

PATENTE DE INVENCION

10 APR 1969

Your Case 1317R2M
or 1317R2Y

361297

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de una composición medicinal a base de polifosfonatos".

SECCION TECNICA
REGISTRACION I.P.C.
CLASE A-61
SUBCLASE K

Solicitante THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, entidad norteamericana, residente en 301 East Sixth Street, Cincinnati, Ohio, EE. UU. de A.

Esta invención se relaciona con nuevas composiciones que poseen efectos terapéuticos y/o profilácticos. Se relaciona también la invención con un nuevo método para tratar o evitar determinadas condiciones patológicas en animales.

5.



Una serie de condiciones patológicas que pueden afectar a los animales de sangre caliente implican un metabolismo anormal de calcio y fosfato. Tales condiciones pueden dividirse en

5. dos amplias categorías.

(1) Condiciones que se caracterizan por una movilización anómala de calcio y fosfato, que dá lugar a una pérdida ósea general o específica o a niveles excesivamente elevados de calcio y fosfato en

10. los flúidos del organismo. Tales condiciones se denominan a veces en esta memoria como desmineralizaciones patológicas de tejidos duros.

(2) Condiciones que causan o resultan del depósito de calcio y fosfato anormalmente en

15. el organismo. Estas condiciones se denominan a veces en esta memoria calcificaciones patológicas.

La primera categoría incluye a la osteoporosis, condición en la que se pierde tejido óseo duro desproporcionadamente respecto al desarrollo de nuevo tejido duro. La médula y los espacios óseos se hacen mayores, disminuye la aglutinación fibrosa y los huesos compactos se tornan reticulados y frágiles. La osteoporosis puede subclasificarse como menopausal, senil, inducida por drogas (por ejemplo, adrenocorticoide, tal como puede ocurrir en la

20. terapia con esteroides), inducida por enfermedades (por ejemplo, artrítica y tumoral), etc.; sin embargo, los síntomas son esencialmente iguales. Otra

25. condición en la primera categoría es la enfermedad de Paget (osteitis deformans), que se caracteriza tam-

30.

10 ABR 1968

bién por pérdidas óseas. En esta enfermedad, tiene lugar una disolución del tejido óseo normal, que es luego sustituido por tejido blando, deficientemente mineralizado, de tal manera que el hueso se deforma por presiones de peso que gravitan particularmente sobre la tibia y el fémur. Esta condición facilita frecuentemente el depósito patológico de calcio y fosfato.

La segunda categoría, que implica condiciones manifestadas por un depósito anómalo de calcio y fosfato, incluye irregularidades tales como artritis, neuritis, bursitis, tendonitis y otras condiciones inflamatorias que predisponen el tejido implicado a un depósito de fosfatos cálcicos y a un desequilibrio hormonal, por ejemplo hiperparatiroidismo, miositis osificante progresiva, calcinosis universalis, que tienen por resultado la calcificación de tejidos blandos. La arterosclerosis es otra condición de esta categoría e implica la degeneración y cambio proliferado en la íntima, que produce placas lipoides fibrosas. Si tales placas se calcifican, o si las paredes internas de las arterias acumulan placas y se calcifican, esta condición se denomina comúnmente arterioesclerosis.

Otra condición de la categoría (2), que resulta de un depósito anómalo de calcio y fosfato, es la formación de piedras o cálculos en el conducto biliar, vesícula biliar, páncreas, glándulas salivares, amígdalas, riñones y vejiga. Aunque algunas de estas piedras o cálculos no están constituí-



das principalmente por fosfato cálcico, es fácil que el foco original sea fosfato cálcico. La formación de cálculos urinarios, es decir urolitiasis, en el ganado vacuno y lanar, constituye un problema importante en la medicina veterinaria. Se calcula que del 5 al 10% de terneras recién destetadas sufren esta afección cuando dejan de tomar leche y empiezan a tomar otros líquidos.

10. Que se sepa, no se ha creado ningún tratamiento métrico satisfactorio para las condiciones de la categoría (1) anteriormente descritas, antes de esta invención, aunque se han sugerido o usado para tales condiciones un control dietético, fluoruros, estrógenos y la calcitonina hormonal (tirocalcitonina).
15. Aunque se han sugerido ciertos fosfatos inorgánicos, tales como firofosfatos y fosfatos condensados de cadenas más largas, para el tratamiento de condiciones de la categoría (2), no se han usado ampliamente debido a su tendencia a hidrolizarse en el ineficaz ortofosfato cuando se administran a animales superiores, tales como seres humanos y ganado vacuno.
- 20.

Por consiguiente, es un objeto de esta invención proporcionar una composición para inhibir el depósito anómalo y movilización del fosfato cálcico en el tejido animal.

- 25.
- Otro objeto de la invención es proporcionar un método perfeccionado para el tratamiento de condiciones que implican una calcificación patológica y desmineralización de tejidos duros en anima-
- 30.



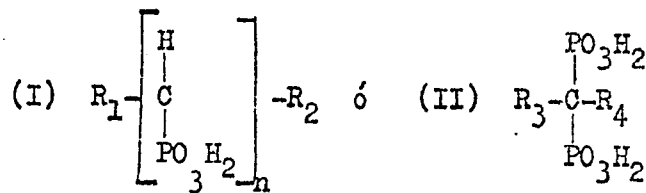
les.

Resumen de la invención

- Esta invención se basa en el descubrimiento de que ciertos ácidos polifosfónicos y sus sales farmacéuticamente aceptables reducen la movilización y depósito anómalos de fosfatos cálcicos en los animales. La invención implica por consiguiente una composición y un método para el tratamiento o prevención de condiciones que implican una desmineralización patológica del tejido óseo y un depósito cálcico patológico en el tejido blando de los animales. En su aspecto metódico, la invención comprende la administración a dichos animales de una proporción efectiva de un polifosfonato, tal como más adelante se caracteriza.
- 5.
 - 10.
 - 15.

Descripción detallada de la invención

- En uno de sus aspectos, esta invención consiste en una composición que comprende una cantidad efectiva, pero atóxica, de ácido polifosfónico de acuerdo con las fórmulas estructurales:
- 20.



- en las que R₁ y R₂ son, cada una de ellas, hidrógeno ó CH₂OH; n es un número entero de 3 a 10; R₃ es hidrógeno, alquilo que contiene de 1 a 20 átomos de carbono aproximadamente; cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono aproximadamente, alquenilo que
- 25.



- contiene de 2 a 20 átomos de carbono aproximadamente, arilo (por ejemplo, fenilo y naftilo), feniletenilo, bencilo, halógeno (por ejemplo, cloro, bromo y flúor), amino, amino sustituido (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, N-hidroxi-N-etilamino, acetilamino),
5. $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{CH}(\text{PO}_3\text{H}_2)(\text{OH})$ ó $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$; R_4 es hidrógeno, alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo y butilo), amino, bencilo, halógeno (por ejemplo, cloro, bromo y flúor), hidroxilo,
10. $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ ó $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como una sal metálica alcalina (por ejemplo, sódica y potásica), metálica alcalinotérrea (por ejemplo, cálcica y magnésica), metálica pesada atóxica (por ejemplo, estannosa e índica) y sales amónicas o amónicas sustituidas de bajo peso molecular (por ejemplo, monoetanolamónicas, dietanolamónicas y trietanolamónicas); y un vehículo farmacéutico. Los ácidos polifosfónicos anteriormente descritos y sus sales farmacéuticamente
15. aceptables se denominarán en adelante colectivamente "polifosfonatos".
- 20.

- Polifosfonatos utilizables de la anterior fórmula (I) incluyen al ácido propano-1,2,3-trifosfónico; ácido butano-1,2,3,4-tetrafosfónico;
25. ácido hexano-1,2,3,4,5,6-hexafosfónico; ácido hexano-1-hidroxi-2,3,4,5,6-pentafosfónico; ácido hexano-1,6-dihidroxi-2,3,4,5-tetrafosfónico; ácido pentano-1,2,3,4,5-pentafosfónico; ácido heptano-1,2,3,4,5,6,7-heptafosfónico; ácido octano-1,2,3,4,5,6,7,8-octafosfónico, ácido nonano-1,2,3,4,5,6,7,8,9-nonafosfónico;
30. ácido decano-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decafosfónico;



co; y las sales farmacéuticamente aceptables de estos ácidos, por ejemplo sales sódicas, potásicas, cálcicas, magnésicas, amónicas, trietanolamónicas, dietanolamónicas y monoetanolamónicas.

5. Entre los polifosfonatos utilizables abarcados por la anterior fórmula (2), figuran el ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico; ácido metanodifosfónico; ácido metanohidroxidifosfónico; ácido etano-1,1,2-trifosfónico; ácido propano-1,1,3,3-tetrafosfónico; ácido etano-2-fenil-1,1-difosfónico; ácido etano-2-naftil-1,1-difosfónico; ácido metanofenildifosfónico; ácido etano-1-amino-1,1-difosfónico; ácido metanodiclorodifosfónico; ácido nonano-5,5-difosfónico; ácido n-pentano-1,1-difosfónico;
10. ácido metanodifluorodifosfónico; ácido metanodibromodifosfónico; ácido propano-2,2-difosfónico; ácido etano-2-carboxi-1,1-difosfónico; ácido propano-1-hidroxi-1,1,3-trifosfónico; ácido etano-2-hidroxi-1,1,2-trifosfónico; ácido etano-1-hidroxi-1,1,2-trifosfónico;
15. ácido propano-1,3-difenil-2,2-difosfónico; ácido nonano-1,1-difosfónico; ácido hexadecano-1,1-difosfónico; ácido pent-4-eno-1-hidroxi-1,1-difosfónico; ácido octadec-9-eno-1-hidroxi-1,1-difosfónico; 3-fenil-1,1-difosfono-prop-2-eno; ácido octano-1,1-difosfónico;
20. ácido dodecano-1,1-difosfónico; ácido metanociclobutilhidroxidifosfónico; ácido metanociclopentildifosfónico; ácido metanociclohexilhidroxidifosfónico; ácido fenilamino-metanodifosfónico; ácido naftilaminometanodifosfónico; ácido N,N-dimetilaminometanodifosfónico;
25. ácido N-(2-hidroxietyl)-ami-
- 30.



nometanodifosfónico; ácido N-acetilaminometanodifosfónico; ácido aminometanodifosfónico y las sales farmacéuticamente aceptables de estos ácidos, por ejemplo sales sódicas, potásicas, cálcicas, magnésicas, estannosas, índicas, amónicas, trietanolamónicas, dietanolamónicas y monoetanolamónicas.

- 5.

Pueden usarse en la práctica de esta invención mezclas de cualesquiera de los anteriores ácidos y/o sales fosfónicas.

- 10. El ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, polifosfonato especialmente preferido, tiene la fórmula molecular $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$. (De acuerdo con la nomenclatura por radicales, el ácido podría denominarse también ácido 1-hidroxi-etilideno-difosfónico). La sal más fácilmente cristalizable de este ácido (xietilideno-difosfónico). La sal más fácilmente cristalizable de este ácido se obtiene al sustituirse tres de los hidrógenos ácidos por sodio. Sales preferidas para los fines de esta invención, son la sal trisódica hidrogenada que tenga la estructura:
- 15.
- 20.



y la sal disódica dihidrogenada.

La sal trisódica hidrogenada cristaliza normalmente como el hexahidrato, que pierde al



go de agua durante el secado al aire, para dar una mezcla del hexahidrato y el monohidrato, con un promedio de 3 a 4 moléculas de agua de hidratación.

- Aunque puede usarse cualquier sal farmacéuticamente aceptable del ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico en la práctica de esta invención, son preferibles la sal tetrasódica, la sal trisódica hidrogenada, la sal disódica dihidrogenada, la sal monosódica trihidrogenada y sus mezclas. Las otras sales sódicas, potásicas, amónicas y monoetanolamónicas, dietanolamónicas y trietanolamónicas y sus mezclas son también adecuadas, siempre que se cuide de regular la entrada total de especies catiónicas en la composición salina. Estos compuestos pueden prepararse por cualquier método adecuado; sin embargo, un método especialmente preferido se describe en la copendiente solicitud estadounidense nº 553.648, depositada el 31 de mayo de 1.966, por Oscar T. Quimby y colaboradores.
5. El ácido metanohidroxidifosfónico y compuestos afines aquí utilizables, pueden prepararse, por ejemplo, mediante reacción de fosgeno con un dialquilfosfito metálico alcalino. Se ofrece una descripción completa de estos compuestos y del método para su preparación en la copendiente solicitud de patente estadounidense nº 517.073, depositada el 29 de diciembre de 1.965, por Oscar T. Quimby.
10. El ácido metanodifosfónico y compuestos afines útiles en la práctica de esta invención, se describen detalladamente en la patente es-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



tadounidense nº 3.213.030, concedida el 19 de octubre de 1.965. Un método preferido de preparación de tales compuestos se describe en la patente estadounidense nº 3.251.907, concedida el 17 de mayo de 1.966.

5. El ácido etano-1,1,2-trifosfónico y compuestos afines que pueden usarse en las composiciones de esta invención, así como un método para su preparación, se describen detalladamente en la copendiente solicitud de patente estadounidense nº 602.161, depositada el 16 de diciembre de 1.966, por Oscar T. Quimby.

10. El ácido propano-1,1,3,3-tetrafosfónico y compuestos afines útiles en esta invención, y un método para su preparación, se describen detalladamente en la copendiente solicitud de patente estadounidense nº 507.662, depositada el 15 de noviembre de 1.965, por Oscar T. Quimby.

15. El ácido pentano-2,2-difosfónico y compuestos afines pueden prepararse de acuerdo con el método descrito por G.M. Kosolopoff en J. Amer. Chem. Soc., 75, 1500 (1953).

20. El ácido propano-1,2,3-trifosfónico y sus sales pueden prepararse por un procedimiento descrito en la copendiente solicitud de patente estadounidense nº 694.002, depositada el 27 de diciembre de 1.967, por D. Allan Nicholson y Darrel Campbell.

25. El ácido butano-1,2,3,4-tetrafosfónico y sus sales pueden prepararse mediante un procedimiento descrito en la copendiente solicitud
- 30.



de patente estadounidense nº 694.003, depositada el 27 de diciembre de 1.967, por D. Allan Nicholson y Darrel Campbell.

- Los polifosfonatos alifáticos superiores próximos y sus sales pueden prepararse por el procedimiento descrito en la copendiente solicitud de patente estadounidense nº 693.898, depositada el 27 de diciembre de 1.967, por D. Allan Nicholson y Darrel Campbell.
5. Los polifosfonatos alifáticos superiores próximos y sus sales pueden prepararse por el procedimiento descrito en la copendiente solicitud de patente estadounidense nº 693.898, depositada el 27 de diciembre de 1.967, por D. Allan Nicholson y Darrel Campbell.
10. La dosificación necesaria de polifosfonato variará con la condición particular que se esté tratando, con la contribución de tal condición, duración del tratamiento y polifosfonato específico empleado; sin embargo, las dosificaciones simples pueden oscilar entre 0,01 y 500 mg por kg de peso del cuerpo y preferiblemente entre 0,5 y 50 mg/kg (salvo indicación en contrario, la unidad designada por "mg/kg", tal como aquí se usa, se refiere a mg/kg de peso del cuerpo), con hasta cuatro dosis diarias.
15. Las dosificaciones superiores dentro de esta gama son requeridas, naturalmente, en el caso de administración oral, debido a una absorción limitada. Las dosificaciones superiores a 500 mg/kg aproximadamente, pueden producir síntomas tóxicos y deberán evitarse. Además, no son precisas dosis diarias superiores a 2000 mg/kg aproximadamente, para producir el efecto deseado, pudiendo producir efectos secundarios tóxicos. Dosificaciones inferiores a 0,01 mg/kg aproximadamente, no afectan materialmente a la calcificación o desmineralización patológicas, incluso
20. Las dosificaciones superiores dentro de esta gama son requeridas, naturalmente, en el caso de administración oral, debido a una absorción limitada. Las dosificaciones superiores a 500 mg/kg aproximadamente, pueden producir síntomas tóxicos y deberán evitarse. Además, no son precisas dosis diarias superiores a 2000 mg/kg aproximadamente, para producir el efecto deseado, pudiendo producir efectos secundarios tóxicos. Dosificaciones inferiores a 0,01 mg/kg aproximadamente, no afectan materialmente a la calcificación o desmineralización patológicas, incluso
25. Las dosificaciones superiores dentro de esta gama son requeridas, naturalmente, en el caso de administración oral, debido a una absorción limitada. Las dosificaciones superiores a 500 mg/kg aproximadamente, pueden producir síntomas tóxicos y deberán evitarse. Además, no son precisas dosis diarias superiores a 2000 mg/kg aproximadamente, para producir el efecto deseado, pudiendo producir efectos secundarios tóxicos. Dosificaciones inferiores a 0,01 mg/kg aproximadamente, no afectan materialmente a la calcificación o desmineralización patológicas, incluso
30. Las dosificaciones superiores dentro de esta gama son requeridas, naturalmente, en el caso de administración oral, debido a una absorción limitada. Las dosificaciones superiores a 500 mg/kg aproximadamente, pueden producir síntomas tóxicos y deberán evitarse. Además, no son precisas dosis diarias superiores a 2000 mg/kg aproximadamente, para producir el efecto deseado, pudiendo producir efectos secundarios tóxicos. Dosificaciones inferiores a 0,01 mg/kg aproximadamente, no afectan materialmente a la calcificación o desmineralización patológicas, incluso



administradas intravenosamente. Preferiblemente, se emplearán dosis comprendidas entre 0,5 y 50 mg/kg cuando los polifosfonatos se administren oralmente. La siguiente tabla I expone dosis preferidas para varias condiciones, que pueden tratarse de acuerdo con esta invención:

T A B L A I

<u>Condición</u>	<u>Dosis oral (mg/kg) hasta cuatro veces al día*</u>
Osteoporosis (menopausal)	1 - 25
Osteoporosis (senil y otras)	1 - 25
Enfermedad de Paget	10 - 50
Artritis	1 - 25
Bursitis	1 - 25
Neuritis	1 - 25
Cálculos	1 - 25

* Puede requerirse una mayor dosis inicial, por ejemplo de hasta 500 mg/kg, seguida del especificado nivel de dosificación.

10. El polifosfonato puede administrarse también parentéricamente en solución acuosa mediante inyección subcutánea, intradérmica, intramuscular o intravenosa. Los niveles preferidos de dosificación por estos modos de administración son como sigue:

Subcutánea	0.1-10 mg/kg
Intradérmica	0.1-10 mg/kg
Intramuscular	.05-5 mg/kg
Intravenosa	.05-5 mg/kg



- A efectos de administración oral, los polifosfonatos pueden formularse en forma de cápsulas, tabletas o gránulos. Para el tratamiento de animales irracionales, los polifosfonatos se incorporarán preferiblemente en la alimentación del animal, en los suplementos alimenticios o en concentrados alimenticios. También pueden prepararse en forma de dosificación unitaria junto con un vehículo farmacéutico, conteniendo cada forma de dosificación unitaria de 15 mg a 10 g de polifosfonato. El nivel preferido de concentración de polifosfonato en formas de dosificación unitarias destinadas a su uso en seres humanos y animales inferiores domésticos, es de 15 a 1000 mg y más preferiblemente de 100 a 500 mg. Es preferible un superior nivel de concentración, concretamente de 1 a 5 g, en formas de dosificación unitarias destinadas al tratamiento de animales superiores, tales como ganado vacuno, caballar, etc.
5. 10. 15.

- Cuando se administren oralmente,
20. 25. 30.



- ta invención pueden desmineralizar el esmalte dental tras una repetida y prolongada exposición. Así, la administración oral se efectuará preferiblemente con formas de dosificación unitarias tales como cápsulas,
5. píldoras y tabletas, que son rápidamente ingeridas. Las pastillas, tabletas masticables y similares que típicamente permanecen en la cavidad oral durante un tiempo sustancial antes de su ingestión, serán preferiblemente evitadas.
10. Tal como aquí se usa, el término "vehículo farmacéutico" indica un diluyente de rele no sólido o líquido o sustancia encapsuladora. Algunos ejemplos de las sustancias que pueden servir como vehículos farmacéuticos, son los azúcares tales
15. como lactosa, glucosa y sacarosa; féculas tales como de maíz y de patata; celulosa y sus derivados, ta les como carboximetilcelulosa sódica, etil celulosa, acetato de celulosa; tragacanto pulverizado; malta; gelatina; talco; ácido esteárico; estearato magnésico;
20. sulfato cálcico; aceites vegetales, tales como de cacahuete, de semilla de algodón, de sésamo, de oliva, de maíz y de teobroma; polioles tales como propilén glicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilén glicol; agar; ácido algínico; agua sin pirógeno; salina isotónica; y soluciones neutralizadas fosfátadas, así como otras sustancias compatibles y atóxicas usadas en formulaciones farmacéu-
cas. También pueden encontrarse presentes agentes humectantes y lubricantes, tales como laurilsulfato
25. sódico, así como agentes colorantes, agentes aromati
- 30.



zantes y preservadores.

- El vehículo farmacéutico empleado conjuntamente con los polifosfonatos se usa en una concentración suficiente para proporcionar una relación práctica entre tamaño y dosificación. Preferiblemente, el vehículo farmacéutico comprenderá entre el 0,1 y el 99% en peso aproximadamente de la composición total.
- 5.

- Las composiciones alimenticias para animales a las que pueden añadirse los polifosfonatos de esta invención, incluyen generalmente como materiales de alimentación un componente de salvado celulósico, tal como heno, paja, cáscaras de semillas de algodón, pulpa de remolacha, forraje de silo, carozos de maíz molidos, tallos de maíz, etc. Componentes que contienen proteínas, tales como granos enteros, incluyendo maíz, trigo, cebada, avena, centeno, mijo y alfalfa; granos tratados, incluyendo harina de semillas de algodón, harina de maíz, harina de habas de soja, harina de linaza y otros productos residuales de las industrias extractoras de aceites; proteínas animales, incluyendo caseína, gelatina, harina de pescado y residuos de mataderos, constituyen también materiales alimenticios requeridos para una composición alimenticia nutricionalmente equilibrada.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- Las composiciones alimenticias para animales pueden contener también aceites naturales, incluyendo grasas animales, tales como sebo de animales vacunos, de carneros; aceites de pescado, incluyendo los de anguilas, arenques, sábalo, atún y salmón; y aceite de ballena.

También pueden usarse aceites vegetales, tales como de soja, girasol, oliva, azafrán, maíz, cacahuete, de semilla de algodón, de de arroz, mijo, de simientes de trigo y de palma.

5. Además de los materiales alimenticios antes mencionados, las composiciones alimenticias para animales pueden incluir fuentes suplementarias de minerales, tales como harina de hueso, sal y los diversos minerales incluidos en pequeñas proporciones, tales como sales de zinc, cobre, manganeso, cobalto, magnesio, yodo y hierro. Pueden incorporarse en los alimentos para animales antibióticos, esteroides, antihelmínticos y otros medicamentos o sustancias estimulantes del desarrollo. Pueden agregarse varias vitaminas a las composiciones alimenticias para contrarrestar deficiencias producidas en la selección de otros componentes alimenticios. Pueden incluirse otros materiales alimenticios, tales como caseína, otros subproductos lácteos y fuentes de nitrógeno sintéticas, tales como urea.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los polifosfonatos pueden incorporarse en la composición alimenticia total anteriormente descrita o en concentrados alimenticios intermedios o suplementos alimenticios adaptados para mezclarse con el salvado básico y materiales alimenticios proteínicos para preparar el alimento final. En la industria alimenticia, el término "concentrado" se usa con frecuencia para indicar un producto que contiene una cantidad relativamente grande de uno o más nutrientes, tales como proteína de alta calidad, mi-
- 25.
 - 30.



- nerales, vitaminas y similares, y que está adaptado para su adición a los materiales alimenticios básicos para formar un alimento total o final. El término "suplemento" se usa también para indicar un material alimenticio específico o mezcla de ellos que se añade o incluye en la porción concentrada del alimento total o en el propio alimento total. Los polifosfonatos pueden emplearse de acuerdo con esta invención incorporándolos en suplementos alimenticios, concentrados o en la composición alimenticia total (a todos los cuales se hace referencia en adelante por "composiciones alimenticias").
- 5.
- 10.

- Las composiciones alimenticias que contienen una proporción menor de uno o más de los polifosfonatos aquí descritos e incorporados en una proporción mayor de un alimento para animales, constituyen una versión preferida de esta invención, por cuanto que proporcionan un medio efectivo y práctico de profilaxis de la urolitiasis para grandes rebaños de animales, especialmente durante períodos de mantenimiento en dehesas o de apacentamiento limitado. La profilaxis de la urolitiasis puede conseguirse en rebaños en apacentamiento incorporando los polifosfonatos en sal en bloques.
- 15.
- 20.

- La concentración de polifosfonato en las composiciones alimenticias variará naturalmente con el peso del animal a tratar y con la proporción de la dieta total que comprende la composición alimenticia. Cuando han de tratarse rebaños de animales, el nivel de polifosfonato en la composición ali
- 25.
- 30.

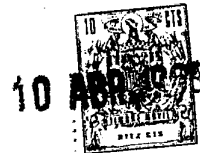


menticia deberá ser suficiente para proporcionar las dosis aquí especificadas, basadas en el consumo medio de alimento y en el promedio de peso de los animales. En cualquier caso, los polifosfonatos comprenden una proporción menor de la composición alimenticia total.

Aunque no se pretende que esta invención se limite por ninguna teoría particular de operación, en el caso de las condiciones que causan o son resultado del depósito de calcio y fosfato, anormalmente, en el organismo, se supone que los polifosfonatos interfieren la conversión del fosfato cálcico amorfo a los rayos X en hidroxilapatita cálcica cristalina, reduciendo así grandemente o evitando la formación de depósitos de fosfato cálcico. Aunque determinados polifosfatos inorgánicos inhiben también el desarrollo cristalino poco después de su administración a un animal, son hidrolizados a la especie ortofosfato que no presenta propiedades de inhibición del desarrollo cristalino y, de hecho, pueden tomar parte en la formación de la hidroxilapatita. Los polifosfonatos de esta invención, por otra parte, son estables a la hidrólisis y permanecen activos después de su administración, incluso a animales mayores, tales como ganado vacuno.

Ensayo de inhibición del desarrollo cristalino.

La eficacia de los polifosfonatos de esta invención en cuanto a la inhibición del desarrollo cristalino se demuestra por el ensayo de inhi



bición de tal desarrollo, que se realiza como sigue.

- Se diluye 1 ml de una solución de material de 0,1 M de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ con 22 ml de agua destilada. Se añade 1 ml de una solución acuosa del polifosfonato a ensayar (en una concentración suficiente para proporcionar la deseada concentración final en la mezcla de reacción) a la solución diluída de NaH_2PO_4 y se ajusta la solución a un pH de 7,4 con hidróxido sódico. A esta solución se añade 1 ml de una solución de 0,1 M de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ preajustada a un pH de 7,4 con hidróxido sódico. Esta mezcla se mantiene a un pH constante de 7,4 durante todo el periodo de la reacción.

- Después de un tiempo de reacción suficiente, determinado por el experimentador, generalmente del orden de 90 minutos, se filtra la solución a través de un bloque filtrante de miliporos de 0,45 micras. El precipitado se seca en aire y se analiza por difracción de rayos X. El fosfato cálcico sólido precipitado de la solución anteriormente descrita, sin nada de polifosfonato, dá un esquema de hidroxilapatita típico, mientras que el fosfato cálcico precipitado bajo las mismas condiciones, pero en presencia de pequeñas cantidades de los polifosfonatos de esta invención, es amorfo a los rayos X.

- Los compuestos que resultaron efectivos en cuanto a inhibir el desarrollo de cristales de hidroxilapatita en concentraciones inferiores a $1,5 \times 10^{-3}$ M bajo las condiciones de este ensayo, inhiben la movilización y depósito anómalos de fosfatos



cálcicos en tejido animal, mientras que varios compuestos que quedan fuera del ámbito de esta invención y que ejercen poco o ningún efecto en este ensayo, son inefectivos in vivo.

5. La siguiente tabla 2, muestra la concentración de varios polifosfonatos preferidos, que han de inhibir la formación de hidroxilapatita cálcica bajo las condiciones anteriormente especificadas.

T A B L A 2

<u>Compuesto</u>	<u>Concentración M para la inhibición</u>
Sal trisódica del ácido etano-1-hidróxi-1,1-difosfónico	2.00×10^{-4}
Sal trisódica del ácido metanodifosfónico	1.82×10^{-4}
Sal disódica del ácido metanohidroxidifosfónico	2.04×10^{-4}
Sal tetrasódica del ácido etano-1,1,2-trifosfónico	2.00×10^{-4}
Sal hexasódica del ácido propano-1,1,3,3-tetrafosfónico	1.16×10^{-3}
Acido etano-1-amino-1,1-difosfónico	1.00×10^{-4}
Sal trisódica del ácido metanodiclorodifosfónico	2.00×10^{-4}
Acido nonano-5,5-difosfónico	2.00×10^{-4}
Acido n-pentano-1,1-difosfónico	2.00×10^{-4}
Acido metanodibromodifosfónico	5.04×10^{-5}
Sal tetrasódica del ácido etano-2-carboxi-1,1-difosfónico	2.26×10^{-4}
Sal disódica del ácido nonano-1,1-difosfónico	2.01×10^{-4}
Sal disódica de 3-fenil-1,1-difosfono-prop-2-eno	2.04×10^{-4}



Sal pentasódica del ácido propa- no-1-hidroxi-1,1,3-trifosfónico	1.02 x 10 ⁻⁴
Sal pentasódica del ácido etano- 1-hidroxi-1,1,2-trifosfónico	1.13 x 10 ⁻³
Sal pentasódica del ácido etano- 2-hidroxi-1,1,2-trifosfónico	1.05 x 10 ⁻³
Acido metanoaminodifosfónico	2.00 x 10 ⁻⁴
Acido metanociclohexilhidroxidi- fosfónico	5.00 x 10 ⁻⁵
Acido fenilaminometanodifosfóni- co	2.60 x 10 ⁻⁵
Acido N,N-dimetilaminometanodi- fosfónico	5.00 x 10 ⁻⁵
Acido N-(2-hidroxietyl)-aminome- tanodifosfónico	5.20 x 10 ⁻⁵
Acido N-acetilaminometanodifosfó- nico	5.20 x 10 ⁻⁵
Acido propano-1,2,3-trifosfónico	2.32 x 10 ⁻⁴
Acido butano-1,2,3,4-tetrafosfó- nico	2.04 x 10 ⁻⁴
Acido hexano-1,2,3,4,5,6-hexafos- fónico	2.22 x 10 ⁻⁴

La presencia de las cantidades es-
pecificadas de los polifosfonatos de la tabla 2 en
las soluciones de ensayo para el ensayo de inhibición
del desarrollo cristalino, tiene por resultado la
5. formación de un fosfato cálcico amorfo en lugar de la
hidroxilapatita cálcica cristalina, como ocurre sin
polifosfonato, disminuyendo grandemente la formación
total de ortofosfato cálcico.

La capacidad de los polifosfona-
10. tos de esta invención para inhibir la calcificación
anómala fué demostrada también in vivo como sigue.

Este ensayo se basa en la obser-
vación de que dosis masivas de vitamina D₃ ocasionan



- una calcificación extensiva en la aorta de ratas (véase Gillman y colaboradores, J. Exp. Path., 40:1 (1960)). Se dividieron al azar ratas Wistar hembras, cada una de las cuales pesaba de 150 a 200 g, en un grupo de control de 60 animales y grupos de ensayo, cada uno de los cuales contenía 10 animales. Se mantuvieron los animales en una habitación termoestabilizada a 22°C y recibieron una dieta normal y agua del grifo a voluntad durante todo el período de ensayo. Todos los animales recibieron dosis diarias de 75.000 unidades/kg de vitamina D₃ a través del tubo estomacal, durante 5 días, comenzando el tercer día del ensayo y terminando el séptimo día. Empezando en el primer día (antes de la primera dosificación de vitamina D₃), hasta el término del ensayo, los grupos de animales de ensayo recibieron dosis especificadas de varios polifosfatos, oralmente mediante tubo estomacal y por vía subcutánea, respectivamente, una vez por día. En cada caso, los polifosfonatos fueron disueltos en un 0,9% de ClNa al proporcionarse en la dosis más baja, y en agua destilada al administrarse con la dosificación más alta. Se ajustó la solución a un pH de 7,4 y la cantidad de solución administrada fue de 2 ml por kg de peso del cuerpo. En el décimoquinto día fueron sacrificados los animales y se anatomizaron sus aortas y secaron durante 48 horas a 120°C. Después de la determinación de su peso en seco, se incineraron las aortas en un horno de mufla a 800°C durante 6 horas. Se disolvió el residuo en ClHO,2N y se tituló el calcio con EDTA usando calcicromo como
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



indicador en un fotómetro de titulación, todo ello de acuerdo con los métodos descritos por Irving y colaboradores, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 122, nº 3, 852 (1966). Los resultados de la administración de poli

5. fosfonatos representativos de acuerdo con esta invención, se exponen en la siguiente tabla 3:



T A B L A 3

Compuesto	Concentración de la dosificación mg/kg	Modo de administración	Microgramos Ca/mg Sorta. seca	Calcio de la Sorta	% reducción
Sal disódica del ácido metanodifosfónico	3.55	Oral	21	69.1	
	35.5	Oral	3	95.6	
	3.55	Subcutánea	21	69.1	
	35.5	Subcutánea	2	97.1	
Sal disódica del ácido metanodicloredifosfónico	4.66	Oral	43	36.8	
	46.6	Oral	2	97.1	
	4.66	Subcutánea	5	92.6	
	46.6	Subcutánea	4	94.1	
Sal disódica del ácido etano-1-amino-1,1-difosfónico	3.99	Oral	46	32.4	
	39.9	Oral	47	30.9	
	3.99	Subcutánea	15	77.9	
	39.9	Subcutánea	4	94.1	
Sal disódica del ácido metanohidroxidifosfónico	3.81	Oral	66	2.9	
	38.1	Oral	55	19.1	
	3.81	Subcutánea	5	92.6	
	38.1	Subcutánea	5	92.6	
Sal disódica del ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico	4.04	Oral	61	10.3	
	40.4	Oral	3	93.6	
	4.04	Subcutánea	18	73.5	
	40.4	Subcutánea	2	97.1	
Sal tetrásódica del ácido etano-1-hidroxi-1,1,2-trifosfónico	4.02	Oral	64	5.9	
	40.2	Oral	54	20.6	
	4.02	Subcutánea	70	-	
	40.2	Subcutánea	19	72.1	
Sal hexasódica del ácido propano-1,1,3,3-tetrafosfónico	4.0	Oral	41	39.7	
	40.0	Oral	58	14.7	
	4.0	Subcutánea	39	42.8	
	40.0	Subcutánea	11	83.8	
Control	0		68		

T A B L A 3

<u>Compuesto</u>	<u>Concentración de la dosificación mg/ka</u>	<u>Modo de administración</u>	<u>Mi ao</u>
Sal disódica del ácido metanodifosfónico	3.55	Oral	
	35.5	Oral	
	3.55	Subcutánea	
	35.5	Subcutánea	
Sal disódica del ácido metanodiclorodifosfónico	4.66	Oral	
	46.6	Oral	
	4.66	Subcutánea	
	46.6	Subcutánea	
Sal disódica del ácido etano-1-amino-1,1-difosfónico	3.99	Oral	
	39.9	Oral	
	3.99	Subcutánea	
	39.9	Subcutánea	
Sal disódica del ácido metanohidroxidifosfónico	3.81	Oral	
	38.1	Oral	
	3.81	Subcutánea	
	38.1	Subcutánea	
Sal disódica del ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico	4.04	Oral	
	40.4	Oral	
	4.04	Subcutánea	
	40.4	Subcutánea	
Sal tetrásódica del ácido etano-1-hidroxi-1,1,2-trifosfónico	4.02	Oral	
	40.2	Oral	
	4.02	Subcutánea	
	40.2	Subcutánea	
Sal hexasódica del ácido propano-1,1,3,3-tetrafosfónico	4.0	Oral	
	40.0	Oral	
	4.0	Subcutánea	
	40.0	Subcutánea	
Control	0		



LA 3

Calcio de la aorta

<u>Microgramos Ca/mg</u> <u>aorta seca</u>	<u>% reducción</u>
21	69.1
3	95.6
21	69.1
2	97.1
43	36.8
2	97.1
5	92.6
4	94.1
46	32.4
47	30.9
15	77.9
4	94.1
66	2.9
55	19.1
5	92.6
5	92.6
61	10.3
3	95.6
18	73.5
2	97.1
64	5.9
54	20.6
70	-
19	72.1
41	39.7
58	14.7
39	42.8
11	83.8
68	



Los valores de calcio y porcentaje de reducción expuestos en la tabla anterior son promedios de los valores asegurados en cada uno de los diez animales de cada grupo particular, con la excepción del valor de control, que se basa en 60 animales.

Se usó un segundo grupo de control de 20 animales normales sin tratar, para establecer el nivel de calcio en la aorta en animales saludables y normales y se observó que aquél era de 7 microgramos de calcio por mg de peso en seco de aorta.

Puede verse que varias composiciones representativas de esta invención reducen materialmente la calcificación inducida por la vitamina D₃ en la aorta de ratas.

Ejemplo I

Se prepararon cápsulas por métodos convencionales, constituidas por los siguientes materiales:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg por cápsula</u>
Acido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico	350.00
Almidón	55.60
Laurilsulfato sódico	2.90

Las cápsulas anteriores, administradas oralmente dos veces por día, reducen sustancialmente la descalcificación ósea en un paciente que pese aproximadamente 70 kg, afectado de osteoporosis. Se consiguen resultados similares cuando se emplean



- en la cápsula anteriormente descrita ácido metano-
difosfónico, ácido metanodichlorodifosfónico, ácido me-
tanohidroxidifosfónico, ácido etano-1-amino-1,1-difos-
fónico, ácido fenilaminometanodifosfónico, ácido N,N-
5. dimetilaminometanodifosfónico, ácido N-(2-hidroxi-etil)-
aminometano-difosfónico, ácido N-acetilaminometanodi-
fosfónico, ácido aminometanodifosfónico, ácido hexa-
no-1,2,3,4,5,6-hexafosfónico y ácido pent-4-eno-1-hi-
droxi-1,1-difosfónico, respectivamente, en lugar del
10. ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico.

Ejemplo II

Se preparan tabletas por métodos
convencionales, formuladas como sigue:

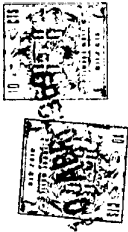
<u>Ingrediente</u>	<u>mg por tableta</u>
Acido metanodifosfónico	25.00
Lactosa	40.00
Almidón	2.50
Estearato magnésico	1.00

15. Cuando se administra oralmente cua-
tro veces al día, la anterior composición reduce no-
tablemente la formación de cálculos renales en un pa-
ciente que pese aproximadamente 50 kg, y que tenga
una predisposición a tal formación.

20. Se consiguen resultados similares
con tabletas formuladas como anteriormente, pero sus-
tituyendo el ácido metanodifosfónico por la sal disó-
dica del ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, la
sal trisódica del ácido metanodifosfónico, la sal di-
sódica del ácido metanohidroxidifosfónico, el ácido
25. aminometanodifosfónico, la sal monocálcica del ácido



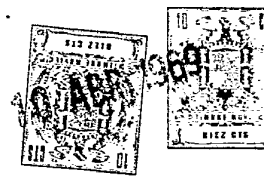
- metanodichlorodifosfónico, el ácido naftilaminometa-
nodifosfónico, el ácido metanociclohexildifosfónico;
el ácido metanociclobutilhidroxidifosfónico; el áci-
do propano-1,2,3-trifosfónico; la sal pentasódica del
5. ácido butano-1,2,3,4-tetrafosfónico, la sal monoíndi
ca del ácido octadec-9-eno-1-hidroxi-1,1-difosfóni-
co, la sal monoestannosa del ácido hexadecano-1,1-di-
fosfónico y el ácido propano-1,1-difosfónico, respec-
tivamente.
10. La lactosa empleada en este ejem-
plo es sustituida por sacarosa y el estearato magné-
sico por carboximetilcelulosa sódica, sin afectar a
las deseadas propiedades de la tableta.
- Se preparan composiciones de table-
15. tas adicionales de acuerdo con la invención, como si-
gue:



Ejemplo III								
Ingrediente	IV	V	VI	VII	VIII	IX		
Sal tetrasódica del ácido etano-1,1,2-trifosfónico	80.0							
Sal pentasódica del ácido propano-1-hidroxil-1,1,3-trifosfónico	100.0							
Sal dimagnésica del ácido propano-1,1,3,3-tetrafosfónico		120.0						25.0
Sal trisódica del ácido etano-1-hidroxil-1,1-difosfónico			50.0					25.0
Sal trisódica del ácido etano-2-hidroxil-1,1-difosfónico	97.0			85.0	30.0			30.0
Acido nonano-5,5-difosfónico								
Lactosa	31.0	31.0	73.0	97.0	30.0			
Almidón	45.0	13.0	57.0	45.0				
Acido esteárico	35.5	6.5	6.0	35.0	5.0			5.0
Falco			9.0		1.0			1.0
Estearato cálcico		16.0						
Etil celulosa					15.0			15.0

ES POR TENCER

Ingrediente	Ejemplo III	IV	V
Sal tetrasódica del ácido etano-1,1,2-trifosfónico	80.0
Sal pentasódica del ácido propano-1-hidroxí-1,1,3-trifosfónico		100.0	
Sal dimagnésica del ácido propano-1,1,3,3-tetrafosfónico			120.0
Sal trisódica del ácido etano-1-hidroxí-1,1-difosfónico			
Sal trisódica del ácido etano-2-hidroxí-1,1-difosfónico			
Acido nonano-5,5-difosfónico			
Lactosa	97.0	31.0	31.0
Almidón	45.0	13.0	13.0
Acido esteárico			
Talco	35.5	6.5	6.5
Estearato cálcico		1.0	1.0
Etil celulosa		16.0	16.0



mg per tablets					
IV	V	VI	VII	VIII	IX
100.0	120.0	50.0			25.0
			85.0		25.0
				30.0	
31.0	31.0	73.0	97.0	30.0	30.0
13.0	13.0	57.0	45.0		
		6.0			
6.5	6.5	9.0	35.0	5.0	5.0
1.0	1.0			1.0	1.0
16.0	16.0			15.0	15.0



Se preparan soluciones para administración parentérica disolviendo los siguientes fosfonatos en agua destilada en la concentración especificada, ajustando el pH en 7,4 con la base correspondiente a la forma de sal indicada, o hidróxido sódico en el caso de los ácidos, y esterilizándolas mediante técnicas de esterilización corrientes.

<u>Ejemplo</u>	<u>Fosfonato</u>	<u>Concentración mg/ml.</u>
X	Sal disódica del ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico	10.0
XI	Sal monopotásica del ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico	15.0
XII	Sal diamónica del ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico	5.0
XIII	Sal bis(trietanolamónica) del ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico	25.0
XIV	Sal disódica del ácido propano-2,2-difosfónico	13.0
XV	Sal diamónica del ácido etano-2-carboxi-1,1-difosfónico	18.0
XVI	Acido n-pentano-1,1-difosfónico	8.0
XVII	Sal disódica del ácido n-nonano-1,1-difosfónico	24.0
XVIII	3-fenil-1,1-difosfónoprop-2-eno	6.0
XIX	Sal monoamónica del ácido propano-1-hidroxi-1,1,3-trifosfónico	17.0
XX	Sal monomagnésica del ácido etano-2-hidroxi-1,1,3-trifosfónico	23.0
XXI	Acido propano-1,3-difenil-2,2-difosfónico	8.0
XXII	Acido propano-1,2,3-trifosfónico	25.0



10 APR 1988

Las soluciones de los anteriores ejemplos, cuando se administran mediante inyección a animales en una cantidad suficiente para proporcionar niveles de dosificación deseados tal como anteriormente se especifican, reducen sustancialmente la calcificación y desmineralización de tejidos duros patológicos. Preferiblemente, las soluciones son envasadas en ampollas selladas para inyecciones hipodérmicas de dosificación simple.

10.

Ejemplo XXIII

Se prepara una composición alimenticia completa que incorpora la presente invención, triturando y mezclando los siguientes materiales:

<u>Componente</u>	<u>Partes en peso</u>
Forraje de alfalfa	960
Alfalfa deshidratada	40
Maíz amarillo	600
Fécula de Maíz	310
Sal yodada	10
Harina de hueso	20
Sal marina	2
Harina de haba de soja	30
Biuret	28
Sal disódica del ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico	.694

15.

Esta composición se suministra a novillos recién destetados, de 180 kilos de peso, a razón de 5,4 kilos por día, aproximadamente. La dosificación media de polifosfonato realizada de esta



manera, es de 1,8 g por día aproximadamente. Los animales sometidos a esta alimentación experimentan una manifestación sustancialmente inferior de urolitiasis que los animales de control que reciben el mismo alimento, pero sin polifosfonato.

Se consiguen resultados similares cuando se emplean en la composición alimenticia anteriormente descrita ácido metanodifosfónico, ácido metanodichlorodifosfónico, ácido metanohidroxidifosfónico, ácido etano-1-amino-1,1-difosfónico, ácido fenilaminometanodifosfónico, ácido N,N-dimetilamino-
 10. metano-difosfónico, ácido N-(2-hidroxietil)-aminometanodifosfónico, ácido N-acetil-aminometanodifosfónico, ácido aminometanodifosfónico, ácido hexano-1,2,3,4,5,
 15. 6-hexafosfónico y ácido pent-4-eno-1-hidroxi-1,1-difosfónico, respectivamente, en lugar de la sal disódica del ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico.

Ejemplo XXIV

Se prepara un concentrado alimenticio suplementario mezclando íntimamente los siguientes materiales:

<u>Componente</u>	<u>Partes en peso</u>
Biuret	400
Granos secos de infusores para cerveza	25
Alfalfa deshidratada	43
Sal yodada	10
Fosfato tricálcico	2
Acido metanodifosfónico	4



Esta composición es adecuada para su mezclado con forraje de silo, heno en grano, grano molido, etc., para preparar composiciones alimenticias totales para animales rumiantes. Cuando se

5. suministra como suplemento a legumbres consumidas por corderos recién destetados y alimentados con pastos, a razón de 0,11 kilos por día, este suplemento reduce grandemente la aparición de la urolitiasis.

- Se consiguen resultados similares
10. con un concentrado alimenticio formulado como anteriormente, pero sustituyendo el ácido metanodifosfónico por la sal disódica del ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, la sal trisódica del ácido metanodifosfónico; la sal disódica del ácido metano-hidroxi-
15. difosfónico, el ácido aminometanodifosfónico, la sal monocálcica del ácido metanodiclorodifosfónico, el ácido naftilaminometanodifosfónico, el ácido propano-1,2,3-trifosfónico; la sal pentasódica del ácido butano-1,2,3,4-tetrafosfónico, la sal monoíndica del
20. ácido octadec-9-eno-1-hidroxi-1,1-difosfónico, la sal monoestamosa del ácido hexadecano-1,1-difosfónico y el ácido propano-1,1-difosfónico, respectivamente.

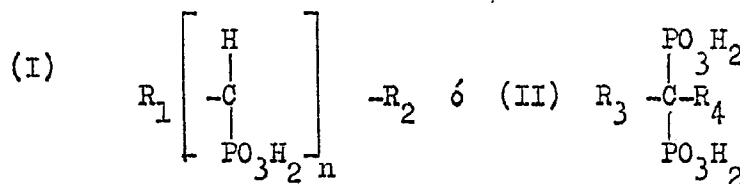
N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo
25. en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que
30. el invento corresponde a una solicitud de patentes



presentadas en Norteamérica con fechas 11 de diciembre de 1.967 y 1 de abril de 1.968, bajo los números 689.290 y 717.995, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA COMPOSICION MEDICINAL A BASE DE POLIFOSFONATOS"; caracterizándose por lo siguiente:

- 5.
10. 1ª.- Procedimiento para la obtención de una composición medicinal a base de polifosfonatos, que inhibe el depósito y movilización de fosfato cálcico en tejidos animales, caracterizado porque comprende mezclar una cantidad efectiva, pero no tóxica, de un polifosfonato seleccionado entre el grupo consistente en los de fórmulas:
- 15.



20. en las que R_1 y R_2 son hidrógeno ó CH_2OH ; n es un número entero de 3 a 10; R_3 es hidrógeno, alquilo que contiene de 1 a 20 átomos de carbono aproximadamente, cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono aproximadamente alquenoilo que contiene de 2 a 20 átomos de carbono aproximadamente, arilo, feniletenilo, bencilo, halógeno, amino, amino sustituido,



10 ABR

$-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{CH}(\text{PO}_3\text{H}_2)(\text{OH})$ ó $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$; R_4 es hidrógeno, alquilo inferior, amino bencilo, halógeno, hidroxilo, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ ó $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$; y sus sales farmacéuticamente aceptables, con un vehículo farmacéutico.

5.

2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado, porque la cantidad efectiva de polifosfonato que se mezcla con el vehículo farmacéutico, está comprendida entre 15 mg. y 10

10. g.

3ª.- Procedimiento para la obtención de una composición medicinal a base de polifosfonatos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15.

Esta Memoria consta de treinta y cuatro hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

10 ABR. 1969

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
Firmado: E. Hernandez Ruiz