
- a) la detención, retraso del comienzo (es decir, el período antes de la manifestación clínica de un trastorno) y/o la reducción del riesgo de desarrollo o empeoramiento de un trastorno;
- b) la disminución o alivio de al menos un síntoma de un trastorno en un mamífero, incluyendo, por ejemplo, hipercalcemia; o
- c) la disminución o alivio de la intensidad y/o duración de una manifestación de un trastorno experimentado por un mamífero, incluyendo, los que se dan como respuesta a un estímulo determinado (por ejemplo, presión, lesión de tejidos o temperatura fría). El término "tratar" también incluye prevenir, curar, sanar, aliviar, calmar, alterar, remediar, mejorar, restablecer, o afectar profilácticamente a una dolencia (por ejemplo, una enfermedad), a los síntomas de la dolencia, o a la predisposición hacia la dolencia.
- El término "liberación sostenida" como se usa en este documento se refiere a la liberación de un principio activo durante un período prolongado de tiempo que da lugar a concentraciones plasmáticas máximas más bajas y una $T_{máx}$ prolongada en comparación con formulaciones de "liberación inmediata" del mismo principio activo.
- El término "biodisponibilidad" se refiere a la velocidad y al grado a los cuales se absorbe el principio activo (sal de galio) o resto activo del producto farmacológico y queda disponible sistémicamente.
- El término "polimorfo" se refiere a formas cristalográficamente distintas de una sustancia.

El término "hidrato" como se usa en este documento incluye, pero no está limitado a, (i) una sustancia que contiene agua combinada en forma molecular y (ii) una sustancia cristalina que contiene una o más moléculas de agua de cristalización y un material cristalino que contiene agua libre.

- 5 El término "SNAC" como se usa en este documento se refiere al ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico y a sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo su sal monosódica y disódica. El término "ácido libre de SNAC" se refiere al ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico. A menos que se indique lo contrario, el término "SNAC" se refiere a todas las formas del SNAC, incluyendo todas las formas amorfas y polimórficas del SNAC, tal como SNAC trihidratado y las descritas en los documentos de Estados Unidos N° de serie 60/619.418 y 60/569.476. El término
- 10 "SNAC trihidratado" como se usa en este documento se refiere a una forma cristalina del SNAC en la que tres moléculas de agua están asociadas a cada molécula de SNAC. El SNAC se puede preparar mediante los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos N° 5.650.386 y las publicaciones internacionales N° WO 00/46182 y WO 00/59863.
- 15 El término "SNAD" como se usa en este documento se refiere al ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)decanoico y a sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo su sal monosódica. A menos que se indique lo contrario, el término "SNAD" se refiere a todas las formas del SNAD, incluyendo todas las formas amorfas y polimórficas del SNAD.
- 20 El término "4-CNAB" como se usa en este documento se refiere al ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxibenzoil)amino]butanoico (también conocido como 4-[(2-hidroxi-4-clorobenzoil)amino]butanoato) y sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo su sal de sodio (por ejemplo, sal monosódica). A menos que se indique lo contrario, el término "4-CNAB" se refiere a todas las formas del 4-CNAB, incluyendo todas las formas amorfas y polimórficas del 4-CNAB. El término "4-CNAB sódico" y "4-CNAB monosódico" se refiere al 4-[(2-hidroxi-4-clorobenzoil)amino]butanoato
- 25 monosódico, incluyendo sus solvatos anhidro, monohidratado, y de isopropanol y sus formas amorfas y polimórficas (incluyendo las descritas en la publicación internacional n° WO 03/057650), a menos que se indique lo contrario.

El término "solvato" como se usa en este documento incluye un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de un disolvente con moléculas o iones de un agente de administración o una sal de galio.

- 30 El término "agente de administración" se refiere a cualquiera de los compuestos de agentes de administración desvelados en este documento.
- El término "agente quimioterapéutico adyuvante" incluye agentes que tratan, alivian, calman, o mejoran los efectos secundarios de los agentes quimioterapéuticos. Esos agentes incluyen aquellos que modifican el crecimiento y la maduración de las células sanguíneas. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos adyuvantes incluyen filgrastim y eritropoyetina.
- 35

El término "sal de galio" incluye sal o sales de galio, racematos de complejos de galio y sus enantiómeros e hidratos.

- 40 El término "agente quimioterapéutico" incluye cualquier agente que trate, prevenga, cure, sane, alivie, calme, altere, remedie, restablezca, mejore, o afecte a neoplasias malignas y sus metástasis. Ejemplos de esos agentes (también conocidos como "agentes antineoplásicos") incluyen prednisona, fluorouracilo (por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU)), anastrozol, bicalutamida, carboplatino, cisplatino, clorambucilo, docetaxel, doxorubicina, flutamida, interferón-alfa,
- 45 letrozol, leuprolida, megestrol, mitomicina, paclitaxel, plicamicina (Mithracin™), tamoxifeno, tiotepa, topotecan, valrubicina, vinblastin, vincristina, y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

Los términos "2-OH-Ar" o "2-HO-Ar", como se usan en las fórmulas 1 y 2 se refieren a un grupo arilo que está sustituido con un grupo hidroxilo en posición 2.

50 Compuestos del agente de administración

Los agentes de administración adecuados incluyen aquellos que tienen la estructura siguiente y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 55
$$2\text{-HO-Ar-C(O)-NR}^8\text{-R}^7\text{-COOH}$$
 Fórmula (1)

en la que

Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con OH, halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

R⁷ es alquilo C₄-C₂₀ o alquenilo C₄-C₂₀;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, o haloalcoxi C₁-C₄.

5

De acuerdo con una realización, Ar está sustituido con un halógeno.

Preferentemente, R⁷ es alquilo C₄-C₂₀. Más preferentemente R⁷ es alquilo C₅-C₁₀. Lo más preferentemente, R⁷ es alquilo C₇-C₉.

10

Agentes de administración preferidos incluyen SNAC, SNAD, ácido 8-(N-2-hidroxi-5-clorobenzoil)aminocaprílico, ácido 8-(N-2-hidroxi-4-metoxibenzoil)aminocaprílico, 4-CNAB, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una realización preferida, el agente de administración es SNAC o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización, el agente de administración es una sal sódica de SNAC. En otra realización, el agente de administración es la sal monosódica de SNAC y puede ser, por ejemplo, cualquiera de las formas polimórficas del SNAC monosódico desvelado en la solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/569.476 presentada el 6 de mayo de 2004 y la solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/619.418 presentada el 15 de octubre de 2004. En otra realización más, el agente de administración es la sal disódica de SNAC.

20

De acuerdo con otra realización preferida, el agente de administración es SNAD o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización, el agente de administración es una sal sódica de SNAD. En otra realización, el agente de administración es la sal disódica de SNAD.

25 De acuerdo con otra realización preferida más, el agente de administración es 4-CNAB o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización, el agente de administración es una sal sódica de 4-CNAB. El 4-CNAB sódico puede ser cualquiera de las formas amorfas y polimórficas descritas en la Publicación Internacional N° WO 03/057650.

30 Otros agentes de administración adecuados de la presente invención se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 6.699.467, 6.663.898, 6.693.208, 6.693.073, 6.693.898, 6.663.887, 6.646.162, 6.642.411, 6.627.228, 6.623.731, 6.610.329, 6.558.706, 6.525.020, 6.461.643, 6.461.545, 6.440.929, 6.428.780, 6.413.550, 6.399.798, 6.395.774, 6.391.303, 6.384.278, 6.375.983, 6.358.504, 6.346.242, 6.344.213, 6.331.318, 6.313.088, 6.245.359, 6.242.495, 6.221.367, 6.180.140, 6.100.298, 6.100.285, 6.099.856, 6.090.958, 6.084.112, 6.071.510, 6.060.513, 35 6.051.561, 6.051.258, 6.001.347, 5.990.166, 5.989.539, 5.976.569, 5.972.387, 5.965.121, 5.962.710, 5.958.451, 5.955.503, 5.939.381, 5.935.601, 5.879.681, 5.876.710, 5.866.536, 5.863.944, 5.840.340, 5.824.345, 5.820.881, 5.811.127, 5.804.688, 5.792.451, 5.776.888, 5.773.647, 5.766.633, 5.750.147, 5.714.167, 5.709.861, 5.693.338, 5.667.806, 5.650.386, 5.643.957, 5.629.020, 5.601.846, 5.578.323, 5.541.155, 5.540.939, 5.451.410, 5.447.728, 5.443.841, y 5.401.516. Los agentes de administración de la presente invención también se describen en las 40 solicitudes publicadas de Estados Unidos N° 20040110839, 20040106825, 20040068013, 20040062773, 20040022856, 20030235612, 20030232085, 20030225300, 20030198658, 20030133953, 20030078302, 20030072740, 20030045579, 20030012817, 20030008900, 20020155993, 20020127202, 20020120009, 20020119910, 20020102286, 20020065255, 20020052422, 20020040061, 20020028250, 20020013497, 20020001591, 20010039258, y 20010003001. Los agentes de administración de la presente invención también se 45 describen en las publicaciones internacionales N° WO 2004/4104018, WO 2004080401, WO 2004062587, WO 2003/057650, WO 2003/057170, WO 2003/045331, WO 2003/045306, WO 2003/026582, WO 2002/100338, WO 2002/070438, WO 2002/069937, WO 02/20466, WO 02/19969, WO 02/16309, WO 02/15959, WO 02/02509, WO 01/92206, WO 01/70219, WO 01/51454, WO 01/44199, WO 01/34114, WO 01/32596, WO 01/32130, WO 00/07979, WO 00/06534, WO 00/06184, WO 00/59863, WO 00/59480, WO 00/50386, WO 00/48589, WO 00/47188, WO 50 00/46182, WO 00/40203, WO 99/16427, WO 98/50341, WO 98/49135, WO 98/34632, WO 98/25589, WO 98/21951, WO 97/47288, WO 97/31938, WO 97/10197, WO 96/40076, WO 96/40070, WO 96/39835, WO 96/33699, WO 96/30036, WO 96/21464, WO 96/12475, y WO 9612474.

Los compuestos del agente de administración representados como ácidos carboxílicos pueden estar en forma del 55 ácido carboxílico o una de sus sales. Las sales adecuadas incluyen sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sodio (por ejemplo, sales monosódicas y disódicas), potasio y litio; sales de metales alcalino-térreos, tales como magnesio, calcio o bario; sales de amonio; aminoácidos básicos, tales como lisina o arginina; y aminas orgánicas, tales como dimetilamina o piridina. Preferentemente, las sales son sales de sodio. Las sales pueden ser sales mono o multivalentes, tales como sales monosódicas y sales disódicas. Las sales

también pueden ser solvatos, incluyendo solvatos de etanol, e hidratos.

Los compuestos del agente de administración representados como aminas pueden estar en forma de amina libre o una de sus sales. Las sales adecuadas incluyen sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo, sales de sodio, sales de sulfato, sales de clorhidrato, sales de fosfato, sales de fluoruro, sales de carbonato, sales de tartrato, oxalatos, óxidos, formiatos, acetato o citrato.

Las sales de los compuestos del agente de administración de la presente invención se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las sales de sodio se pueden preparar disolviendo el compuesto del agente de administración en etanol y añadiendo hidróxido sódico acuoso.

Los compuestos descritos en este documento se pueden obtener a partir de aminoácidos y se pueden preparar fácilmente a partir de aminoácidos por métodos al alcance de los expertos en la materia, tales como los descritos en las publicaciones internacionales N° WO96/30036, WO97/36480, WO00/06534, WO00/46812, WO00/50386, WO00/59863, WO 01/32596, y WO 00/07979 y las patentes de Estados Unidos N° 5.643.957, 5.650.386, y 5.866.536. Por ejemplo, los compuestos se pueden preparar haciendo reaccionar el aminoácido sencillo con el agente acilante o modificador de amina adecuado que reacciona con el resto amino libre presente en el aminoácido para formar amidas. Como sabrán los expertos en la materia se pueden usar grupos protectores para evitar reacciones secundarias no deseadas. Con respecto a los grupos protectores, se hace referencia a T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York (1981).

El compuesto del agente de administración se puede purificar mediante recristalización o fraccionamiento sobre uno o más soportes cromatográficos sólidos, solos o unidos en tándem. Los sistemas disolventes de recristalización adecuados incluyen acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, heptano, agua, tetrahidrofurano, y sus combinaciones. El fraccionamiento se puede realizar sobre un soporte cromatográfico adecuado tal como alúmina, usando mezclas de metanol/n-propanol como fase móvil; cromatografía de fase inversa usando mezclas de ácido trifluoroacético/acetonitrilo como fase móvil; y cromatografía de intercambio iónico usando agua o un tampón adecuado como fase móvil. Cuando se realiza la cromatografía de intercambio de aniones, preferentemente se emplea un gradiente de cloruro sódico de 0 a 500 mM.

30

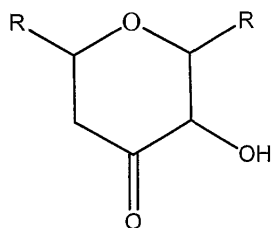
Sales de galio y complejos

Las sales de galio que se pueden emplear son aquellas farmacéuticamente aceptables que incluyen nitrato, maltolato, citrato, haluro (preferentemente cloruro), carbonato, acetato, tartrato, oxalato, óxido y óxido hidratado así como las descritas en las patentes de Estados Unidos N° 4.529.593 y 4.704.277. En general, estas sales de galio son no radioactivas. Las sales de galio preferidas incluyen cloruro de galio y nitrato de galio y sus hidratos, tales como nitrato de galio nohidratado.

Los complejos de galio que se pueden emplear incluyen los descritos en las patentes de Estados Unidos N° 5.258.376, 5.574.027, 5.883.088, 5.968.922, 5.981.518, 5.998.397, 6.004.951, 6.048.851, y 6.087.354, así como los descritos en Finnegan y col. Inorganic Chemistry, 26:2171-2176 (1987) y Farrar y col., Food and Chemical Toxicology, 26:523-525 (1988). Por ejemplo, se pueden usar quelatos y complejos de galio de 3-hidroxi-4-pironas (tal como un complejo de maltol).

En una realización, el complejo de galio en la formulación farmacéutica es un complejo neutro 3:1 (hidroxipirona:galio), en el que la hidroxipirona es una 3-hidroxi-4-pirona sin sustituir (ácido piromecónico) o una 3-hidroxi-4-pirona sustituida con uno a tres sustituyentes alquilo inferior (incluyendo los grupos metilo, etilo, isopropilo, y n-propilo). En otra realización adicional, la 3-hidroxi-4-pirona es 3-hidroxi-4-pirona, 3-hidroxi-2-metil-4-pirona, 3-hidroxi-2-etil-4-pirona, y 3-hidroxi-6-metil-4-pirona. La cantidad del complejo de hidroxipirona:galio en la forma de dosificación puede ser, por ejemplo, de 0,9 a 1800 mg o de 9 a 360 mg.

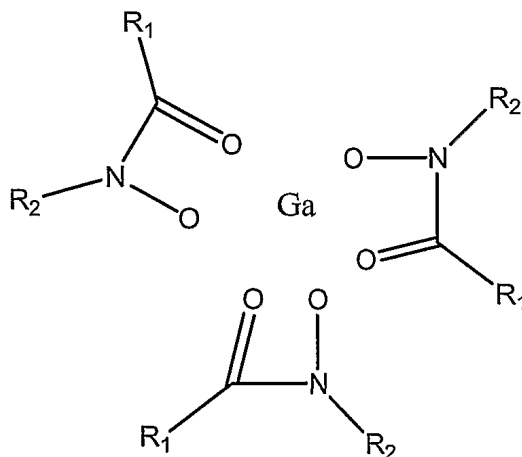
En otra realización, el complejo de galio en la formulación farmacéutica es un complejo neutro 3:1 (hidroxipirona:galio) y la hidroxipirona tiene la fórmula:



en la que cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En otra realización adicional, R es acíclico y no ramificado. La hidroxipirona en el complejo de galio puede ser, por ejemplo, maltol o ácido piromecónico. De acuerdo con una realización, el complejo es maltolato de galio (tris(3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-onato) de galio). Véase Bernstein y col., "Chemistry and Pharmacokinetics of Gallium Maltolate. A Compound With High Oral Gallium Bioavailability", *Metal-Based Drugs* 7(1):33-47 (2000).

El complejo de hidroxipirona de galio anteriormente mencionado se puede administrar con un agente tamponante farmacéuticamente compatible para incrementar el pH de los fluidos del estómago hasta 5-9 aproximadamente, y preferentemente hasta 6-7 aproximadamente. Ejemplos de esos agentes tamponantes incluyen carbonato de calcio (CaCO_3), y bicarbonato sódico (NaHCO_3). En una realización, el complejo de galio se administra con carbonato de calcio, bicarbonato sódico, y/o un exceso de hidroxipirona libre (o una de sus sales que contienen un catión fisiológicamente aceptable). La relación ponderal de hidroxipirona libre a complejo de galio preferentemente oscila entre 0,1 y 100. En una realización, el complejo de galio se administra en una forma de liberación retardada con o sin carbonato de calcio, bicarbonato sódico, y/o un exceso de hidroxipirona libre (o una de sus sales que contienen un catión fisiológicamente aceptable). El agente tamponante y/o la hidroxipirona libre se pueden incluir en la formulación farmacéutica de la presente invención, o se pueden administrar simultáneamente con ella.

En otra realización, el galio se administra en forma de complejo que tiene la fórmula:



en la que cada vez que aparece R^1 es un n-alquilo C_1-C_8 y cada vez que aparece R^2 es H o alquilo C_1-C_2 , o R^1 y R^2 juntos forman tetra- o pentametileno. Véase la patente de Estados Unidos N° 5.197.412.

De acuerdo con otra realización, la formulación farmacéutica incluye entre 0,01, 0,1, o 0,5 aproximadamente y 1, 5, 10 o 20 g aproximadamente de sal de galio. De acuerdo con otra realización adicional, la formulación farmacéutica incluye una cantidad suficiente de sal de galio para proporcionar, tras su ingestión por un ser humano, de entre 10 aproximadamente y 400 aproximadamente o 1400 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ o más preferentemente 100-300 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$. De acuerdo con otra realización más, la formulación farmacéutica incluye una cantidad suficiente de sal de galio para proporcionar, tras su ingestión por un ser humano, una o más de las siguientes características:

- a) concentraciones plasmáticas de galio de 0,1 aproximadamente a 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aproximadamente o de 0,9 aproximadamente a 2,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aproximadamente,
- b) niveles plasmáticos promedio de galio en estado estacionario entre 1000 aproximadamente y 2500 ng/ml

aproximadamente, o

c) una reducción en el calcio sérico (corregido para la albúmina) de al menos 2,0 mg/dl en un ser humano con hipercalcemia (tal como hipercalcemia asociada a cáncer).

5 Sistema de administración

Las formulaciones farmacéuticas pueden estar en forma de líquido o sólido. Las formulaciones líquidas pueden ser de base acuosa. Las soluciones de dosificación se pueden preparar mezclando una solución del agente de administración con una solución de la sal de galio antes de su administración. De manera alternativa, se puede
10 mezclar una solución del agente de administración (o sal de galio) con la forma sólida de la sal de galio (o agente de administración). El agente de administración y la sal de galio también se pueden mezclar en forma de polvos secos y a continuación se pueden disolver en solución. Los aditivos estabilizantes se pueden incorporar a la solución, por ejemplo, a una concentración que oscila entre el 0,1 y el 20 % (en volumen/peso) aproximadamente. La solución también puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como tampón fosfato salino y tampones citrato.
15 Otros aditivos adecuados incluyen cloruro sódico y dextrosa.

Las formulaciones farmacéuticas sólidas pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas (incluyendo cápsulas de gelatina duras y blandas), y partículas, tales como polvos y bolsitas. Las formas sólidas de dosificación se pueden preparar mezclando la forma sólida del agente de administración con la forma sólida de la sal de galio. De manera
20 alternativa, se puede obtener un sólido a partir de una solución del agente de administración y de la sal de galio por métodos conocidos en la técnica, tales como crio-deseccación (liofilización), precipitación, cristalización y dispersión de sólidos.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más inhibidores
25 enzimáticos. Estos inhibidores enzimáticos incluyen compuestos tales como la actinonina y la epiactinonina y sus derivados. Otros inhibidores enzimáticos incluyen la aprotinina (Trasylol) y el inhibidor de Bowman-Birk.

Las formulaciones farmacéuticas pueden incluir uno cualquiera o combinaciones de excipientes, diluyentes, desagregantes, lubricantes, agentes de relleno, plastificantes, colorantes, saborizantes, agentes enmascarantes,
30 azúcares, edulcorantes, sales, y vehículos de dosificación, incluyendo agua, 1,2-propanodiol, etanol, aceite de oliva, o cualquiera de sus combinaciones.

La cantidad de sal de galio (por ejemplo, nitrato de galio) incluida en la formulación farmacéutica es una cantidad eficaz para conseguir el objetivo de la sal que contiene galio para la indicación diana. La cantidad de sal de galio en
35 la formulación farmacéutica normalmente es una cantidad farmacológica, biológica, terapéutica o químicamente eficaz. No obstante, la cantidad puede ser inferior a la cantidad de la formulación farmacéutica cuando se usa en una forma unitaria de dosificación de la presente invención debido a que la forma de dosificación unitaria puede contener una pluralidad de formulaciones farmacéuticas de agente de administración/sal de galio o puede contener una cantidad farmacológica, biológica, terapéutica o químicamente eficaz dividida. La cantidad eficaz total a
40 continuación se puede administrar en unidades acumulativas que contienen, en total, una cantidad eficaz de la sal de galio.

La cantidad total de sal de galio a usar se puede determinar por métodos conocidos por los expertos en la materia. No obstante, debido a que las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden administrar la sal de galio más
45 eficazmente que las formulaciones que contienen la sal de galio sola, al sujeto se le pueden administrar menores cantidades de sal de galio que las usadas en las formas de dosificación unitaria o sistemas de administración previos, mientras aún se consiguen los mismos niveles sanguíneos y efectos terapéuticos.

Los agentes de administración facilitan la administración de la sal de galio, en particular en forma oral, pero también
50 son útiles en sistemas intranasales, sublinguales, intraduodenales, subcutáneos, bucales, intracolónicos, rectales, vaginales, de mucosa, pulmonares, transdérmicos, intradérmicos, parenterales, intravenosos, intramusculares y oculares.

La formulación farmacéutica puede ser una formulación farmacéutica oral de liberación sostenida que proporciona
55 una liberación controlada, modificada, retardada y/o sostenida de la sal de galio. Esas formulaciones se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

Las formulaciones farmacéuticas son útiles para la administración de sales de galio a mamíferos, incluyendo caballos, roedores, vacas, cerdos, perros, gatos, primates, y en particular seres humanos.

De acuerdo con otra realización, la formulación farmacéutica incluye otras medicaciones que tratan, curan, mitigan o previenen la hipercalcemia, neoplasias malignas, u otras indicaciones para las cuales el galio es eficaz. Por ejemplo, en una realización, la composición farmacéutica incluye un agente quimioterapéutico. En otra realización, la composición farmacéutica incluye un agente quimioterapéutico adyuvante. La formulación farmacéutica de la presente invención se puede administrar durante o después de quimioterapia. De acuerdo con una realización preferida, cuando la formulación farmacéutica se ha de administrar después de quimioterapia, la formulación farmacéutica incluye un agente quimioterapéutico adyuvante, tal como filgrastim o eritropoyetina.

10 Métodos de tratamiento

La formulación farmacéutica de la presente invención se puede administrar para tratar y/o prevenir cualquier trastorno para el que se sabe que las sales de galio pueden de tratarlo y/o prevenirlo. Normalmente, se administra una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica para tratar y/o prevenir el trastorno deseado. Esos trastornos incluyen hipercalcemia (incluyendo hipercalcemia asociada a cáncer e hipercalcemia asociada a neoplasias malignas, incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de próstata, mieloma múltiple, cánceres de las células escamosas, cáncer de riñón, cáncer de uretra y vejiga, y cánceres de cabeza y cuello), un trastorno asociado a una pérdida excesiva (o acelerada) de calcio óseo, osteopenia, osteoporosis, destrucción ósea debida a metástasis por tumores malignos, hiperparatiroidismo, y enfermedad periodontal.

20

La formulación farmacéutica también se puede administrar para:

- (1) incrementar la captación de calcio por los huesos en un mamífero (tal como un ser humano), inhibir la resorción (o liberación) de calcio óseo en un mamífero (tal como un ser humano) con hipercalcemia, fragilidad ósea, u otros trastornos asociados a una resorción (o liberación) de calcio incrementado de forma anómala,
- 25 (2) tratar el dolor de huesos debido a una pérdida excesiva (o acelerada) de calcio óseo, y/o
- (3) prevenir fracturas óseas debido a una pérdida excesiva (o acelerada) de calcio óseo,
- (4) tratar o prevenir la enfermedad de Paget,
- (5) inhibir la actividad osteoclástica, y/o promover la actividad osteoblástica,
- 30 (6) tratar o prevenir neoplasias malignas de la uretra (tracto urinario),
- (7) tratar o prevenir tumores,
- (8) tratar o prevenir cánceres, incluyendo de uretra, de pulmón de células no pequeñas, neoplasias malignas genitourinarias tales como cánceres de próstata, de testículos y de vejiga, linfoma, leucemia, y mieloma múltiple,
- 35 (9) controlar las metástasis óseas (y el dolor asociado),
- (10) atenuar la respuesta inmunitaria, incluyendo el rechazo de trasplante alógeno,
- (11) alterar el metabolismo del hierro,
- (12) promover la migración celular,
- (13) potenciar la reparación y aumento de la piel, y de los tejidos conectivos y de soporte (por ejemplo, piel,
- 40 tendón, fascia, tejido que contiene colágeno que encapsula tejido, hueso), es decir, cicatrización de heridas,
- (14) atenuar, tratar, o prevenir procesos infecciosos de especies de *Mycobacterium*, incluyendo *Mycobacterium tuberculosis*, y *Mycobacterium avium* complejo,
- (15) tratar trastornos cutáneos y manchas, por ejemplo, facilitar la cicatrización de desgarros, roturas, arrugas o defectos de la piel,
- 45 (16) tratar linfoma no de Hodgkin asociado a sida (véase patente de Estados Unidos N° 6.562.870),
- (17) tratar infecciones víricas, por ejemplo, tratar el VIH (véase patente de Estados Unidos N° 5.525.598), e
- (18) incrementar el crecimiento óseo, reducir la solubilidad de la hidroxiapatita, incrementar el tamaño y/o la perfección de los cristales de hidroxiapatita en el hueso, y/o incrementar la resistencia a la tracción del hueso,
- (19) incrementar la acreción de calcio en tejido óseo y/o reducir la resorción ósea, y
- 50 (20) tratar o prevenir carcinoma urotelial o carcinoma cervical de células no escamosas (véase Bernstein y col., Metal-Based Drugs 7(1):33-47 (2000)).

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar para tratar las indicaciones para las sales de galio encontradas en (1) the Physicians Desk Reference (58th Ed., 2004, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ), (2) Fauci, AS, y col., Harrison's Principles of Internal Medicine (14th Ed., 1998, McGraw-Hill Health Professions Division, Nueva York), y (3) en las patentes de Estados Unidos N° 4.529.593, 4.704.277, 5.196.412, 5.258.376, 5.525.598, 5.556.645, 5.574.027, 5.686.116, 5.883.088, 5.981.518, 5.998.397, 5.968.922, 6.004.951, 6.048.851, 6.087.354, 6.165.514, y 6.562.870.

La hipercalcemia asociada a cáncer se puede tratar mediante la administración de la formulación farmacéutica de la presente invención que contiene una dosis relativamente elevada de una sal de galio durante varios días, seguido de la administración diaria de una formulación farmacéutica que contiene una dosis inferior de una sal de galio para prevenir su reaparición. En el tratamiento de la pérdida de calcio óseo debido a enfermedad periodontal se puede 5 administrar una sal de galio o un agente de administración por vía tópica en una formulación intraoral que comprende, por ejemplo, un enjuague, gel, u otro vehículo farmacéuticamente aceptable muy concentrado para el tratamiento local de la enfermedad periodontal.

En una realización, el tratamiento del cáncer se realiza mediante la administración de una cantidad eficaz de la 10 formulación farmacéutica de la presente invención. Cantidades eficaces de galio incluyen cantidades de dosificación y calendarios que, cuando se administran por vía oral, corresponden a los calendarios de administración presentados previamente por medio de inyección intravenosa o subcutánea de sales de galio. Por ejemplo, en una realización, se administra por vía oral el equivalente oral de 700-750 mg/m² de nitrato de galio mediante infusiones cortas cada 2-3 semanas, o se administra durante tres días consecutivos el equivalente oral de 300 µg/m²/día 15 administrados por infusión, a repetir cada 2 semanas; o se administra por vía oral el equivalente oral de 300 µg/m²/día administrados por infusión durante 7 días consecutivos, a repetir cada 3-5 semanas. Véase, por ejemplo, Foster y col., "Gallium Nitrate: The).

En otra realización, se aplican sobre la piel una composición tópica que comprende una sal de galio (por ejemplo, 20 nitrato de galio) y un agente de administración para tratar dolencias cutáneas que incluyen arrugas debido a la edad, y defectos cutáneos debido a lesiones previas, tales como acné y traumatismos previos. Véase patente de Estados Unidos N° 5.556.645.

En una realización, se aplica una composición tópica que comprende una sal de galio (por ejemplo, nitrato de galio) 25 y un agente de administración de la presente invención para tratar una herida. En otra realización adicional, la composición tópica de la presente invención se incorpora o se aplica a un vendaje o apósito para una herida. Véase patente de Estados Unidos N° 6.165.514.

El siguiente ejemplo ilustra la invención. Todas las partes se dan en peso, a menos que se indique lo contrario.

30

Ejemplo 1

Administración oral de nitrato de galio

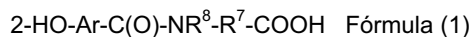
35 Se administró por vía oral nitrato de galio (55 mg/kg) con o sin la sal disódica de SNAC o la sal disódica del compuesto 2 de la publicación internacional n° WO 03/045306 (8-(2-hidroxifenoxi)octildietanolamina) a roedores (n = 5) en forma de solución. También se administró nitrato de galio (5,5 mg/kg) a ratas sin agente de administración mediante administración por vía intravenosa. Se midieron las concentraciones plasmáticas de galio cada 15 minutos hasta una hora después de la administración. Los resultados se muestran en la figura 1.

40

Muchas variaciones de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia en vista de la descripción detallada anterior. Todas esas variaciones obvias están dentro del alcance totalmente previsto de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende (a) una sal de galio farmacéuticamente aceptable y (b) al menos un agente de administración seleccionado entre los siguientes compuestos de fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la que

10 Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con OH, halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

R⁷ es alquilo C₄-C₂₀ o alquenilo C₄-C₂₀;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, o haloalcoxi C₁-C₄.

15 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la sal de galio es un nitrato, maltolato, citrato, haluro, carbonato, acetato, tartrato, oxalato, óxido u óxido hidratado.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que la sal de galio es nitrato de galio.

20 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3 en la que la sal de galio es nitrato de galio nonahidratado.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que la sal de galio es un complejo de galio.

25 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 en la que el complejo de galio es un complejo de una 3-hidroxi-4-pirona.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 en la que el complejo de galio es un complejo de maltol.

30 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el agente de administración es ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 en la que el agente de administración es una sal de sodio del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico.

10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el agente de administración es el ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]-amino)decanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 en la que el agente de administración es una sal sódica del ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]-amino)decanoico.

12. Una composición farmacéutica que comprende

(a) una sal de galio farmacéuticamente aceptable,

45 (b) un agente de administración, en el que el agente de administración es el ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxibenzoil)amino]butanoico; y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que el agente de administración es una sal sódica del ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxibenzoil)amino]butanoico.

50

14. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que la formulación farmacéutica proporciona una liberación sostenida de la sal de galio.

15. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que la formulación farmacéutica, tras su ingestión oral por un ser humano, proporciona concentraciones plasmáticas de galio de 0,1 aproximadamente a 5 µg/ml aproximadamente.

16. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que la composición farmacéutica, tras su ingestión oral por un ser humano, proporciona una o más de las siguientes características:

- (a) concentraciones plasmáticas de galio de 0,1 aproximadamente a 5 µg/ml aproximadamente o de 0,9 aproximadamente a 2,0 µg/ml aproximadamente,
 (b) niveles plasmáticos promedio de galio en estado estacionario entre 1000 aproximadamente y 2500 ng/ml aproximadamente, o
 5 (c) una reducción en el calcio sérico (corregido para la albúmina) de al menos 2,0 mg/dl en un ser humano con hipercalcemia (tal como hipercalcemia asociada a cáncer).

17. Una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para su uso en el tratamiento o prevención de la hipercalcemia en un mamífero que lo necesite.

10 18. Un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende la mezcla de al menos un agente de administración, al menos una sal de galio farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente, uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables, en el que se selecciona al menos un agente de administración entre los siguientes compuestos de fórmula (1), y sus sales farmacéuticamente aceptables:

15
$$2\text{-HO-Ar-C(O)-NR}^8\text{-R}^7\text{-COOH}$$
 Fórmula (1)

en la que

Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con OH, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

R⁷ es alquilo C₄-C₂₀ o alqueno C₄-C₂₀;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, o haloalcoxi C₁-C₄.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que la sal de galio es un nitrato, maltolato, citrato, haluro, carbonato, acetato, tartrato, oxalato, óxido u óxido hidratado.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 en la que la sal de galio es nitrato de galio.

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20 en la que la sal de galio es nitrato de galio nonahidratado.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 en la que la sal de galio es un complejo de galio.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 en la que el complejo de galio es un complejo de una 3-hidroxi-4-pirona.

24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23 en la que el complejo de galio es un complejo de maltol.

Figura 1

