

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 781**

51 Int. Cl.:

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 31/592 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04731315 .0**

96 Fecha de presentación: **06.05.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1622630**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.02.2006**

54 Título: **Combinaciones de estroncio para la profilaxis/tratamiento de afecciones de cartílagos y/o huesos**

30 Prioridad:

07.05.2003 DK 200300691

20.06.2003 DK 200300931

09.12.2003 DK 200301819

09.12.2003 US 528548 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

28.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

28.12.2012

73 Titular/es:

**OSTEOLOGIX A/S (100.0%)
SYMBION SCIENCE PARK, FRUEBJERGVEJ 3
2100 COPENHAGEN, DK**

72 Inventor/es:

**HANSEN, CHRISTIAN;
NILSSON, HENRIK y
CHRISTGAU, STEPHAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 781 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

Combinaciones de estroncio para la profilaxis/tratamiento de afecciones de cartílagos y/o huesos

Campo de la invención

5 La presente solicitud se refiere a un tratamiento de combinación, en el que se administra un compuesto que contiene estroncio junto con una o más sustancias activas capaces de reducir la incidencia de una fractura de los huesos y/o aumentar la densidad de los huesos y/o mejorar la curación de un hueso fracturado y/o mejorar la calidad de los huesos para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones de los cartílagos y/o los huesos.

Antecedentes de la invención

10 La osteoporosis es la forma de enfermedad metabólica de los huesos más común en los seres humanos. Es una afección que afecta un gran número de personas alrededor del mundo, y dado que se establece que el número de personas mayores aumente en forma dramática en las próximas décadas en la mayoría de los países, la prevalencia y el impacto de la osteoporosis también aumentará. La enfermedad está caracterizada en forma patológica por un decrecimiento absoluto en la cantidad de masa ósea y la calidad estructural del hueso, y en forma clínica por una susceptibilidad aumentada a las fracturas. De hecho, la osteoporosis es la causa subyacente más significativa para fracturas esqueléticas en mujeres al final de la mediana edad y mayores.

15 En general, existen dos tipos de osteoporosis: primaria y secundaria. La osteoporosis secundaria es el resultado de un proceso o agente de enfermedad identificable. Sin embargo, aproximadamente el 90% de todos los casos de osteoporosis son de osteoporosis primaria idiopática. Tal osteoporosis primaria incluye osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis asociada con la edad (que afecta a la mayoría de los individuos por encima de la edad de 70 a 80), y osteoporosis idiopática que afecta a hombres y mujeres de mediana edad y más jóvenes.

20 Se cree que el mecanismo de la pérdida de hueso en la osteoporosis implica un desequilibrio en el proceso de remodelación de los huesos. La remodelación de los huesos sucede a lo largo de la vida, renovando el esqueleto y manteniendo la resistencia de los huesos. Esta remodelación está mediada por células especializadas dentro del tejido óseo, denominadas "osteoclastos" y "osteoblastos". Los osteoclastos (células de disolución o reabsorción ósea) son responsables de la reabsorción de una porción de hueso dentro de la matriz ósea, durante el proceso de reabsorción. Después de la reabsorción, los osteoclastos son seguidos por la aparición de los osteoblastos (células de formación ósea), que luego rellenan la porción reabsorbida con nuevo hueso.

25 La formación de los dos tipos de célula, así como su actividad, en los huesos normalmente está rigurosamente acoplada y bien regulada con el fin de mantener el balance esquelético y la integridad estructural de los huesos. Sin embargo, en las personas con osteoporosis se desarrolla un desequilibrio en este proceso de remodelación, que da lugar a una pérdida de hueso a una velocidad más rápida que el crecimiento del hueso.

30 El único factor de riesgo más importante para la osteoporosis es la deficiencia de estrógeno que aparece en forma natural durante la menopausia. El descenso en la producción de estrógeno endógeno da lugar a una actividad metabólica elevada en el tejido óseo donde el aumento en la reabsorción ósea mediada por osteoclastos sobrepasa el aumento más modesto en la formación ósea, que da lugar a una pérdida neta de hueso. El número real de personas afectadas crecerá a una mayor velocidad que las tasas de crecimiento de población simples, dado que el envejecimiento de la población aumenta en forma desproporcionada el segmento más viejo de la población, mientras que la edad para el inicio de la menopausia ha permanecido constante. En las últimas décadas también ha habido un avance sustancial en la capacidad para predecir y monitorear la osteoporosis, dado que han mejorado los procesos para la medición de la densidad mineral de los huesos (BMD) y se han desarrollado nuevos marcadores bioquímicos específicos de la reabsorción y formación ósea y se han hecho disponibles para uso clínico de rutina. También se han desarrollado nuevos agentes farmacéuticos para el tratamiento y/o la prevención de la osteoporosis. La mayoría de estos tratamientos están basados en la sustitución del estrógeno endógeno perdido ya sea en la forma de una terapia de reemplazo de hormonas (HRT) o moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM), o pertenecen a la clase de compuestos denominados bisfosfonatos. Los SERM y en especial la HRT está asociada con efectos secundarios significativos, tales como el riesgo aumentado de cáncer y enfermedad cardiovascular, mientras que los bisfosfonatos en adición a un potente efecto antirresortivo también disminuyen la formación ósea hasta un punto similar, lo que implica que pierden su efecto terapéutico después de algunos años de tratamiento. Por lo tanto, existe una necesidad de agentes que sean efectivos en el tratamiento y/o la profilaxis de la osteoporosis.

35 Sorbera et al, "Drugs of the future", Vol. 28, Núm. 4, 01.04.2003 desvela una combinación de ranelato de estroncio y Vitamina D.

Descripción de la invención

55 Como lo permite la presente invención, para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad y/o afecciones de los cartílagos y/o los huesos que dan lugar a una desregulación del metabolismo de los cartílagos y/o los huesos en un mamífero, tales como, por ej., un ser humano femenino o masculino adulto, adolescente o un niño, tal como, por ej.,

osteoporosis, osteoartritis, osteopetrosis, osteopenia y enfermedad de Paget, neoplasia maligna, enfermedad periodontal, hiperparatiroidismo, erosiones periarticulares en artritis reumatoide, osteodistrofia, miositis osificante, enfermedad de Bechterew, hipercalcemia maligna, lesiones osteolíticas producidas por metástasis ósea, dolor de los huesos debido a metástasis ósea, pérdida de hueso debido a una deficiencia en la hormona esteroide sexual, anomalías de los huesos debido a un tratamiento con hormona esteroide, anomalías de los huesos provocadas por terapéuticos del cáncer, osteomalacia, enfermedad de Bechet, hiperostosis, enfermedad metastásica ósea, osteopenia u osteoporosis inducida por inmovilización, o osteopenia u osteoporosis inducida por glucocorticoides, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, osteoporosis juvenil idiopática, para la mejora de curación de fracturas luego de una fractura traumática o atraumática, los inventores de la presente han hallado que la administración de a) malonato de estroncio y b) una vitamina D capaces de reducir la incidencia de una fractura de los huesos y/o aumentar la densidad mineral de los huesos y/o mejorar la curación de un hueso fracturado tiene un valor profiláctico y/o terapéutico en que se pueden obtener uno o más de los siguientes efectos beneficiosos:

i) la mejora de la biodisponibilidad de a) y/o b) en comparación con la administración de a) solo o b) solo en las mismas dosis,

ii) la mejora de uno o más parámetros farmacocinéticos de a) y/o b) en comparación con la administración de a) solo o b) solo en las mismas dosis,

iii) la obtención de un efecto aditivo o sinérgico de a) y b) en comparación con la administración de a) solo o b) solo en las mismas dosis,

En consecuencia, la presente invención se refiere al uso de a) malonato de estroncio b) y una vitamina D para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad de los cartílagos y/o los huesos y/o afecciones que dan lugar a una desregulación del metabolismo de los cartílagos y/o los huesos en un mamífero en el que el mamífero es un humano femenino o masculino adulto, adolescente o un niño, y en el que la enfermedad de los cartílagos y/o los huesos y/o afecciones se selecciona de osteoporosis, osteoartritis, osteopetrosis, osteopenia y enfermedad de Paget, neoplasia maligna, enfermedad periodontal, hiperparatiroidismo, erosiones periarticulares en artritis reumatoide, osteodistrofia, miositis osificante, enfermedad de Bechterew, hipercalcemia maligna, lesiones osteolíticas producidas por metástasis ósea, dolor de los huesos debido a metástasis ósea, pérdida de hueso debido a una deficiencia en la hormona esteroide sexual, anomalías de los huesos debido a un tratamiento con hormona esteroide, anomalías de los huesos provocadas por terapéuticos del cáncer, osteomalacia, enfermedad de Bechet, hiperostosis, enfermedad metastásica ósea, osteopenia u osteoporosis inducida por inmovilización, o osteopenia u osteoporosis inducida por glucocorticoides, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, osteoporosis juvenil idiopática, para la mejora de curación de fracturas luego de una fractura traumática o atraumática.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende a) malonato de estroncio y b) una vitamina D junto con uno o más excipientes aceptables para uso fisiológico.

En el contexto de la presente, el término "biodisponibilidad" es una medida de cuánto una sustancia activa individual que entra en la circulación sistémica desde una composición específica administrada a través de una vía de administración específica. En la práctica, la biodisponibilidad se determina como el área bajo la curva de concentración en plasma versus tiempo después de la administración a un sujeto. Una mejora en la biodisponibilidad en el contexto de la presente significa que aumenta la biodisponibilidad (es decir, el área bajo la curva).

En un procedimiento de acuerdo con la invención, la administración de a) y b) en combinación puede dar lugar a una mejora de la biodisponibilidad de a) y/o b) del 10% o más, tales como, por ej., 15% o más, 20% o más, 25% o más, 30% o más, 40% o más, 50% o más, 60% o más, 70% o más u 80% o más, en comparación con la administración de a) solo o b) solo en las mismas dosis.

En el contexto de la presente, el término "parámetros farmacocinéticos" incluye parámetros relevantes para la curva de concentración en plasma versus tiempo tal como, por ej., concentración pico ($C_{m\acute{a}x}$), absorción (por ej., velocidad de absorción), tiempo para obtener la concentración pico ($t_{m\acute{a}x}$), distribución (por ej., volumen de distribución o distribución a tejidos específicos), metabolismo (por ej., metabolismo de primer paso), eliminación (por ej., velocidad de eliminación) y excreción. En el contexto de la presente, una mejora en uno o más parámetros farmacocinéticos significa cualquier cambio que da lugar a una profilaxis y/o un tratamiento mejorado de un sujeto. Por ejemplo, si se desea un efecto rápido para una sustancia activa específica y la velocidad de absorción de esta sustancia activa es muy baja (lo que significa que el efecto se ejerce un tiempo relativamente largo después del consumo del fármaco), entonces una mejora sería aumentar la velocidad de absorción.

En un procedimiento permitido de acuerdo con la invención, la administración de a) y b) en combinación puede dar lugar a una mejora en al menos un parámetro seleccionado del grupo que consiste en velocidad de absorción, tiempo para alcanzar la concentración pico ($t_{m\acute{a}x}$), concentración pico ($C_{m\acute{a}x}$), curva de concentración vs. tiempo, volumen de distribución o distribución a tejidos específicos, tasa de metabolismo, velocidad de eliminación y velocidad de excreción.

En el contexto de la presente el término "reducción en la frecuencia de efectos secundarios" significa que los efectos

secundarios dañinos observados en ensayos clínicos por el uso de un tratamiento con compuestos a) y b) son menos frecuentes que si el tratamiento se llevara a cabo por el uso del compuesto a) o b) solo.

5 Un "efecto secundario dañino" es una respuesta a un fármaco que es nocivo y no pretendido, y que aparece en dosis que normalmente se utilizan en un hombre para la profilaxis, el diagnóstico, o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica.

En el contexto de la presente, el término "reducción en la magnitud de los efectos secundarios" significa que se reduce la magnitud y/o frecuencia medida de cualquier efecto secundario medible.

10 Como se menciona con anterioridad, la administración de a) y b) puede dar lugar a un efecto aditivo o sinérgico. Un efecto aditivo en forma típica está presente si el efecto obtenido correspondes a "la suma" de los efectos obtenidos si a) y b) se administraran solos, mientras que un efecto sinérgico está presente si el efecto obtenido es mayor que "la suma" de los efectos obtenidos si a) y b) se administraran solos. Ambas situaciones son ventajosas en que puede ser posible obtener un efecto suficiente por el uso de una menor cantidad de a) y/o b).

15 Por consiguiente, en un procedimiento permitido de acuerdo con la invención, la administración de a) y b) en combinación puede dar lugar a una reducción de la dosis diaria de a) y/o b) requerida para obtener un efecto terapéutico o profiláctico, que en comparación con las dosis diarias de a) o b) solo, que se necesitan para obtener el mismo o casi el mismo efecto.

En forma más específica, en un procedimiento permitido de acuerdo con la invención, la cantidad de a) y/o b) administrada en combinación se puede reducir en 10% o más, tales como, por ej., 15 % o más, 20 % o más, 25 % o más, 30 % o más, 40% o más, 50% o más, 60% o más o 75% o más.

20 El componente de estroncio a) y las sustancias de vitamina D b) se pueden administrar por medio de cualquier régimen de dosis adecuado ajustado a las sustancias activas utilizadas, y la afección a prevenir y/o tratar.

25 La invención también permite un procedimiento, en el que a) y b) se pueden administrar como una composición única. La invención también se refiere a otro procedimiento, en el que a) y b) se pueden administrar como composiciones separadas. Si se administra más de una sustancia activa b), éstas se pueden administrar como una composición única o como composiciones separadas.

La invención además permite un procedimiento, en el que la administración de a) y b) se lleva a cabo en forma simultánea o secuencial.

Si bien el estroncio y las una o más sustancias activas adicionales se pueden administrar en forma secuencial, por ej., dentro de un intervalo de tiempo de varias horas, aún se consideran como parte del mismo tratamiento.

30 *Estroncio*

35 Los estudios previos han demostrado que varios compuestos de estroncio modulan la pérdida ósea en la osteoporosis cuando están presentes en niveles más altos que aquellos requeridos para la fisiología celular normal. Se cree que el efecto se debe a un efecto estimulador del estroncio sobre la maduración, migración y actividad de las células preosteoblásticas, y una inhibición directa o mediada por una matriz de actividad osteoclástica por parte del estroncio (Reginster, JY, Curr pharm Des 2002:8 (21):1907-16). En otras palabras, el estroncio funciona como un antirresortivo y como un agente anabólico. Se conocen varias sales de estroncio de la técnica anterior, tales como, por ej., ranelato de estroncio (sal de diestroncio del ácido 2-(N,N-di(carboximetil)amino]-3-ciano-4-carboximetiltiofeno-5-carboxílico) que se describe en EP-B 0 415 850. No es probable que la parte de ranelato del compuesto de estroncio, derivada de ácido ranélico, tenga efecto terapéutico alguno contra las afecciones de los cartílagos o de los huesos per se. Otras sales de estroncio conocidas son por ej., tartrato de estroncio, fosfato de estroncio, carbonato de estroncio, nitrato de estroncio, sulfato de estroncio y cloruro de estroncio.

45 Se pueden utilizar las siguientes sales de estroncio de ácidos orgánicos o inorgánicos en un procedimiento como se describe con anterioridad. Las sales pueden estar en forma de hidrato, anhidra, solvato, polimorfa, amorfa, cristalina, microcristalina o polimérica. En una realización de la invención, únicamente se utilizan isótopos de estroncio no radiactivos.

50 Algunas de las sales de estroncio conocidas (por ej., clorhidrato de estroncio) tienen una solubilidad en agua muy alta. Independientemente de su solubilidad en agua, se pueden utilizar tales sales de estroncio en el tratamiento de combinación de la invención. Sin embargo, en una realización específica de la invención la solubilidad en agua de la sal de estroncio es como máximo de aproximadamente 200 g/l tal como, por ej., como máximo de aproximadamente 150 g/l, como máximo de aproximadamente 100 g/l, como máximo de aproximadamente 75 g/l, como máximo de aproximadamente 50 g/l, como máximo de aproximadamente 25 g/l, como máximo de aproximadamente 10 g/l, como máximo de aproximadamente 5 g/l, como máximo de aproximadamente 2,5 g/l, o como máximo de aproximadamente 1 g/l a temperatura ambiente (20 a 25 °C).

En aquellos casos donde por ej., una sal de estroncio que tiene una solubilidad en agua de como máximo de

aproximadamente 1 g/l (por ej., citrato de estroncio, carbonato de estroncio, oxalato de estroncio o hidrógeno fosfato de estroncio), los inventores de la presente han demostrado que es posible demorar la aparición de la concentración pico, es decir, la sustancia activa en sí misma puede contribuir a una liberación demorada del ión de estroncio. Esto puede proporcionar una intervención terapéutica y/o profiláctica en una enfermedad metabólica de los huesos de acuerdo con la invención, dado que proporcionará un efecto fisiológico sostenido. En especial si el tratamiento se administra por la noche, puede ser ventajoso tener una liberación sostenida del ión de estroncio activo, dado que esto permitirá que el estroncio ejerza su efecto antirresortivo a lo largo de la noche, donde se sabe que la resorción ósea es más activa. Por lo tanto, se debe esperar que una liberación sostenida de iones de estroncio a lo largo de la noche proporcione el mayor efecto fisiológico.

Además, en una realización específica de la invención, el malonato de estroncio para su uso de acuerdo con la invención puede ser soluble en agua, con una solubilidad en agua de al menos 1 g/l, tales como, por ej., al menos 5 g/l, al menos 10 g/l, al menos 20 g/l, al menos 30 g/l, al menos 40 g/l, al menos 50 g/l, al menos 60 g/l, al menos 70 g/l, al menos 80 g/l, al menos 90 g/l o al menos 100 g/l medido a temperatura ambiente, es decir, una temperatura de 20 a 25°C. Una sal de carboxilato de estroncio orgánica más soluble en agua puede proporcionar beneficios fisiológicos significativos para un uso médico de acuerdo con la invención. Primero, se ha hallado que tales sales, debido a las propiedades alcalinas intrínsecas de estroncio iónico eleva el pH cuando se solubiliza en medios acuosos, tales como el jugo gástrico del estómago. Por lo tanto, cuando se administra en combinación con otros agentes médicos de acuerdo con la presente invención, tales como bisfosfonatos, que se sabe que están asociados con eventos adversos gastrointestinales (GI) significativos, la sal de estroncio tendrá un efecto beneficioso y servirá para prevenir o reducir la aparición de eventos adversos GI. Segundo, una solubilidad más rápida del ión de estroncio puede proporcionar una mayor disponibilidad de la forma iónica libre de estroncio para la absorción por parte del mecanismo de transporte activo presente en la parte superior del sistema intestinal. Se sabe que el estroncio es absorbido por dos mecanismos distintos como el calcio, un mecanismo de transporte activo en el duodeno y el yeyuno superior, que aparece a través de las células epiteliales donde canales de iones distintos median la absorción. La forma de transporte activo es saturable, y este mecanismo domina cuando se administran dosis de estroncio de 0,5 g o menores a un sujeto humano adulto. Este proceso implica 3 pasos principales: La entrada a través del borde en cepillo mediada por una estructura molecular denominada CaT1; la difusión intracelular, mediada en gran parte por la proteína de unión de calcio citosólico calbindina D (o CaBP); y la extrusión en la circulación está mediada en gran parte por Calcio ATPasa. El mecanismo de transporte activo únicamente es capaz de absorber estroncio iónico en una forma libre no complejada. El mecanismo de transporte pasivo de estroncio, que aparece a lo largo de la longitud del tracto digestivo, es paracelular. El mecanismo de transporte pasivo es básicamente insaturable. Por lo tanto, el uso de sales de estroncio más solubles en agua de acuerdo con la presente invención puede dar lugar a una mayor biodisponibilidad de estroncio ya que una mayor fracción de la forma iónica de estroncio libre se puede absorber en forma rápida si la sal se disocia por completo ya en el estómago.

El ácido orgánico para realizar la sal de estroncio puede ser ácido malónico.

Por lo tanto, un ejemplo específico de las sales de estroncio para su uso de acuerdo con la invención es malonato de estroncio.

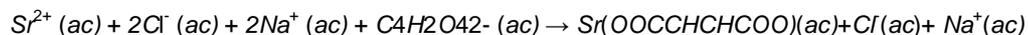
Síntesis de sales de estroncio

Se pueden sintetizar sales de estroncio orgánicas de aniones de ácidos carboxílicos por medio de un número de diferentes rutas. Un procedimiento convencional para la preparación de tales sales de estroncio orgánicas es utilizar la reacción entre un ácido orgánico y un hidróxido de estroncio en una solución acuosa. Esta reacción de neutralización de, por ej., ácido fumárico y sal de hidróxido de estroncio sigue el siguiente esquema:



La suspensión de fumarato de estroncio disuelto luego se puede inducir a precipitar por medio de la sublimación de agua y la posterior concentración en ascenso de la sal. Los cristales se formarán lentamente y precipitarán de la solución.

Un enfoque alternativo es utilizar la sal de sodio o potasio del anión de ácido carboxílico apropiado y cloruro de estroncio. Dado que todas las sales de estroncio orgánicas serán menos solubles que la sal de cloruro altamente soluble, la sal de estroncio orgánica se precipitará bajo estas condiciones dejando NaCl y SrCl₂ en exceso en la solución. La ecuación a continuación ejemplifica este esquema de reacción por el uso de la reacción entre SrCl₂ y fumarato de sodio como un ejemplo.



Los inventores de la presente han hallado que diferentes sales de estroncio requieren diferentes rutas de síntesis, y para algunas sales de estroncio se han identificado procedimientos de síntesis y fabricación optimizados. De particular relevancia para la presente invención, se ha hallado que la síntesis de las sales de estroncio de los aminoácidos dicarboxílicos aspartato y glutamato (ya sea en forma D- o L-) es muy difícil cuando se siguen estas rutas de reacción convencionales, y por lo general da lugar a bajos rendimientos y pureza de la sal cristalina

obtenida. Con el fin de facilitar la fabricación a gran escala de sales de estroncio puras de aminoácidos dicarboxílicos para llevar a cabo el uso farmacéutico de acuerdo con la presente invención, los inventores de la presente han estudiado varias rutas de síntesis de estas sales de estroncio particulares. Por lo tanto, sorprendentemente se ha hallado que la síntesis de glutamato de estroncio bien definido y puro en forma de hexahidrato se lleva a cabo en forma más conveniente con la forma de ácido libre de hidróxido de glutamato y estroncio y requiere temperaturas elevadas, tales como temperaturas por encima de 80°C, o más preferentemente 100°C o incluso 120°C o más preferentemente más de 130°C (véanse los ejemplos 4 a 6). Además, se ha hallado que la adición de volúmenes pequeños de alcohol pueden acelerar la formación de cristales de sales de estroncio orgánicas acuosas disueltas. Los ejemplos de estos procedimientos para sales de estroncio orgánicas de relevancia para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades de los huesos se proporcionan en los ejemplos en la presente.

Vitamina D

Otro ejemplo de una sustancia activa adicional a administrarse como parte de la misma profilaxis y/o el mismo tratamiento que el estroncio es la vitamina D. La vitamina D juega un rol principal en la absorción de calcio, dado que la vitamina D₃ activada (1,25- dihidroxicolecalciferol) y hasta un menor punto otras formas activas de vitamina D, aumentan la absorción de calcio desde el intestino delgado. La vitamina D₃ aumenta la entrada de calcio a través de la membrana plasmática a los enterocitos y es capaz de reducir la excreción de calcio por la orina por medio del aumento de la reabsorción de calcio en los riñones. Lo más probable es que la vitamina D tenga el mismo efecto en la absorción de estroncio que el que tiene sobre la absorción de calcio.

La vitamina D se activa por ej., en el hígado y los riñones. Los altos niveles de calcio tienen un efecto reductor sobre la activación de vitamina D, los altos niveles de estroncio probablemente tengan el mismo efecto que el calcio sobre la activación de vitamina D.

Por lo tanto, lo más probable es que la administración de una cantidad de vitamina D junto con un compuesto que contiene estroncio de acuerdo con la invención tenga un efecto beneficioso en la absorción de estroncio.

Por consiguiente, la invención se refiere a un procedimiento de acuerdo con la invención que comprende la administración de una cantidad de estroncio y una cantidad de vitamina D a un sujeto que necesita del mismo.

La dosis diaria de estroncio administrada puede ser de al menos aproximadamente 0,01 g, tal como, por ej., al menos aproximadamente 0,025 g, al menos aproximadamente 0,050 g, al menos aproximadamente 0,075 g, al menos aproximadamente 0,1 g, al menos aproximadamente 0,2 g, al menos aproximadamente 0,3 g, al menos aproximadamente 0,4 g o al menos aproximadamente 0,5 g o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 g tal como, por ej., de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 g, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g, de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,5 g, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 2 g o de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1 g.

Se sabe que la vitamina D₃ es activa en la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones de los cartílagos y/o los huesos. Por consiguiente, en un procedimiento de acuerdo con la invención, la vitamina D es vitamina D₃ y la proporción de peso entre la cantidad de estroncio y la cantidad de vitamina D₃ es de aproximadamente 200 a aproximadamente 2.000.000, tal como, por ej., de aproximadamente 300 a aproximadamente 1,500.000, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1.000.000, de aproximadamente 500 a aproximadamente 750.000, de aproximadamente 500 a aproximadamente 500.000, de aproximadamente 500 a aproximadamente 200.000, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 100.000, de aproximadamente 2000 a aproximadamente 60.000, de aproximadamente 3000 a aproximadamente 50.000, de aproximadamente 5000 a aproximadamente 30.000, de aproximadamente 7500 a aproximadamente 25.000, de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 20.000 o de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 15.000.

La dosis diaria de vitamina D₃ puede ser de al menos aproximadamente 1 µg, tal como, por ej., al menos aproximadamente 1,25 µg, al menos aproximadamente 1,50 µg, al menos aproximadamente 2 µg, al menos aproximadamente 3 µg, al menos aproximadamente 4 µg, al menos aproximadamente 5 µg, al menos aproximadamente 10 µg, al menos aproximadamente 15 µg, al menos aproximadamente 20 µg, al menos aproximadamente 25 µg, al menos aproximadamente 30 µg, al menos aproximadamente 40 µg o al menos aproximadamente 50 µg o de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 50 µg tal como, por ej., de aproximadamente 1,50 µg a aproximadamente 40 µg, de aproximadamente 2 µg a aproximadamente 30 µg, de aproximadamente 3 µg a aproximadamente 30 µg, de aproximadamente 4 µg a aproximadamente 30 µg, de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 30 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 30 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 20 µg o de aproximadamente 15 µg a aproximadamente 25 µg.

En forma más específica, la dosis diaria de vitamina D₃ puede ser de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 30 µg, tal como, por ej., de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 20 µg.

Otra forma activa de la vitamina D a utilizarse en un procedimiento de acuerdo con la invención es la vitamina D₂. La dosis diaria de vitamina D₂ puede ser de al menos 1 µg, tal como, por ej., al menos aproximadamente 1,50 µg, al menos aproximadamente 2 µg, al menos aproximadamente 3 µg, al menos aproximadamente 4 µg, al menos aproximadamente 5 µg, al menos aproximadamente 10 µg, al menos aproximadamente 15 µg, al menos

aproximadamente 20 µg, al menos aproximadamente 25 µg, al menos aproximadamente 30 µg, al menos aproximadamente 40 µg, al menos aproximadamente 50 µg, al menos aproximadamente 60 µg, al menos aproximadamente 70 µg, al menos aproximadamente 80 µg, al menos aproximadamente 90 µg, al menos aproximadamente 100 µg, al menos aproximadamente 110 µg, al menos aproximadamente 120 µg o al menos aproximadamente 125 µg o de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 125 µg tal como, por ej., de aproximadamente 1,50 a aproximadamente 120 µg, de aproximadamente 2 µg a aproximadamente 110 µg, de aproximadamente 3 µg a aproximadamente 100 µg, de aproximadamente 4 µg a aproximadamente 90 µg, de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 80 µg, de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 125 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 70 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 60 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 50 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 40 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 30 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 20 µg, o de aproximadamente 15 µg a aproximadamente 25 µg.

En forma más específica, la dosis diaria de vitamina D₂ es de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 125 µg, tal como, por ej., de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 20 µg.

Otros equivalentes funcionales de vitamina D₃ y D₂, tales como alfacalcidol, calcitriol o dihidrotaquisterol, también se pueden administrar de acuerdo con la invención. Alfa-calcidol, 1α-hidroxi-colecalciferol, se pueden administrar en cantidades de 0,2 a 3 µg/día, preferentemente 0,25 a 2 µg/día. Calcitriol, 1,25-dihidroxi-colecalciferol, se pueden administrar en cantidades de 0,1 a 10 µg/día, preferentemente 0,125 a 2 µg/día y dihidrotaquisterol, un análogo de vitamina D₂, se pueden administrar en cantidades de 0,1 a 3 mg/día, preferentemente 0,2 a 0,6 mg/día.

En un procedimiento permitido de acuerdo con la invención, la administración del componente de estroncio y el componente de vitamina D se puede llevar a cabo en forma simultánea, ya sea en una forma de administración única o en formas de administración separadas para una administración simultánea.

La invención también se refiere al uso de malonato de estroncio junto con uno o más sustancias de vitamina D capaces de reducir la incidencia de una fractura de los huesos y/o aumentar la densidad de los huesos y/o mejorar la curación de un hueso fracturado y/o mejorar la calidad de los huesos como se describe con anterioridad, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad de los cartílagos y/o los huesos. El medicamento puede comprender una concentración de a) y b) que es efectiva para prevenir y/o tratar una enfermedad de los cartílagos y/o los huesos.

La invención también se refiere al uso de un compuesto que contiene estroncio junto con uno o más sustancias activas adicionales como se describe con anterioridad, en el que la profilaxis y/o el tratamiento da lugar a al menos uno de los siguientes:

- i) la mejora de la biodisponibilidad de a) y/o b) en comparación con la administración de a) solo o b) solo en las mismas dosis,
- ii) la mejora de los parámetros farmacocinéticos de a) y/o b) en comparación con la administración de a) solo o b) solo en las mismas dosis,
- iii) la obtención de un efecto aditivo o sinérgico de a) y b) en comparación con la administración de a) solo o b) solo en las mismas dosis,

El medicamento puede estar compuesto por uno o más recipientes para una administración simultánea o secuencial del compuesto que contiene estroncio, y la una o más sustancias de vitamina D.

Como se menciona con anterioridad, el uso de una composición o kit de acuerdo con la invención puede dar lugar a una curación mejorada de fracturas luego de una fractura traumática o atraumática, donde la fractura por ej., puede ser una de las siguientes fracturas traumáticas o atraumáticas: fractura del radio distal, tal como por ej., una fractura de Colle o una fractura de Smiths, una fractura del fémur, tal como por ej., el fémur proximal, tal como por ej., una fractura cervical, una fractura trocantérica o una fractura subtrocantérica.

La curación mejorada de fracturas puede estar definida en términos de la reducción del tiempo en que un paciente requerirá un yeso, la reducción del tiempo para curarse como se define por rayos X, la reducción del tiempo para la estabilidad de la fractura, la mejora de la formación de callosidades como se ve por rayos X, la reducción del tiempo antes de la aparición de la formación de callosidades como se ve por rayos X y/o la reducción del tiempo para recuperar la movilidad completa o casi completa o nivel de actividad física.

Otras realizaciones de la invención surgen de las reivindicaciones adjuntas. Los detalles y los particulares que se describen con anterioridad y a continuación y que se relacionan con los compuestos y las composiciones de acuerdo con la invención se aplican *mutatis mutandis* a los otros aspectos de la invención.

Composiciones farmacéuticas

5 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto que contiene estroncio y b) uno o más sustancias activas adicionales capaces de reducir la incidencia de una fractura de los huesos y/o aumentar la densidad de los huesos y/o mejorar la curación de un hueso fracturado, junto con uno o más excipientes aceptables para uso fisiológico, en el que el compuesto de estroncio a) y las una o más sustancias activas b) se puede elegir entre los compuestos y las sustancias mencionadas con anterioridad.

Los excipientes aceptables para uso fisiológico pueden ser una sustancia o un portador inerte para uso terapéutico.

10 El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de dosificación deseada y la vía de administración.

15 Los excipientes aceptables para uso farmacéutico también pueden ser por ej., agentes de relleno, aglutinantes, desintegrantes, diluyentes, glidantes, disolventes, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, estabilizantes, potenciadores, saborizantes, colorantes, agentes de ajuste de pH, agentes retardantes, agentes humectantes, agentes tensioactivos, conservantes, antioxidantes, etc. Se pueden hallar detalles en manuales farmacéuticos tales como, por ej., Remington's Pharmaceutical Science o Pharmaceutical Excipient Handbook.

20 Con anterioridad se mencionan ejemplos específicos de las cantidades de los compuestos administrados. Sin embargo, se comprenderá que la cantidad de los compuestos que en realidad se administran será determinada por medio de un profesional a cargo a la luz de las circunstancias relevantes que incluyen la afección a tratar, la elección de los compuestos a administrar, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente y vía de administración elegida. Si bien los compuestos de la presente preferentemente se administran por vía oral, los compuestos también se pueden administrar por cualquier otra vía adecuada.

La composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención puede estar en la forma de una composición sólida, semisólida o fluida.

25 La composición sólida puede estar en la forma de comprimidos tales como, por ej., comprimidos convencionales, comprimidos efervescentes, comprimidos revestidos, comprimidos fundidos o comprimidos sublinguales, pélets, polvos, gránulos, granulados, material de partículas, dispersiones sólidas o soluciones sólidas.

30 En una realización de la invención, la composición farmacéutica puede estar en la forma de un comprimido. El comprimido puede estar revestido con un revestimiento que permite la liberación de al menos parte de la sal en la parte proximal del intestino delgado, tales como por ej., el duodeno y/o el yeyuno proximales tales como al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 65% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p de la cantidad total de la sal contenida en el comprimido.

El comprimido puede tener una forma que lo haga fácil y conveniente de tragar para un paciente. Por lo tanto, el comprimido puede tener por ej., una forma redondeada o similar a una barra sin ningún borde puntiagudo. Además, el comprimido puede estar diseñado para dividirse en dos o más partes.

35 Una forma semisólida de la composición puede ser una pasta, un gel o un hidrogel.

La forma fluida de la composición puede ser una solución, una emulsión que incluye nanoemulsiones, una suspensión, una dispersión, una composición liposomal, un spray, una mezcla, un jarabe o un elixir.

Otras formas de dosificación adecuadas de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención puede ser cápsulas, sachets, trociscos, dispositivos, etc.

40 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar por medio de cualquiera de los procedimientos conocidos para aquellos con experiencia en la formulación farmacéutica por ej., con referencia a un libro de texto o manual estándar dentro del campo farmacéutico tal como Remington's Pharmaceutical Science o Handbook of Pharmaceutical Excipients.

Leyendas en la figura

45 Figura 1: Difractogramas del análisis de rayos X de dos sales de estroncio (referencia). El difractograma superior muestra glutamato de estroncio hexahidrato, de acuerdo con lo sintetizado por hidróxido de estroncio y ácido L-glutámico a alta temperatura pero usando las condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 2.

Ejemplos**Ejemplo de Ref. 1****5 Procedimiento general para la preparación de sales cristalinas de estroncio por medio de la precipitación a partir de cloruro de estroncio disuelto y sales de sodio disueltas de los aniones carboxílicos apropiados**

En un vaso de precipitados de vidrio de 100 ml de volumen, se disolvieron 5 g de la sal de sodio del ácido carboxílico en un pequeño volumen de agua que se calentó ligeramente a temperaturas no mayores a 30-50 °C. El volumen final fue de 25-50 ml. En otro vaso de precipitados se disolvieron 10 g de SrCl₂ (SrCl₂ hexahidrato, Sigma-Aldrich 43,966-5) en 100 ml de agua. Esta última solución se decantó en forma lenta en la primera solución de la sal de sodio disuelta. La transferencia continuó hasta que se observó una turbidez inicial, que dio lugar a un volumen total de 50-100 ml. Se dejó reposar la solución a temperatura ambiente (22-24 °C) durante varios días hasta que aparecieron cantidades significativas de precipitado cristalizado de la sal de estroncio orgánica.

La reacción que sigue está ejemplificada por la reacción entre iones de estroncio y fumarato de sodio (esquemas de reacción (a) y (b)):



Con el fin de acelerar la cristalización, se ha hallado que la adición de pequeños volúmenes de etanol, tales como de 5 - 10 vol/vol % a 50 - 60 % vol/vol induce una aceleración significativa de la precipitación de la sal de estroncio deseada. La adición de etanol es de especial importancia en la síntesis de sales de estroncio con una solubilidad que excede 2 g/l a temperatura ambiente (22-24 °C), y por lo tanto proporcionará un beneficio sustancial para la síntesis de sales de estroncio de L-aspartato, L-glutamato y lactato. Con el fin de alcanzar el producto requerido dentro de un período corto, fue esencial observar una cristalización inicial o una turbidez inicial en la solución desde la primera etapa.

Después de la precipitación, la solución se filtró en un embudo de Büchner por el uso de un matraz de succión y los cristales se lavaron en pequeños volúmenes de etanol. Los cristales de algunas de las sales eran muy solubles, entonces con el fin de mejorar el rendimiento de los cristales, la solución se dejó reposar más tiempo, tal como al menos 30 - 60 min. La cristalización repetida dio lugar a un rendimiento de aproximadamente 50%. Las sales de estroncio de L-aspartato y de lactato eran muy solubles, con una solubilidad que excedía 25 g/l en agua a temperatura ambiente.

Las sales de estroncio de lactato y L-glutamato se precipitaron a partir de soluciones con un exceso de cloruro de estroncio y se lograron grandes cristales de la sal de lactato por medio de la evaporación lenta del disolvente.

Ejemplo de Ref. 2**Procedimiento general para la preparación de sales cristalinas por medio de la neutralización de ácidos carboxílicos con hidróxido de estroncio**

35 Se disolvió una pequeña cantidad del ácido orgánico apropiado (0,75 - 3 g, véase la tabla a continuación) en agua por medio del calentamiento a temperaturas entre 30°C - 50°C. Posteriormente, se añadió lentamente hidróxido de estroncio (Sigma Aldrich, Sr(OH)₂*8H₂O, MW 265,71, núm. de CAS 1311-10-0, aprox. 10 g/L). Después, se añadió una barra de agitación magnética y se inició con la agitación y calentamiento suave (es decir, 30 - 50°C) de la suspensión. Después de algún tiempo, la solución se clarifica y todo el material sólido se disuelve. El calentamiento se mantiene, y después de tres horas de incubación, la solución se filtra mientras está caliente en embudo de Büchner. Quedaron muy pequeñas cantidades de impurezas en el filtro.

El filtrado posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente durante toda la noche, lo que dio lugar a un crecimiento de cristales finos en polvo de la sal de estroncio deseada. Se pueden llevar a cabo purificaciones adicionales de las sales por medio de recristalizaciones repetidas (tabla 1).

45

Tabla 1: Cantidades de reactivo de inicio utilizado para la síntesis de sal de estroncio orgánica y recuperaciones en la síntesis de ocho sales de estroncio orgánicas específicas tras la ruta de reacción general con formas de ácido libre del anión, e hidróxido de estroncio

Sal de estroncio de (ácido libre utilizado):	Sr(OH) ₂ *8H ₂ O	Ácido libre	Cantidad obtenida	Recuperación*	Temp. de fusión	Solubilidad	Estructura del cristal
Fumarato ¹	2,044 g	1,140 g	0,999 g	99 %	>380°C	Sí	No
α-cetoglutarato ²	2,017 g	1,441 g	0,828 g	72 %	>380°C	Sí	No
Succinato	2,098 g	1,177 g	0,958 g	92 %	230°C	Sí	Sí
L-Ascorbato ³	2,094 g	1,805 g	2,005 g	15 %	>380°C	Sí	No
L-Glutamato	2,017 g	1,453 g	0,175 g	15 %	>380°C	Sí	Sí
Citrato	2,057 g	1,918 g	1,123 g	48 %	>380°C	Sí	Sí
D-Aspartato	2,190 g	1,316 g	0,167 g	14 %	>380°C	No	No
Tartrato	2,070 g	1,502 g	2,005 g	129 %	>380°C	Sí	Sí

Notas
 *) Recuperación calculada en % del contenido de estroncio en Sr(OH)₂*8H₂O.
 1) El ácido fumárico es insoluble en agua, y se añade etanol a la suspensión hasta que se logra la solubilización completa. La síntesis se continúa con este material.
 2) Las sales de estroncio-AMG tienen un aspecto ligeramente amarillado.
 3) En adición a las cantidades indicadas de hidróxidos y L-ascorbato de estroncio se añaden 4,087g de SrCl₂*6H₂O adicionales solubilizados en agua a la mezcla de reacción.

5

Ejemplo 3

Determinaciones de la solubilidad de sales de estroncio orgánicas

Síntesis de sales de estroncio

La gran mayoría de las sales de estroncio se podrían obtener por medio de la reacción de la sal de sodio del ácido orgánico con cloruro de estroncio con posterioridad al procedimiento de síntesis general que se describe en el ejemplo A. Sin embargo, se obtuvieron citrato de estroncio, tartrato de estroncio, succinato de estroncio y α-cetoglutarato de estroncio para las investigaciones de solubilidad por medio de una síntesis a partir de las formas de ácido libre del ácido carboxílico e hidróxido de estroncio como se describe en el ejemplo 2. El glutamato de estroncio se obtuvo como se describe en el ejemplo 4, por el uso de una temperatura de incubación de 100°C y por el uso de cloruro de estroncio y ácido L-glutámico para la síntesis para obtener cristales de glutamato de estroncio hexahidrato puros y homogéneos. Como se describe en el ejemplo 4 la sal de glutamato de estroncio obtenida por medio de este procedimiento es distinta a una forma descrita previamente de L-glutamato de estroncio cristalino. Se llevaron a cabo investigaciones detalladas de solubilidad con las sales de estroncio que se enumeran en la tabla 2:

Tabla 2: Resumen de las sales de estroncio utilizadas en la investigación de solubilidad. MW indica el peso molecular de la forma cristalina homogénea de la sal con la cantidad indicada de agua cristalina y % Sr presenta el porcentaje molar que constituye el estroncio de esta forma cristalina

Sal de estroncio	MW	% Sr
Sr-ranelato (*7H ₂ O)	639,6	27,4
SrCl ₂ (*6H ₂ O)	266,6	32,9
Sr-fumarato (*6H ₂ O)	309,7	28,3
Sr-L-glutamato (*6H ₂ O)	340,7	25,7
Sr-α-cetoglutarato (*6H ₂ O)	339,7	25,8
Sr-aspartato (*3H ₂ O)	272,7	32,1

(continuación)

Sal de estroncio	MW	% Sr
Sr-succinato (*6H ₂ O)	311,7	28,1
Sr-ascorbato (*6H ₂ O)	545,8	16,1
Sr-malenato (*6H ₂ O)	309,7	28,3
Sr-malonato (*1 H ₂ O)	207,7	42,2
Sr-piruvato (*6H ₂ O)	369,7	23,7
Sr-tartrato (*6H ₂ O)	343,7	25,5
Sr-citrato (*6H ₂ O)	749,1	35,1

5 Se midió la solubilidad de las sales de estroncio de ácido orgánico carboxílico en agua. La solubilidad de estas sales también se midió como una función de la temperatura. Esto se llevó a cabo por medio de la incubación de las soluciones saturadas de las sales en incubadoras con temperatura controlada. Además, la solubilidad de las sales se estudió en agua pura destilada como así en soluciones tamponadas de carbonato de amonio 0,05 M, con un pH fisiológico de 7,5.

10 Las soluciones tamponadas se sumergieron en un baño de agua con temperatura controlada ya sea a temperatura ambiente (22 - 24°C), a 30 °C o a 40 °C. Se agitaron los tubos de ensayo y en forma posterior se incubaron las soluciones en una incubadora con temperatura constante durante 24 horas. Con el fin de eliminar cualquier influencia reminiscente del cloruro de estroncio en la determinación de la solubilidad, se recolectó todo el precipitado en el fondo de los tubos de ensayo y las soluciones por encima del precipitado se eliminaron con cuidado y se sustituyeron con soluciones nuevas. Después de la sustitución de las soluciones, los tubos de ensayo se agitaron
15 nuevamente y se dejaron reposar durante otras 24 horas. A partir de estas soluciones, se recolectaron las proporciones disueltas de la sal de estroncio en volúmenes de 1 ml en la temperatura especificada. Las soluciones se diluyeron hasta 50 ml antes del análisis por medio de una Espectrometría de Absorción Atómica con Llama (F-AAS). Antes de las series posteriores de muestreo, se equilibraron las soluciones a la siguiente temperatura durante 24 horas.

20 *Análisis de Estroncio por medio de espectrometría de absorción atómica con llama F-AAS*

Se utilizaron dos procedimientos para la cuantificación de estroncio en soluciones: Espectrometría de Absorción Atómica con Llama (F-AAS), y la espectrometría de masas con fuente de plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS) más sensible. Para la mayor parte de las investigaciones, el procedimiento F-AAS tenía suficiente sensibilidad.

25 Antes del análisis de las sales de estroncio orgánicas sintetizadas, se determinó la solubilidad en agua de algunas sales de estroncio disponibles comercialmente por medio del procedimiento F-AAS para verificar la precisión de las mediciones y comparar los resultados obtenidos con valores de referencia para la solubilidad de las sales. Se obtuvieron las siguientes sales de estroncio: Sr- Oxalato (Aldrich 57,416-3) SrSO₄ (Aldrich 45,129-0) SrHPO₄ (Aldrich 48.042-2) y SrCl₂ (Aldrich 43,966-5). Se investigaron las solubilidades como se describe con anterioridad, y se determinó el contenido de estroncio en las soluciones saturadas como se describe a continuación.

30 Algunas de las sales de estroncio muy solubles se diluyeron en forma adicional antes del análisis por medio de F-AAS. Las mediciones se llevaron a cabo por el uso de Perkin-Elmer 2100 equipado con una lámpara de hidrógeno para la corrección de señal de fondo. Se midió el estroncio en una hendidura de 0,2 nm, la longitud de onda fue de 460,8 nm operada a una energía de 58 y una corriente de 8 mA.

35 Las soluciones con un contenido de estroncio muy bajo (es decir, a partir del análisis de solubilidad del carbonato de estroncio) se analizaron por medio del procedimiento de espectrometría de masas con fuente de plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS). Este análisis se llevó a cabo por el uso de un sistema Perkin Elmer Elan 5000 equipado con un nebulizador de flujo transversal. La potencia se estableció en 1000 W y el flujo de gas argón fue de 12 Umin y 0,8 l/min del gas de quemador y plasma, respectivamente.

40 La solubilidad determinada para las sales de estroncio disponibles comercialmente estaban de acuerdo con los valores de referencia. Para la mayor parte de las investigaciones, el procedimiento F-AAS tenía suficiente sensibilidad. La Tabla 3 presenta las solubilidades de cloruro, fosfato, carbonato, oxalato y sulfato de estroncio en agua a 22°C. Es evidente que los valores determinados en forma experimental están de acuerdo con los valores de referencia citados para estas sales. La principal desviación entre los valores de referencia y el experimento se obtuvo para el cloruro de estroncio donde se obtuvo una menor solubilidad y para el carbonato de estroncio donde

se halló una solubilidad significativamente mayor. Dado que la solubilidad del carbonato de estroncio es muy baja, fue necesario aplicar ICP-MS a la determinación del contenido de Sr en los sobrenadantes de estos experimentos. Además, la solubilidad de esta sal dependerá del contenido de dióxido de carbono en el aire ambiente, que no se controló en el experimento de la presente, lo que proporciona una explicación posible para las discrepancias entre la solubilidad determinada y el valor de referencia.

Tabla 3: Solubilidad de sales de estroncio disponibles comercialmente en agua a temperatura ambiente (22 - 24°) determinadas como se describe en el ejemplo 3. Los valores esperados se refieren a los valores citados en la literatura o el material de referencia científicos tales como el 'Beilstein compendium'.

Sal	Procedimiento	Medido g/l	Valor esperado 18°C (g/l)
SrCl ₂	F-AAS	240	538
SrHPO ₃	F-AAS	0,5	-
SrSO ₄	F-AAS	0,1	0,1
SrC ₂ O ₄	F-AAS	0,05	0,05
SrCO ₃	ICP-MS	0,00009	0,011

10 *Influencia de temperatura y pH en la solubilidad de la sal de estroncio orgánica*

Para la mayoría de las sales de estroncio orgánicas que se enumeran en la tabla 1, los cambios de temperatura en el intervalo de 20 a 40°C sólo tuvieron una pequeña influencia en la solubilidad (tabla 4). Sin embargo, se observó una influencia significativa de temperatura para el L-glutamato de estroncio en la solubilidad en el intervalo entre 20 °C y 40 °C. La solubilidad de esta sal aumentó más de tres veces en el intervalo investigado en contraste a la mayoría de las otras sales. Se destaca que la solubilidad bajo condiciones fisiológicas (37 °C) es de relevancia para el uso farmacéutico de las sustancias, y por lo tanto el aumento sorprendente en la solubilidad del glutamato de estroncio a alta temperatura puede tener grandes implicaciones terapéuticas potenciales.

La solubilidad de las sales de estroncio en una solución tamponada de carbonato de amonio de pH 7,5, por lo general fue mayor que la solubilidad determinada en agua pura (tabla 4). Sin embargo, existieron algunas excepciones destacables, tales como el maleato de estroncio que tuvo una solubilidad disminuida en la solución tamponada. Por consiguiente, se consideró más relevante comparar la solubilidad de las sales de estroncio por medio de la comparación de los valores obtenidos en agua, como se muestra en la tabla 4.

Solubilidad relativa

Las solubilidades en agua de las sales de estroncio orgánicas a temperatura ambiente y a 40°C se enumeran en la tabla 4. Las sales de estroncio de L-aspartato y de lactato tuvieron solubilidades que excedían 50 g/l impidiendo la determinación exacta de la solubilidad con los procedimientos experimentales empleados.

Los resultados corresponden a las observaciones durante los experimentos de síntesis donde el citrato, el fumarato y el tartrato se precipitaron en forma instantánea cuando se sintetizaron por medio de los procedimientos de producción que se describen en los ejemplos 1 y 2. Esto indica una solubilidad escasa de estas sales de estroncio, como es evidente por la menor solubilidad de estas sales en comparación con las otras sales de estroncio orgánicas tanto a 22°C como a 40 °C.

La sal de glutamato mostró una mayor solubilidad que las otras sales, en especial a una temperatura de 40°C. Durante la síntesis de esta sal, fue necesario añadir alcohol a la solución, para iniciar el crecimiento de los cristales, lo que indica una solubilidad en agua relativamente alta. Las otras sales de estroncio estudiadas únicamente se precipitaron después de la evaporación del disolvente durante algunos días a temperatura ambiente, pero no se requirió la adición de alcohol para iniciar la formación y precipitación de los cristales.

Tabla 4. Solubilidad relativa en soluciones tamponadas en agua a pH 7,5 a 40°C y temperatura ambiente (22 - 24°C) de las sales de estroncio investigadas, como se determina por medio de F-AAS.

SAL DE ESTRONCIO	SOLUBILIDAD A TEMPERATURA AMBIENTE (22 - 24°C) (mg/l)		SOLUBILIDAD A 40°C (mg/l)	
	En agua	pH 7,5	En agua	pH 7,5
Malonato**	1474	2816	1441	2127

(continuación)

SAL DE ESTRONCIO	SOLUBILIDAD A TEMPERATURA AMBIENTE (22 - 24°C) (mg/l)		SOLUBILIDAD A 40°C (mg/l)	
L-glutamato**	2111	3022	7093	7195
L-aspartato**	4200		7900	
Piruvato*	2204	1946	1929	1829
α -cetoglutarato**	1316	2252	3534	3809
Fumarato**	571	1215	444	977
Maleato**	3002	1680	2527	1457
Tartrato**	883	1831	1028	1400
Ranelato****	760	890	1450	1970
Succinato**	1137	926	1116	2233
Citrato***	107	388	147	430
*) Ácido mono-carboxílico **) Ácido di-carboxílico ***) Ácido tri-carboxílico ****) Ácido tetra-carboxílico				

Ejemplo de Ref. 4**5 Preparación de glutamato de estroncio hexahidrato por medio de la síntesis a 100°C**

- En forma inicial, se prepara una suspensión de ácido glutámico (de color blanco) por medio de la adición de 100 ml de agua millipore a 14,703 g (0,1 moles) de ácido L-glutámico sólido (Sigma Aldrich, C₅H₉NO₄, MW 187,14 g/mol, núm. de CAS 142-47-2, núm. de lote 426560/1, código de relleno 43003336) en un vaso de precipitados de 250 ml. A esta suspensión se añadieron 26,66 g (0,1 moles) de SrCl₂ sólido (SrCl₂ hexahidrato, Sigma-Aldrich 43,966-5, MW 266,6). Con posterioridad, se añadió una barra de agitación magnética y se inició la agitación y el calentamiento hasta el punto de ebullición de la suspensión. La suspensión final también es de color blanco y se sostiene la agitación por medio del mantenimiento de un caudal de rotación del medio del aparato de agitación. Con el fin de prevenir que el dióxido de carbono ingrese en la solución, el vaso de precipitados se cubrió con un vidrio de recubrimiento.
- Después de algunos minutos de ebullición y agitación, la solución se clarificó y todo el material sólido se disolvió. La ebullición se mantuvo, y se añadió agua adicional cuando se lo requería, para reemplazar el agua perdida por la ebullición. Después de tres horas de ebullición, se filtró la solución mientras hervía en un embudo de Büchner. Quedaron muy pequeñas cantidades de impurezas en el filtro. El filtrado se dejó enfriar con posterioridad a temperatura ambiente, lo que dio lugar a un crecimiento de cristales finos en polvo de glutamato de estroncio hexahidrato. La precipitación del producto final progresó en el filtrado durante una hora. El producto se filtró y se secó a 110 °C en un horno durante 1/2 hora seguido de secado durante 12 horas en una desecadora sobre sílice naranja. Antes del análisis por medio de cristalografía de rayos X y por medio de F-AAS, las sales se molieron hasta un polvo fino por medio de un mortero.
- El análisis cristalográfico de rayos X (figura 1) reveló que la sal de glutamato de estroncio sintetizada era distinta a la sal de L-glutamato de estroncio hexahidrato que se describe previamente (H. Schmidbaur, I. Bach, L. Wilkinson & G. Müller (1989), Chem Ber. 122; 1433 a 1438). Esta sal y el difractograma resultante corresponden a la sal de L-glutamato de estroncio hexahidrato que se describe previamente (H. Schmidbaur, I. Bach, L. Wilkinson & G. Müller (1989), Chem Ber. 122; 1433 a 1438). El gráfico inferior muestra una sal de glutamato de estroncio hexahidrato sintetizada a partir de cloruro de estroncio y ácido L-glutámico como se desvela en el ejemplo de la presente.
- El rendimiento total del glutamato de estroncio hexahidrato fue de aproximadamente 92% antes de la recristalización, y la mayoría de las impurezas consistieron en reminiscencias de los reactivos y de carbonato de

estroncio. Este rendimiento es significativamente mayor que el rendimiento obtenido por medio de la síntesis bajo condiciones convencionales donde únicamente se obtuvo el 15% (por favor, ver el ejemplo 2). Por lo tanto, el procedimiento de síntesis a alta temperatura como se desvela en esta patente proporciona un beneficio significativo en cuanto al rendimiento y una reducción en el tiempo de síntesis, mientras que da lugar a una sal de glutamato de estroncio de mayor pureza. Además, el glutamato de estroncio obtenido por medio de este procedimiento de síntesis era distinto a la sal de L-glutamato de estroncio hexahidrato que se describe previamente (H. Schmidbaur, I. Bach, L. Wilkinson & G. Müller (1989), Chem Ber. 122; 1433 a 1438). Se informó que el glutamato de estroncio hexahidrato que se describe previamente en la literatura por Schmidbaur et. al. tenía una solubilidad muy baja (0,023 g/l), mientras que la sal de glutamato de estroncio preparada por medio del procedimiento desvelado en el ejemplo de la presente tenía una solubilidad por encima de 2 g/l. Este último parámetro es muy importante para el uso médico potencial de la sal de estroncio como se describe en la presente invención.

Las mejoras adicionales de la síntesis pueden incluir la desgasificación por medio de nitrógeno o por medio de argón del agua y de todas las soluciones acuosas, lo que previene el contacto con el dióxido de carbono que eventualmente puede dar lugar a la formación de impurezas del carbonato de estroncio. Se sigue que aquellos con experiencia en la técnica serán fácilmente capaces de adaptar el procedimiento para proceder bajo una atmósfera de gas inerte.

Ejemplo de Ref. 5

Preparación de aspartato de estroncio trihidrato por medio de la síntesis a 100°C

En forma inicial, se prepara una suspensión de ácido aspártico (de color blanco) por medio de la adición de 100 ml de agua millipore a 13,311 g (0,1 moles) de ácido L-aspártico sólido (Fluka, C₅H₉NO₄, MW 133,11 g/mol, núm. de CAS 56-84-8, núm. de lote 426560/1, código de relleno 52603495) en un vaso de precipitados de 250 ml. A esta suspensión se añadieron 26,571 g (0,1 moles) de hidróxido de estroncio sólido (Sigma Aldrich, Sr(OH)₂*8H₂O, MW 265,71, núm. de CAS 1311-10-0). Con posterioridad, se añadió una barra de agitación magnética y se inició la agitación y el calentamiento hasta el punto de ebullición de la suspensión. La suspensión final también es de color blanco y se sostiene la agitación por medio del mantenimiento de una velocidad de rotación media del aparato de agitación. Con el fin de prevenir que el dióxido de carbono ingrese en la solución, el vaso de precipitados se cubrió con un vidrio de recubrimiento.

Después de algunos minutos de ebullición y agitación, la solución se clarificó y todo el material sólido se disolvió. La ebullición se mantuvo, y se añadió agua adicional cuando se lo requería, para reemplazar el agua perdida por la ebullición. Después de tres horas de ebullición, se filtró la solución mientras hervía en un embudo de Büchner. Quedaron muy pequeñas cantidades de impurezas en el filtro. El filtrado se dejó enfriar con posterioridad a temperatura ambiente, lo que dio lugar a un crecimiento de cristales finos en polvo de aspartato de estroncio trihidrato. La precipitación del producto final progresó en el filtrado durante una hora. El producto se filtró y se secó a 110 °C en un horno durante 1/2 hora seguido de seco durante 12 horas en una desecadora sobre sílice naranja. Antes del análisis por medio de cristalografía de rayos X y por medio de F-AAS, las sales se molieron hasta un polvo fino por medio de un mortero.

El rendimiento total del aspartato de estroncio trihidrato fue de aproximadamente 98% antes de la recristalización, y la mayoría de las impurezas consistieron en reminiscencias de los reactivos y de carbonato de estroncio. Este rendimiento es significativamente mayor que el rendimiento obtenido por medio de la síntesis bajo condiciones convencionales donde únicamente se obtuvo el 14% (por favor, ver el ejemplo B). Por lo tanto, el procedimiento de síntesis a alta temperatura como se desvela en esta patente proporciona un beneficio significativo en cuanto al rendimiento y una reducción en el tiempo de síntesis, mientras que da lugar a una sal de aspartato de estroncio de mayor pureza. El producto se identificó en forma inequívoca como aspartato de estroncio trihidrato por medio de cristalografía de rayos X y por medio de la comparación de los datos con los resultados de la Base de Datos Cristalográfica de Cambridge y la información de H. Schmidbaur, P. Mikulcik & G. Müller (1990), Chem Ber. 123; 1599 a 1602.

Las mejoras adicionales de la síntesis pueden incluir la desgasificación por medio de nitrógeno o por medio de argón del agua y de todas las soluciones acuosas, lo que previene el contacto con el dióxido de carbono que eventualmente puede dar lugar a la formación de impurezas del carbonato de estroncio. Se sigue que aquellos con experiencia en la técnica serán fácilmente capaces de adaptar el procedimiento para proceder bajo una atmósfera de gas inerte.

Ejemplo 6

Preparación de malonato de estroncio monohidrato por medio de la síntesis a 100°C

En forma inicial, se prepara una suspensión de ácido malónico (de color blanco) por medio de la adición de 100 ml de agua millipore a 10,406 g (0,1 moles) de ácido malónico sólido (Fluka, MW 104,06 g/mol, núm. de CAS 141-82-2, núm. de lote 449503/1, código de relleno 44903076) en un vaso de precipitados de 250 ml. A esta suspensión se añadieron 26,571 g (0,1 moles) de hidróxido de estroncio sólido (Sigma Aldrich, Sr(OH)₂*8H₂O, MW 265,71, núm. de CAS 1311-10-0). Con posterioridad, se añadió una barra de agitación magnética y se inició la agitación y el

calentamiento hasta el punto de ebullición de la suspensión. La suspensión final también es de color blanco y se sostiene la agitación por medio del mantenimiento de una velocidad de rotación media del aparato de agitación. Con el fin de prevenir que el dióxido de carbono ingrese en la solución, el vaso de precipitados se cubrió con un vidrio de recubrimiento.

- 5 Después de algunos minutos de ebullición y agitación, la solución se clarificó y todo el material sólido se disolvió. La ebullición se mantuvo, y se añadió agua adicional cuando se lo requería, para reemplazar el agua perdida por la ebullición. Después de tres horas de ebullición, se filtró la solución mientras hervía en un embudo de Büchner. Quedaron muy pequeñas cantidades de impurezas en el filtro. El filtrado se dejó enfriar con posterioridad a temperatura ambiente, lo que dio lugar a un crecimiento de cristales finos en polvo de malonato de estroncio.
- 10 La precipitación del producto final progresó en forma rápida durante la filtración y la mayor parte del producto se halló en el filtro (no calentado). Únicamente en pocos instantes, la precipitación progresó en el filtrado. El producto se filtró y se secó a 110 °C en un horno durante 1/2 hora seguido de secado durante 12 horas en una desecadora sobre sílice naranja. Antes del análisis por medio de cristalografía de rayos X y por medio de F-AAS, las sales se molieron hasta un polvo fino por medio de un mortero.
- 15 El rendimiento total del malonato de estroncio fue de aproximadamente 98% antes de la recristalización, y la mayoría de las impurezas consistieron en reminiscencias de los reactivos y de carbonato de estroncio. El producto se identificó en forma inequívoca como malonato de estroncio por medio de cristalografía de rayos X y por medio de la comparación de los datos con los resultados de la Base de Datos Cristalográfica de Cambridge.

- 20 Las mejoras adicionales de la síntesis pueden incluir la desgasificación por medio de nitrógeno o por medio de argón del agua y de todas las soluciones acuosas, lo que previene el contacto con el dióxido de carbono que eventualmente puede dar lugar a la formación de impurezas del carbonato de estroncio. Se sigue que aquellos con experiencia en la técnica serán fácilmente capaces de adaptar el procedimiento para proceder bajo una atmósfera de gas inerte.

REIVINDICACIONES

1. El uso de a) malonato de estroncio b) y una vitamina D para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad y/o afecciones de los cartílagos y/o los huesos que dan lugar a una desregulación del metabolismo de los cartílagos y/o los huesos en un mamífero en el que el mamífero es un ser humano femenino o masculino adulto, adolescente o un niño, y en el que la enfermedad de los cartílagos y/o los huesos y/o afecciones se selecciona de osteoporosis, osteoartritis, osteopetrosis, osteopenia y enfermedad de Paget, hipercalcemia maligna, enfermedad periodontal, hiperparatiroidismo, erosiones periarticulares en artritis reumatoide, osteodistrofia, miositis osificante, enfermedad de Bechterew, hipercalcemia maligna, lesiones osteolíticas producidas por metástasis ósea, dolor de los huesos debido a metástasis ósea, pérdida de los huesos debido una deficiencia en la hormona esteroide sexual, anormalidades de los huesos debido un tratamiento con hormona esteroide, anormalidades de los huesos provocadas por terapéuticos del cáncer, osteomalacia, enfermedad de Bechet, hiperostosis, enfermedad metastásica ósea, osteopenia u osteoporosis inducida por inmovilización, u osteopenia u osteoporosis inducida por glucocorticoides, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, osteoporosis juvenil idiopática, para la mejora de curación de fracturas tras una fractura traumática o atraumática.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad o afección implica una alteración en la renovación de los cartílagos y/o los huesos.
3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la alteración en la renovación de los cartílagos y/o los huesos se puede cuantificar con marcadores bioquímicos de cualquiera de la renovación de los cartílagos o la renovación de los huesos.
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que la alteración en la renovación de los cartílagos y/o los huesos se evalúa por medio de la medición de la presencia de un recambio de los huesos elevado por el uso de marcadores bioquímicos específicos de la renovación de los huesos y/o una densidad mineral de los huesos disminuida identificada por medio de la medición de rayos X de un sitio esquelético, tal como la cadera, la espina dorsal o el antebrazo.
5. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento que comprende una concentración de a) y b) que es efectiva para prevenir y/o tratar una enfermedad de los cartílagos y/o los huesos.
6. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que vitamina D se selecciona del grupo que consiste en vitamina D₃, D₂, alfacalcidol, calcitriol y dihidrotaquisterol.
7. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la vitamina D es vitamina D₃ y la proporción en peso entre la cantidad de estroncio y la cantidad de vitamina D en el medicamento es de 200 a 2.000.000, o de 300 a 1,500.000, de 400 a 1.000.000, de 500 a 750.000, de 500 a 500.000, de 500 a 200.000, de 1000 a 100.000, de 2000 a 60.000, de 3000 a 50.000, de 5000 a 30.000, de 7500 a 25.000, de 10.000 a 20.000 o de 10.000 a 15.000.
8. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que malonato de estroncio está en forma de hidrato, anhídrido, de solvato, polimorfa, amorfa, cristalina, microcristalina o polimérica.
9. Una composición farmacéutica que comprende a) malonato de estroncio y b) una vitamina D junto con uno o más excipientes aceptables fisiológicamente.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el malonato de estroncio está en forma de hidrato, anhídrido, de solvato, polimorfa, amorfa, cristalina, microcristalina o polimérica.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en la que vitamina D se selecciona del grupo que consiste en vitamina D₃, D₂, alfacalcidol, calcitriol y dihidrotaquisterol.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en la que la vitamina D es vitamina D₃ y la proporción en peso entre la cantidad de estroncio y la cantidad de vitamina D en la composición es de 200 a 2.000.000, o de 300 a 1,500.000, de 400 a 1.000.000, de 500 a 750.000, de 500 a 500.000, de 500 a 200.000, de 1000 a 100.000, de 2000 a 60.000, de 3000 a 50.000, de 5000 a 30.000, de 7500 a 25.000, de 10.000 a 20.000 o de 10.000 a 15.000.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 en la forma de un comprimido.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el comprimido está revestido con un revestimiento que permite la liberación de al menos parte de la sal en la parte proximal del intestino delgado, tal como por ej., el duodeno y/o el yeyuno proximales tal como, al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 65% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p de la cantidad total de la sal contenida en el comprimido.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el comprimido tiene una forma redondeada o similar a una barra sin ningún borde agudo.

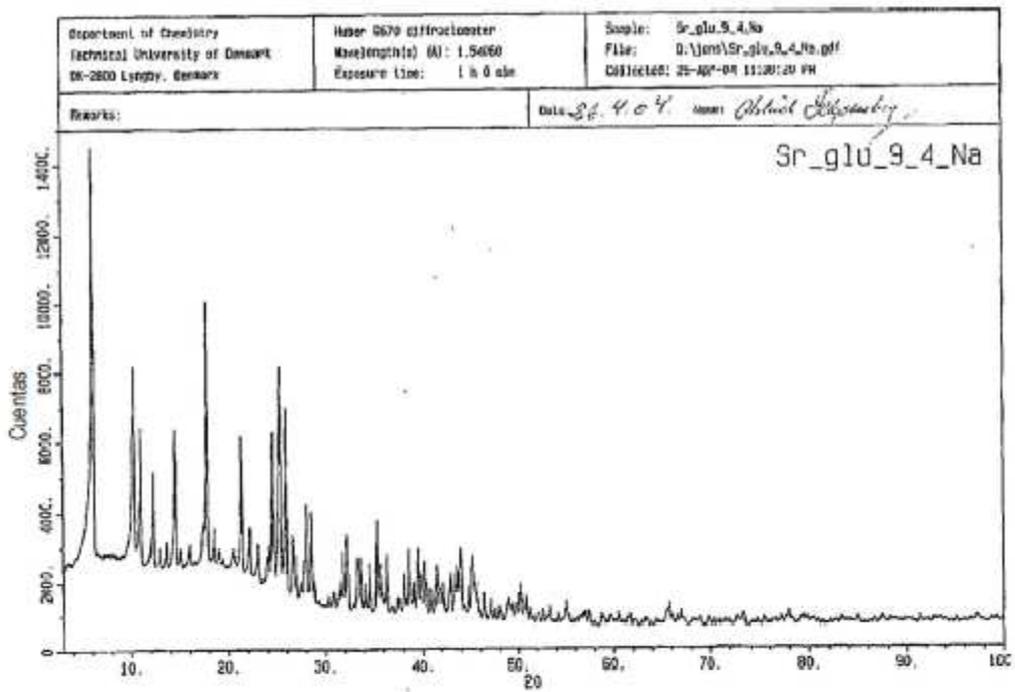
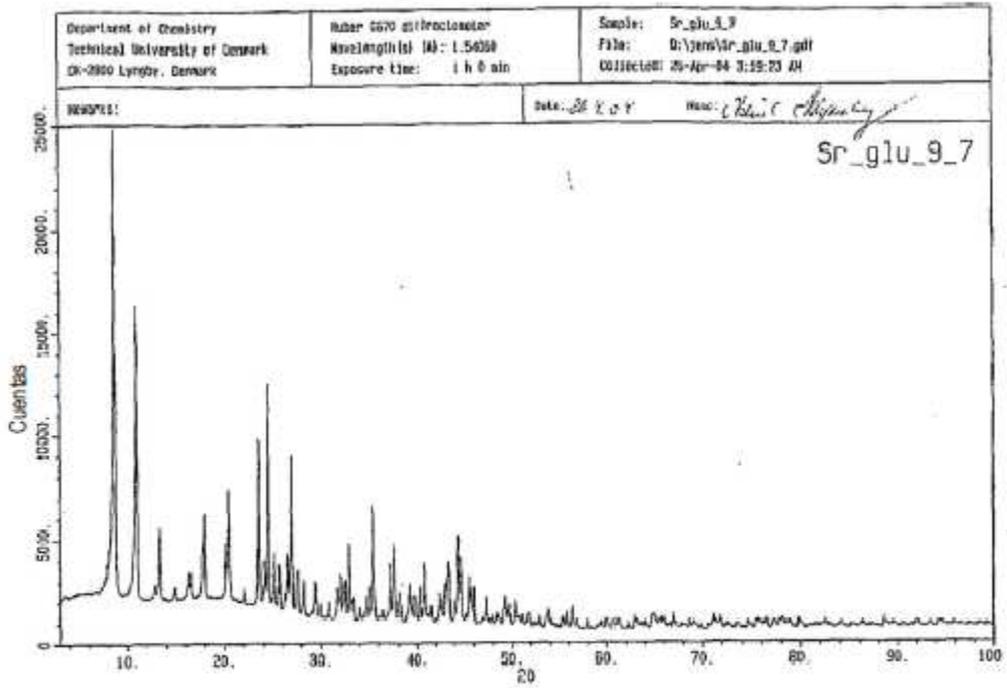


Fig. 1