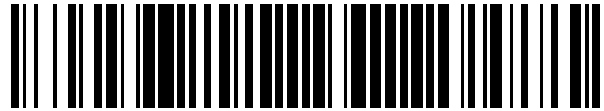


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 517**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/24** (2006.01)

**A61P 19/08** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 31/194** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2004** **E 06021612 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013** **EP 1745791**

54 Título: **Salas de estroncio solubles en agua para su uso en el tratamiento de afecciones del cartílago y/o de los huesos**

30 Prioridad:

**07.05.2003 DK 200300691**

**20.06.2003 DK 200300932**

**09.12.2003 DK 200301820**

**09.12.2003 US 528442 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.09.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HANSEN, CHRISTIAN;  
NILSSON, HENRIK;  
ANDERSEN, JENS E. T. y  
CHRISTGAU, STEPHAN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 423 517 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Sales de estroncio solubles en agua para su uso en el tratamiento de afecciones del cartílago y/o de los huesos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la osteoporosis.

**Antecedentes de la invención**

10 La osteoporosis es la forma más común de enfermedad ósea metabólica en los seres humanos. Es una afección que afecta a un gran número de personas en todo el mundo, y como se establece que el número de personas de edad aumentará dramáticamente en las próximas décadas en la mayoría de los países, la prevalencia y el impacto de la osteoporosis también aumentará. La enfermedad se caracteriza patológicamente por una disminución absoluta en la cantidad de masa ósea y la calidad estructural del hueso, y clínicamente por el aumento de la susceptibilidad a las fracturas. De hecho, la osteoporosis es la causa subyacente más importante de fracturas del esqueleto en mujeres de mediana edad tardía y ancianos.

15 En general, hay 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 idiopática primaria. Tal osteoporosis primaria incluye la osteoporosis posmenopáusica, la osteoporosis asociada a la edad (que afecta a la mayoría de las personas mayores de 70 a 80 años), y la osteoporosis idiopática que afecta a hombres y mujeres de mediana edad y a hombres y mujeres más jóvenes.

20 Se cree que el mecanismo de la pérdida ósea en la osteoporosis implica un desequilibrio en el proceso de remodelación ósea. La remodelación ósea se produce durante toda la vida, renovando el esqueleto y manteniendo la resistencia del hueso. Esta remodelación está mediada por células especializadas del tejido óseo, llamadas "osteoclastos" y "osteoblastos". Los osteoclastos (células de disolución o resorción ósea) son responsables de la resorción de una porción de hueso dentro de la matriz ósea, durante el proceso de resorción. Después de la resorción, los osteoclastos están seguidos por la aparición de osteoblastos (células formadoras de hueso), que a  
25 continuación, rellenan la parte reabsorbida con hueso nuevo.

La formación de los dos tipos de células, así como su actividad en el hueso están por lo general fuertemente acopladas y bien reguladas con el fin de mantener el equilibrio del esqueleto y la integridad estructural de los huesos. Sin embargo, en personas con osteoporosis se desarrolla un desequilibrio en este proceso de  
30 remodelación, lo que resulta en la pérdida de hueso a un ritmo más rápido que la creación del hueso.

El factor de riesgo más importante para la osteoporosis es la deficiencia de estrógenos que ocurre naturalmente en la menopausia. La disminución de la producción endógena de estrógenos conduce a una elevada actividad metabólica en el tejido óseo donde el aumento de la resorción ósea mediada por los osteoclastos supera el aumento más modesto en la formación de hueso dando como resultado una pérdida neta de hueso. El número real de  
35 personas afectadas crecerá a un ritmo mayor que la tasa simple de crecimiento de la población, debido a que el envejecimiento de la población está aumentando de forma desproporcionada en el segmento mayor de la población, mientras que la edad de inicio de la menopausia se ha mantenido constante. En las últimas décadas ha habido también un avance sustancial en la capacidad de predecir y controlar la osteoporosis, ya que los métodos para la medición de la densidad mineral ósea (DMO) han mejorado y se han desarrollado y puesto a disposición para el uso  
40 clínico de rutina nuevos marcadores bioquímicos específicos de la resorción y la formación del hueso.

También se han desarrollado nuevos agentes farmacéuticos para el tratamiento y/o prevención de la osteoporosis. La mayoría de estos tratamientos están basados en la sustitución del estrógeno endógeno perdido ya sea en forma de terapia de reemplazo hormonal (TRH) o moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM), o pertenecen a la clase de compuestos llamados bifosfonatos. SERM y especialmente THS se asocia con efectos secundarios significativos, tales como aumento del riesgo de cáncer y enfermedades cardiovasculares, mientras que los bifosfonatos, además de tener un potente efecto antiresorción también disminuyen la formación de hueso en un grado similar, lo que implica que pierden su efecto terapéutico después de pocos años de tratamiento. Por lo tanto, hay una necesidad de agentes que sean eficaces en el tratamiento y / o la profilaxis de la osteoporosis.

50 SORBERA L.A et al: "STRONTIUM RANELATE TREATMENT AND PREVENTION OF OSTEOPOROSIS BONE RESORPTION INHIBITOR BONE FORMATION STIMULANT", DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 28, número 4, 1 de Abril de 2003 (2003-04-01), páginas 328-335, describe el uso de una sal soluble de estroncio de un ácido orgánico (ranelato de estroncio, un aminoácido substituido con tiofeno que no se produce en la naturaleza) para el tratamiento de la osteoporosis. En los estudios descritos en dicho documento, PREVOS y STATOS, ranelato de estroncio fue administrado una vez al día, véase la tabla I, 1000 mg por vía oral. Dicho documento describe además que el ranelato de estroncio tiene una buena biodisponibilidad. Dicho documento es  
55 por tanto la técnica conocida más próxima. El alcance de la invención está limitado por las reivindicaciones adjuntas.

**Descripción de la invención**

Estudios previos han demostrado que diversos compuestos de estroncio modulan la pérdida ósea en la osteoporosis cuando están presentes a nivel mayor de lo requerido para la fisiología normal de la célula. El efecto se cree que es debido a un efecto estimulador del estroncio en la diferenciación y migración de las células pre-osteoblásticas y en una inhibición directa o mediada por la matriz de la actividad de los osteoclastos por el estroncio (Reginster, JY, Curr pharm Des 2002:8 (21): 1.907 - 16) En otras palabras el estroncio funciona como un agente anti-resorción y como un agente anabólico. Se conocen diversas sales de estroncio de la técnica anterior, tales como, por ejemplo, el ranelato de estroncio (sal diestrónica del ácido 2 - [N, N-di (carboximetil) amino]-3-ciano-4-carboximetiltiofeno-5-carboxílico) descrita en el documento de patente europea EP-B 0415850. La parte de ranelato del compuesto de estroncio, que deriva del ácido ranélico, es poco probable que tenga un efecto terapéutico hacia las afecciones del cartílago o hueso per se. Otras sales de estroncio conocidas son, por ejemplo, el tartrato de estroncio, fosfato de estroncio, carbonato de estroncio, nitrato de estroncio, sulfato de estroncio y cloruro de estroncio.

Las sales de estroncio de origen natural, tales como las sales de carbonato y sulfato, tienen muy baja solubilidad en agua (0,15 g /l o más baja a temperatura ambiente). Por el contrario, otras sales de estroncio, como el cloruro de estroncio, hidróxido de estroncio, nitrato de estroncio, óxido de estroncio y acetato de estroncio tienen solubilidades muy altas en el intervalo de 225-800 g/l en agua. A este respecto las sales de estroncio son muy similares a las correspondientes sales de magnesio y de calcio.

Se han descrito sales de estroncio orgánicas, pero los informes de la literatura sobre este tipo de compuestos se limitan a unos pocos productos. De nuevo en estos casos, las propiedades fisicoquímicas se han notificado que son muy similares a las correspondientes sales de magnesio, de bario y de calcio. Los ácidos carboxílicos pueden formar sales cristalinas estables con metales divalentes alcalinotérreos tales como el estroncio, y son especialmente interesantes los ácidos dicarboxílicos, ya que pueden tener un efecto parcial quelante. Tal formación de complejos puede ser importante en los sistemas biológicos, donde los metales alcalinotérreos, especialmente calcio y magnesio, juegan papeles fisiológicos importantes. Por lo tanto los iones metálicos divalentes pueden existir en una forma de complejo en el medio acuoso en los sistemas biológicos, en lugar de en una forma iónica no ligada y libre. Las constantes de formación de complejos con los metales alcalinotérreos en solución acuosa son más altas para los aminoácidos que para los ácidos hidroxil-carboxílicos y los ácidos no carboxílicos relacionados, lo que sugiere que el grupo amino puede jugar un papel en la formación del complejo. En general, las diferencias en las constantes de asociación para los diferentes ligandos se hacen más pequeñas según el radio del metal aumenta, y por lo tanto la estabilidad de los complejos de estroncio con el ácido dicarboxílico es más baja que la estabilidad de los complejos comparables con calcio y magnesio.

Para una aplicación farmacéutica de las sales de estroncio esto es muy importante, ya que significa que las sales de estroncio de aminoácidos dicarboxílicos pueden ser particularmente útiles. Hemos encontrado que dichas sales, tales como el glutamato de estroncio y aspartato de estroncio son más solubles que otras sales de estroncio dicarboxílicas de tamaño molecular similar. En las soluciones acuosas puras de tales sales de estroncio el estroncio existe en forma parcialmente complejada. Sin embargo, cuando se administra a un animal tal como un mamífero, es decir, una rata, perro, mono o, ser humano, el estroncio iónico así como el estroncio complejado con el anión del ácido carboxílico se transportará desde la pared intestinal por mecanismos de transporte tanto pasivos como activos. En este caso el estroncio será desplazado de los complejos por el calcio y el magnesio disponibles que forman complejos mucho más estables con los aminoácidos ionizados. Parece que con los metales pesados del grupo II, tales como el estroncio, el grupo amino tanto en el aspartato como en el glutamato es mucho menos significativo para la complejación de metales, probablemente debido a la quelación desfavorable de metales grandes con anillos de cinco o seis miembros. En consecuencia, las sales de aminoácidos dianiónicos de estroncio, como el aspartato y el glutamato de estroncio pueden ser especialmente adecuados para intervenciones profilácticas y/o terapéuticas en las enfermedades de los huesos ya que los aminoácidos pueden actuar para unirse/acomplejarse preferentemente con el calcio libre disponible, promoviendo tanto la absorción intestinal de los iones de calcio como la acción fisiológica del ión, en particular su papel en la regulación del recambio óseo.

Las sales de estroncio conocidas que son solubles en agua tienen una solubilidad en agua de al menos aproximadamente 225 a 800 g/l y las otras sales de estroncio conocidas tienen solubilidades que son muy bajas (por debajo de 0,1 g/l a temperatura ambiente).

Consecuentemente, la presente invención se refiere a una sal de estroncio para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la osteoporosis, en donde la sal de estroncio se selecciona del grupo que consiste en succinato de estroncio, aspartato de estroncio en forma L y/o D, glutamato de estroncio en forma L y/o D, piruvato de estroncio, maleato de estroncio,  $\alpha$ -cetoglutarato de estroncio, tal como se reivindica.

La presente invención se refiere a sales de estroncio y composiciones farmacéuticas que las contienen para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la osteoporosis en un mamífero.

Para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad y/o afecciones del cartílago y/o de los huesos que originan una desregulación del metabolismo del cartílago y/o el metabolismo óseo en un mamífero, tal como, por ejemplo, la

osteoporosis, los presentes inventores han encontrado que el uso de una sal de estroncio tiene valor profiláctico y/o terapéutico por que se pueden obtener uno o más de los siguientes efectos beneficiosos:

- i) una mejora de la biodisponibilidad del estroncio,
- ii) una mejor absorción de estroncio,
- 5 iii) una reducción de los efectos secundarios,
- iv) un ajuste flexible de la dosis de estroncio con el fin de adaptar la prevención y/o tratamiento de un estadio de la enfermedad específica,
- v) una posible reducción de la dosis diaria
- 10 vi) una posible reducción del número de diferentes composiciones farmacéuticas que un paciente debe utilizar para conseguir un efecto terapéutico.

15 Sales de estroncio adecuadas para uso de acuerdo con la invención o para uso en mezcla con una sal de estroncio según la invención se encuentran en la lista siguiente. Sin embargo, sólo aquellas sales que tienen una solubilidad en agua de al menos aproximadamente 1 g/l y como mucho alrededor de aproximadamente 100 g/l son objeto de la presente invención. Tales sales de estroncio son las sales de aminoácidos glutamato de estroncio y aspartato de estroncio; piruvato de estroncio, alfa-cetoglutarato de estroncio, maleato de estroncio y succinato de estroncio.

El ácido orgánico para obtener sales de estroncio puede ser seleccionado del grupo que consiste en a ácido maleico, ácido piruvico, ácido L- y D-aspartico, ácido L- y D-glutámico, ácido alfa-cetoglutarico y ácido succínico.

20 La sal de estroncio para su uso según la invención es soluble en agua, tiene una solubilidad en agua de al menos 1 g/l, tal como, por ejemplo, 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 aproximadamente 100 g/l medida a temperatura ambiente, es decir una temperatura de 20-25° C.

Los ejemplos específicos de sales de estroncio para su uso según la invención son succinato de estroncio, aspartato de estroncio en cualquiera de sus formas L y/o D, glutamato de estroncio en cualquiera de sus formas L y/o D, piruvato de estroncio, maleato de estroncio y mezclas de los mismos.

25 El L-glutamato de estroncio (hexahidrato) ha sido previamente preparado por reacción de hidróxido de estroncio con ácido L-glutámico bajo reflujo durante 3 horas con un posterior enfriamiento y cristalización lenta durante un periodo de 2 semanas. Los cristales fueron sometidos a la cristalografía de rayos X con el fin de elucidar la estructura cristalina (por favor véase H. Schmidbaur, I. Bach, L. Wilkinson & G. Muller (1989), Chem Ber. 122; 1433-1438). Las investigaciones se relacionaron con una forma cristalina de las sales de estroncio con las propiedades descritas en las figuras 1 y 2 y las tablas 2 y 3.

30

Distancias			
Sr-O1	2,724(2)	Sr-O2	2,665(2)
Sr-O1'	2,642(2)	Sr-O2'	2,651(2)
Sr-O3'	2,677(2)	Sr-O4'	2,658(2)
Sr-O5	2,658(2)	Sr-O6	2,708(2)
Sr-O7	2,640(2)	O1-C1	1,268(3)
O2-C1	1,258(3)	C1-C2	1,521(3)
C2-N	1,469(3)	C2-C3	1,526(3)
C3-C4	1,524(4)	C4-C5	1,513(4)
C5-O3	1,264(3)	C5-O4	1,264(3)
Ángulos			
O1-Sr-O1'	115,4(1)	O1-Sr-O2	48,4(1)
O1-Sr-O2'	67,8(1)	O1-Sr-O3'	75,4(1)
O1-Sr-O4'	120,8(1)	O1-Sr-O5	74,8(1)
O1-Sr-O6	105,7(1)	O1-Sr-O7	146,5(1)
O2-Sr-O1'	68,8(1)	O2-Sr-O2'	115,3(1)
O2-Sr-O3'	79,3(1)	O2-Sr-O4'	122,1(1)
O2-Sr-O5	98,4(1)	O2-Sr-O6	76,8(1)
O2-Sr-O7	154,8(1)	O2'-Sr-O1'	153,8(1)
O2'-Sr-O3'	75,5(1)	O2'-Sr-O4'	78,9(1)
O2'-Sr-O5	70,9(1)	O2'-Sr-O6	138,1(1)
O2'-Sr-O7	86,7(1)	O3'-Sr-O1'	80,4(1)
O3'-Sr-O4'	48,8(1)	O3'-Sr-O5	141,3(1)
O3'-Sr-O6	145,3(1)	O3'-Sr-O7	120,2(1)
O4'-Sr-O1'	77,7(1)	O4'-Sr-O5	137,2(1)

O4'-Sr-O6	130,7(1)	O4'-Sr-O7	72,0(1)
O1'-Sr-O5	135,2(1)	O1'-Sr-O6	67,7(1)
O1'-Sr-O7	97,1(1)	O7-Sr-O5	76,5(1)
O7-Sr-O6	78,5(1)	O6-Sr-O5	67,6(1)
O1-C1-O2	122,1(2)	O1-C1-C2	119,7(3)
O2-C1-C2	118,2(3)	C1-C2-N	114,5(2)
N-C2-C3	111,1(2)	C1-C2-C3	109,9(2)
C2-C3-C4	114,5(2)	C3-C4-C5	114,1(3)
C4-C5-O3	119,7(2)	C4-C5-O4	118,7(2)
O3-C5-O4	121,5(2)		

5 Tabla 2: Distancias [Å] y ángulos [°] para el hexahidrato del L-glutamato de estroncio como se describe por Schmidbaur et al 1989. Para la numeración atómica por favor, véase la figura 1. Para la preparación de operaciones de simetría O1' se derivó del O1 por la operación: 0,5 + X, 0,5 - X, -Z; O2' se derivó a partir de O2 por las operaciones X-0,5, 0,5-Y, -Z; y O3' y O4' se derivó de O3 y O4, respectivamente, por la operación de X, Y-1, Z. Los paréntesis indican las unidades estimadas de la última cifra significativa.

Átomo	X/A	Y/B	Z/C	U (eq.)
Sr	0,9078	0,1999	0,0562	0,016
O1	0,7595	0,3566	-0,0465	0,023
10 O2	1,0591	0,3655	-0,0393	0,022
C1	0,9123	0,4069	-0,0655	0,017
C2	0,9206	0,5254	-0,1202	0,019
N	0,7562	0,5338	-0,1612	0,031
C3	0,9679	0,6810	-0,0913	0,024
15 C4	0,8471	0,7306	-0,0342	0,033
C5	0,8953	0,8849	-0,0059	0,021
O3	0,9030	0,9998	-0,0434	0,024
O4	0,9172	0,8970	0,0557	0,026
O5	0,7071	0,4172	0,1114	0,029
20 O6	1,1116	0,4051	0,1232	0,030
O7	0,8664	0,1049	0,1788	0,034
O8	0,3894	-0,1997	0,2655	0,042
O9	0,9133	-0,3339	0,1451	0,033
O10	0,7665	-0,1770	0,2495	0,047

25 Tabla 3: Coordenadas atómicas fraccionarias y parámetros térmicos isotrópicos equivalentes del hexahidrato del L-glutamato de estroncio descritos por Schmidbaur et al 1989.  $U_{eq} = (U_1 \cdot U_2 \cdot U_3)$ , donde  $U_1$ ,  $U_2$  y  $U_3$  son los valores intrínsecos de la matriz  $U_{ji}$ . Para la nomenclatura del átomo consulte la figura 1.

30 Como es evidente a partir de los datos dados a conocer en las figuras 1 y 2 y la tabla 2 y 3, la sal de glutamato de estroncio en forma de hexahidrato descrito por Schmidbaur et al es una forma cristalina ortorrómbica que pertenece al grupo espacial  $P2_12_12_1$ . El tamaño de la celda se define por las siguientes dimensiones (dadas en Å): a 3,355 b 8,772, c 20,283, con un volumen de la celda unidad de  $1308,6 \text{ \AA}^3$ . La solubilidad del glutamato de estroncio aislado (hexahidrato) con las propiedades como están descritas (Schmidbaur, I Bach, L Wilkinson & G Müller (1989), Chem Ber 122; 1433-1438) se describió como 0,023 g/l a 20° C.

35 El L-aspartato de estroncio también ha sido previamente preparado por reacción del ácido L-aspartico con hidróxido de estroncio. La reacción se realizó durante 3 horas a reflujo, y la mezcla de reacción resultante se dejó enfriar durante tres días para iniciar la formación de cristales. Los cristales de L-aspartato de estroncio obtenidos se sometieron a cristalografía de rayos X con el fin de elucidar la estructura cristalina (por favor véase: H. Schmidbaur, P. Mikulcík & G. Müller (1990), Chem Ber 123, 1599-1602). Las investigaciones revelaron que la sal de L-aspartato de estroncio aislado se formó en forma de trihidrato con las propiedades descritas en la figura 3 y las tablas 4 y 5.

40 Distancias

Sr - O1	2,713 (4)	Sr - O2	2,707 (5)
Sr - O3''	2,666 (6)	Sr - O3'''	2,635 (8)
Sr - O4''	2,799 (7)	Sr - O4'''	2,580 (7)
Sr - O5	2,568 (8)	Sr - O6	2,683 (7)
45 Sr - O7	2,627 (3)	O1 - C1	1,258 (7)
O2 - C1	1,254 (7)	C1 - C2	1,540 (8)
C2 - C3	1,510 (9)	C3 - C4	1,522 (7)
O3-C4	1,29 (1)	O4-C4	1,23 (1)

## Ángulos

	O1-Sr-O2	48,0 (1)	O1-Sr-O3`	84,2 (2)
	O2-Sr-O3`	88,5 (2)	O3``-Sr-O3`	112,4 (2)
	O4``-Sr-O3`	65,4 (2)	O5-Sr-O3`	70,3 (2)
5	O6-Sr-O3`	140,5 (2)	O3'-Sr-O4'''	152,7 (2)
	O3'-Sr-O7	73,3 (2)	O1-Sr-O3''	146,9 (2)
	O2-Sr-O3''	152,6 (2)	O3''-Sr-O4''	48,1 (1)
	O3''-Sr-O5	97,1 (2)	O3''-Sr-O6	78,0 (2)
	O3''-Sr-O7	80,8 (1)	O1-Sr-O4''	144,2 (2)
10	O2-Sr-O4''	141,9 (2)	O4''-Sr-O5	72,6 (2)
	O4''-Sr-O6	107,6 (2)	O4''-Sr-O7	76,6 (2)
	O1-Sr-O4'''	83,3 (2)	O2-Sr-O4'''	100,8 (2)
	O3'-Sr-O4'''	152,7 (2)	O3"-Sr-O4'''	69,0 (2)
	O4''-Sr-O4'''	115,2 (2)	O5-Sr-O4'''	137,0 (2)
15	O6-Sr-O4'''	66,6 (2)	O7-Sr-O4'''	80,3 (2)
	O1-Sr-O6	107,9 (2)	O2-Sr-O6	74,6 (2)
	O5-Sr-O6	70,7 (1)	O1-Sr-O7	76,9 (1)
	O1-Sr-O5	115,7 (2)	O2-Sr-O5	72,7 (2)
	O2-Sr-O7	123,7 (1)	O5-Sr-O7	139,5 (2)
20	O6-Sr-O7	145,5 (2)	O1 - C1 - O2	122,5 (5)
	O1- C1-C2	118,2 (5)	O2- C1-C2	119,1 (5)
	N - C2 - C1	116,3 (5)	N - C2 - C3	111,4 (6)
	C1 - C2 - C3	109,9 (5)	C2 - C3 - C4	115,2 (6)
	O3 - C4 - O4	123,8 (5)	O3 - C4 - C3	117 (1)
25	O4 - C4 - C3	119 (1)		

Tabla 3: Distancias [Å] y ángulos [°] para el trihidrato del L-aspartato de estroncio como se describe por Schmidbaur et al 1970. Para la numeración atómica por favor, véase la figura 3. El paréntesis indica las unidades estimadas de la última cifra significativa.

Átomo	X/A	Y/B	Z/C	U (eq)	
30	Sr	0,2512	0,12345	0,01532	0,022
	O1	0,247	-0,1101	-0,1041	0,046
	O2	0,1997	-0,1361	0,0783	0,039
	O3	0,3983	-0,6359	0,0410	0,049
	O4	0,0957	-0,6194	0,0327	0,040
35	O5	0,0536	0,1264	0,1947	0,059
	O6	0,4661	0,0865	0,1965	0,033
	O7	0,238	0,2068	-0,1951	0,039
	N	0,230	-0,3876	-0,1511	0,037
	C1	0,2138	-0,1831	-0,0196	0,038
40	C2	0,1785	-0,3343	-0,0395	0,036
	C3	0,263	-0,4160	0,0549	0,046
	C4	1,1116	-0,5682	0,0416	0,034

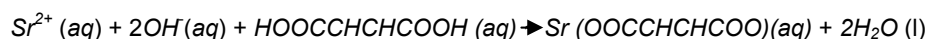
Tabla 4: Coordenadas atómicas fraccionarias y parámetros térmicos isotrópicos equivalentes del hexahidrato del glutamato de estroncio como se describe por Schmidbaur et al 1990.  $U_{eq} = (U_1 * U_2 * U_3)$ , donde  $U_1$ ,  $U_2$  y  $U_3$  son los valores intrínsecos de la matriz  $U_{ij}$ . Para la nomenclatura del átomo, por favor remítase a la figura 3.

Como es evidente a partir de los datos dados a conocer en la figura 3 y tabla 3 y 4, la sal de glutamato de estroncio en forma de hexahidrato descrito por Schmidbaur et al es una forma cristalina ortorrómbica que pertenece al grupo espacial  $P2_12_12_1$ . El tamaño de la celda se define por las siguientes dimensiones (dadas en Å): a 7,304, b 9,914, c 11,837, con un volumen de la celda unidad de 857,1 Å<sup>3</sup>. No se informó de la solubilidad de la sal del trihidrato de aspartato de estroncio aislada (H. Schmidbaur, PMIkulcik y G.Müller (1990), Chern Ber 123, 1599-1602).

## Síntesis de sales de estroncio

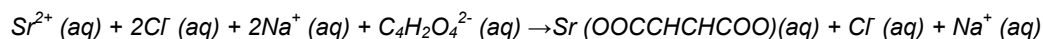
Esta sección sobre la síntesis no forma parte de la invención.

Las sales orgánicas de estroncio de aniones de ácidos carboxílicos pueden ser sintetizadas por una serie de diferentes vías. Un método convencional para la preparación de dichas sales orgánicas de estroncio es utilizar la reacción entre el ácido orgánico y el hidróxido de estroncio en una solución acuosa. Esta reacción de neutralización de, por ejemplo, ácido fumárico y la sal de hidróxido de estroncio sigue el siguiente esquema:



La suspensión del fumarato de estroncio disuelto a continuación, puede ser inducida a precipitar por sublimación del agua y posterior aumento de la concentración de la sal. Los cristales lentamente se formarán y precipitarán de la solución.

- 5 Un enfoque alternativo es utilizar la sal de sodio o de potasio del anión de ácido carboxílico apropiado y cloruro de estroncio. Como todas las sales orgánicas de estroncio serán menos solubles que la sal de cloruro que es muy soluble, la sal orgánica de estroncio precipitará en estas condiciones dejando NaCl y exceso de SrCl<sub>2</sub> en la solución. La ecuación siguiente es un ejemplo de este esquema de reacción utilizando como ejemplo la reacción entre SrCl<sub>2</sub> y fumarato de sodio.



- 10 Los presentes inventores han encontrado que diferentes sales de estroncio requiere diferentes vías de síntesis, y para algunas sales de estroncio se han identificado y optimizado síntesis y procedimientos de fabricación. Se ha encontrado que la síntesis de sales de estroncio de los aminoácidos dicarboxílicos aspartato y glutamato (ya sea en forma D o forma L) es muy difícil cuando se siguen estas vías de reacción convencionales, y generalmente origina bajos rendimientos y poca pureza de la sal cristalina obtenida. Con el fin de facilitar la fabricación a gran escala de las sales de estroncio puro de aminoácidos dicarboxílicos para llevar a cabo el uso farmacéutico según la presente invención, los presentes inventores han estudiado diversas vías de síntesis de estas sales de estroncio específicas. De esta forma, se ha encontrado sorprendentemente que la síntesis de glutamato de estroncio bien definido y puro en forma de hexahidrato es más convenientemente llevada a cabo con la forma de ácido libre de glutamato y el hidróxido de estroncio y requiere temperaturas elevadas, tales como temperaturas por encima de 80° C, o más preferido 100° C o incluso 120° C o más preferido más de 130° C. Por otra parte, hemos encontrado que la adición de pequeños volúmenes de alcohol puede acelerar la formación de cristales de las sales de estroncio orgánicas acuosas disueltas. Los inventores también han encontrado que la síntesis de L-glutamato de estroncio a partir del ácido L-glutámico y SrCl<sub>2</sub> origina un hexahidrato de forma cristalina distinta de la descrita anteriormente para el hexahidrato del L-glutamato de estroncio.

- 25 Ejemplos de estos procedimientos de síntesis de sales orgánicas de estroncio de relevancia para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades de la osteoporosis en un mamífero se proporcionan en los ejemplos del presente documento.

Un método para la preparación de sales de estroncio que incluye glutamato de estroncio se describe en este documento.

- 30 Como se mencionó anteriormente se cree que el estroncio en la forma de una de las sales reivindicadas tiene un efecto sobre afecciones del cartílago y/o de los huesos y/o de otras afecciones, por lo que la sal se puede utilizar para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de una afección del cartílago y/o de los huesos, incluyendo osteoporosis tal y como se reivindica. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más excipientes fisiológicamente aceptables.

- 35 Para el uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad y/o afección del cartílago y/o de los huesos como se reivindica que origina una desregulación del metabolismo del cartílago y/o de los huesos en un mamífero, la posibilidad de la administración de diversas cantidades de estroncio en la forma de una de las sales reivindicadas, y, si es relevante  $\alpha$ -cetoglutarato o un aminoácido, como por ejemplo, ácido glutámico y/o ácido aspártico, respectivamente, puede ser deseable. La cantidad de estroncio (y, si es relevante por ejemplo alfa-cetoglutarato o aminoácido) en una composición farmacéutica según la invención se puede ajustar mediante la adición de una cantidad adicional de estroncio en la forma de un compuesto que contiene estroncio (y/o, en su caso, una cantidad adicional de alfa-cetoglutarato o un aminoácido) a la composición. Los compuestos que contienen estroncio se seleccionan a partir de las sales reivindicadas.

- 45 Como se mencionó anteriormente, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento y la profilaxis de diversas afecciones. Por lo tanto, también se describe un método para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad y/o afección del cartílago y/o de los huesos que originan una desregulación del metabolismo del cartílago y/o de los huesos en un mamífero, tales como las mencionadas anteriormente.

El sujeto puede ser un mamífero, tal como, por ejemplo, un ser humano o animal doméstico, tal como, por ejemplo, un gato, un perro, un caballo, una vaca o una oveja.

- 50 La invención también posibilita un método para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad y/o afecciones del cartílago y/o de los huesos que originan una desregulación del metabolismo del cartílago y/o de los huesos en un mamífero tal como las mencionadas anteriormente, el método comprende administrar a un sujeto con necesidad de la misma una cantidad de la sal de estroncio según la invención.

- 55 La dosis diaria de estroncio debe ser al menos aproximadamente 0,01 g, tal como, por ejemplo, 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 g a aproximadamente 2 g

tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 2 g, de aproximadamente 0,3 g hasta aproximadamente 2 g, o de aproximadamente 0,3 g a aproximadamente 1 g.

La invención se refiere además a compuestos para su uso como se reivindica en un método en donde la administración puede tener lugar una o más veces al día, por ejemplo, de 1 a 5 veces al día.

- 5 La invención se refiere además a compuestos para su uso como se reivindica en un método en el que la administración puede tener lugar una o más veces a la semana, por ejemplo de 1 a 3 veces por semana.

Sales y composiciones de alfa-cetoglutarato de estroncio.

10 El hueso se compone de una matriz orgánica que comprende predominantemente colágeno tipo I, y una fase inorgánica que comprende fosfato de calcio y carbonato de calcio. La secuencia de aminoácidos de colágeno de tipo I es notoriamente regular con casi cada tercer residuo siendo glicina. La prolina también está presente en mucha mayor medida en el colágeno que en la mayoría de otras proteínas. Por otra parte, la secuencia de glicina - prolina - 4-hidroxiprolina se repite con frecuencia. El alfa-cetoglutarato (AKG) se presume que es un agente que aumenta la densidad mineral ósea y la resistencia ósea para el tratamiento de la osteoporosis y otras afecciones óseas ya que el alfa-cetoglutarato es un precursor de glutamato, que se puede convertir en prolina, un componente importante del colágeno. El alfa-cetoglutarato también participa en la conversión de prolina a 4-hidroxiprolina. Los residuos de prolina en el colágeno pueden ser hidroxilados en el C-4 por la prolilhidroxilasa para formar 4-hidroxiprolina. Para este proceso se requieren alfa-cetoglutarato, oxígeno molecular y ascorbato.

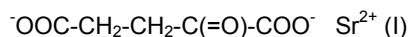
20 Por otra parte, el alfa-cetoglutarato es un intermedio muy importante en el ciclo del ácido cítrico. En el ciclo del ácido cítrico la acetilCoA se oxida completamente a CO<sub>2</sub> a través de interconversiones de varios ácidos carboxílicos, que incluye AKG. Esto se traduce en la reducción de NAD y FAD a NADH y FADH<sub>2</sub> cuya potencia de reducción se utiliza entonces indirectamente en la síntesis de ATP.

25 Para uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad y/o afecciones del cartílago y/o de los huesos que originan una desregulación del metabolismo del cartílago y/o el metabolismo de los huesos en un mamífero, tal como, por ejemplo, un ser humano hembra o varón adulto, adolescente o un niño, tal como, por ejemplo, la osteoporosis, los presentes inventores han encontrado que el uso de un compuesto que contiene estroncio junto con un compuesto que contiene alfa-cetoglutarato tiene un valor profiláctico y/o terapéutico en el que uno o más de los siguientes efectos beneficiosos pueden obtenerse:

- vii) una mejora de la biodisponibilidad del estroncio y/o alfa-cetoglutarato,
- viii) una mejor absorción de estroncio y/o alfa-cetoglutarato,
- 30 ix) una reducción de los efectos secundarios,
- x) un ajuste flexible de las dosis del estroncio y alfa-cetoglutarato para adaptarse a la prevención y/o tratamiento de un estadio específico de la enfermedad,
- xi) un efecto aditivo y posiblemente sinérgico del estroncio y alfa-cetoglutarato,
- xii) una posible reducción de la dosis diaria
- 35 xiii) una posible reducción del número de diferentes composiciones farmacéuticas que un paciente debe utilizar para conseguir un efecto terapéutico.

40 Por lo tanto, se cree que el estroncio administrado junto con el alfa-cetoglutarato proporciona una prevención y/o tratamiento más eficaz que el estroncio o el alfa-cetoglutarato administrado solo. Esto implica que pueden utilizarse dosis más pequeñas de estroncio y alfa-cetoglutarato cuando se administran juntos, en comparación con la administración individual de los dos compuestos. La dosis diaria de alfa-cetoglutarato necesaria para el tratamiento y/o profilaxis de algunas de las afecciones mencionadas anteriormente puede ser bastante grande, es decir, el sujeto con necesidad del tratamiento tendrá que tomar grandes cantidades de alfa-cetoglutarato de una vez, o la frecuencia de la ingesta de las dosis puede ser grande, ambos de gran incomodidad para el sujeto. La posibilidad de utilizar dosis más pequeñas de estroncio y alfa-cetoglutarato sería mucho más conveniente para el sujeto con necesidad de tratamiento.

45 Se describe una sal de estroncio de ácido alfa-cetoglutarico con la siguiente fórmula I:





que puede estar en forma de hidrato, anhidra, solvato, polimorfa, amorfa, cristalina, microcristalina o en forma polimérica.

5 La sal de la fórmula mencionada anteriormente se compone de dos sustancias activas, es decir, un agente de anti-resorción ósea y un agente anabólico óseo en forma de estroncio, y luego una cantidad adicional de un agente de aumento de la densidad mineral ósea, un agente que aumenta la resistencia ósea y que aumenta la calidad del hueso en forma de alfa-cetoglutarato. En comparación con las sales de estroncio conocidas anteriores, tales como, por ejemplo, el ranelato de estroncio o el cloruro de estroncio, en donde sólo el ión de estroncio tiene un efecto terapéutico y/o profiláctico sobre las enfermedades de los huesos y/o del cartílago, ambos componentes en la sal de la invención son componentes activos que tienen un efecto terapéutico y/o profiláctico.

10 Mediante el uso de la sal en formulaciones farmacéuticas, puede ser posible reducir el tamaño de las formulaciones, incluso cuando se administre la misma dosis de estroncio y alfa-cetoglutarato como en formulaciones que comprenden el estroncio y el alfa-cetoglutarato en forma de sales separadas, junto con sus respectivos contra-iones.

15 Además, como se ha descrito anteriormente la combinación de estroncio y alfa-cetoglutarato en la sal puede tener efectos beneficiosos aditivos o sinérgicos sobre el tejido del hueso y/o tejido de cartílago. Por otra parte, la nueva sal tiene propiedades adecuadas con respecto a las propiedades físico-químicas, tales como, por ejemplo, solubilidad en agua, y tiene propiedades técnicas adecuadas para el procesamiento de la nueva sal en composiciones farmacéuticas.

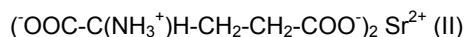
20 La invención también posibilita un método para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad y/o afecciones del cartílago y/o de los huesos tales como los mencionados anteriormente, comprendiendo el método administrar a un sujeto con necesidad de la misma una cantidad de la sal de alfa-cetoglutarato de estroncio según la invención.

25 En este último método en el que se administra el alfa-cetoglutarato de estroncio, la sal se puede administrar en una dosis correspondiente a desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 17 g al día calculada como la sal anhidra. Más específicamente, la sal se puede administrar en una dosis correspondiente a desde aproximadamente 0,2 a aproximadamente 15 g al día, tales como, por ejemplo, desde aproximadamente 0,4 a aproximadamente 13 g al día, desde aproximadamente 0,6 a aproximadamente 12 g al día, o desde aproximadamente 0,7 a aproximadamente 11,5 g al día calculados como la sal anhidra.

#### Composiciones de glutamato de estroncio

30 Como se mencionó anteriormente el alfa-cetoglutarato se puede convertir en el aminoácido glutamato que es un precursor de la glutamina, arginina y prolina, siendo esta última un componente importante del colágeno. Por lo tanto, el aminoácido glutamato también se considera un agente importante en el tratamiento de trastornos del cartílago y/o de los huesos, y la administración del estroncio y glutamato juntos en la forma de una sal de glutamato de estroncio se piensa que tiene un valor profiláctico y/o terapéutico ya que se puede obtener uno o más de los efectos beneficiosos mencionados anteriormente para el estroncio y el alfa-cetoglutarato. Además el glutamato puede afectar directamente a los receptores de glutamato específicos presentes en los osteoclastos de resorción, y  
35 por lo tanto afectar a la actividad metabólica y la acción de resorción ósea de estas células.

Por lo tanto, también se divulga el uso de una sal de glutamato de estroncio de la fórmula II:



como un medicamento así como a un método para la preparación de glutamato de estroncio. La invención también se refiere a métodos específicos de producción de la sal de estroncio de la invención que implica la síntesis a temperaturas superiores a 100° C.

También se divulga el uso de glutamato de estroncio para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad y/o de afecciones de cartílago y/o de los huesos que originan una desregulación del metabolismo del cartílago y/o de los huesos en un mamífero, tal como, por ejemplo, una mujer u hombre adultos, adolescentes o niños, tales como los descritos anteriormente en la presente solicitud.

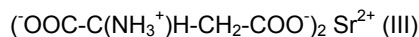
La invención posibilita un método para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad del cartílago y/o de los huesos, tal como, por ejemplo, una mujer o un hombre o un adolescente o un niño, tal como las mencionadas anteriormente, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad de la sal de glutamato de estroncio de acuerdo con la invención.

En el método anterior en donde se administra el glutamato de estroncio, la sal puede ser administrada en una dosis correspondiente a de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 28 g al día calculada como sal anhidra. Más específicamente, la sal se puede administrar en una dosis correspondiente a de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 25 g al día, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 20 g al día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 17 g al día o de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 16 g o de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 g al día calculado como la sal anhidra.

Como se mencionó anteriormente, la dosis diaria de estroncio puede ser al menos aproximadamente 0,01 g, tal como, por ejemplo, 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 g a aproximadamente 2 g, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 2 g, desde aproximadamente 0,3 g a aproximadamente 2 g o de aproximadamente 0,3 g a aproximadamente 1 g.

#### Composiciones de aspartato de estroncio

El aspartato es un aminoácido estructuralmente relacionado con el glutamato, que también puede formar sales farmacéuticamente relevantes en complejo con el estroncio. Como todos los aminoácidos excepto la glicina el aspartato existe como forma L, que es la forma fisiológicamente relevante utilizada en todos los sistemas biológicos y el enantiómero de la "imagen de espejo" se denomina D-aspartato. D-aspartato puede afectar directa o indirectamente el metabolismo del hueso y/o cartílago a través de la unión al receptor N-metil-D-aspartato(NMDA), que se ha encontrado en los osteoclastos metabólicamente activos y también puede estar presente en condrocitos de cartílago articular. Por lo tanto la presente invención también se refiere a una sal de aspartato de estroncio (en forma D- o L- o una mezcla de las mismas) de la fórmula (III)



como una medicina tal como se reivindica en la presente memoria. También se describe un método para la preparación de aspartato de estroncio. La invención también se refiere a métodos específicos para la producción de la sal de estroncio de la invención que implican la síntesis a temperaturas superiores a 100° C.

También se divulga el uso de aspartato de estroncio para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad y/o de afecciones de cartílago y/o de los huesos que originan una desregulación del metabolismo del cartílago y/o de los huesos en un mamífero, tal como, por ejemplo, una mujer u hombre. La composición farmacéutica puede además comprender uno o más excipientes fisiológicamente aceptables.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas usadas en la invención normalmente comprenden los compuestos específicos junto con uno o más excipientes fisiológicamente aceptables, es decir, sustancias terapéuticamente inertes o vehículos.

- 5 El vehículo puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de dosificación deseada y la vía de administración.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser, por ejemplo rellenos, aglutinantes, disgregantes, diluyentes, deslizantes, disolventes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, estabilizadores, potenciadores, saborizantes, colorantes, agentes de ajuste del pH, agentes retardadores, agentes humectantes, agentes tensioactivos, conservantes, antioxidantes, etc. Los detalles se pueden encontrar en manuales farmacéuticos, tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science o Pharmaceutical Excipient Handbook.

10

Anteriormente se mencionan ejemplos específicos de las cantidades de los compuestos administrados. Sin embargo, se entenderá que la cantidad de los compuestos administrada realmente será determinada por un médico a la luz de las circunstancias relevantes incluyendo la afección a tratar, la elección de los compuestos a administrar, la edad, el peso y la respuesta individual del paciente, la severidad de los síntomas del paciente y la vía de administración elegida. Mientras que los presentes compuestos son preferiblemente administrados oralmente, los compuestos también se pueden administrar por cualquier otra vía adecuada.

15

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

- 20 La composición sólida puede estar en forma de comprimidos, tales como, por ejemplo, comprimidos convencionales, comprimidos efervescentes, comprimidos recubiertos, comprimidos que se funden o comprimidos sublinguales, pastillas, polvos, gránulos, granulados, material particulado, dispersiones sólidas o soluciones sólidas.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica puede estar en la forma de un comprimido. El comprimido puede ser recubierto con un recubrimiento que permite la liberación de al menos parte de la sal en la parte proximal del intestino delgado, tal como por ejemplo el duodeno y/o el yeyuno proximal, 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.

25

El comprimido puede tener una forma que hace que sea fácil y conveniente de tragar para un paciente. Por lo tanto, el comprimido puede, por ejemplo, tener una forma redondeada o en forma de varilla sin bordes afilados. Además, el comprimido puede ser diseñado para ser dividido en dos o más partes.

30

Una forma semi-sólida de la composición puede ser una pasta, un gel o un hidrogel.

La forma fluida de la composición puede ser una solución, una emulsión incluyendo nano-emulsiones, una suspensión, una dispersión, una composición liposómica, un pulverizador, una mezcla, un jarabe o un elixir.

Otras formas de dosificación adecuadas de las composiciones farmacéuticas según la invención pueden ser cápsulas, sobres, grageas, dispositivos etc.

35

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos para un experto en la formulación farmacéutica.

Otros aspectos de la invención

Otras realizaciones de la invención aparecen en las reivindicaciones adjuntas. Los detalles y particulares descritos anteriormente y en relación con los compuestos y composiciones según la invención se aplican *mutatis mutandis* a los otros aspectos de la invención.

40

**Leyendas de las figuras**

- Figura 1: Estructura molecular del L-glutamato de estroncio ( $6xH_2O$ ) en la forma cristalina como se describe por Schmidbaur et al 1989. El cristal se muestra con átomos representados como elipsoides (definido en el nivel de probabilidad del 50% de acuerdo con el programa ORTEP (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program)). La complejación de  $Sr^{2+}$  por tres aminoácidos adicionales relacionados simétricamente está indicada sólo por los átomos del oxígeno carboxi coordinante O1, O2 y O3/O4.
- Figura 2: Estructura de capa extendida del L-glutamato de estroncio ( $6xH_2O$ ) en la forma cristalina como se describe por Schmidbaur et al 1990. Los átomos de estroncio se muestran en gris y las moléculas de agua intersticial en negro.
- Figura 3: Estructura molecular del L-glutamato de estroncio ( $3xH_2O$ ) en la forma cristalina como se describe por Schmidbaur et al 1990. El cristal se muestra con átomos representados con radios arbitrarios. La complejación del  $Sr^{2+}$  por cuatro aminoácidos adicionales relacionados simétricamente sólo se indica por los átomos del oxígeno carboxi coordinante O3'/O3'' y O4''/O4'''. La complejación a los átomos de oxígeno de dos moléculas de agua es visible como O6 y O7.
- Figura 4: Difractogramas del análisis de rayos X de dos sales de estroncio. El difractograma superior muestra el hexahidrato del glutamato de estroncio, tal como se sintetiza por hidróxido de estroncio y ácido L-glutámico a alta temperatura, pero usando las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 2.
- Figura 5. Difractograma de rayos X de cristales del hexahidrato del glutamato de estroncio preparado por el método que se describe en el ejemplo 7.
- Figura 6 (Referencia). Difractograma de rayos X de cristales de malonato de estroncio preparados por el método que se describe en el ejemplo 7. La sal de malonato de estroncio no ha sido previamente caracterizada y comprende una nueva estructura cristalográfica, pero es aparente por la línea de base estable, y la separación bien definida de los picos de difracción, que la forma cristalina de la sal de malonato es homogénea y pura.
- Figura 7. Resultados de los experimentos de optimización para la síntesis de glutamato de estroncio indicada en la Tabla 9. La influencia sobre el rendimiento de la síntesis de glutamato de estroncio se investigó mediante la variación de cuatro parámetros. (Rendimientos superiores al 100% indican secado incompleto).
- Figura 8: Gráfico de concentraciones séricas de estroncio medidas en ratas que recibieron una dosis única de estroncio como se indica en la parte superior de cada panel. Los puntos de datos representan el promedio y desviación estándar para cada punto de medición. La pre-dosis representan las muestras correspondientes tomadas de animales tratados con el vehículo solo.
- Figura 9. Modelización de los datos teóricos (línea continua) frente a los datos experimentales (diamantes) de estroncio con barras de error superpuestas. La teoría se ajusta a los datos excelentemente y el área bajo la curvas (AUC) se calculada por el modelo. El contenido de estroncio siempre alcanzó su punto máximo después de 60 minutos pero el segundo pico definido por la tasa de metabolismo varía entre las sales. En los presentes ejemplos, el  $\alpha$ -cetoglutarato de estroncio se metaboliza rápidamente, mientras que el glutamato de estroncio permanece más tiempo en el suero.
- Ejemplos
- Ejemplo 1 (de referencia)
- Método general para la preparación de sales cristalinas de estroncio por precipitación a partir de una sal de cloruro de estroncio disuelta y de sales de sodio disueltas de 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 superiores a 30-50° C. El volumen final fue de 25-50 ml. En otro vaso de precipitados se disolvieron 10 g de  $SrCl_2$  ( $SrCl_2$  hexahidrato Sigma-Aldrich 43.966-5) en 100 ml de agua. Esta última solución se decantó lentamente en la primera solución de la sal de sodio disuelta. La transferencia continuó hasta que se observó una nubosidad inicial, lo que dio lugar a un volumen

total de 50-100 ml. La solución se dejó en reposo a temperatura ambiente (22-24° C) durante varios días hasta que aparecieron cantidades significativas de precipitado cristalizado de la sal orgánica de estroncio.

La reacción que procede se ejemplifica por la reacción entre los iones de estroncio y el fumarato de sodio (esquemas de reacción (a) y (b)):



Con el fin de acelerar la cristalización, hemos encontrado que la adición de pequeños volúmenes de etanol, tal como de 5 - 10% vol/vol a 50 - 60% vol/vol induce una significativa aceleración 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 superior a 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 deseado en un corto período, era fundamental observar una cristalización inicial o una turbidez inicial en la solución justo desde la primera etapa.

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

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

Ejemplo 2 (de referencia)

Método general para la preparación de sales cristalinas por neutralización de ácidos carboxílicos con hidróxido de estroncio

Se disolvió una pequeña cantidad del ácido orgánico adecuado (0,75-3 g, véase la tabla siguiente) en agua por calentamiento a temperaturas entre 30° C – 50° C. Entonces, se añadió lentamente hidróxido de estroncio (Sigma Aldrich,  $\text{Sr}(\text{OH})_2 \times 8\text{H}_2\text{O}$ , PM 265,71, número de CAS 1311-10-0, aproximadamente 10 g/l). A continuación, se añadió una varilla de agitación magnética y se inició la agitación y calentamiento suave (es decir, 30 – 50° C) de la suspensión. Después de algún tiempo, la solución se aclara y todo el material sólido se disuelve. El calentamiento se mantiene, y después de tres horas de incubación, la solución se filtra en caliente en un embudo de Buchner. En el filtro quedaron cantidades muy pequeñas de impurezas.

El filtrado se dejó enfriar posteriormente a temperatura ambiente durante la noche, lo que resultó en el crecimiento de cristales en polvo fino de la sal de estroncio deseada. Pueden realizarse purificaciones adicionales de las sales mediante recristalizaciones repetidas (tabla 6).

Sal de estroncio de (ácido libre usado):	$\text{Sr}(\text{OH})_2 \times 8\text{H}_2\text{O}$	Ácido libre	Cantidad obtenida	Rendimiento	Temperatura de fusión	Solubilidad	Estructura cristalina
Fumarato <sup>1</sup>	2,044 g	1,140 g	0,999 g	99%	>380° C	Sí	No
$\alpha$ -Cetoglutarato <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	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

Tabla 6: Cantidades de reactivo de inicio utilizadas para la síntesis de la sal orgánica de estroncio y rendimientos de la síntesis de ocho sales orgánicas de estroncio específicas después del camino de reacción general con formas de ácido libre del anión, e hidróxido de estroncio

## Notas

\*) Rendimiento calculado en % del contenido en estroncio en  $\text{Sr}(\text{OH})_2 \times 8\text{H}_2\text{O}$ .

1) El ácido fumárico es insoluble en agua, y el etanol se añade a la suspensión hasta que se logra la completa solubilización. La síntesis se continúa con este material.

5 2) Las sales de estroncio-AMG tiene una ligera apariencia de color marrón y una temperatura de fusión%

3) Además de las cantidades indicadas de hidróxido de estroncio y L-ascorbato se añade a la mezcla de reacción un adicional 4,087g de  $\text{SrCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$  solubilizado en agua.

## Ejemplo 3

Determinación de la solubilidad de las sales orgánicas de estroncio

## 10 Síntesis de las sales de estroncio

La gran mayoría de las sales de estroncio se pueden obtener por reacción de la sal de sodio del ácido orgánico con cloruro de estroncio siguiendo el método de síntesis general descrito en el ejemplo A. Sin embargo, el citrato de estroncio, tartrato de estroncio, succinato de estroncio y  $\alpha$ -cetoglutarato de estroncio para las investigaciones de solubilidad se obtuvieron mediante síntesis a partir de las formas de ácido libre del ácido carboxílico y el hidróxido de estroncio como se describe en el ejemplo 2. El glutamato de estroncio se obtuvo como se describe en el ejemplo 4, utilizando una temperatura de incubación de 100° C y usando cloruro de estroncio y ácido L-glutámico para la síntesis para la obtención de cristales del hexahidrato de glutamato de estroncio puros y homogéneos. Como se describe en el ejemplo 4, la sal de glutamato de estroncio obtenida por este método es distinta de una forma descrita previamente de L-glutamato de estroncio cristalino. Investigaciones detalladas de la solubilidad se realizaron con las sales de estroncio que figuran en la tabla 7:

20

Sal de estroncio	PM	% de Sr
ranelato de Sr (x 7H <sub>2</sub> O) *	639,6	27,4
SrCl <sub>2</sub> (x 6H <sub>2</sub> O) *	266,6	32,9
Fumarato de Sr (x 6H <sub>2</sub> O) *	309,7	28,3
L-glutamato de Sr (x 6H <sub>2</sub> O)	340,7	25,7
$\alpha$ -cetoglutarato de Sr (x 6H <sub>2</sub> O)	339,7	25,8
Aspartato de Sr (x 3H <sub>2</sub> O)	272,7	32,1
Succinato de Sr (x 6H <sub>2</sub> O)	311,7	28,1
Ascorbato de Sr (x 6H <sub>2</sub> O) *	545,8	16,1
Maleato de Sr (x 6H <sub>2</sub> O)	309,7	28,3
Malonato de Sr (x 1H <sub>2</sub> O) *	207,7	42,2
Piruvato de Sr (x 6H <sub>2</sub> O)	369,7	23,7
Tartrato de Sr (x 6H <sub>2</sub> O) *	343,7	25,5
Citrato de Sr (x 6H <sub>2</sub> O) *	749,1	35,1

\* Compuestos de referencia

Tabla 7: Resumen de las sales de estroncio usadas en la investigación de la solubilidad. PM indica el peso molecular de la forma cristalina homogénea de la sal con la cantidad indicada de agua cristalina y % de Sr da el porcentaje molar del estroncio en esta forma cristalina.

25 La solubilidad de las sales de estroncio de los ácidos carboxílicos orgánicos, se midió en agua. La solubilidad de estas sales también se midió como una función de la temperatura. Esto se realizó incubando soluciones saturadas de las sales en incubadoras con temperatura controlada. Además, la solubilidad de las sales se estudió en agua destilada pura, así como en soluciones tamponadas de carbonato de amonio 0,05 M, a un pH fisiológico de 7,5.

30 Las soluciones tamponadas se sumergieron en un baño de agua a temperatura controlada ya fuera a temperatura ambiente (22-24° C), a 30° C o a 40° C. Los tubos de ensayo se agitaron y las soluciones fueron incubadas posteriormente en una incubadora de temperatura constante durante 24 horas. Con el fin de eliminar cualquier influencia reminiscente del cloruro de estroncio en la determinación de la solubilidad, se recogió todo el precipitado en la parte inferior de los tubos de ensayo y se eliminaron cuidadosamente las soluciones por encima del precipitado

y se sustituyeron por soluciones frescas. Después de la sustitución de las soluciones, los tubos de ensayo se agitaron de nuevo y se dejaron descansar durante otras 24 horas. A partir de estas soluciones, las proporciones de sal de estroncio disuelta se recogieron en volúmenes de 1 ml a la temperatura especificada. Las soluciones se diluyeron hasta 50 ml antes del análisis por espectrometría de absorción atómica de llama (F-AAS). Antes de la serie de toma de muestras, las soluciones se equilibraron a la siguiente temperatura durante 24 horas.

#### Análisis de estroncio por espectrometría de absorción atómica F-AAS

Se utilizaron dos métodos para la cuantificación de estroncio en las soluciones: la espectrometría de absorción atómica de llama (F-AAS), y el más sensible de espectrometría de masas-plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS). Para la mayoría de las investigaciones, el método F-AAS tuvo suficiente sensibilidad.

Algunas de las sales de estroncio muy solubles se diluyeron aún más antes del análisis por F-AAS. Las mediciones se realizaron utilizando un Perkin-Elmer 2100 equipado con una lámpara de hidrógeno para la corrección de la señal de fondo. El estroncio se midió a un ancho de rendija de 0,2 nm, a longitud de onda de 460,8 nm operada a una energía de 58 y una corriente de 8 mA.

#### Influencia del pH y la temperatura en la solubilidad de la sal orgánica de estroncio

Para la mayoría de las sales orgánicas de estroncio que figuran en la tabla 2, los cambios de temperatura en el intervalo de 20 a 40° C tuvieron poca influencia sobre la solubilidad (tabla 3). Sin embargo, para el L-glutamato de estroncio se observó una influencia significativa de la temperatura sobre 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 con la mayoría de las otras sales. Se observa, que la solubilidad en condiciones fisiológicas (37° C), es relevante para el uso farmacéutico de las sustancias, y por lo tanto el sorprendente aumento de la solubilidad del glutamato de estroncio a temperatura más alta 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 fue generalmente más alta que la solubilidad determinada en agua pura (tabla 8). Sin embargo, hubo algunas excepciones notables, como el maleato de estroncio, que tuvo menor solubilidad en la solución tamponada. Por consiguiente, se encontró más relevante comparar la solubilidad de las sales de estroncio mediante la comparación de los valores obtenidos en agua, tal como se muestra en la tabla 8.

#### Solubilidad relativa

La solubilidad en agua de las sales orgánicas de estroncio a temperatura ambiente y a 40° C, se enumera en la tabla 8. Las sales de estroncio de L-aspartato y lactato tienen solubilidades superiores a 50 g/l lo que dificulta la determinación exacta de la solubilidad con los procedimientos experimentales empleados.

Los resultados se corresponden con las observaciones durante los experimentos de síntesis donde el citrato, el fumarato y el tartrato precipitaron al instante cuando se sintetizaron por los procedimientos de producción descritos en los ejemplos 1 y 2. Esto es indicativo de la mala solubilidad de estas sales de estroncio, como es evidente por la menor solubilidad de estas sales en comparación con las otras sales orgánicas de estroncio, tanto a 22° C como a 40° C.

La sal de glutamato mostró mayor solubilidad que las otras sales, especialmente 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, indicativo de una solubilidad relativamente alta en el agua. Las otras sales de estroncio estudiadas sólo precipitaron después de la evaporación del disolvente durante unos días a temperatura ambiente, pero la adición de alcohol no fue necesaria para iniciar la formación de cristales y la precipitación.

Sal de estroncio	Solubilidad a temperatura ambiente (22-24° C) (mg/l)		Solubilidad a 40° C (mg/l)	
	En agua	A pH 7,5	En agua	A pH 7,5
Malonato** +	1474	2816	1441	2127
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

Tabla 8. Solubilidad relativa en agua tamponada a pH 7,5 soluciones a 40° C y temperatura ambiente (22-24° C) de las sales de estroncio-investigadas, según lo determinado por F-AAS.

- 5 \*) Ácido mono-carboxílico  
 \*\*) Ácido di-carboxílico  
 \*\*\*) Ácido tri-carboxílico  
 \*\*\*\*) Ácido tetra-carboxílico  
 + Compuestos de referencia

#### 10 Ejemplo 4

Preparación del hexahidrato de glutamato de estroncio por síntesis a 100° C

15 Inicialmente, se prepara una suspensión de ácido glutámico (de color blanco) mediante la adición de 100 ml de agua de milipore a 14,703 g (0,1 moles) de ácido L-glutámico sólido (Sigma Aldrich. C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>, PM 187,14 g/mol, CAS N°. 142-47-2, número de lote 426560/1, código de llenado 43003336) en un vaso de precipitados de 250 ml. A esta suspensión se añadieron 26,66 g (0,1 moles) de SrCl<sub>2</sub> sólido (hexahidrato, Sigma-Aldrich 43.966-5, PM 266,6). Entonces, se añadió una barra de agitación magnética y la agitación y calentamiento se iniciaron hasta el punto de ebullición de la suspensión. La suspensión final también es de color blanco y la agitación se sostiene mediante el mantenimiento de una velocidad de rotación media del aparato de agitación. Con el fin de evitar que el dióxido de carbono penetrara en la solución, el vaso de precipitados se cubrió con una cubierta de vidrio.

20 Después de algunos minutos de ebullición y agitación, la solución se aclaró y todo el material sólido se disolvió. Se mantuvo la ebullición, y se añadió agua adicional cuando se requería, a fin de reemplazar el agua perdida por la ebullición. Después de tres horas de ebullición, la solución se filtró mientras estaba hirviendo en un embudo Buchner. Quedaron en el filtro cantidades muy pequeñas de impurezas. Posteriormente se dejó enfriar el filtrado a temperatura ambiente, lo que dio como resultado el crecimiento de cristales en polvo fino del hexahidrato de glutamato de estroncio. La precipitación del producto final progresó en el filtrado en el intervalo de una hora. El producto se filtró y se secó a 110° C en un horno durante media hora seguido de 12 horas de secado en un desecador sobre sílice naranja. Antes del análisis por cristalografía de rayos X y por FAAS, las sales se molieron a polvo fino con un mortero.

30 El análisis cristalográfico de rayos X (figura 4) reveló que la sal de glutamato de estroncio sintetizada era distinta de la sal del hexahidrato de L-glutamato de estroncio descrita anteriormente en las figuras 1 y 2 y las tablas 2 y 3.

35 Esta sal y el difractograma resultante se corresponden con la sal de hexahidrato del L-glutamato de estroncio descrita anteriormente (H. Schmidbaur, I. Bach, L. Wilkinson & G. Müller (1989), Chem Ver. 122; 1433-38) y se detalla aún más en las figuras 1 y 2 y las tablas 2 y 3. El trazo inferior muestra una sal de hexahidrato del L-glutamato de estroncio sintetizada a partir de cloruro de estroncio y ácido L-glutámico como se divulga en el presente ejemplo.



El rendimiento total de hexahidrato del glutamato de estroncio fue de aproximadamente 92% antes de la recristalización, y la mayoría de las impurezas consistió en restos de los reactivos y de carbonato de estroncio. Este rendimiento es significativamente más alto que el rendimiento obtenido por síntesis bajo condiciones convencionales donde se obtuvo sólo el 15% (véase el ejemplo 2). Por lo tanto, el método de síntesis a alta temperatura como se divulga en esta patente proporciona una ganancia significativa en el rendimiento y una reducción en el tiempo de síntesis, mientras que origina una sal de glutamato de estroncio de mayor pureza. Además, el glutamato de estroncio obtenido por este procedimiento de síntesis fue distinto de la sal de hexahidrato de L-glutamato de estroncio descrita previamente (H. Schmidbaur, I. Bach, L. Wilkinson & G. Müller (1989), Chem Ver. 122; 1433-1438). El hexahidrato de glutamato de estroncio descrito previamente en la literatura por Schmidbaur et al fue descrito como que tenía una solubilidad muy baja (0,023 g/l), mientras que la sal de glutamato de estroncio preparada por el método descrito en el ejemplo presente tuvo 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.

Otras mejoras de la síntesis pueden incluir la desgasificación por nitrógeno o argón del agua y de todas las soluciones acuosas, que previene el contacto con dióxido de carbono que eventualmente puede conducir a la formación de impurezas de carbonato de estroncio. De ello se deduce que una persona experta en la técnica será capaz fácilmente de adaptar el procedimiento para proceder bajo una atmósfera de gas inerte.

#### Ejemplo 5

Preparación del trihidrato de aspartato de estroncio por síntesis a 100° C

Inicialmente, se prepara una suspensión de ácido aspártico (de color blanco) mediante la adición de 100 ml de agua de milipore a 13,311 g (0,1 moles) de ácido L-aspártico sólido (Fluka, C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>04</sub>, PM 133,11 g/mol, número de CAS 56-84-8, número de lote 432866/1, código de llenado 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)<sub>2</sub> x 8H<sub>2</sub>O, PM 265,71, número de CAS 1311-10-0). Después, se añadió una varilla de agitación magnética y la agitación y calentamiento se inició hasta el punto de ebullición de la suspensión. La suspensión final también es de color blanco y la agitación se sostiene mediante el mantenimiento de una velocidad de rotación media del aparato de agitación. Con el fin de evitar que el dióxido de carbono penetrara en la solución, el vaso de precipitados se cubrió con una cubierta de vidrio.

Después de algunos minutos de ebullición y agitación, la solución se aclaró y todo el material sólido se disolvió. Se mantuvo la ebullición, y se añadió agua adicional cuando se requirió, a fin de reemplazar el agua perdida por la ebullición. Después de tres horas de ebullición, la solución se filtró mientras estaba hirviendo en un embudo Buchner. Quedaron en el filtro cantidades muy pequeñas de impurezas. Posteriormente se dejó enfriar el filtrado a temperatura ambiente, lo que dio como resultado el crecimiento de cristales en polvo fino del trihidrato de aspartato de estroncio. La precipitación del producto final progresó en el filtrado en el intervalo de una hora. El producto se filtró y se secó a 110° C en un horno durante media hora seguido de 12 horas de secado en un desecador sobre sílice naranja. Antes del análisis por cristalografía de rayos X y por FAAS, las sales se molieron a polvo fino con un mortero.

El rendimiento total del trihidrato del aspartato de estroncio fue de aproximadamente 98% antes de la recristalización, y la mayoría de las impurezas consistió en restos de los reactivos y de carbonato de estroncio. Este rendimiento es significativamente más alto que el rendimiento obtenido por síntesis bajo condiciones convencionales donde se obtuvo sólo el 14% (véase por favor el ejemplo 2). Por lo tanto, el método de síntesis a alta temperatura como se divulga en esta patente proporciona una ganancia significativa en el rendimiento y una reducción en el tiempo de síntesis, mientras que origina una sal de aspartato de estroncio de mayor pureza. El producto fue identificado inequívocamente como el trihidrato de aspartato de estroncio por cristalografía de rayos X y comparando los datos a los resultados de la base de datos cristalográfica de Cambridge y la información de H. Schmidbaur, P. Mikulcik y G. Müller (1990), Chem Ber. 123; 1599 a 1602 como se representa en la figura 3 y la tabla 4 y 5 en este documento.

Otras mejoras de la síntesis pueden incluir la desgasificación por nitrógeno o argón del agua y de todas las soluciones acuosas, que previene el contacto con dióxido de carbono que eventualmente puede conducir a la formación de impurezas de carbonato de estroncio. De ello se deduce que una persona experta en la técnica será capaz fácilmente de adaptar el procedimiento para proceder bajo una atmósfera de gas inerte.

## Ejemplo 6 (de referencia)

## Preparación del monohidrato de malonato de estroncio por síntesis a 100° C

Inicialmente, se prepara una suspensión de ácido malónico (de color blanco) mediante la adición de 100 ml de agua de milipore a 10,406 g (0,1 moles) de ácido malónico sólido (Fluka, C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>, PM 104,06 g/mol, número de CAS 141-82-2, número de lote 449503/1, código de llenado 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)<sub>2</sub> x 8H<sub>2</sub>O, PM 265,71, número de CAS 1311-10-0). Después, se añadió una varilla de agitación magnética y la agitación y calentamiento se inició hasta el punto de ebullición de la suspensión. La suspensión final también es de color blanco y la agitación se sostiene mediante el mantenimiento de una velocidad de rotación media del aparato de agitación. Con el fin de evitar que el dióxido de carbono penetrara en la solución, el vaso de precipitados se cubrió con una cubierta de vidrio.

Después de algunos minutos de ebullición y agitación, la solución se aclaró y todo el material sólido se disolvió. Se mantuvo la ebullición, y se añadió agua adicional cuando se requirió, a fin de reemplazar el agua perdida por la ebullición. Después de tres horas de ebullición, la solución se filtró mientras estaba hirviendo en un embudo Buchner. Quedaron en el filtro cantidades muy pequeñas de impurezas. Posteriormente se dejó enfriar el filtrado a temperatura ambiente, lo que dio como resultado el crecimiento de cristales en polvo fino de malonato de estroncio. La precipitación del producto final progresó rápidamente durante la filtración y la mayoría del producto se encontró en el filtro (sin calefacción). Solo en raros casos progresó la precipitación en el filtrado. El producto se filtró y se secó a 110° C en un horno durante media hora seguido de 12 horas de secado en un desecador sobre sílice naranja. Antes del análisis por cristalografía de rayos X y por FAAS, las sales se molieron a polvo fino con un mortero.

El rendimiento total del malonato de estroncio fue de aproximadamente 98% antes de la recristalización, y la mayoría de las impurezas consistió en restos de los reactivos y de carbonato de estroncio. El producto fue identificado inequívocamente como el malonato de estroncio por cristalografía de rayos X y comparando los datos con los resultados de la base de datos cristalográfica de Cambridge.

Otras mejoras de la síntesis pueden incluir la desgasificación por nitrógeno o argón del agua y de todas las soluciones acuosas, que previene el contacto con dióxido de carbono que eventualmente puede conducir a la formación de impurezas de carbonato de estroncio. De ello se deduce que una persona experta en la técnica será capaz fácilmente de adaptar el procedimiento para proceder bajo una atmósfera de gas inerte.

## Ejemplo 7

Métodos de fabricación de sales de estroncio de ácidos dicarboxílicos solubles en agua con temperaturas superiores a 100° C

Según los métodos desarrollados previamente y descritos en los ejemplos 2 - 6, la síntesis de sales de estroncio de ácidos orgánicos dicarboxílicos, y especialmente sales de estroncio de aminoácidos puede ser difícil de producir en mayor escala (es decir, > 1 kg) debido a los bajos rendimientos y dificultades en la separación de los productos de reacción deseados de los contaminantes. Las sales de carbonato de estroncio son motivo de especial preocupación, ya que se formarán como impurezas cuando la reacción se esté produciendo al aire atmosférico que contiene niveles normales de dióxido de carbono. Hemos descrito en los ejemplos 4 - 6 como el rendimiento total del producto cuando las sales de estroncio de ácidos dicarboxílicos se fabrican a partir de la forma de ácido libre del anión, y hidróxido de estroncio depende de la temperatura y el tiempo de la síntesis. A fin de que la reacción se complete, la mezcla del aminoácido apropiado y el hidróxido de estroncio necesita de ebullición en agua durante tres horas, lo que permite suficiente tiempo para que el estroncio en la mezcla de reacción reaccione con el dióxido de carbono en el aire. En este ejemplo damos a conocer métodos para mejorar más la síntesis proporcionando condiciones optimizadas de reacción, donde la temperatura se incrementa por encima de 100° C en un recipiente cerrado, y donde los tiempos de reacción se reducen significativamente.

El presente ejemplo proporciona datos representativos de la optimización de las condiciones para la síntesis de glutamato de estroncio en un sistema de autoclave. Se utiliza el glutamato de estroncio como ejemplo, pero las optimizaciones descritas en el ejemplo también son aplicables a la síntesis de otras sales de estroncio, donde las condiciones de reacción exactas pueden ser optimizadas como se describe en este ejemplo. Las temperaturas de reacción deben mantenerse por debajo del punto de fusión o por debajo de la temperatura de descomposición del

resto de anión orgánico de la sal de estroncio deseada. Como un ejemplo, el ácido malónico se descompone a 132-134° C, y por lo tanto la síntesis de malonato de estroncio debe realizarse a temperaturas por debajo de 132° C.

- 5 Se utilizó L-glutamato de estroncio como un modelo de compuesto de estroncio en los experimentos de optimización. La pureza del producto se controló mediante la comparación de los datos cristalográficos y midiendo el contenido de estroncio. Idealmente, el contenido de estroncio es 25,7% en el hexahidrato de L-glutamato de estroncio, que es el producto formado en estos experimentos. De ello se deduce que otras sales de estroncio solubles pueden prepararse por métodos similares con gran rendimiento y pureza.

#### Experimental

- 10 Preparación de las soluciones: se prepara una suspensión de ácido glutámico (de color blanco) mediante la adición de 100 ml de agua milipore a 14,703 g (0,1 moles) de ácido L-glutámico sólido (Sigma Aldrich, C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>04</sub>, PM 187,14 g/mol, número de CAS 142-47-2, número de lote 426560/1, código de llenado 43003336) en un vaso de precipitados de 250 ml. A esta suspensión se añadieron 22,257 g, 26,571 g o 31,885 g (0,08 moles, 0,1 moles o 0,12 moles) de hidróxido de estroncio sólido (Sigma Aldrich, Sr (OH)<sub>2</sub> x 8H<sub>2</sub>O, PM 265,71, número de CAS 1311-10-0).

#### Experimentos de optimización

- 15 Después de la preparación de las sales, los nueve experimentos de optimización se realizaron según los ajustes de la tabla 9.

Nº de experimento	Temperatura del autoclave (°C)	Tiempo de síntesis (min.)	Relación ácido-base	Volumen total (ml)	Presión del autoclave (bar)	Rendimiento %	% SR (AAS)
1	125	15	0,8	50	1,55	94	25
2	124	30	1	75	1	112	22
3	124	60	1,2	100	1,6	121	21
4	127	15	0,8	100	1,2	118	22
5	132	30	1	50	1,55	120	25
6	132	60	1,2	75	1,6	50	22
7	134	15	0,8	75	1,65	108	24
8	134	30	1	100	1,65	76	14
9	132	60	1,2	50	1,65	82	24

- 20 Tabla 9. Parámetros y principales resultados del proceso de optimización de la síntesis de glutamato de estroncio. La presión se controló pero no se utilizó en el proceso de optimización. El contenido de estroncio (% Sr) se midió mediante FAAS pero no se utilizó como un parámetro de calidad. El rendimiento (%) se aplicó como parámetro de calidad.

#### Procedimiento

1. La cantidad calculada de ácido se pesó y se transfirió a una botella bluecap de autoclave y se añadió el agua Milipore. La botella se cerró y se agitó, a fin de obtener una suspensión de grano fino.
- 25 2. La cantidad calculada del octahidrato de hidróxido de estroncio se pesó y se añadió a la solución de ácido de (1) y la botella se agitó vigorosamente en el vortex hasta que todas las partículas gruesas de material se transformaron en polvo de grano fino.
3. La botella se colocó en la autoclave y se fijó la temperatura. En la autoclave no se llevó a cabo ninguna agitación adicional.
- 30 4. En t = 100° C la válvula de la autoclave se cerró y se inició el tiempo.
5. Durante el proceso de autoclave se controlaron la temperatura y presión real.
6. Después de que el tiempo de tratamiento en autoclave terminara, se soltó el vapor, tan pronto como fue posible, con el debido respeto a las medidas de seguridad.

- 7 A aproximadamente 110° C, el autoclave se abrió y se recuperó la solución. Una vez más, se agitó la botella, a fin de obtener un alto grado de mezcla.
- 8 La solución se filtró en caliente inmediatamente en un embudo Buchner después de autoclave, que dejó sólo trazas de carbonato en el filtro. El producto precipitó de la solución durante el enfriamiento a temperatura ambiente.
- 9 Después de la precipitación, el producto se filtró y se secó en un horno durante media hora a 110° C. Después, se secó en un desecador sobre gel de sílice naranja. Finalmente, el producto se trituró a un polvo fino en un mortero.
10. El producto se pesó después de la molienda y el rendimiento total se calculó.

#### 10 Preparación de malonato de estroncio (de referencia)

Con el fin de confirmar la aplicabilidad del método de síntesis a alta temperatura descrito para otras sales de estroncio distintas del L-glutamato de estroncio, se preparó malonato de estroncio. Básicamente, se emplearon las condiciones de reacción encontradas para la preparación de L-glutamato de estroncio. Se prepara una suspensión de ácido malónico (de color blanco) mediante la adición de 100 ml de agua de milipore a 10,41 g (0,1 moles) de ácido malónico sólido (Fluka, 63290, PM 104,1) en un vaso de precipitados de 250 ml. A esta suspensión se añadieron 22,257 g, 26,571 g o 31,885 g (0,08 moles, 0,1 moles o 0,12 moles) de hidróxido de estroncio sólido (Sigma Aldrich, Sr(OH)<sub>2</sub> x 8H<sub>2</sub>O, PM 265,71, número de CAS 1311-10-0). Se siguió el procedimiento de reacción descrito anteriormente, y se mantuvo la temperatura por debajo de 130° C para evitar la descomposición del ácido malónico, mientras que el tiempo de reacción se mantuvo en 15 minutos.

#### 20 Contenido de estroncio (% Sr):

Una muestra de 0,2 g se disolvió en 100 ml de HNO<sub>3</sub> 0,1 M preparado en agua milipore. Esta solución se diluyó adicionalmente por un factor de 500 con una solución de KCl al 1%, y el contenido de estroncio se determinó mediante FAAS. Las mediciones se realizaron utilizando un Perkin-Elmer 2100 equipado con una lámpara de hidrógeno para la corrección de la señal de fondo. El estroncio se midió a un ancho de ranura de 0,2 nm, la longitud de onda fue de 460,8 nm operado a una energía de 58 y una corriente de 8 mA.

#### Cristalografía de rayos X

Una segunda comprobación de la pureza se realizó por polvo de cristalografía de rayos X utilizando un difractómetro Huber G670. Se muestra un difractograma característico del glutamato de estroncio en la figura 5. Se muestra un difractograma de rayos X del malonato de estroncio obtenido por el método de síntesis a alta temperatura descrita en el presente ejemplo en la figura 6. El pico doble en el lado de ángulo bajo del pico de máxima intensidad observado tanto en la figura 5 como en la 6 es un artefacto del instrumento.

#### Resultados y discusión

En la tabla 9, se observa que algunas de las condiciones de síntesis dieron como resultado rendimientos relativamente bajos y un glutamato de estroncio de baja pureza como es evidente por el % molar de estroncio en el producto de reacción. El producto del experimento número 8 fue producido en un rendimiento relativamente bajo, y no contenía el esperado 25,7% de estroncio, lo que también fue confirmado por el análisis de rayos X. A pesar de este valor atípico, en general, el resultado de los experimentos de optimización se encuentra cerca de los productos esperados. Una reacción incompleta proporciona un producto de muy bajo contenido de estroncio mientras que la formación de carbonato de estroncio durante la síntesis da un valor demasiado alto del contenido de estroncio. Las condiciones empleadas en los experimentos 1 y 5 dieron el contenido de estroncio en mejor acuerdo con el valor esperado. También debe notarse que es aparente que aunque el producto del experimento número 6 se produjo con poco rendimiento contenía una cantidad de estroncio que se correspondía con el valor esperado.

Mediante el estudio de la influencia de los parámetros individuales en el rendimiento total (tabla 9 y figura 7), se hace evidente que la temperatura, tiempo de tratamiento en autoclave y relación base-ácido son importantes para la síntesis mientras que el volumen total es menos importante. Un rendimiento superior al 100%, que se observa en las condiciones experimentales 2, 3, 4, 5 y 7 se origina por un secado incompleto, pero este efecto casi se elimina cuando se consideran los valores promedios, como en la figura 7. Por lo tanto, el rendimiento máximo se obtuvo

mediante el uso de una temperatura elevada (133° C), un tiempo de tratamiento en autoclave (15 min.) y un excedente de hidróxido de estroncio. Según esto, la temperatura es más importante que el tiempo pero se compara en importancia a la relación de base-ácido. Sin embargo, debe tenerse gran cuidado de no exceder la temperatura de descomposición en la síntesis de otras sales de estroncio, que, por ejemplo, para el malonato es 132-134° C. Se realizó un décimo experimento de control de la optimización, a fin de confirmar el rendimiento máximo de los experimentos de optimización.

Además se realizó un experimento adicional para validar la aplicabilidad del método de síntesis a alta temperatura para la preparación de otras sales orgánicas de estroncio además del L-glutamato de estroncio. Se eligió el malonato de estroncio, ya que esta sal puede ser considerada especialmente difícil de preparar en condiciones de alta temperatura debido a la baja temperatura de disociación del anión del ácido malónico. Sin embargo, como se muestra en la figura 6, se pudo obtener fácilmente malonato de estroncio puro cristalino y bien definido. La estructura cristalina del compuesto no se ha resuelto completamente ya que es una nueva estructura que no se ha descrito anteriormente, pero los datos muestran que el método de alta temperatura probablemente sea aplicable a muchas otras sales orgánicas de estroncio.

Otras mejoras de la síntesis incluyen la introducción de una atmósfera inerte en el entorno de la síntesis, así como la desgasificación de todas las soluciones ya sea por gas nitrógeno o por gas argón, a fin de reducir la formación de carbonato de estroncio.

#### Conclusión

Los experimentos de optimización muestran que es posible sintetizar glutamato de estroncio en altos rendimientos mediante la elevación de la temperatura a valores por encima de 100° C, y mediante el uso de un corto período de tiempo (15 minutos) en la autoclave. Además, un excedente de 20% de hidróxido de estroncio también mejora el rendimiento total sin comprometer la pureza de la sal de estroncio sintetizada. Se debería aplicar un secado un poco más vigoroso que el naranja de gel de sílice al procedimiento de secado con el fin de obtener un producto completamente seco. Ejemplos de agentes de secado más potentes son ácido sulfúrico concentrado u óxido de calcio, pero también la liofilización convencional u otros tratamientos mecánicos pueden ser aplicables a este procedimiento.

#### Ejemplo 8

##### Propiedades farmacocinéticas de las sales dicarboxílicas de estroncio

El objetivo de este experimento fue evaluar la biodisponibilidad de las sales dicarboxílicas de estroncio en comparación con el cloruro de estroncio y ranelato de estroncio. La biodisponibilidad se evaluó mediante la determinación de la concentración de estroncio en suero a intervalos regulares durante un periodo de 24 horas y el cálculo de la AUC.

El experimento se realizó con ratas Wistar SPF hembras de la cepa HanTac:WH (GALAS) de Taconic M&B A/S, Ejby, DK-4623 Lille Skensved, Dinamarca. Al comienzo del período de aclimatación, las ratas eran aproximadamente de 9 semanas de edad con un peso de aproximadamente 200-250 g. Los animales se alojaron en una habitación provista de aire filtrado a una temperatura de 21° C ± 3° C y humedad relativa de 55% ± 15% y un sistema de ventilación que proporcionaba 10 cambios de aire por hora. La habitación estaba iluminada para dar un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Las ratas se alimentaron con una dieta de roedores completa en pellets "Altromin 1314" (Chr. Petersen A/S, DK-4100 Ringsted, Dinamarca). Las ratas tuvieron libre acceso a botellas con agua potable de calidad doméstica acidificada con ácido clorhídrico a pH 2,5 a fin de evitar el crecimiento microbiano.

Las ratas se asignaron al azar a siete grupos de 9 animales tratados como se indica en la tabla a continuación. Los grupos, los niveles de dosis, y el número de animales fueron como se recoge en la tabla 10:

Dosis <sup>1</sup> (mg/kg)	Grupo	Sal de estroncio	PM	% de Sr	Equivalente de dosis <sup>1</sup> (cantidades en mg)	Número de animales
Vehículo	Control	Vehículo (CMC al 5%)	-	-	-	1-9
500	B	Ranelato de Sr (x 7H <sub>2</sub> O) +	639,6	27,4	500 = 137 mg Sr <sup>++</sup>	10-18
416	C	SrCl <sub>2</sub> (x6H <sub>2</sub> O) +	266,6	32,9	137 mg Sr <sup>++</sup> = 416	19-27
533	D	Glutamato de Sr (x 6H <sub>2</sub> O)	340,7	25,7	137 mg Sr <sup>++</sup> = 533	28-36
427	E	Aspartato de Sr (x 3H <sub>2</sub> O)	272,7	32,1	137 mg Sr <sup>++</sup> = 427	37-45
484	F	Maleato de Sr (x 6H <sub>2</sub> O)	309,7	28,3	137 mg Sr <sup>++</sup> = 484	46-54
325	G	Malonato de Sr (x 1H <sub>2</sub> O) +	207,7	42,2	137 mg Sr <sup>++</sup> = 325	55-63

+ Compuesto de referencia

Tabla 10: Los 7 grupos de tratamiento del experimento farmacocinético. Las dosis administradas en el grupo se enumeran en la primera columna, y la sal, PM y contenido de Sr en las columnas centrales.

5 <sup>1</sup> Las dosis se ajustan para proporcionar una dosis equimolar de estroncio de 500 mg/kg de ranelato de estroncio (heptahidrato) (grupo B).

10 El artículo de prueba (sal de estroncio) se administró en dosis única por sonda oral de acuerdo con los datos más recientes de peso corporal. El grupo de control se dosificó con el vehículo solo (carboximetilcelulosa al 0,5%, CMC). El vehículo se preparó con agua desionizada para todos los grupos de tratamiento, incluyendo los controles. Las sustancias de ensayo (sales de estroncio) se solubilizaron/suspendieron en un volumen correspondiente a 5 ml/kg de peso corporal. Con el fin de mantener los compuestos en suspensión, las formulaciones se mantuvieron en un agitador magnético antes y durante la dosificación.

#### Muestras de sangre para toxicocinética

15 En el día del tratamiento (Día 1), se tomaron muestras de sangre de todos los animales. Las muestras de sangre se recogieron de 3 animales por grupo en los siguientes puntos de tiempo: pre-tratamiento, y 30 min, 1, 1,5, 2, 4, 8 y 24 horas después del tratamiento, de modo que tres animales de cada grupo tenían muestras tomadas en el tiempo 0, 1,5 y 6 horas, otras 3 ratas en el tiempo de 0,5, 2, y 8 horas y los tres animales restantes en el grupo tenía las muestras tomadas en 1, 4 y 24 horas.

20 Se obtuvo aproximadamente 0,5 - 0,6 ml de sangre en cada momento del plexo venoso orbital en tubos sencillos para suero. La sangre se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 a 60 minutos y hasta la centrifugación (10 minutos, 1270 G, 20° C). El suero se transfirió a criotubos de Nunc (Nunc, Dinamarca) y se congeló a -18° C para su posterior análisis de contenido de estroncio por espectrometría de absorción atómica de horno de grafito (GF-AAS).

#### Espectrometría de absorción atómica de horno de grafito (GF-AAS)

25 Se añadió HCl concentrado a las muestras de suero a una concentración final de 0,2% HCl y las muestras después se sometieron a análisis utilizando un Perkin-Elmer 2100 equipado con una lámpara de hidrógeno para la corrección de la señal de fondo. El estroncio se midió a un ancho de ranura de 0,2 nm, la longitud de onda fue de 460,8 nm operado a una energía de 58 y una corriente de 8 mA.

#### Resultados del estudio farmacocinético de la absorción de sales de estroncio

30 En la figura 8 se delimitan las concentraciones séricas medidas en los seis grupos tratados con las sales de estroncio en función del tiempo después de la administración de los compuestos. Es aparente que la administración de las sales de estroncio produce un aumento rápido y muy significativo en las concentraciones séricas de estroncio. Cuando se comparan las propiedades farmacocinéticas de las sales diferentes, es aparente que tanto el muy soluble cloruro de estroncio como el relativamente poco soluble ranelato de estroncio (véase el ejemplo 3), se absorben rápidamente, alcanzando una concentración sérica máxima después de aproximadamente 2 horas.

35 Las sales de ácidos dicarboxílicos de mayor solubilidad, y especialmente las sales de estroncio de los aminoácidos L-aspartato y L-glutamato alcanzaron la concentración sérica máxima con una tasa cinética más lenta, y la concentración máxima se alcanzó después de aproximadamente 8 horas. Además, la concentración sérica de estroncio en el intervalo de 0 - 8 horas después de la administración de la sustancia de prueba parece ser más

estable, a, menos para algunos de los ácidos dicarboxílicos tales como las sales de aspartato y malonato de estroncio. Este patrón de dos picos distintivos de concentración sérica máxima es también aparente en el grupo tratado con malonato de estroncio. Probablemente indique que el ión de estroncio se absorba por dos mecanismos diferentes, y que las sales de estroncio muy solubles según la presente invención puedan tener un potencial específico para explotar la naturaleza bifásica del mecanismo de absorción del estroncio, y así se pruebe un beneficio total aparente como una biodisponibilidad mayor del estroncio.

Cuando se realizaron los cálculos de las AUCs el recorrido general de las curvas, como se evidencia por los valores promedio en la figura 8, se describió mejor modelando las curvas de respuesta/farmacocinética con un modelo matemático especialmente desarrollado. En la etapa inicial, asume que el estroncio no es metabolizado sino simplemente transferido desde el estómago/tracto digestivo superior de la rata a las células epiteliales con un mecanismo activo de transporte. También sin metabolizarse, el ión de estroncio se transfiere entonces desde el estómago/tracto digestivo superior donde es simultáneamente liberado en los vasos sanguíneos. Solamente durante la circulación del estroncio por las venas, se dispersa el estroncio y se metaboliza por los tejidos del cuerpo. Esta descripción creíble aunque simplificada, incluye así un mecanismo de absorción de dos etapas del estroncio iónico después de la administración oral del ión de estroncio, identificado por dos picos de la figura 9 a  $t = 60$  minutos y a  $t = 360$  minutos. Después de la administración de la dosis de estroncio a las ratas, se encontró un tiempo de absorción característico de  $t = 12$  minutos. El contenido máximo de estroncio en el suero se observó después de aproximadamente 30 minutos. El tiempo característico de 12 minutos se interpreta como la duración de la absorción de los iones de estroncio por el mecanismo activo de transporte desde el lumen del intestino y secreción en la circulación. El tiempo de transferencia del estroncio entre el estómago y los vasos sanguíneos se inicia casi instantáneamente, mientras que el tiempo de transferencia entre el intestino y los vasos sanguíneos procede en una etapa más tardía que depende del tipo de sal investigada. El malonato, en particular, muestra un pico en la absorción frente al tiempo desde el intestino a los vasos sanguíneos a  $t = 360$  minutos, como se ve en la figura 8. Así, el tiempo de metabolismo corporal del malonato es muy largo, en comparación con las otras sales. Para todas las sales, sin embargo, el contenido de estroncio se nivela después de aproximadamente 1750 minutos (29 horas) y se aproxima a la concentración natural correspondiente con la concentración de pre-dosificación.

Los cálculos del modelo (no mostrados) se aplicaron a la determinación de las áreas bajo la curva que se muestran en la tabla 11. Las desviaciones estándar de los valores de AUC se corresponden con la incertidumbre general de las mediciones de la figura 8, y su magnitud no permite una discriminación significativa entre las sales. Los valores de AUC de las sales son mucho más altos que los valores de AUC de las muestras de pre-dosificación.

Anión de la sal de Sr	AUC mg/l·minuto	Desviación estándar mg/l·minuto
$\alpha$ -Cetoglutaratato	9000	1600
Aspartato	7000	1700
Cloruro +	7300	2000
Glutamato	10100	3100
Malonato +	15000	8500
Pre-dosificación	168	67
Promedio	6800	5400

+ Compuesto de referencia

Tabla 11. Determinación del área bajo la curva (AUC) según los cálculos del modelo.

Estos efectos de una absorción retrasada del estroncio y de concentraciones séricas en un nivel sostenido durante periodos de tiempo más largos observados con las sales de estroncio de aniones orgánicos dicarboxílicos pueden mejorar las propiedades farmacológicas de los compuestos. El alcance retrasado de  $C_{max}$  puede ser una ventaja para el uso de compuestos de estroncio en el tratamiento de enfermedades y trastornos que afectan el metabolismo óseo. En estos casos es a menudo una ventaja administrar los compuestos al atardecer antes del tiempo de irse a la cama, ya que esto permitiría que el compuesto actuara durante la noche, cuando la resorción ósea está ocurriendo a la velocidad más alta. Además, la administración antes de irse a la cama minimiza la interferencia potencial del calcio en la dieta normal, ya que la preparación farmacéutica de la sal de estroncio se tomaría después de la última comida. Esto es en contraste con la administración durante el día, donde el contenido de calcio de las comidas normales tendría el potencial de interferir y reducir la absorción de estroncio. El aumento gradual en las concentraciones séricas de estroncio durante 4 – 8 horas después de la administración del compuesto encajaría bien con la administración por la noche del compuesto y parece estar bien adecuado para maximizar el efecto terapéutico del compuesto de estroncio en el metabolismo óseo.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una sal de estroncio o una composición farmacéutica que contiene una sal de estroncio para uso en el tratamiento y/o profilaxis de la osteoporosis en un mamífero, en donde la sal de estroncio tiene una solubilidad en agua a temperatura ambiente en un intervalo de 1g/l a 100 g/l y se selecciona del grupo que consiste en succinato de estroncio, aspartato de estroncio bien en forma L y/o D, glutamato de estroncio bien en forma L y/o D, piruvato de estroncio, maleato de estroncio y sus mezclas de Iso mismos o en donde la sal de estroncio es  $\alpha$ -cetoglutarato de estroncio.
- 10 2. Una sal de estroncio o una composición farmacéutica que contiene una sal de estroncio para uso según la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica se diseña para administración oral o parenteral.
- 10 3. Una sal de estroncio o una composición farmacéutica que contiene una sal de estroncio para uso según la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica está en forma de comprimidos, cápsulas, sobres, polvos, pelets, gránulos, granulados, mezclas, jarabes, disoluciones, suspensiones o emulsiones, par administración oral.
- 15 4. Una sal de estroncio o una composición farmacéutica que contiene una sal de estroncio para uso según la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica está en forma de una disolución, suspensión o emulsión, para inyección intravenosa, intramuscular, intraarticular o subcutánea.
- 15 5. Una sal de estroncio o una composición farmacéutica que contiene una sal de estroncio para uso según la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica está en forma de una pasta de dientes o un enjuague bucal para aplicación en los dientes o en la mucosa oral.
- 20 6. Una sal de estroncio o una composición farmacéutica que contiene una sal de estroncio para uso según las reivindicaciones 1-5, en donde la composición farmacéutica proporciona una dosis diaria de estroncio iónico que es al menos aproximadamente 0,01 g, tal como, por ejemplo, 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, al menos aproximadamente 0,5 g, o desde aproximadamente 0,01 g a aproximadamente 2 g, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 2 g, desde aproximadamente 0,3 g a aproximadamente 2 g, o desde aproximadamente 0,3 g hasta aproximadamente 1 g.
- 25 7. Una sal de estroncio o una composición farmacéutica que contiene una sal de estroncio para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la composición farmacéutica se diseña para ser administrada una o más veces al día.
- 30 8. Una sal de estroncio o una composición farmacéutica que contiene una sal de estroncio para uso según la reivindicación 7, en donde la administración tiene lugar 2-5 veces al día.
- 30 9. Una sal de estroncio o una composición farmacéutica que contiene una sal de estroncio para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la administración tiene lugar a la hora de acostarse.



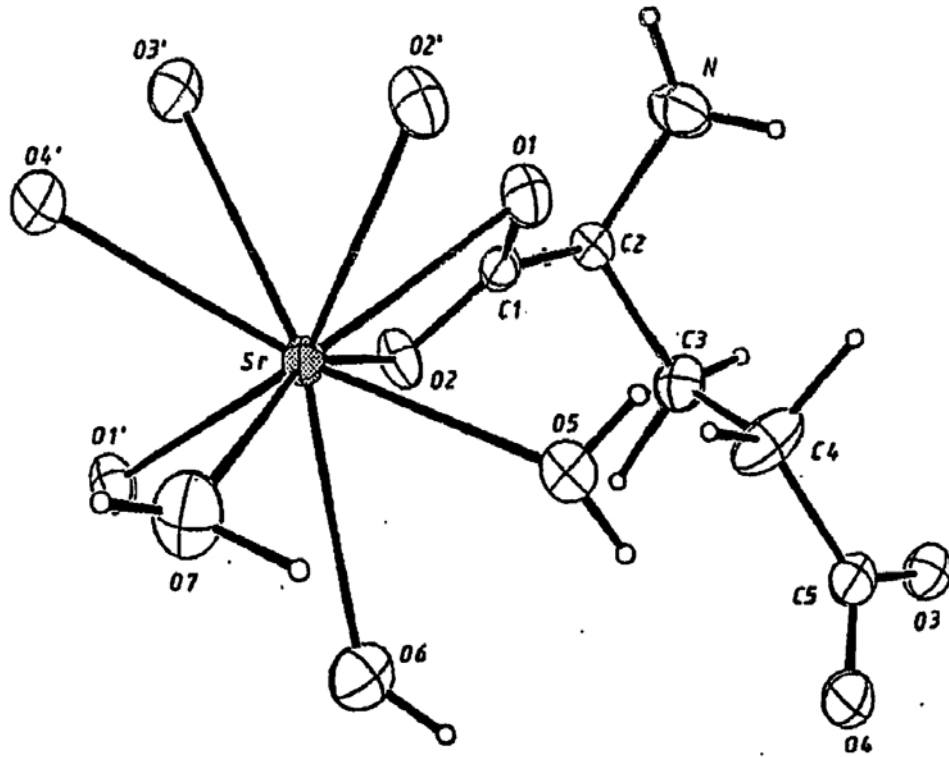


FIG.1

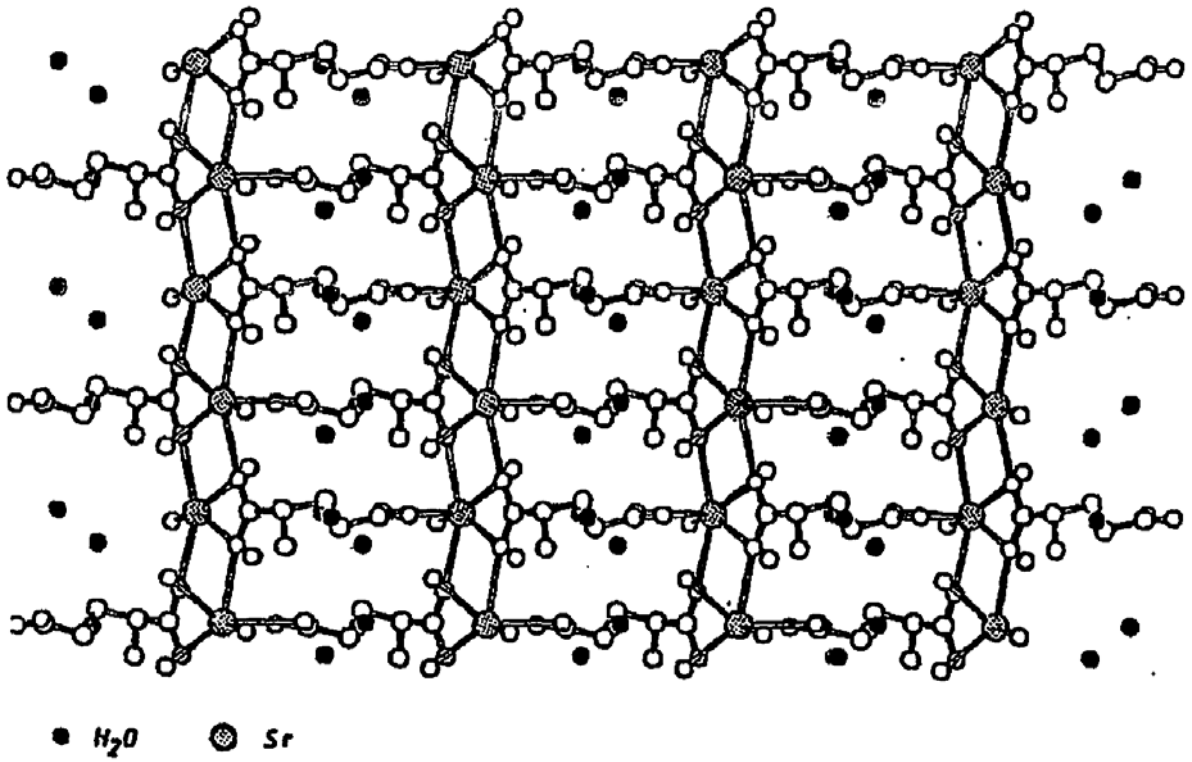


Fig 2

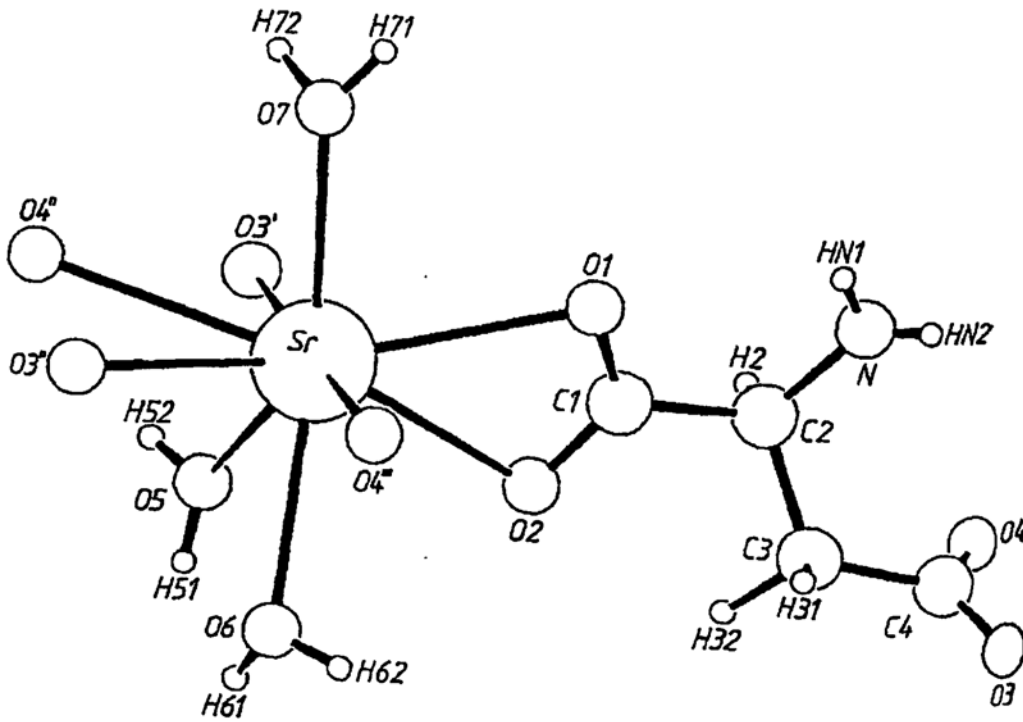


FIG.3

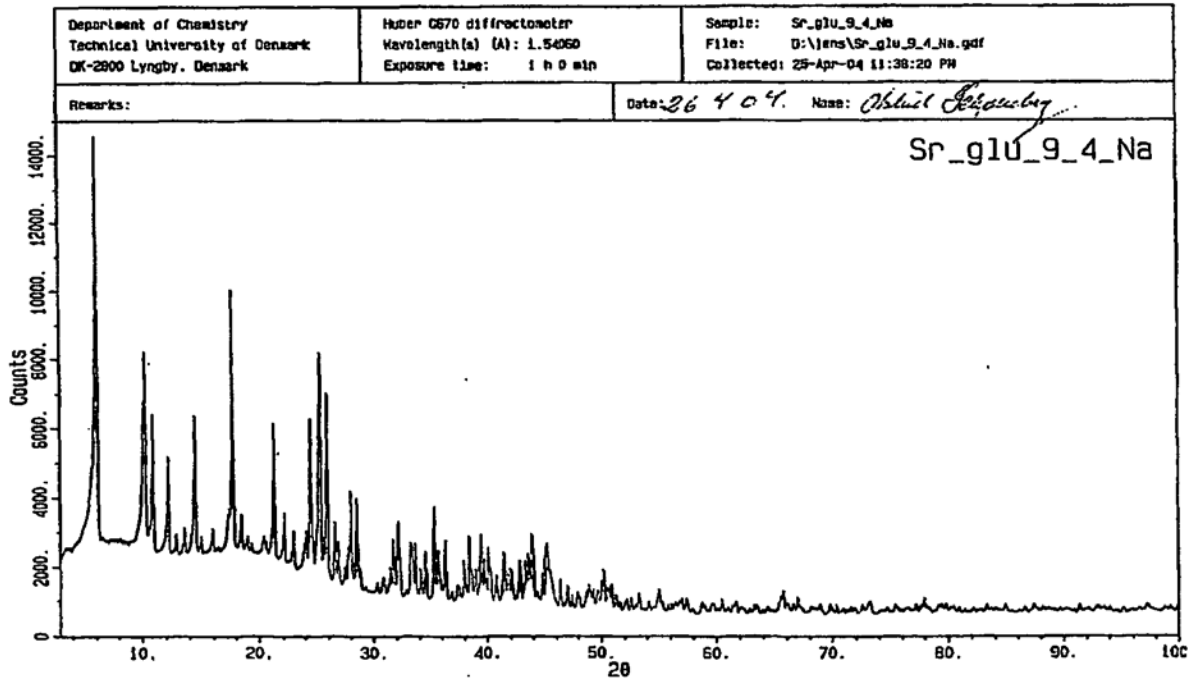
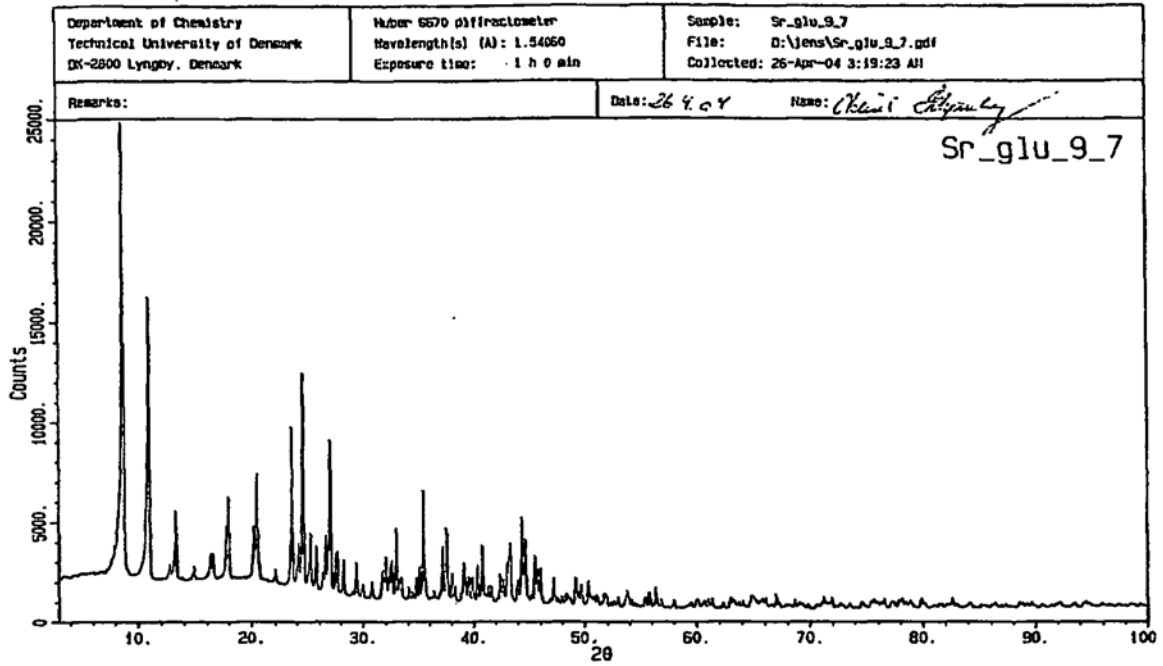


FIG.4

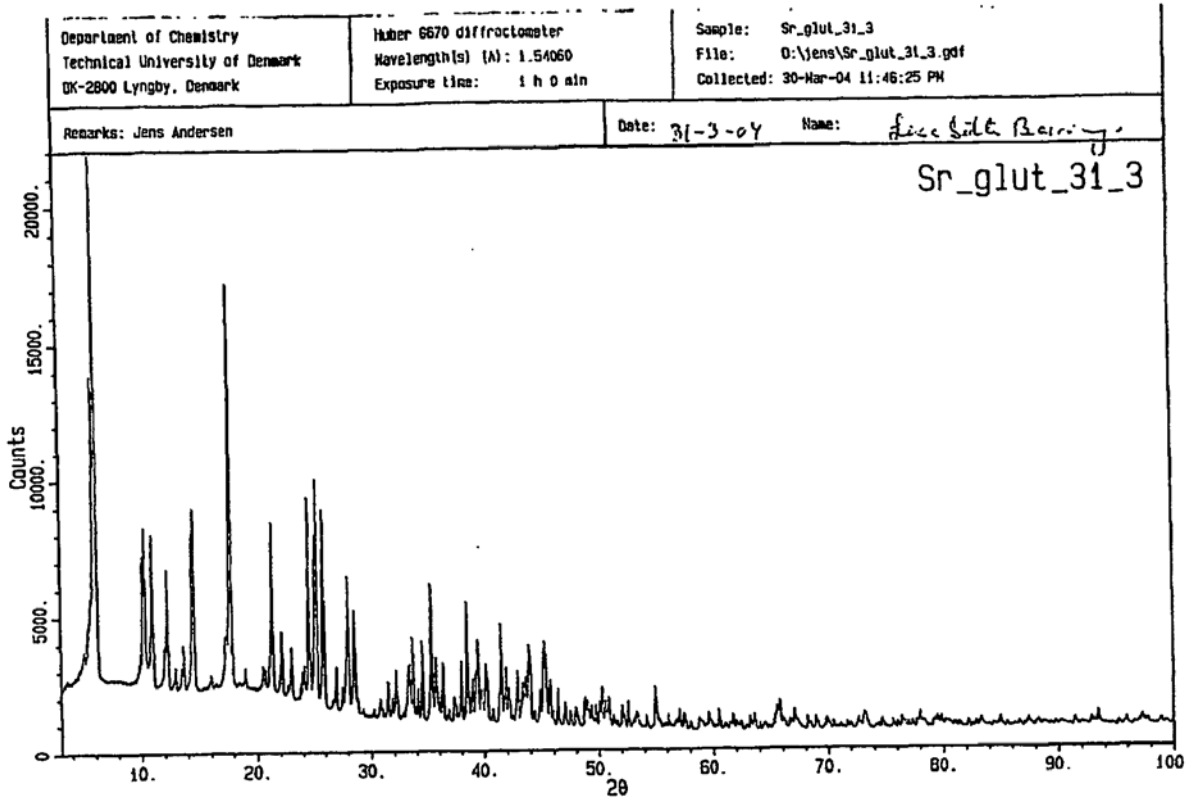


FIG.5

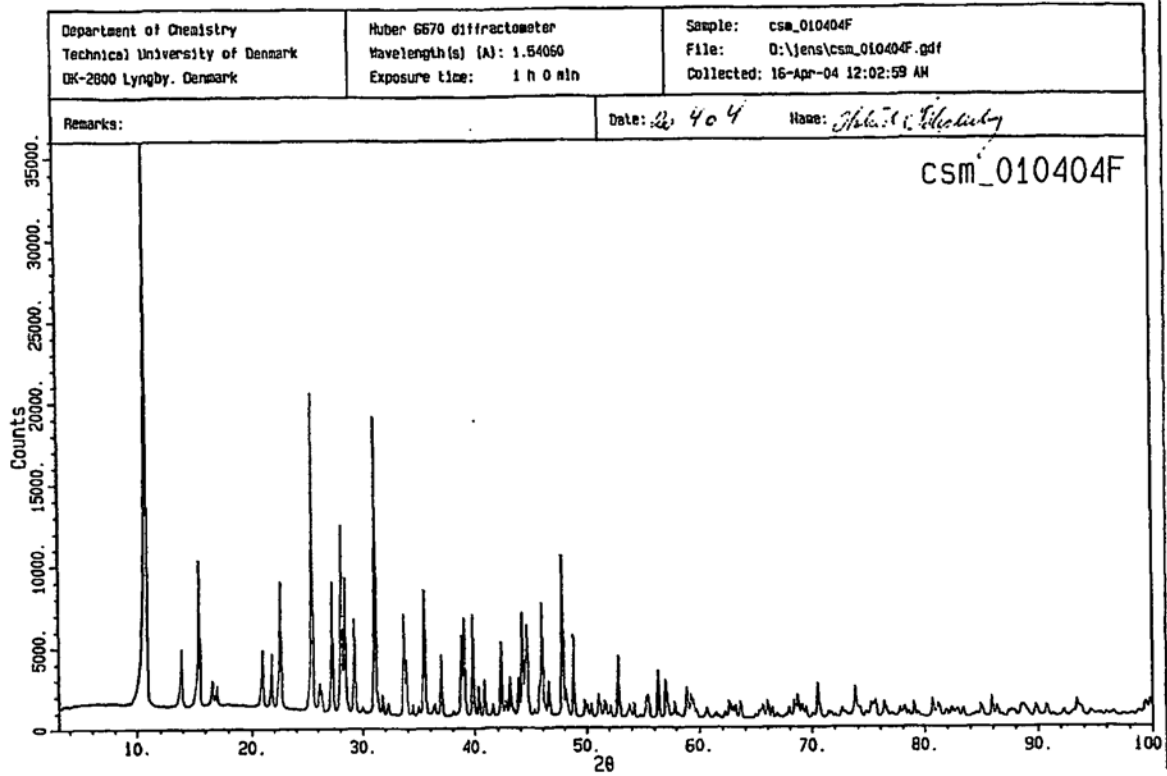


FIG.6

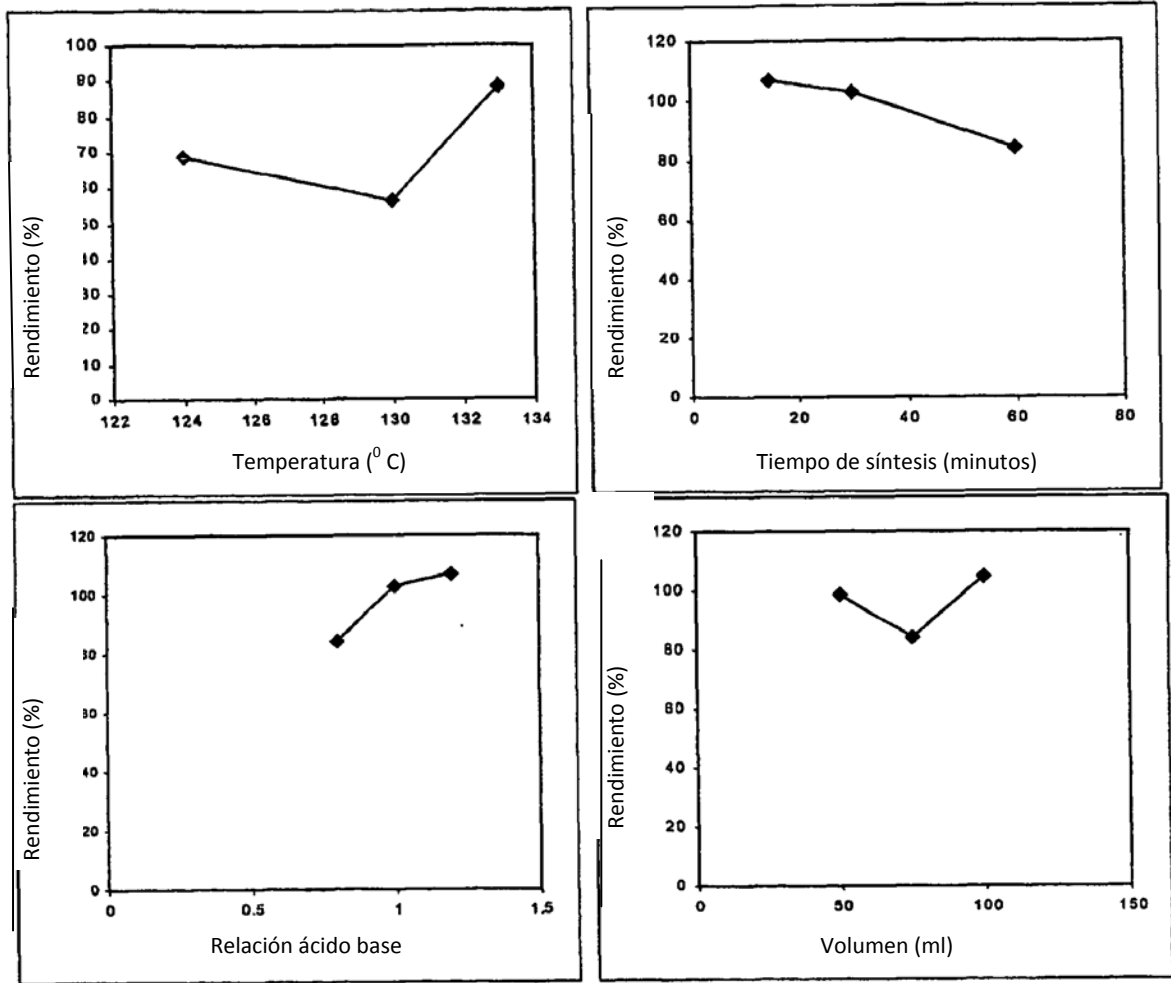


FIG.7

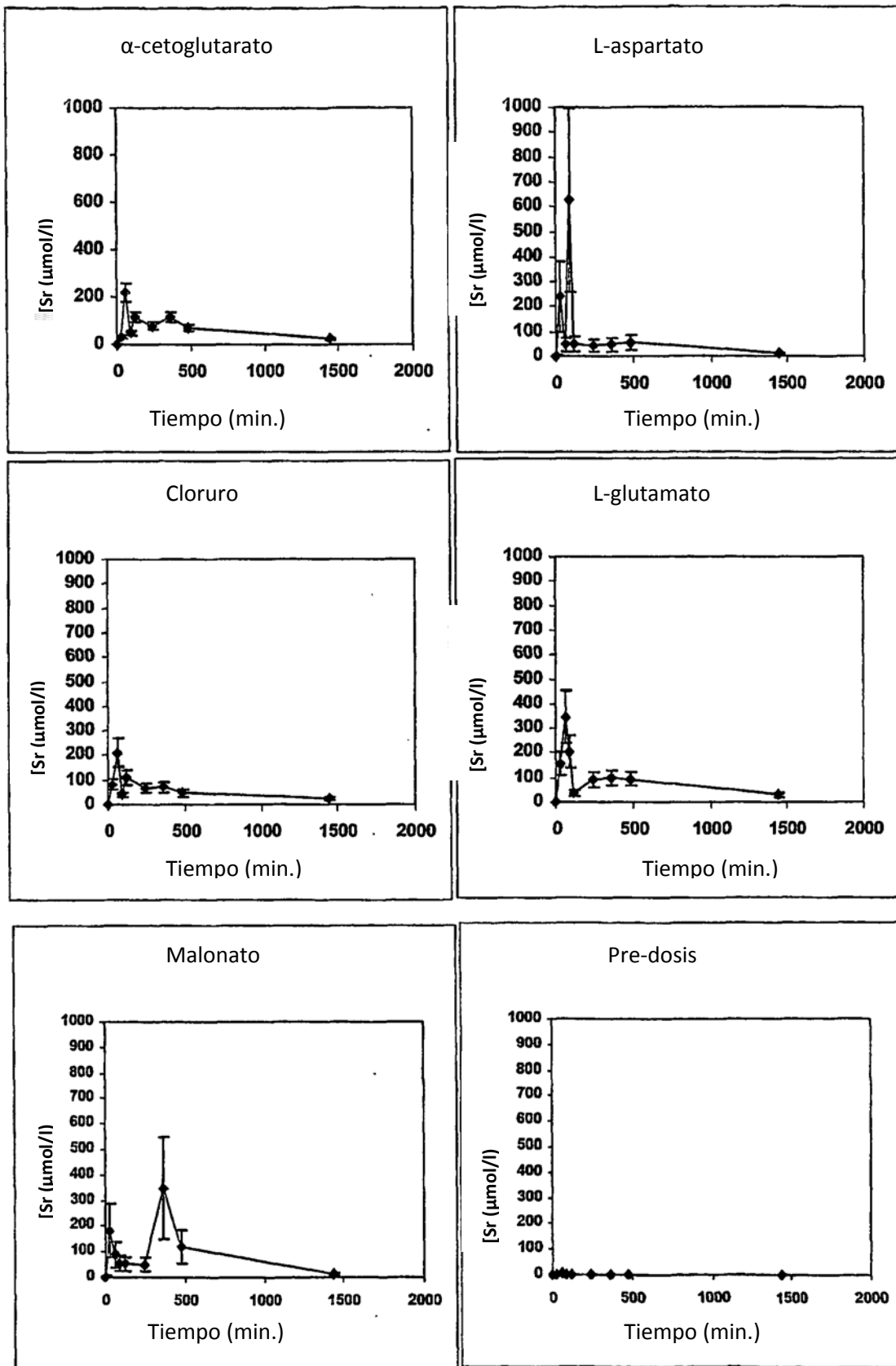


Fig. 8



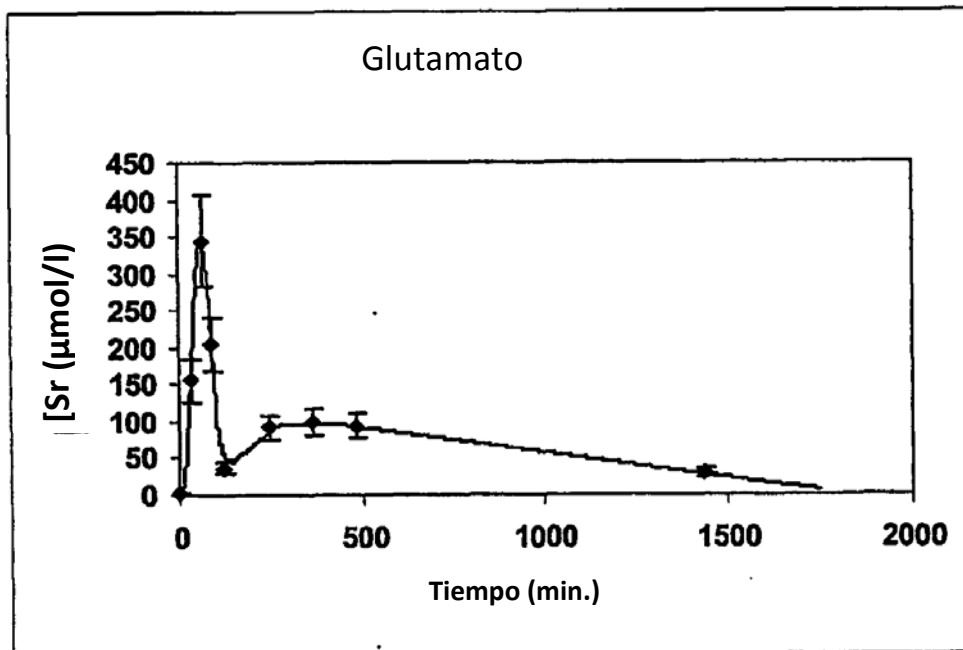
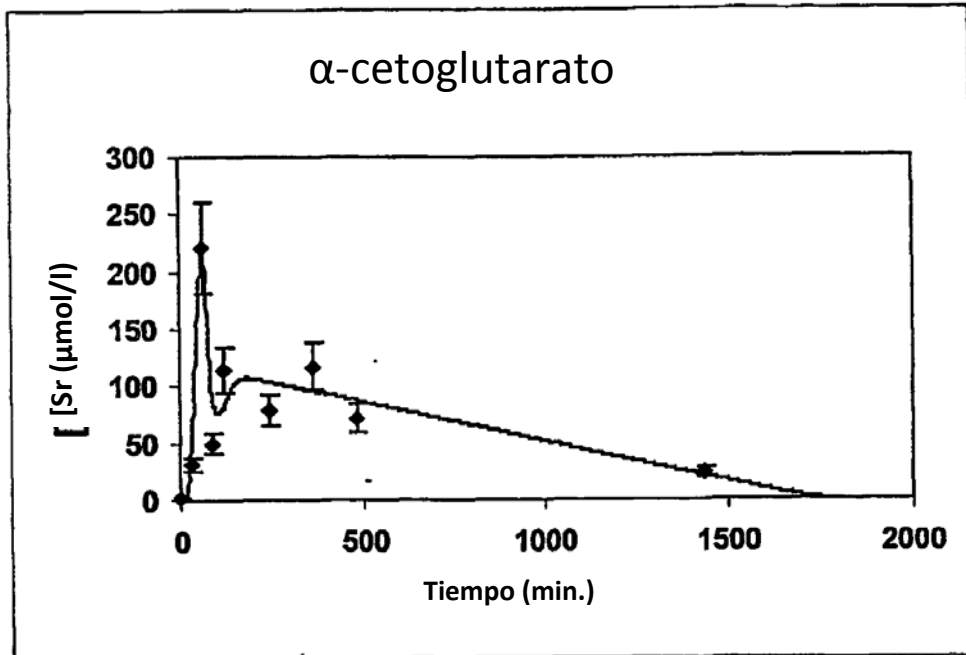


FIG. 9