



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 271 375**

(51) Int. Cl.:

C07F 9/38 (2006.01)

A61K 31/663 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02801429 .8**

(86) Fecha de presentación : **18.10.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1436303**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2004**

(54)

Título: **Sales farmacéuticamente aceptables de alendronato en forma amorfa.**

(30)

Prioridad: **18.10.2001 GB 0125081**

(73)

Titular/es: **Cipla Ltd.**
289, Belasis Road, Mumbai Central
Mumbai 400 008, IN

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

(72)

Inventor/es: **Hamied, Yusuf, Khwaja;**
Rao, Dhanmaraj, Ramachandra y
Kankan, Rajendra, Narayanrao

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

(74)

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 271 375 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

Sales farmacéuticamente aceptables de alendronato en forma amorfa.

Esta invención se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de ácido 4-amino-1-hidroxibutiliden bisfosfónico (sales de alendronato) en forma amorfa y a un procedimiento para preparar las mismas.

El alendronato sódico es un inhibidor de la reabsorción ósea útil para el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Paget y la osteoporosis.

Los procedimientos usados anteriormente para la producción de alendronato sódico daban lugar a un producto cristalino. El documento EP 402.152 describe la preparación de alendronato monosódico trihidrato que es cristalino. El documento EP 462.663 describe un procedimiento mejorado para producir alendronato y sus sales cristalinas, procedimiento que evita el uso de un medio de hidrólisis fuertemente ácido. Se describe una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina anhidra de alendronato sódico en el documento WO 96/39.149. El documento WO 00/34.293 describe un procedimiento para preparar pamidronato disódico amorfo, esencialmente anhidro, usando liofilización.

Con el fin de facilitar la formulación fácil en composiciones farmacéuticas, es deseable la alta solubilidad de una sal de alendronato, tal como alendronato sódico. La alta solubilidad también puede ser una característica deseable en términos de las propiedades farmacológicas de este compuesto.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que las sales de alendronato farmacéuticamente aceptables en forma amorfa son no higroscópicas y sorprendentemente exhiben mejores características de solubilidad comparadas con, por ejemplo, alendronato sódico trihidrato cristalino. En particular, una sal de alendronato en forma amorfa de la presente invención se disuelve en agua a una velocidad mayor que el material cristalino.

Por lo tanto, se proporciona mediante la presente invención una sal de alendronato farmacéuticamente aceptable en forma amorfa. En particular, la presente invención trata de una sal de alendronato monovalente farmacéuticamente aceptable en forma amorfa. Más particularmente, la presente invención proporciona alendronato monosódico en forma amorfa.

El término "amorfo" como se usa en la presente memoria indica un estado físico que es no cristalino y que se puede verificar por difracción de rayos X y por otros medios incluyendo, pero sin limitarse a, observación con un microscopio de luz polarizada y calorimetría diferencial de barrido.

La presente invención proporciona una sal de alendronato farmacéuticamente aceptable en forma amorfa, que contiene preferiblemente menos de 3% y lo más preferiblemente menos de 1% de agua. En particular, la presente invención trata de una sal de alendronato monovalente farmacéuticamente aceptable en forma amorfa, que contiene preferiblemente menos de 3% y lo más preferiblemente menos de 1% de agua. Más particularmente, la presente invención proporciona alendronato monosódico en forma amorfa, que contiene preferiblemente menos de 3% y lo más preferiblemente menos de 1% de agua.

La presente invención también proporciona alendronato monosódico amorfo que tiene un diagrama de difracción de rayos X como se muestra en la Figura

que acompaña.

La invención también incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de alendronato farmacéuticamente aceptable en forma amorfa (en particular alendronato monosódico en forma amorfa), junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un método para inhibir la reabsorción ósea en un paciente, método que comprende administrar a un paciente, que padece de o es susceptible a reabsorción ósea, una cantidad terapéuticamente efectiva de sal de alendronato farmacéuticamente aceptable en una forma sustancialmente amorfa como se describió anteriormente en la presente memoria, en particular alendronato monosódico en una forma sustancialmente amorfa como se describió anteriormente en la presente memoria, o una composición farmacéutica que comprende sustancialmente lo mismo, como se describió anteriormente en la presente memoria.

La expresión "inhibición de la reabsorción ósea" como se usa en la presente memoria, se refiere al tratamiento y prevención de la pérdida ósea, especialmente inhibiendo la eliminación de hueso existente, por ejemplo por medio de la alteración directa o indirecta de la formación o actividad osteoclástica. De ese modo, una sal de alendronato farmacéuticamente aceptable en una forma amorfa según la presente invención puede, por ejemplo, evitar la pérdida ósea mediante la alteración directa o indirecta de la formación o actividad osteoclástica, lo cual puede aumentar la masa ósea en las poblaciones de pacientes en tratamiento.

Tales métodos de tratamiento según la presente invención son útiles para tratar fracturas óseas, defectos y trastornos que pueden dar lugar a las condiciones patológicas de osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de Paget, osteomalacia, pérdida ósea resultante de mieloma múltiple y otras formas de cáncer relacionado, pérdida ósea resultante de los efectos secundarios de la falta de uso, otro tratamiento médico (tal como esteroides), pérdida de masa ósea relacionada con afección reumatoide y relacionada con la edad y similares. Los métodos según la presente invención pueden tener utilidad particular para el tratamiento de pacientes femeninos que son post menopáusicas.

El término "tratar" o "inhibir" como se usa en la presente memoria con respecto a los métodos de la presente invención, se referirá a proporcionar a un paciente una cantidad de una sal de alendronato farmacéuticamente aceptable en forma amorfa suficiente para actuar profilácticamente con respecto a un estado de enfermedad sustancialmente como la descrita anteriormente en la presente memoria asociada con la reabsorción ósea en el paciente, y/o proporcionar a un paciente una cantidad de una sal de alendronato farmacéuticamente aceptable en forma amorfa suficiente para aliviar o eliminar sustancialmente un estado de enfermedad sustancialmente como la descrita anteriormente en la presente memoria asociada con la reabsorción ósea en el paciente.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la producción de una sal de alendronato farmacéuticamente aceptable en forma amorfa (en particular, alendronato monosódico en forma amorfa), procedimiento que comprende eliminar el

disolvente de una disolución de una sal de alendronato, con el fin de obtener un producto amorfo según la presente invención.

En el procedimiento de la invención, se elimina el disolvente de la disolución que contiene una sal de alendronato para formar alendronato amorfo según la presente invención. El disolvente preferido es agua ya que las sales de alendronato farmacéuticamente aceptables en forma amorfa no son muy solubles en otros disolventes comunes. Sin embargo, en principio se puede usar cualquier disolvente.

La disolución de una sal de alendronato debería estar sustancialmente exenta de cualquier sal cristalina de alendronato. Sin embargo, la disolución puede contener algo de sal de alendronato suspendida (no cristalina) de manera que forme una disolución turbia, aunque esto no es preferido.

Se puede preparar la disolución de una sal de alendronato de cualquier forma adecuada. Por ejemplo, se puede preparar disolviendo alendronato sódico, por ejemplo, producto trihidrato o anhidro, en un disolvente. La mezcla se puede calentar para ayudar a la disolución: en el caso de una disolución acuosa, los autores encontraron que podía ser ventajoso calentar a aproximadamente 50°C a 60°C.

Alternativamente, se puede formar *in situ* en el disolvente una sal de alendronato. Un ejemplo de esto es añadir disolución de hidróxido sódico a una suspensión de ácido alendrónico en agua para formar en agua el alendronato sódico en disolución. Lo más preferiblemente, el volumen de ácido alendrónico se suspende en aproximadamente 30 volúmenes de agua y después el pH se ajusta a aproximadamente 4,3 - 4,4 con hidróxido sódico.

La disolución de una sal de alendronato usada en el procedimiento de la invención tendrá preferiblemente una relación de volumen de una sal de alendronato a disolvente de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:30 o más, dependiendo de la solubilidad en el disolvente usado. Para disoluciones acuosas, se prefiere una relación de aproximadamente 1:10. En general, cuanto menos disolvente hay presente menos necesita ser eliminado para formar el producto amorfo, por lo que por esta razón se prefieren bajas cantidades de disolvente.

La eliminación del disolvente se puede efectuar por cualquier medio adecuado apropiado para el disolvente en cuestión, desde evaporación simple a procedimientos más intensivos. En el caso más habitual de disoluciones acuosas, los autores prefieren usar secado por pulverización. En el secado por pulverización de disoluciones acuosas, la temperatura de entrada es preferiblemente de 120°C a 250°C, la temperatura de salida preferiblemente de 70°C a 120°C y la velocidad de alimentación preferiblemente de 5 a 25 ml/min. Sin embargo, se pueden usar otras temperaturas y velocidades.

El producto se puede caracterizar por cristalografía de rayos X de polvo. El alendronato sódico amor-

fo se caracteriza por la ausencia de un difractograma bien definido. Se muestra un difractograma típico en la Figura que acompaña. Cuando se observa al microscopio, el producto amorfo de la invención se ve como perlas esféricas mientras que, en contraste, el material cristalino exhibe estructura rómbica. El contenido en humedad del alendronato sódico amorfo de la invención preferiblemente no es superior a aproximadamente 3% en peso, más preferiblemente inferior a aproximadamente 1%. Con estos contenidos de humedad, el producto amorfo es estable.

Los siguientes Ejemplos ilustran el procedimiento de la invención.

Preparación de alendronato sódico amorfo

15 Ejemplo 1

Se calentó a 60°C alendronato sódico trihidrato, 25 g en 250 ml de agua, para obtener una disolución transparente. Esta disolución se secó por pulverización en un Lab Plant Spray Drier SD 05 con una temperatura de entrada de 200°C, temperatura de salida de 100°C, velocidad de aire comprimido de 0,3 m³/h y una velocidad de alimentación de 15 ml/min, para obtener 20 g del producto.

25 El producto amorfo se caracterizó por difracción de rayos X de polvo.

Contenido en humedad: inferior a 1%.

Ejemplo 2

30 Se calentó a 50°C alendronato sódico anhidro cristalino, 25 g en 500 ml de agua, para obtener una disolución casi transparente. Esta disolución se secó por pulverización en un Lab Plant Spray Drier SD 05 con una temperatura de entrada de 160°C, temperatura de salida de 80°C, velocidad de aire comprimido de 0,3 m³/h y una velocidad de alimentación de 8 ml/min, para obtener 18 g del producto.

35 El producto amorfo se caracterizó por difracción de rayos X de polvo.

Ejemplo 3

40 Se añadió a una suspensión de ácido alendrónico, 25 g en 750 ml de agua, una disolución al 20% de hidróxido sódico y el pH se ajustó a 4,3 - 4,4 para obtener una disolución transparente. Esta disolución se secó por pulverización en un Lab Plant Spray Drier SD 05 con una temperatura de entrada de 180°C, temperatura de salida de 90°C, velocidad de aire comprimido de 0,3 m³/h y una velocidad de alimentación de 10 ml/min, para obtener 20 g del producto.

45 El producto amorfo se caracterizó por difracción de rayos X de polvo.

50 Según otro aspecto de la invención, el alendronato sódico amorfo se puede formular en composiciones farmacéuticas, por ejemplo en forma de comprimidos, (recubiertos o sin recubrir) o cápsulas para administración oral. Vehículos adecuados incluyen, por ejemplo, azúcares, almidón y derivados, celulosa y derivados, gomas y polialcoholes. Las composiciones también pueden contener ingredientes adicionales tales como agentes lubricantes, de ayuda a la compresión, aromatizantes, edulcorantes y conservantes.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Alendronato monosódico en forma amorfa.

2. Alendronato monosódico en forma amorfa según la reivindicación 1, que contiene menos de 3% de agua.

3. Alendronato monosódico en forma amorfa según la reivindicación 2, que contiene menos de 1% de agua.

4. Alendronato monosódico en forma amorfa según la reivindicación 1, que tiene un diagrama de difracción de rayos X como se muestra en la Figura que acompaña.

5. Un procedimiento para la producción de alendronato monosódico en forma amorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, procedimiento que comprende eliminar el disolvente de una disolución de alendronato monosódico mediante secado por pulverización, con el fin de obtener alendronato monosódico en forma amorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el disolvente comprende agua.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que dicha disolución se produce suspendiendo ácido alendrónico en agua y ajustando el pH usando hidróxido sódico acuoso.

8. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de alendronato monosódico en forma amorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Uso de alendronato monosódico en forma amorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la fabricación de un medicamento para inhibir la reabsorción ósea.

10. Uso según la reivindicación 9, en el que el medicamento es para el tratamiento de fracturas, trastornos que dan lugar a osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de Paget, osteomalacia, pérdida ósea resultante de mieloma múltiple y otras formas de cáncer relacionado, pérdida ósea resultante de efectos secundarios o falta de uso, tratamiento de esteroides, pérdida de masa ósea relacionada con afección reumatoide y relacionada con la edad.

DIAGRAMA DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO DE
ALENDRONATO SÓDICO AMORFO

Shimadzu XRD-6000 CuK α (1.54060 Å) 30 kV, 30 mA Slits: DS:1.00 deg, SS:1.00 deg, RS:0.15 mm

Company: X-RAY DIFFRACTION

Theta-2Theta (deg)

