

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 801 999**

51 Int. Cl.:

A61K 31/221 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2011** **PCT/US2011/062579**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2012** **WO12075107**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2011** **E 11845087 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020** **EP 2646015**

54 Título: **Enantiómero activo de 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo**

30 Prioridad:

02.12.2010 US 418996 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.01.2021

73 Titular/es:

FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A.
(100.0%)

Chemin de la Vergognausaz 50
1162 Saint-Prex, CH

72 Inventor/es:

DAMAJ, BASSAM B. y
MARTIN, RICHARD

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 801 999 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

Enantiómero activo de 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo

Campo técnico

Esta invención se refiere a enantiómeros de 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo (DDAIP) y en particular el enantiómero R del mismo.

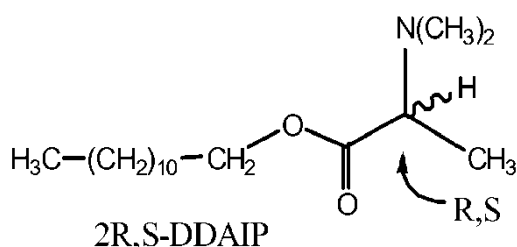
Antecedentes de la invención

Se conocen las ventajas del suministro de fármacos por vía transdérmica sobre otros métodos de administración de fármacos. Trabajando solos, la mayoría de los fármacos no permean lo suficiente la piel u otras membranas para proporcionar niveles terapéuticos de suministro de fármacos. La piel, especialmente la capa externa (capa córnea), proporciona una barrera formidable a la penetración de la mayoría de las sustancias. Para superar la barrera protectora natural de la piel, las formulaciones tópicas de fármacos incluyen típicamente un potenciador de la penetración de la piel. Los potenciadores de penetración de la piel también pueden referirse como potenciadores de la absorción, acelerantes, adyuvantes, solubilizantes, activadores de la sorción, etc. Cualquiera que sea la denominación, dichos agentes sirven para mejorar la absorción de fármacos por la piel. Los potenciadores de la penetración ideales no solo aumentan el flujo del fármaco a través de la piel, sino que lo hacen sin irritar, sensibilizar o dañar la piel. Además, los potenciadores ideales de la penetración no deberían afectar de manera adversa a la estabilidad del fármaco activo, la estabilidad física de la forma farmacéutica (por ejemplo, crema o gel) o la calidad cosmética de la composición tópica.

Se ha evaluado una amplia variedad de compuestos en cuanto a su eficacia en la mejora de la tasa de penetración de fármacos a través de la piel, así como la potenciación de la penetración a través de otras membranas biológicas (por ejemplo, el revestimiento del estómago, el intestino delgado, el colon, las uñas de los dedos de las manos y de los pies, etc.). Véase, por ejemplo, Büyüktimkin et al., Chemical Means de Transdermal Drug Permeation Enhancement in *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Ghosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, IL (1997), en que se resume el uso y el ensayo de varios potenciadores de penetración de la piel.

Entre los muchos grupos de compuestos que se evalúan, varios ésteres de (aminoalcanoato N, N-disustituido) alquílico, racémicos, se han mostrado prometedores como potenciadores de la penetración. De los ésteres de (aminoalcanoato N, N-disustituido) alquílico, la forma racémica (R, S) de 2-(N, N-dimetilamino)-propionato de dodecilo (DDAIP) se ha mostrado prometedora en particular debido a su biodegradabilidad confirmada. Para una discusión de las propiedades de potenciación de la penetración de DDAIP véase Büyüktimkin et al., Alkyl N,N-Disubstituted-Amino Acetates in *Percutaneous Penetration Enhancers*, Maibach H. I. and Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, F. L. (1995).

La forma racémica del DDAIP, que también puede referirse como 2-metil-2-(N,N-dimetilamino)acetato de dodecilo, que presenta la siguiente fórmula química:



es un líquido a temperatura ambiente y es un potenciador eficaz de la penetración de la piel para gran variedad de medicamentos. El DDAIP racémico no es soluble en agua, pero es miscible con la mayoría de los disolventes orgánicos. En la tabla I, a continuación, se presenta una lista de otros atributos referidos del DDAIP racémico.

Tabla I

Propiedades físicas del DDAIP racémico	
Peso molecular	285,47
Número CAS	149196-89-4
Forma física	Líquido incoloro claro

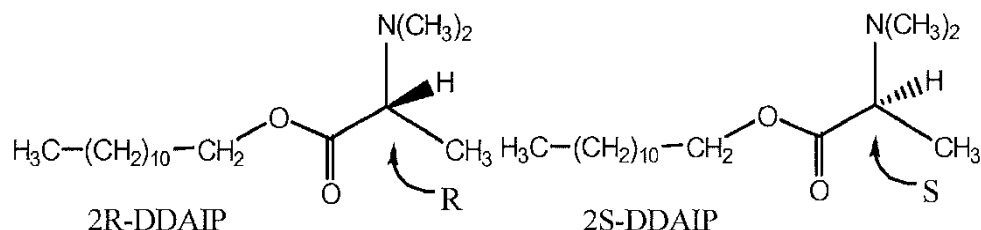
Propiedades físicas del DDAIP racémico	
Punto de congelación	-17,5 °C
Punto de ebullición	142 °C-144 °C/0,1 mmHg
Viscosidad	7,32×10 ⁻⁶ m ² /s (7,32 centistoke) a 23 °C
Índice de refracción (nD)	1,4435 a 24,5 °C
Gravedad específica (D ₂₃)	0,85

También se han preparado sales del DDAIP racémico, incluyendo sales cristalinas, y son eficaces como potenciadores de la penetración. En la patente de EE. UU. número 6,118,020 se describen la preparación y la evaluación de algunas sales cristalinas particularmente preferidas de DDAIP.

- 5 Las formas enantioméricamente enriquecidas del DDAIP (es decir, DDAIP en la configuración predominantemente S o predominantemente R) se han evaluado hasta este momento como potenciadores de la penetración de membrana en Novotny et al., *Pharm. Res.* 2009, 26 (4), 811-821 (D1). No se describe en D1 la administración de una solución que contenga DDAIP y se concluye en la ausencia de estereoselectividad en la acción de DDAIP para los fármacos específicos ensayados en la presente memoria.

10 Sumario de la invención

La presente invención proporciona formas farmacéuticas según las reivindicaciones y que contienen unas formas enantioméricamente mejoradas de 2-(N, N-dimetilamino)-propionato de dodecilo (DDAIP) que están predominantemente en la configuración 2R. Las menciones de 2S-DDAIP no pertenecen a la invención, pero se dejan para un mejor entendimiento de la misma. El 2R-DDAIP presenta una actividad mejorada respecto a facilitar el transporte de materiales (por ejemplo, un compuesto farmacéuticamente activo que comprende lansoprazol) a través de una membrana biológica o un tejido, comparado con la misma cantidad de DDAIP racémico o S-DDAIP de una pureza enantiomérica similar o igual. Se proporcionan a continuación las fórmulas estructurales para 2R-DDAIP y 2S-DDAIP.



- 20 Por conveniencia, un DDAIP que esté predominantemente en la configuración enantiomérica 2R se referirá en la presente memoria como “R-DDAIP” sin tener en cuenta el nivel de pureza enantiomérica del material. De manera similar, como se usa en la presente memoria, “S-DDAIP” se refiere a un DDAIP que está enriquecido en el enantiómero 2S, sin tener en cuenta la pureza enantiomérica del material.

25 En una realización preferida, el R-DDAIP presenta purezas enantioméricas de al menos aproximadamente el 70 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 80 %.

El R-DDAIP puede estar en forma de base libre o en forma de sal (por ejemplo, una sal cristalina). Las sales de DDAIP según la presente invención incluyen sales de adición de ácido inorgánico como las sales de adición de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico, así como sales de adición de ácidos orgánicos como las sales de adición de ácido acético, benzoico, salicílico, glicólico, succínico, nicotínico, tartárico, maleico, málico, pamoico, metanosulfónico, ciclohexanosulfámico, pírcico y láctico. Las sales de DDAIP cristalinas preferidas son hidrogenocloruro de DDAIP y dihidrogenosulfato de DDAIP.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para facilitar la penetración o el transporte de un compuesto farmacéuticamente activo por una membrana biológica o un tejido como se define en las reivindicaciones. El método comprende poner en contacto la membrana o el tejido con una forma farmacéutica de la invención.

Breve descripción de los dibujos

En la figura 1 se proporciona una gráfica de comparación de la concentración en plasma de lansoprazol frente al tiempo después de la administración, obtenida de ratones a los que se administró por vía oral una solución acuosa que comprendía aproximadamente 10 miligramos por mililitro (mg/ml) de lansoprazol y aproximadamente el 20 % en peso de R-DDAIP or S-DDAIP, para una dosis de lansoprazol de aproximadamente 10 miligramos por kilogramo (mg/kg).

Descripción detallada de realizaciones preferidas

Si bien esta invención es susceptible de realizaciones en muchas formas diferentes, las realizaciones preferidas de la invención se describen a continuación. Debería entenderse, sin embargo, que la presente descripción se tiene que considerar como un ejemplo de los principios de la invención y no se pretende limitar la invención a las realizaciones específicas ilustradas.

En un aspecto, la presente descripción proporciona un método para facilitar el transporte de un compuesto farmacéuticamente activo a través de una membrana biológica o de un tejido. El método comprende poner en contacto la membrana o el tejido con una forma farmacéutica de la invención.

Preferiblemente, el 2-(N, N-dimetilamino)-propionato de 2R-dodecilo presenta una pureza enantiomérica de al menos aproximadamente el 80 %, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente el 90 %, el 95 % o el 98 %. Como se usa en la presente memoria, el término "pureza enantiomérica" se refiere al porcentaje en moles del enantiómero especificado en el material, cuando se determina por cualquier método adecuado (por ejemplo, cromatografía líquida de alta realización quiral, rotación óptica y similar).

En una realización preferida, la facilidad comprende aumentar la tasa de absorción oral del compuesto farmacéuticamente activo como se define en las reivindicaciones en el torrente circulatorio de un mamífero cuando se administra al mamífero una solución del compuesto farmacéuticamente activo y se administra el 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de 2R-dodecilo al mamífero, cuando se compara con la tasa de absorción observada con el 2-(N, N-dimetilamino)-propionato de 2S-dodecilo al mismo nivel de dosificación y la misma pureza enantiomérica o una similar.

En los métodos de la presente descripción se puede utilizar R-DDAIP en la forma de base libre o como una sal (por ejemplo, una sal cristalina). Preferiblemente, el R-DDAIP y el material farmacéuticamente activo se coadministran en una solución, preferiblemente una solución con base acuosa.

El DDAIP racémico puede fabricarse de manera conveniente por transesterificación de 2-(N, N-dimetilamino)propionato de etilo. Para este fin, se calienta 2-(N, N-dimetilamino)propionato de etilo con 1-dodecanol en presencia de un catalizador de transesterificación.

Una gran variedad de catalizadores de transesterificación está disponible para este fin. Son preferidos los catalizadores de transesterificación básicos tales como los alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, metóxido de sodio, metóxido de potasio y similar. Otros catalizadores de transesterificación básicos adecuados son n-butilitio, cianuro de potasio y similar.

El método para la fabricación de dichas sales de adición de ácido DDAIP comprende combinar DDAIP con un ácido seleccionado en presencia de un disolvente inmiscible en agua para formar un precipitado de sal y después recuperar el precipitado de sal de la solución. Se combina DDAIP con el ácido seleccionado a una temperatura controlada en el intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente -10 °C. El disolvente inmiscible en agua es preferiblemente un hidrocarburo alifático, más preferiblemente hexano.

Las sales de adición de ácido cristalinas de 2-(N, N-dimetilamino)-propionato de dodecilo (DDAIP), incluyendo R-DDAIP, pueden ser inorgánicas así como orgánicas. Las sales de adición de ácido inorgánicas representativas incluyen las sales de adición de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico de DDAIP, y sus solvatos. Las sales de adición de ácidos orgánicos ejemplares incluyen las sales de adición de ácido acético, benzoico, salicílico, glicólico, succínico, nicotínico, tartárico, maleico, málico, pamoico, metanosulfónico, ciclohexanosulfámico, pícrico y láctico, así como sus respectivos solvatos.

La preparación de 2-(amino N, N-disustituido)-alcanoatos de alquilo como DDAIP es conocida en la técnica, véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. número 4,980,378 a Wong et al.

El R-DDAIP y el S-DDAIP pueden prepararse por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden preparar a partir del DDAIP racémico por métodos de resolución quiral, que son conocidos en la técnica. Preferiblemente, el R-DDAIP se prepara a partir de D-alanina N-protégida convenientemente (por ejemplo, D-alanina N-benciloxicarbonil-protégida) por esterificación con dodecanol, eliminación del grupo protector y metilación reductora del grupo amino (por ejemplo, por hidrogenación en presencia de formaldehído). El S-DDAIP puede prepararse de manera similar a partir de L-alanina. La elección de un grupo protector adecuado está dentro del nivel de destreza ordinario en la técnica y generalmente se determinará por las condiciones usadas en la reacción de

esterificación (es decir, el grupo protector debería permanecer en el sitio durante la esterificación) y debería poderse eliminar en condiciones que no afecten al éster o racemicen el producto.

Ciertos aspectos de la presente invención se ilustran por los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1: Preparación de R-DDAIP y S-DDAIP

5 Los enantiómeros R y S del DDAIP se sintetizaron de la siguiente manera. En el caso del enantiómero S, en la síntesis se utilizó L-alanina N-benciloxicarbonil-protégida, si bien el enantiómero R se preparó a partir de la correspondiente D-alanina protegida. Los materiales de benciloxicarbonilalanina se esterificaron con dodecanol en tolueno, con
10 eliminación azeotrópica de agua hirviendo a reflujo. Se añadieron unas gotas de ácido sulfúrico concentrado para conducir la reacción de esterificación hasta la terminación. Se retiró el grupo protector benciloxicarbonilo de cada material por hidrogenación para proporcionar un buen rendimiento del aminocompuesto primario. Una vez que se completó la desprotección, se añadió el 37 % de formaldehído y se continuó la hidrogenación hasta que se completó la metilación reductora del grupo amino. Los productos brutos se purificaron por cromatografía de columna y se purificó
15 adicionalmente por cristalización de las sales de hidrocloreto en acetona. Las formas de base libre del R-DDAIP y el S-DDAIP se obtuvieron añadiendo solución de bicarbonato sódico a las respectivas sales y extrayendo la base libre en terc-butil metil éter. Se retiró después el disolvente para proporcionar R-DDAIP o S-DDAIP producto, como puede ser el caso. La pureza de los productos, por análisis de cromatografía de gases, fue mayor que aproximadamente el 98 % en cada caso. La L-alanina y la D-alanina usadas en el procedimiento descrito anteriormente fueron esencialmente de una pureza enantiomérica mayor que el 99 por ciento. De acuerdo con esto, se cree que el S-DDAIP y el R-DDAIP tienen una pureza enantiomérica al menos mayor que el 80 por ciento, lo más probablemente una pureza
20 enantiomérica mayor que el 99 por ciento, también, puesto que no se sabe que las condiciones usadas en su síntesis ocasionen racemización.

Ejemplo 2: Mejora de la absorción oral de lansoprazol

El lansoprazol (CAS número. 103577-45-3) es un inhibidor de la bomba de protones conocido y utilizado en una serie de prescripciones y mediaciones de venta libre para tratar los síntomas de acidez y reflujo gástrico. Se administró a
25 ratones C57BL/6J macho (Jackson Labs, USA) un peso de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 gramos por alimentación forzada por vía oral (PO) con soluciones recién preparadas de aproximadamente 2 mg/ml de lansoprazol y aproximadamente el 20 % en peso de base libre de R-DDAIP o S-DDAIP en agua. Se administraron las soluciones por la mañana después de alimentarse. A los dos grupos de ratones (n = 3) se les administró por vía oral una vez las soluciones de lansoprazol a una dosis de lansoprazol de aproximadamente 10 mg/kg. El volumen de alimentación forzada fue aproximadamente 5 ml/kg para todos los grupos. Se recogieron muestras de sangre por sangrado de la mejilla en los momentos 0,5 horas, 1 hora y 2 horas, con la muestra final a las 4 horas obtenida por punción cardiaca siguiendo a eutanasia con isoflurano. Se recogieron todas las muestras de sangre en tubos que contenían K₂EDTA y se trataron con plasma en una centrífuga a 4 °C en aproximadamente 10 minutos desde la recogida. Se almacenaron las muestras de plasma a aproximadamente -80 °C hasta cuantificación por análisis LC/MS/MS. Los datos analíticos
35 se resumen en formato de gráfica en la figura 1. Los resultados en la figura 1 demuestran que R-DDAIP fue inesperadamente aproximadamente 2,7 veces más eficaz potenciando la absorción oral del lansoprazol en el torrente circulatorio comparado con S-DDAIP, como se determina por el área integrada bajo las curvas respectivas de concentración de plasma frente al tiempo (ABC).

Se pretende que lo anterior sea ilustrativo de la presente invención, pero no limitante.

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica que comprende un compuesto farmacéuticamente activo y el 2-(N, N-dimetilamino)-propionato de 2R-dodecilo o una sal del mismo, en donde el 2-(N, N-dimetilamino)-propionato de 2R-dodecilo presenta una pureza enantiomérica de al menos aproximadamente el 70 %, en donde la forma farmacéutica es una solución, en donde el compuesto farmacéuticamente activo comprenden lansoprazol.
2. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el 2-(N, N-dimetilamino)-propionato de 2R-dodecilo según la reivindicación 1 presenta una pureza enantiomérica de al menos aproximadamente el 80 %.
3. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el 2-(N, N-dimetilamino)-propionato de 2R-dodecilo según la reivindicación 1 presenta una pureza enantiomérica de al menos aproximadamente el 90 %.
4. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el 2-(N, N-dimetilamino)-propionato de 2R-dodecilo según la reivindicación 1 presenta una pureza enantiomérica de al menos aproximadamente el 98 %.
5. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la sal se selecciona del grupo que consiste en sales de adición de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico.
6. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la sal se selecciona del grupo que consiste en sales de adición de ácido acético, benzoico, salicílico, glicólico, succínico, nicotínico, tartárico, maleico, málico, pamoico, metanosulfónico, ciclohexanosulfámico, pícrico y láctico.
7. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, que es para administración oral.

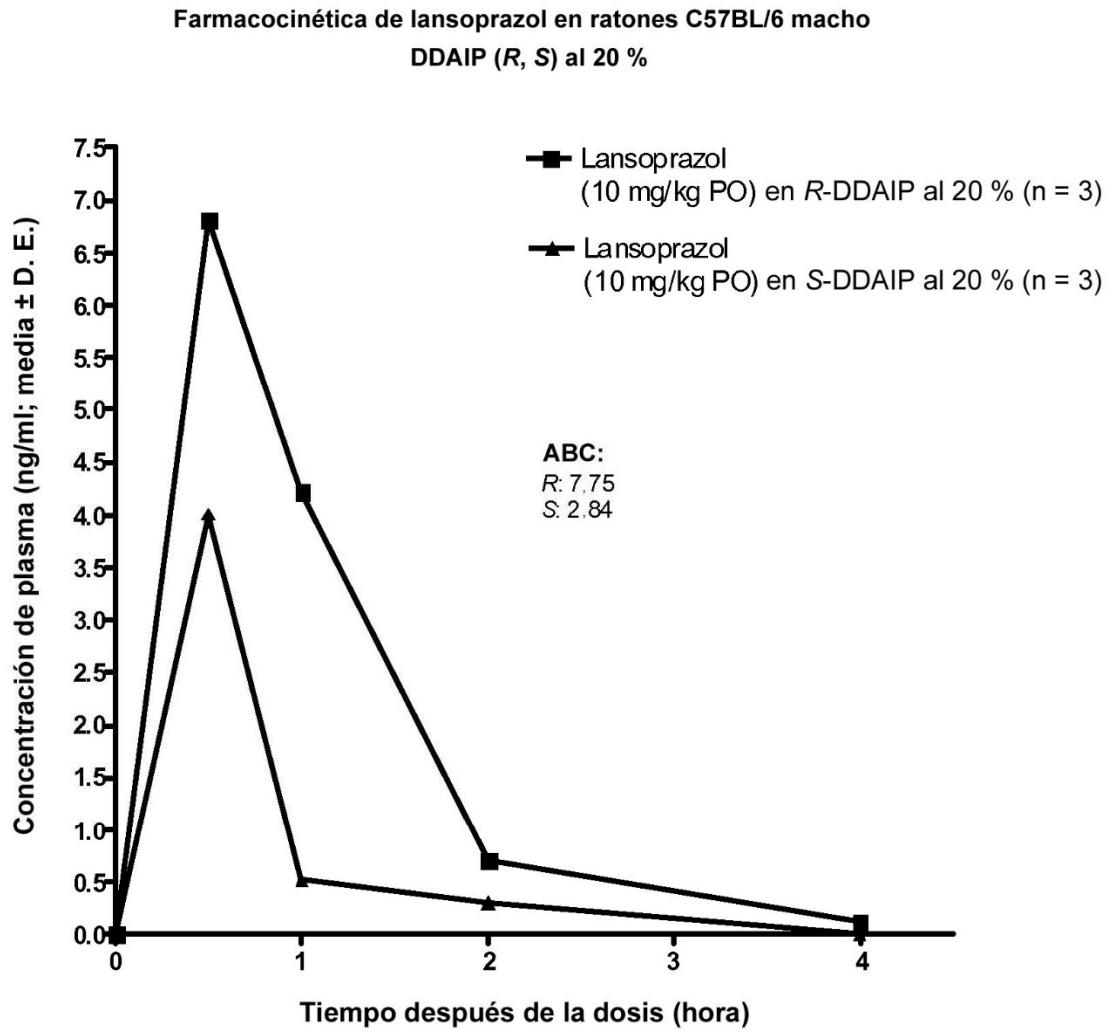


FIG. 1