

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 322**

51 Int. Cl.:

A61K 33/24 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61K 31/194 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2004 E 10185891 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 2266585**

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:
14.10.2013

73 Titular/es:

OSTEOLOGIX A/S (100.0%)
Symbion Science Park, Fruebjergvej 3
2100 Copenhagen, DK

72 Inventor/es:

CHRISTGAU, STEPHAN;
HANSEN, CHRISTIAN;
ANDERSEN, JENS y
NILSSON, HENRIK

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 425 322 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 afecciones específicas del cartílago y/o de los huesos.

La presente invención también se refiere a un método mejorado para la preparación de la sal de estroncio del ácido glutámico.

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
15 mujeres de mediana edad tardía y ancianos.

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 continuación, rellenan la parte reabsorbida con hueso nuevo.
25

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 remodelación, lo que resulta en la pérdida de hueso a un ritmo más rápido que la creación del hueso.
30

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 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
35 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 clínico de rutina nuevos marcadores bioquímicos específicos de la resorción y la formación del hueso.
40

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,
45 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 por tanto la técnica conocida más próxima. El alcance de la invención está limitado por las reivindicaciones adjuntas.

5 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).

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 afecciones específicas del cartílago y/o de los huesos.

También se divulga que para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad 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, un adulto hombre o mujer, adolescente o un niño, tales como, por ejemplo, la osteoporosis, osteoartritis, osteopetrosis, osteopenia y enfermedad de Paget, la hipercalcemia de la malignidad, enfermedad periodontal, hiperparatiroidismo, erosiones periarticulares en la artritis reumatoide, osteodistrofia, miositis osificante, enfermedad de Bechterew, hipercalcemia maligna, lesiones osteolíticas producidas por metástasis ósea, dolor de huesos debido a metástasis ósea, pérdida ósea debida a deficiencia de la hormona esteroide sexual, anomalías óseas debido a tratamiento con hormonas esteroides, anomalías óseas causadas por la terapia del cáncer, osteomalacia, enfermedad de Bechet, hiperostosis, enfermedad ósea metastásica del hueso, osteopenia o osteoporosis inducida por inmovilización, o osteopenia o osteoporosis inducida por glucocorticoides, síndrome de pseudoglioma de la osteoporosis, osteoporosis juvenil idiopática, para la mejora de la curación de fracturas después de la fractura traumática o atraumática, y para el mantenimiento o aumento del nivel de energía, para la construcción o fortalecimiento de los tejidos musculares y para el aumento de peso, los presentes inventores han encontrado que el uso de una sal de estroncio tiene un valor profiláctico y/o terapéutico en el que uno o más de los siguientes efectos beneficiosos pueden obtenerse:

- i) una mejora de la biodisponibilidad del estroncio,
- ii) una mejor absorción de estroncio,
- 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
- vi) una posible reducción del número de diferentes composiciones farmacéuticas que un paciente debe utilizar para conseguir un efecto terapéutico.

Salas 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 puede ser seleccionado del grupo que consiste en aminoácidos específicos y otros ácidos orgánicos, por ejemplo ácido maleico, ácido piruvico, ácido L- y D-aspartico, ácido L- y D-glutámico, ácido alfa-cetoglutarico y ácido succínico.

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.

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.

		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)		

Tabla 2: Distancias [Å] y ángulos [°] para el hexahidrato del L-glutamato de estroncio como se describe por Schmidbauer 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.

5

	Átomo	X/A	Y/B	Z/C	U (eq.)
	Sr	0,9078	0,1999	0,0562	0,016
10	O1	0,7595	0,3566	-0,0465	0,023
	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
15	C3	0,9679	0,6810	-0,0913	0,024
	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
20	O5	0,7071	0,4172	0,1114	0,029
	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
25	O10	0,7665	-0,1770	0,2495	0,047

Tabla 3: Coordenadas atómicas fraccionarias y parámetros térmicos isotrópicos equivalentes del hexahidrato del L-glutamato de estroncio descritos por Schmidbauer 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 Schmidbauer 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 Å³. 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.

5 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. Mikulčík & 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.

Distancias

10	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)
	Sr - O7	2,627 (3)	O1 - C1	1,258 (7)
15	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

20	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)
	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)
25	O3``-Sr-O5	97,1 (2)	O3``-Sr-O6	78,0 (2)
	O3``-Sr-O7	80,8 (1)	O1-Sr-O4``	144,2 (2)
	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)
30	O3`-Sr-O4``	152,7 (2)	O3``-Sr-O4``	69,0 (2)
	O4``-Sr-O4``	115,2 (2)	O5-Sr-O4``	137,0 (2)
	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)
35	O1-Sr-O5	115,7 (2)	O2-Sr-O5	72,7 (2)
	O2-Sr-O7	123,7 (1)	O5-Sr-O7	139,5 (2)
	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)
40	C1 - C2 - C3	109,9 (5)	C2 - C3 - C4	115,2 (6)
	O3 - C4 - O4	123,8 (5)	O3 - C4 - C3	117 (1)
	O4 - C4 - C3	119 (1)		

45 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)
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
50 O3	0,3983	-0,6359	0,0410	0,049
O4	0,0957	-0,6194	0,0327	0,040
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
55 N	0,230	-0,3876	-0,1511	0,037
C1	0,2138	-0,1831	-0,0196	0,038
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 Schmidbauer et al 1990. $U_{eq} = (U_1 \cdot U_2 \cdot U_3)$, donde U_1 , U_2 y U_3 son los valores intrínsecos de la matriz U_{ij} . Para la nomenclatura del átomo, por favor remítase a la figura 3.

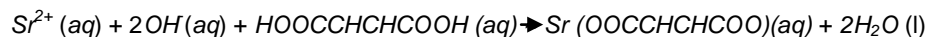
5 Como es evidente a partir de los datos dados a conocer en la figura 3 y tabla 3 y 4, la sal de glutamato de estroncio en forma de hexahidrato descrito por Schmidbauer et al es una forma cristalina ortorrómbica que pertenece al grupo espacial $P2_12_12_1$. El tamaño de la celda se define por las siguientes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

10 Otros ejemplos de ácidos pertinentes para la fabricación de sales de estroncio para su uso en una composición farmacéutica pueden encontrarse en el documento de patente internacional WO 00/01692, que se incorpora aquí como referencia.

Síntesis de sales de estroncio

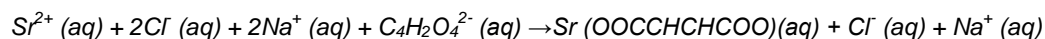
Esta sección sobre la síntesis no forma parte de la invención.

15 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:



20 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.

25 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 $SrCl_2$ en la solución. La ecuación siguiente es un ejemplo de este esquema de reacción utilizando como ejemplo la reacción entre $SrCl_2$ y fumarato de sodio.



30 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.

35 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 $SrCl_2$ origina un hexahidrato de forma cristalina distinta de la descrita anteriormente para el hexahidrato del L-glutamato de estroncio.

Ejemplos de estos procedimientos de síntesis de sales orgánicas de estroncio de relevancia para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades de los huesos se proporcionan en los ejemplos del presente documento.

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

50 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 las reivindicadas. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más excipientes fisiológicamente aceptables.

Para 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 α -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.

En ciertos casos puede ser beneficioso añadir además una o más sustancias activas a una composición farmacéutica según la invención. Las una o más sustancias activas pueden tener un efecto terapéutico y/o profiláctico en una enfermedad y/o otras afecciones del cartílago y/o de los huesos y/ o otras afecciones tales como las mencionadas anteriormente. El término "sustancia activa que tiene un efecto terapéutico y/o profiláctico en enfermedades y afecciones que afectan al metabolismo y la integridad estructural del cartílago y/o de los huesos" incluye sustancias activas que pueden lograr un resultado médico en particular, tales como, por ejemplo, reducir la incidencia de fractura ósea, aumentar la densidad ósea y/o mejorar la cicatrización de los huesos o disminuir o detener la degradación del cartílago articular o promover la formación de nuevo cartílago o prevenir o disminuir la progresión del daño articular radiológico evidente. Ejemplos de tales sustancias son agentes anabólicos y/o de anti-resorción ósea. Sin embargo, una o más sustancias activas que tienen otros efectos distintos de los mencionados anteriormente, también pueden incluirse en una composición farmacéutica de la invención. Estas sustancias activas podrían ser, por ejemplo medicamentos antiirreumáticos modificadores de la enfermedad, u otros fármacos antiirreumáticos.

Ejemplos específicos de sustancias activas, que se pueden usarse en una composición farmacéutica según la invención son el alfa-cetoglutarato de calcio, calcio y/o sales del mismo, vitamina D, tal como, por ejemplo, la vitamina D3 y/o equivalentes funcionales de la vitamina D3, péptido-2 tipo glucagón, composiciones que liberan péptido 2 tipo glucagón, bisfosfonatos incluyendo ibandronato, zoledronato, alendronato, risedronato, etidronato clodronato, tiludronato y pamidronato; moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM), incluyendo raloxifeno, arzoxifeno, droloxifeno, tamoxifeno, 4-hidroxi-tamoxifeno, 4'-yodotamoxifeno, toremifeno, (des aminohidroxi)-toremifeno, clomifeno, levormeloxifeno, ormeloxifeno, derivados de cromano, derivados de cumarina, idoxifeno, nafoxidina, TAT-59, LY-353381, CP-336156, MDL-103323, EM-800, ICI-182, ICI 183.780, ICI 164.384, ICI 183.780, ICI 164.384, dietilestilbestrol, genisteína, nafoxidina, citrato de nitromifeno, moxesterol, hidrocriseno de difenol, eritro-MEA, ácido alenólico, equilina-3-sulfato, ciclofenilo, clorotrianiseno, etamoxitriptol, lasofoxifeno, bazedoxifeno, genisteína, tibolona, ospemifeno, tesmilifeno, droloxifeno, panomifeno, zindoxifeno, meproxiifeno y faslodex; calcitonina, hormona paratiroidea, péptidos relacionados de la hormona paratiroidea, sulfato de glucosamina, ácido glutámico y/o sus sales, ácido aspártico y/o sus sales, prolina, glutamina e hidroxiprolina.

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 afecciones 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, para el mantenimiento o aumento del nivel de energía, para la creación o el fortalecimiento de los tejidos musculares y para el aumento de peso, comprendiendo el método administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad eficaz terapéutica y/o profiláctica de una sal de estroncio que tiene una solubilidad en agua en el intervalo que aquí se reivindica.

El sujeto es una mujer u hombre adulto, adolescente, o niño.

También se describe 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, para el mantenimiento o el aumento del nivel de energía, para la construcción o fortalecimiento de los tejidos musculares y para el aumento de peso, el método comprende administrar a un sujeto con necesidad de la misma una cantidad de la sal de estroncio según la invención.

La dosis diaria de estroncio para su uso en este invención 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 también se refiere a compuestos para su uso como se reivindica en un método en el que la sal de estroncio se administra en la forma de una composición farmacéutica como se describió anteriormente.

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.

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.

- 5 Como se describió anteriormente, una o más sustancias activas se pueden añadir a una composición farmacéutica según la invención, o administrarse como parte del mismo tratamiento que la administración de sal de estroncio. Un ejemplo de tal sustancia activa es la vitamina D. La vitamina D desempeña un papel importante en la absorción de calcio, ya que la vitamina D₃ (1,25-dihidroxicolecalciferol) activada y en menor medida otras formas activas de la vitamina D, actúan para aumentar la absorción de calcio del intestino delgado. La vitamina D₃ actúa para aumentar la entrada del calcio a través de la membrana plasmática a los enterocitos, y es capaz de reducir la excreción de calcio a la orina mediante el aumento de la reabsorción del calcio en los riñones. Es probable que la vitamina D tenga el mismo efecto sobre la absorción de estroncio, tal como lo tiene en la absorción de calcio.

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

Por lo tanto, la administración de una cantidad de vitamina D junto con un compuesto que contiene estroncio según la invención probablemente tendrá un efecto beneficioso sobre la captación de estroncio.

En consecuencia, la invención se refiere a un uso según la invención que comprende además la administración de una dosis diaria de vitamina D.

- 20 En una forma de realización específica, la vitamina D puede ser la vitamina D₃, y la dosis diaria de vitamina D₃ puede ser al menos aproximadamente 1 µg, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 1,25 µg, al menos aproximadamente 1,50 µg, al menos aproximadamente 2 µg, al menos aproximadamente 3 µg, al menos aproximadamente 4 µg, al menos aproximadamente 5 µg, al menos aproximadamente 10 µg, al menos aproximadamente 15 µg, al menos aproximadamente 20 µg, al menos aproximadamente 25 µg, al menos aproximadamente 30 µg, al menos aproximadamente 40 µg o al menos aproximadamente 50 µg o de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 50 µg tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 1,50 µg a aproximadamente 40 µg, desde aproximadamente 2 µg a aproximadamente 30 µg, desde aproximadamente 3 µg a a aproximadamente 30 µg, desde aproximadamente 4 µg a aproximadamente 30 µg, desde aproximadamente 5 µg a aproximadamente 30 µg, desde aproximadamente 10 µg a aproximadamente 30 µg, desde aproximadamente 10 µg a aproximadamente 20 µg o desde aproximadamente 15 µg a aproximadamente 25 µg.

- 30 Más específicamente, la dosis diaria de vitamina D₃ puede ser desde aproximadamente 5 µg a aproximadamente 30 µg, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 10 µg a aproximadamente 20 µg.

- 35 En un uso adicional según la invención, el componente de estroncio puede ser administrado en una dosis correspondiente a una dosis diaria de aproximadamente 0,3 g a aproximadamente 1 g, el componente alfa-cetoglutarato puede ser administrado en una dosis correspondiente a una dosis diaria de aproximadamente 2 g a aproximadamente 7 g y la vitamina D₃ puede administrarse en una dosis correspondiente a una dosis diaria de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 20 µg.

- 40 Otra forma activa de la vitamina D para ser utilizada en un método según la invención es la vitamina D₂. La dosis diaria de vitamina D₂ puede ser al menos 1 µg, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 1,50 µg, al menos aproximadamente 2 µg, al menos aproximadamente 3 µg, al menos aproximadamente 4 µg, al menos aproximadamente 5 µg, al menos aproximadamente 10 µg, al menos aproximadamente 15 µg, al menos aproximadamente 20 µg, al menos aproximadamente 25 µg, al menos aproximadamente 30 µg, al menos aproximadamente 40 µg, al menos aproximadamente 50 µg, al menos aproximadamente 60 µg, al menos aproximadamente 70 µg, al menos aproximadamente 80 µg, al menos aproximadamente 90 µg, al menos aproximadamente 100 µg, al menos aproximadamente 110 µg, al menos aproximadamente 120 µg o al menos aproximadamente 125 µg o desde aproximadamente 1 µg a aproximadamente 125 µg tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 1,50 a aproximadamente 120 µg, desde aproximadamente 2 µg a aproximadamente 110 µg, desde aproximadamente 3 µg a aproximadamente 100 µg, desde aproximadamente 4 µg a aproximadamente 90 µg, desde aproximadamente 5 µg a aproximadamente 80 µg, desde aproximadamente 5 µg a aproximadamente 125 µg, desde aproximadamente 10 µg a aproximadamente 70 µg, desde aproximadamente 10 µg a aproximadamente 60 µg, desde aproximadamente 10 µg a aproximadamente 50 µg, desde aproximadamente 10 µg a aproximadamente 40 µg, desde aproximadamente 10 µg a aproximadamente 30 µg, desde aproximadamente 10 µg a aproximadamente 20 µg, o desde aproximadamente 15 µg a aproximadamente 25 µg.

- 55 Más específicamente, la dosis diaria de vitamina D₂ es de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 125 µg, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 20 µg.

- Otros equivalentes funcionales de la vitamina D₃ y D₂, tales como alfacalcidol, calcitriol o dihidrotaquisterol, también se pueden administrar según la invención. Alfa-calcidol, 1 α -hidroxi-colecalciferol, se puede administrar en cantidades de 0,2-3 μ g/día, preferiblemente 0,25-2 μ g/día. El calcitriol, 1,25-dihidroxi-colecalciferol, se puede administrar en cantidades de 0,1-10 μ g/día, preferiblemente 0,125-2 μ g/día y el dihidrotaquisterol, un análogo de la vitamina D₂, se puede administrar en cantidades de 0,1-3 mg/día, preferiblemente 0,2-0,6 mg/día.
- En todavía un uso adicional, la administración del componente de estroncio, el alfa-cetoglutarato o componente de aminoácido, en su caso, y la vitamina D se lleva a cabo de forma simultánea.
- En otro uso, la administración del componente de estroncio, el alfa-cetoglutarato o componente de aminoácido, en su caso, y/o la vitamina D tendrá lugar de forma secuencial.
- El calcio es otro ejemplo de una sustancia activa que se puede administrar como parte del mismo tratamiento que la administración de la sal de estroncio. El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo, y un importante constituyente de los huesos y dientes en forma de fosfato de calcio y carbonato de calcio. El calcio también es esencial en el intercambio intra y extracelular de fluidos, coagulación de la sangre, y en el mantenimiento del ritmo cardíaco regular. También es importante en la iniciación de la función neuromuscular, así como las funciones metabólicas. La mayor parte del calcio en el cuerpo se almacena en los huesos.
- Por lo tanto, el calcio es un participante importante en muchos procesos en el cuerpo, y la administración de calcio puede tener un efecto terapéutico y/o profiláctico en muchas de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.
- En consecuencia, la presente invención se refiere a compuestos para su uso como se reivindica en el método que se describió anteriormente, y que además, comprende la administración de una dosis diaria de calcio.
- En un uso específico según la invención, la dosis diaria de calcio es de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 2 g tal como, por ejemplo, 0,5 g a aproximadamente 1,5 g, de 0,5 g a 1 g y de aproximadamente 1 g a aproximadamente 1,5 g.
- En aún otro uso según la invención, el componente de estroncio se administra en una dosis correspondiente a una dosis diaria de aproximadamente 0,3 g a aproximadamente 1 g, el componente de alfa-cetoglutarato o componente de aminoácido se administra en una dosis correspondiente a una dosis diaria de aproximadamente 2 g a aproximadamente 7 g y la dosis de calcio corresponde a una dosis diaria de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 1 g.
- La administración de la sal de estroncio, el alfa-cetoglutarato o componente de aminoácido, si es relevante, y el calcio puede tener lugar simultáneamente, o en una única administración, o en formas de administraciones separadas para la administración simultánea, como se describió anteriormente.
- Alternativamente, la sal de estroncio, el alfa-cetoglutarato o componente de aminoácido, en su caso, y el calcio se pueden administrar secuencialmente.
- Varios estudios han demostrado que el estroncio es un agonista total del receptor sensor del calcio (CaR). A pesar de que el papel del CaR en la regulación de las células óseas no está investigado completamente, se piensa que el estroncio y el calcio pueden ejercer su efecto sobre el metabolismo óseo a través del mismo receptor.
- En consecuencia, puede ser beneficioso no administrar el componente que contiene estroncio y el calcio al mismo tiempo.
- En un aspecto de la presente invención, el calcio puede ser administrado después de la administración de estroncio, es decir, la invención se refiere a un uso en donde el calcio se administra al menos 0,5 horas, tal como, por ejemplo, al menos 1 hora, al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas, al menos 10 horas, al menos 11 horas o al menos 12 horas después de la administración del componente de estroncio.
- En otro aspecto el calcio se puede administrarse antes de la administración del estroncio, o sea la invención se refiere a un uso, en el que el calcio se administra al menos 0,5 horas, tal como, por ejemplo, al menos 1 hora, al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas, al menos 10 horas, al menos 11 horas, o al menos 12 horas antes de la administración del componente de estroncio.
- En aún otro aspecto, la sal de estroncio y el alfa-cetoglutarato o componente de aminoácido, en su caso, se pueden administrar simultáneamente y el calcio pueden ser administrado al menos 1 hora, tal como, por ejemplo, al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8

horas, al menos 9 horas, al menos 10 horas, al menos 11 horas, o al menos 12 horas después de la administración de la sal de estroncio

5 En un aspecto adicional, la sal de estroncio y el alfa-cetoglutarato o componente de aminoácido, en su caso, se pueden administrar simultáneamente y el calcio se pueden administrar al menos 1 hora, tal como, por ejemplo, al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas, al menos 10 horas, al menos 11 horas, o al menos 12 horas antes de la administración de la sal de estroncio.

10 En aún un aspecto adicional, el calcio y vitamina D se pueden administrar simultáneamente al menos 1 hora, tal como, por ejemplo, al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas al menos 10 horas al menos 11 horas o al menos 12 horas antes de la administración simultánea de una sal de estroncio y la vitamina D.

En otro aspecto el calcio y vitamina D se puede administrar simultáneamente en la mañana y una sal de estroncio y la vitamina D se pueden administrar simultáneamente por la noche.

15 Un ejemplo adicional de una sustancia activa que se puede administrar como parte del mismo tratamiento que la administración de estroncio es la hormona paratiroidea. La hormona paratiroidea se compone de 84 residuos de aminoácidos y se libera in vivo en respuesta a una disminución en el nivel de calcio extracelular. La administración de la PTH o fragmentos de la misma en una dosis farmacéuticamente relevante se sabe que estimula la formación de hueso, produce un sólido aumento de la densidad mineral ósea y reduce sustancialmente la aparición de fracturas vertebrales y no vertebrales. La hormona paratiroidea actúa directamente sobre el riñón para disminuir el calcio de la orina, y aumentar la resorción ósea a través de un mecanismo indirecto que envuelve a los osteoblastos. La hormona paratiroidea también aumenta la activación de la vitamina D mediante la estimulación de la actividad de la enzima 1 α -hidroxilasa en el riñón, que posteriormente conducen a una mejor absorción de calcio y, posiblemente, del estroncio.

25 Una hormona paratiroidea disponible comercialmente que contiene el fármaco comprende la región de 34 N-aminoácidos terminales de la hormona paratiroidea humana, que se cree que es la región biológicamente activa.

30 En consecuencia, en un uso adicional según la invención, una cantidad de hormona paratiroidea, o un fragmento o análogo de la misma, o un péptido relacionado con la hormona paratiroidea, o un fragmento o análogo del mismo, se administra como parte del mismo tratamiento que la administración de la sal de estroncio. En lo sucesivo, el término "PTH" cubre la hormona paratiroidea, fragmentos, análogos y análogos funcionales de la misma junto con hormonas relacionadas con la paratiroidea y fragmentos, análogos y análogos funcionales de las mismas. PTH puede ser utilizada como una administración combinada o secuencial con estroncio y, en su caso, alfa-cetoglutarato.

35 La dosis diaria de PTH, cuando se calcula como hormona paratiroidea humana recombinante (1-34), puede ser al menos 1 μ g, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 2 μ g, al menos aproximadamente 3 μ g, al menos aproximadamente 4 μ g, al menos aproximadamente 5 μ g, al menos aproximadamente 10 μ g, al menos aproximadamente 15 μ g, al menos aproximadamente 20 μ g, al menos aproximadamente 25 μ g, al menos aproximadamente 30 μ g, al menos aproximadamente 35 μ g, al menos aproximadamente 40 μ g, al menos aproximadamente 50 μ g, o al menos aproximadamente 60 μ g, o aproximadamente desde 1 μ g a aproximadamente 60 μ g tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 2 μ g a aproximadamente 50 μ g, desde aproximadamente 3 μ g a aproximadamente 40 μ g, desde aproximadamente 4 μ g a aproximadamente 40 μ g, desde aproximadamente 5 μ g a aproximadamente 40 μ g, desde aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 40 μ g, desde aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 35 μ g, desde aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 30 μ g, desde aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 25 μ g, desde aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 20 μ g, desde aproximadamente 15 μ g a aproximadamente 40 μ g., desde aproximadamente 20 μ g a aproximadamente 40 μ g o desde aproximadamente 20 μ g a aproximadamente 30 μ g.

45 Más específicamente, la dosis diaria de PTH, cuando se calcula como hormona paratiroidea humana recombinante (1-34), puede ser de aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 40 μ g, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 30 μ g, de aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 20 μ g, de aproximadamente 20 μ g a aproximadamente 40 μ g o de aproximadamente 20 μ g a aproximadamente 30 μ g.

50 El uso médico según la invención puede comprender la administración de una dosis diaria de bifosfonato de aproximadamente 0,1 mg a 60 mg, tal como de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 20 mg o de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 10 mg.

En un tratamiento de combinación según la invención en la que un compuesto que contiene estroncio se administra en combinación con uno o más SERM, el SERM se debe utilizar en una dosis tal como se determina previamente a partir de la investigación clínica del SERM dado.

A continuación se presenta una descripción más detallada de las sales individuales según la invención. Especialmente, con respecto al alfa-cetoglutarato de estroncio y las sales de estroncio de aminoácidos, estas sales tienen dos principios activos, es decir, la parte de estroncio y la parte de alfa-cetoglutarato o parte de aminoácido. En consecuencia, estos aspectos de la invención incluyen el ajuste de la dosis individual, por ejemplo mediante la adición de una dosis por separado de uno de los componentes individuales. Sin embargo, según la invención todos los detalles con respecto al estroncio se aplican también para todas las demás sales de estroncio.

Además, los detalles y las indicaciones descritas anteriormente para las sales de estroncio se aplican mutatis mutandis a las sales de estroncio individuales, siempre que sea pertinente, así como los detalles y particulares descritos a continuación para las sales de estroncio individuales se aplican mutatis mutandis a las sales de estroncio en general, siempre que sea pertinente.

Sales y composiciones de alfa-cetoglutarato de estroncio.

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.

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 CO₂ a través de interconversiones de varios ácidos carboxílicos, que incluye AKG. Esto se traduce en la reducción de NAD y FAD a NADH y FADH₂ cuya potencia de reducción se utiliza entonces indirectamente en la síntesis de ATP.

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 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, osteoartritis, osteopetrosis, osteopenia y enfermedad de Paget, hipercalcemia de la malignidad, enfermedad periodontal, hiperparatiroidismo, erosiones periarticulares en la artritis reumatoide, osteodistrofia, miositis osificante, enfermedad de Bechterew, hipercalcemia maligna, lesiones osteolíticas producidas por metástasis ósea, dolor de huesos debido a metástasis ósea, pérdida ósea debida a la deficiencia de la hormona esteroide sexual, anormalidades óseas debido a tratamiento con hormona esteroide, anormalidades óseas causadas por la terapia del cáncer, osteomalacia, enfermedad de Bechet, hiperostosis, enfermedad ósea metastásica, osteopenia o osteoporosis inducida por inmovilización, osteoporosis o osteopenia inducida por glucocorticoides, osteoporosis del síndrome de pseudoglioma, osteoporosis juvenil idiopática, para la mejora de la curación de fracturas después de la fractura traumática o no traumática, y para el mantenimiento o aumento del nivel de energía, para el desarrollo o fortalecimiento de los tejidos musculares y para el aumento de peso, 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,

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

xiii) una posible reducción del número de diferentes composiciones farmacéuticas que un paciente debe utilizar para conseguir un efecto terapéutico.

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.

Por lo tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica y/o profiláctica eficaz de uno o más primeros componentes que contienen un compuesto de estroncio y uno o más segundos componentes que contiene un compuesto de alfa-cetoglutarato, junto con uno o más excipientes fisiológicamente aceptables.

Las sales de estroncio antes mencionadas de ácidos orgánicos o inorgánicos y sales de ácido alfa-cetoglutarico pueden estar en una composición tal como se ha descrito anteriormente. Las sales pueden estar en forma de hidrato, anhidras, solvatos, polimorfos, amorfas, cristalinas, microcristalinas o en forma polimérica. En una realización de la invención sólo se utilizan isótopos no radiactivos de estroncio.

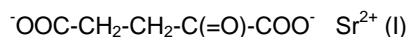
A continuación siguen ejemplos de sales del ácido alfa-cetoglutarico, que se pueden usar para ajustar la cantidad de alfa-cetoglutarato en una composición farmacéutica que comprende alfa-cetoglutarato de estroncio, o en una composición farmacéutica que comprende un compuesto que contiene estroncio y un compuesto de alfa-cetoglutarato como se describió anteriormente. La sal puede ser una sal de un metal alcalino, una sal mixta de metales alcalinos, un metal alcalino-térreo, o mezclas de los mismos.

Ejemplos específicos de sales para uso según la invención pueden ser alfa-cetoglutarato de sodio, alfa-cetoglutarato de potasio, alfa-cetoglutarato de litio, alfa-cetoglutarato de magnesio, alfa-cetoglutarato de calcio y mezclas de los mismos.

La sal también puede ser una sal de una amina o un aminoácido o una sal de amonio o mezclas de los mismos. La amina puede ser seleccionada de metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina y butilamina, y el aminoácido se puede seleccionar de arginina, ornitina, lisina e histidina.

Tal como se ejemplifica por las sales mencionadas anteriormente, los contra-iones en los compuestos que contienen estroncio y alfa-cetoglutarato pueden ser sustancias activas que tienen las mismas indicaciones médicas que el estroncio y el alfa-cetoglutarato. Ejemplos de tales compuestos son, por ejemplo, el glutamato de estroncio y el alfa-cetoglutarato de calcio. Una composición que contiene estroncio y alfa-cetoglutarato por lo tanto, podría contener glutamato de estroncio y alfa-cetoglutarato de calcio. Sin embargo, el tratamiento de algunas afecciones requerirá la administración de dosis relativamente grandes de estroncio y alfa-cetoglutarato. Esto hace que la cantidad total de dicha composición farmacéutica que tiene que ser administrada al sujeto con necesidad del tratamiento sea relativamente grande, lo que puede ser de gran incomodidad para el paciente.

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.

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.

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.

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.

También se divulga un procedimiento para la preparación de la sustancia nueva de estroncio alfa-cetoglutarato según la invención. La sal se puede preparar por cualquier método conocido para una persona experta en la técnica para la preparación de dicha sal. Un ejemplo de tal procedimiento comprende la reacción de una sal de estroncio con el ácido alfa-cetoglutarico o una sal del mismo, en donde la relación molar de estroncio al ácido alfa-cetoglutarico puede ser de 1: 1. Un ejemplo más específico comprende la reacción del ácido alfa-cetoglutarico con hidróxido de estroncio y/o óxido de estroncio, en donde la relación molar de estroncio al alfa-cetoglutarato, opcionalmente, puede ser de 1:1. Todavía otro ejemplo de tal procedimiento comprende la reacción de estroncio metálico con el ácido alfa-cetoglutarico. Como se describe en los ejemplos 4-7, la invención se refiere también a métodos específicos para producir la sal de estroncio de la invención que implica la síntesis a temperaturas superiores a 100° C.

También se divulga un método para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad y/o afecciones del cartílago y/o de los huesos que ocasionan una desregulación del metabolismo del cartílago y/o huesos en un mamífero, tales como los mencionados anteriormente, para el mantenimiento o aumento del nivel de energía, para el desarrollo o fortalecimiento de los tejidos musculares y para el aumento de peso, 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.

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.

Como se describió anteriormente, dependiendo de la afección que el sujeto esté teniendo, podría haber una necesidad de aumentar y/o ajustar las cantidades de estroncio y alfa-cetoglutarato administradas. Por lo tanto, la invención se refiere además a un uso, que comprende la administración de una dosis adicional de un compuesto que contiene estroncio y/o una dosis adicional de un compuesto que contiene alfa-cetoglutarato junto con el alfa-cetoglutarato de estroncio. Los compuestos que contienen estroncio y los compuestos que contienen alfa-cetoglutarato se pueden seleccionar de los compuestos descritos anteriormente.

Para el uso en donde se administra la sal del alfa-cetoglutarato de estroncio, de forma opcional junto con una cantidad adicional de estroncio y/o alfa-cetoglutarato, y el método en donde se administran uno o más compuestos que contienen estroncio y uno o más compuestos que contienen alfa-cetoglutarato, la relación en peso entre la dosis total diaria de estroncio y la dosis diaria total de alfa-cetoglutarato puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,6, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 4, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 2 o de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 2.

La dosis diaria de alfa-cetoglutarato puede ser de al menos aproximadamente 0,5 g, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 1,0 g, al menos aproximadamente 1,5 g, al menos aproximadamente 2,0 g, al menos aproximadamente 2,5 g, al menos aproximadamente 3,0 g, al menos aproximadamente 4 g, al menos aproximadamente 5 g o de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 10 g, de aproximadamente 0,5 g a 7 g, de aproximadamente 2 g a aproximadamente 10 g o de aproximadamente 2 g a aproximadamente 7 g.

En un uso según la invención, el componente de estroncio y el componente de alfa-cetoglutarato se pueden administrar en composiciones individuales o simultáneamente en composiciones separadas, co-administradas. El estroncio y alfa-cetoglutarato puede estar en la forma de alfa-cetoglutarato de estroncio, opcionalmente con una cantidad adicional de un compuesto que contiene estroncio, y/o un compuesto que contiene alfa-cetoglutarato. El componente adicional puede ser añadido al alfa-cetoglutarato de estroncio en la misma composición, o puede estar en una composición separada destinada a la administración simultánea.

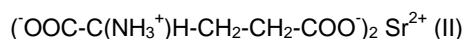
El estroncio y alfa-cetoglutarato también se pueden combinar como una mezcla de uno o más compuestos que contienen estroncio y uno o más compuestos que contienen alfa-cetoglutarato en la misma formulación, o en formas separadas destinadas a la administración simultánea. Cuando se co-administran dos o más formulaciones separadas, cada formulación, especialmente aquellas para su uso por vía oral, puede tener un código de color o de otro modo ser etiquetadas fácilmente identificables con el fin de evitar la confusión por el sujeto o el médico.

En otro uso según la invención, la administración del componente de estroncio y el componente de alfa-cetoglutarato puede tener lugar de forma secuencial.

Composiciones de glutamato de estroncio

5 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 por lo tanto afectar a la actividad metabólica y la acción de resorción ósea de estas células.

10 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.

15 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.

20 Para el tratamiento y/o profilaxis de diferentes enfermedades del cartílago y/o de los huesos, la posibilidad de la administración de diversas cantidades de estroncio y glutamato, respectivamente, puede ser deseable. La cantidad de estroncio y glutamato 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 una cantidad adicional de glutamato en la forma de un compuesto que contiene glutamato a la composición.

25 Todas las sales de estroncio de ácidos orgánicos o inorgánicos mencionadas anteriormente y sales de ácido glutámico se pueden utilizar para ajustar la cantidad de estroncio y glutamato en una composición farmacéutica que comprende glutamato de estroncio, y también se pueden usar en una composición según la invención que comprende un compuesto que contiene estroncio y un compuesto que contiene glutamato, como se ha descrito anteriormente. Las sales pueden ser en forma de hidrato, anhidras, solvatos, polimorfos, amorfos, cristalinos, microcristalinos o en forma polimérica.

30 Los ácidos orgánicos para la fabricación de sales de estroncio se pueden seleccionar de cualquiera de los grupos descritos anteriormente.

A continuación siguen ejemplos de sales de ácido glutámico y aspártico, las cuales pueden ser utilizadas para ajustar la cantidad de compuesto de glutamato y/o aspartato en una composición farmacéutica que comprende glutamato de estroncio y/o aspartato de estroncio, o en una composición farmacéutica que comprende un compuesto que contiene estroncio y un compuesto de glutamato como se describe anteriormente.

35

La sal puede ser una sal de un metal alcalino, una sal mixta de metales alcalinos, un metal alcalino-térreo, o mezclas de los mismos.

40 Ejemplos específicos de sales para uso según la invención pueden ser glutamato de sodio, glutamato de potasio, glutamato de litio, glutamato de magnesio, y glutamato de calcio. La sal también puede ser una sal de una amina o un aminoácido o una sal de amonio o mezclas de los mismos. La amina puede ser seleccionada de metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina y butilamina, y el aminoácido se puede seleccionar de la arginina, ornitina, lisina e histidina.

45 También se divulga un método 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, para el mantenimiento o aumento del nivel de energía, para el desarrollo o fortalecimiento de los tejidos musculares y para el aumento de peso, el método comprende administrar a un sujeto con necesidad de la misma una cantidad de la sal de glutamato de estroncio según la invención.

50 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.

5 Como se describió anteriormente, dependiendo de la afección que el sujeto está sufriendo, podría haber una necesidad de aumentar y/o ajustar las cantidades de estroncio y glutamato. Por lo tanto, realizaciones adicionales de la invención comprenden la administración de una dosis adicional de un compuesto que contiene estroncio junto con el glutamato de estroncio o la administración de una dosis adicional de un compuesto que contiene glutamato. Los compuestos que contienen estroncio y los compuestos que contienen glutamato pueden ser seleccionados de los compuestos descritos anteriormente.

10 Para el uso en donde se administra una sal de glutamato de estroncio, opcionalmente junto con una cantidad adicional de estroncio y/o L- o D-glutamato, y el uso en donde se administran uno o más compuestos que contienen estroncio y uno o más compuestos que contienen L- o D-glutamato, la relación en peso entre la dosis diaria total de estroncio y la dosis diaria total de glutamato es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4, como, por ejemplo,
 15 de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,6, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 4, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 2 o de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 2.

20 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
 25 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.

30 La dosis diaria de L- y/o D-glutamato puede ser al menos aproximadamente 0,5 g, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 1,0 g, al menos aproximadamente 1,5 g, al menos aproximadamente 2,0 g, al menos aproximadamente 2,5 g, al menos aproximadamente 3,0 g, al menos aproximadamente 4 g, al menos aproximadamente 5 g, o de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 10 g, de aproximadamente 0,5 g a 7 g, de aproximadamente 2 g a aproximadamente 10 g o de aproximadamente 2 g a aproximadamente 7 g.

La invención también se refiere a un uso en donde el componente de estroncio y el componente de glutamato se administran en forma de una composición farmacéutica como se describió anteriormente.

35 En un uso según la invención, el componente de estroncio y el componente de glutamato pueden ser administrados en formulaciones de mezcla única o simultáneamente en formulaciones diferentes, co-administradas. Estroncio y glutamato pueden estar en la forma de glutamato de estroncio, opcionalmente con una cantidad adicional de un compuesto que contiene estroncio y/o un compuesto que contiene glutamato. El componente adicional puede ser
 40 añadido al glutamato de estroncio en la misma formulación, o puede estar en una formulación separada destinada a la administración simultánea o secuencial.

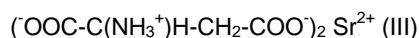
45 Estroncio y glutamato también pueden combinarse como una mezcla de uno o más compuestos que contienen estroncio y uno o más compuestos que contienen glutamato en la misma formulación, o en formas separadas destinadas a la administración simultánea. Cuando se co-administran dos o más formulaciones separadas, cada formulación, especialmente las usadas por vía oral, puede utilizar un código de colores o de otra manera ser etiquetadas de forma fácilmente identificable con el fin de evitar la confusión por el sujeto o el médico.

Como se ha descrito anteriormente pueden añadirse una o más sustancias activas a una composición farmacéutica según la invención o administrarse como parte del mismo tratamiento que la administración de estroncio y glutamato.

Composiciones de aspartato de estroncio

50 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)



- 5 como una medicina así como a un método para la preparación de aspartato de estroncio. También se divulgan métodos específicos para la producción de la sal de estroncio de la invención que envuelven 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 adultos, adolescentes o niños, tales como, por ejemplo, la osteoporosis masculina y femenina, osteoartritis, osteopetrosis, osteopenia y enfermedad de Paget, hipercalcemia inducida por la malignidad, enfermedad periodontal, hiperparatiroidismo, erosiones periarticulares en la artritis reumatoide, osteodistrofia, miositis osificante, enfermedad de Bechterew, hipercalcemia por malignidad, lesiones osteolíticas producidas por metástasis ósea, dolor de huesos debido a metástasis ósea, pérdida ósea debida a la deficiencia de la hormona esteroide sexual, anomalidades óseas debido a tratamiento con hormonas esteroides, anomalidades óseas causadas por la terapia del cáncer, osteomalacia, enfermedad de Béchét, hiperostosis, enfermedad ósea metastásica, osteopenia o osteoporosis inducida por la inmovilización, osteopenia o osteoporosis inducida por glucocorticoides, síndrome de pseudoglioma de osteoporosis, osteoporosis juvenil idiopática, para la mejora de la curación de fracturas después de una fractura traumática o no traumática, y para el mantenimiento o el aumento del nivel de energía, para el desarrollo o fortalecimiento de los tejidos musculares y el aumento de peso. La composición farmacéutica puede además comprender uno o más excipientes fisiológicamente aceptables.

Composiciones farmacéuticas

25 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.

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

30 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.

35 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.

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

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.

45 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.

50 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.

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.

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

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

10 También se divulga que el uso de una composición según la invención puede dar lugar a mejorar la curación de fracturas después de la fractura traumática o no traumática, donde la fractura por ejemplo puede ser una de las siguientes fracturas traumáticas o no traumáticas: fractura de radio distal, tales como por ejemplo, fractura de Colle o una fractura de Smiths, fractura del fémur, tal como por ejemplo el fémur proximal, tal como por ejemplo una fractura cervical, fractura del trocánter o una fractura por debajo del trocánter.

15 La mejora de la curación de la fractura puede ser definida en términos de una reducción del tiempo que un paciente requerirá una escayola, reducción del tiempo para la curación tal como se define por rayos X, reducción en el tiempo para estabilizar la fractura, mejora de la formación de callo como se ve por medio de rayos X, reducción en el tiempo antes de la aparición de la formación de callo como se ve por rayos-X, y/o reducción en el tiempo para la recuperación de la movilidad completa o casi completa o nivel de actividad física.

20 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.

Leyendas de las figuras

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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 (página anterior): 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.

5 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 α -cetoglutarato de estroncio se metaboliza rápidamente, mientras que el glutamato de estroncio permanece más tiempo en el suero.

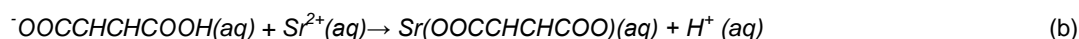
Ejemplos

10 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

15 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 SrCl₂ (SrCl₂ 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.

20 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)):



25 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.

30 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%.
35 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)

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

45 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, Sr(OH)₂ x 8H₂O, 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):	Sr(OH) ₂ X 8H ₂ O	Ácido libre	Cantidad obtenida	Rendimiento	Temperatura de fusión	Solubilidad	Estructura cristalina
Fumarato ¹	2,044 g	1,140 g	0,999 g	99%	>380° C	Sí	No
α-Cetoglutarato ²	2,017 g	1,441 g	0,828 g	72%	>380° C	Sí	No
Succinato	2,098 g	1,177 g	0,958 g	92%	230° C	Sí	Sí
L-Ascorbato ³	2,094 g	1,805 g	2,005 g	15%	>380° C	Sí	No
L-Glutamato	2,017 g	1,453 g	0,175 g	15%	>380° C	Sí	Sí
Citrato	2,057 g	1,918 g	1,123 g	48%	>380° C	Sí	Sí
D-Aspartato	2,190 g	1,316 g	0,167 g	14%	>380° C	No	No
Tartrato	2,070 g	1,502 g	2,005 g	129%	>380° C	Sí	Sí

- 5 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 Sr(OH)₂ x 8H₂O.

- 10 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.
- 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 SrCl₂ x 6H₂O solubilizado en agua.

15 Ejemplo 3

Determinación de la solubilidad de las sales orgánicas de estroncio

Síntesis de las sales de estroncio

- 20 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 α-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:

Sal de estroncio	PM	% de Sr
anelato de Sr (x 7H ₂ O) *	639,6	27,4
SrCl ₂ (x 6H ₂ O) *	266,6	32,9
Fumarato de Sr (x 6H ₂ O) *	309,7	28,3
L-glutamato de Sr (x 6H ₂ O)	340,7	25,7
α-cetoglutarato de Sr (x 6H ₂ O)	339,7	25,8
Aspartato de Sr (x 3H ₂ O)	272,7	32,1
Succinato de Sr (x 6H ₂ O)	311,7	28,1
Ascorbato de Sr (x 6H ₂ O) *	545,8	16,1
Maleato de Sr (x 6H ₂ O)	309,7	28,3
Malonato de Sr (x 1H ₂ O) *	207,7	42,2
Piruvato de Sr (x 6H ₂ O)	369,7	23,7

Tartrato de Sr (x 6H ₂ O) *	343,7	25,5
Citrato de Sr (x 6H ₂ 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.

- 5 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.

- 10 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

- 20 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.

- 25 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

- 30 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.

- 35 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.

- 40 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.

- 45 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
Anión				
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.

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

Ejemplo 4

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

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. C₅H₉NO₄, 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 SrCl₂ 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.

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.

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.

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, C₅H₉NO₄, 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)₂ x 8H₂O, 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

- 5 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, $C_5H_9NO_4$, 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, $Sr(OH)_2 \cdot 8H_2O$, 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.
- 10 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.
- 15 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 $110^\circ C$ 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.
- 20 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.
- 25 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 $100^\circ C$

- 30 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
- 35 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
- 40 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 $100^\circ C$ en un recipiente cerrado, y donde los tiempos de reacción se reducen significativamente.
- 45 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 $132-134^\circ C$, y por lo tanto la síntesis de malonato de estroncio debe realizarse a temperaturas por debajo de $132^\circ C$.
- 50 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.

55

Experimental

5 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, C₅H₉NO₄, 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)₂ x 8H₂O, PM 265,71, número de CAS 1311-10-0).

Experimentos de optimización

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

10

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.

15 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.
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.
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.

30

35

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, $\text{Sr}(\text{OH})_2 \times 8\text{H}_2\text{O}$, 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.

Contenido de estroncio (% Sr):

Una muestra de 0,2 g se disolvió en 100 ml de HNO_3 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

- 5 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

- 15 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.

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

30 + 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.

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

- 35 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.

40

Muestras de sangre para toxicocinética

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.

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)

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

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.

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
α-Cetoglutarato	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.

- 5 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
- 10 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
- 15 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

1. Una sal de estroncio que tiene una solubilidad en agua a temperatura ambiente en el intervalo de 1 g/l a 100 g/l para uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad y/o afecciones del cartílago y/o los huesos que originan una desregulación del metabolismo del cartílago y/o de los huesos en un mamífero, en donde el mamífero se selecciona de un ser humano hembra o varón adulto, adolescente o un niño, y en donde la enfermedad y/o afecciones del cartílago y/o los huesos que originan una desregulación del metabolismo del cartílago y/o los huesos se seleccionan de la osteoporosis, osteopenia, enfermedad de Paget, lesiones osteolíticas producidas por metástasis ósea, pérdida ósea debida a la deficiencia de la hormona esteroide sexual, anormalidades óseas causadas por la terapia del cáncer, osteopenia o osteoporosis inducida por inmovilización, osteoporosis o osteopenia inducida por glucocorticoides, osteoporosis del síndrome de pseudoglioma, osteoporosis juvenil idiopática, o para la mejora de la curación de fracturas después de la fractura traumática o no traumática, y en donde la sal de estroncio se selecciona del grupo que consiste en el succinato de estroncio, glutamato de estroncio, aspartato de estroncio, maleato de estroncio, piruvato de estroncio, y alfa-cetoglutarato de estroncio.
- 5
- 10
- 15
2. Una sal de estroncio para uso según la reivindicación 1, en donde la sal de estroncio es el succinato de estroncio.
3. Una composición farmacéutica que comprende una sal de estroncio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.
- 20
4. Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 3, en donde la composición farmacéutica está en la forma de comprimidos, cápsulas, sobres, polvos, pelets, gránulos, granulados, mezclas, jarabes, soluciones, suspensiones o emulsiones para la administración oral.

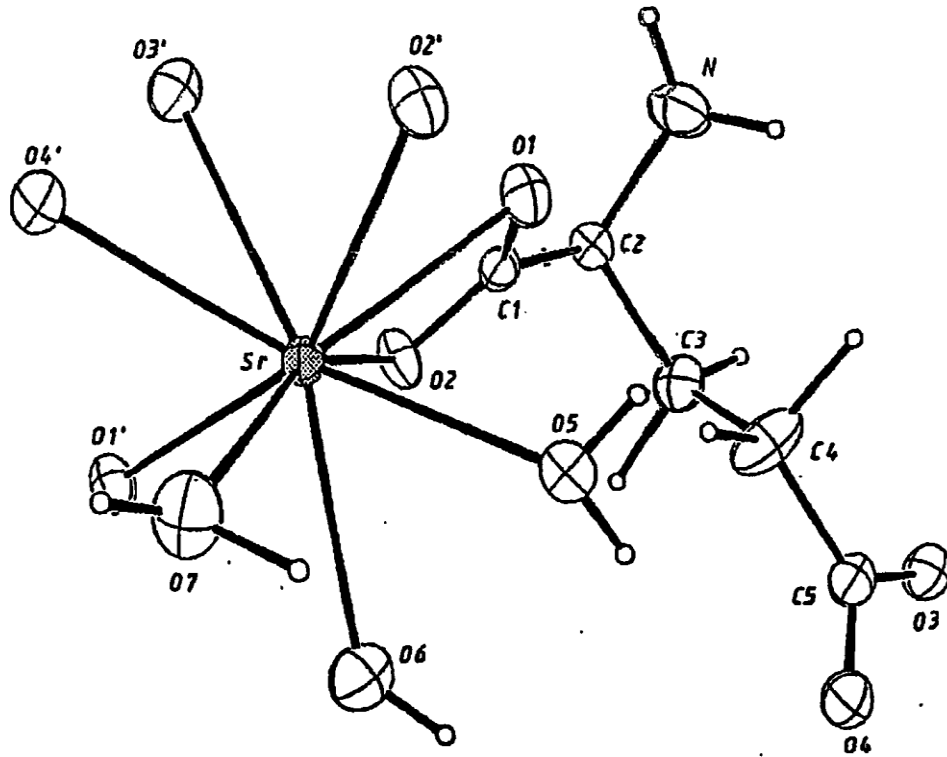


FIG.1

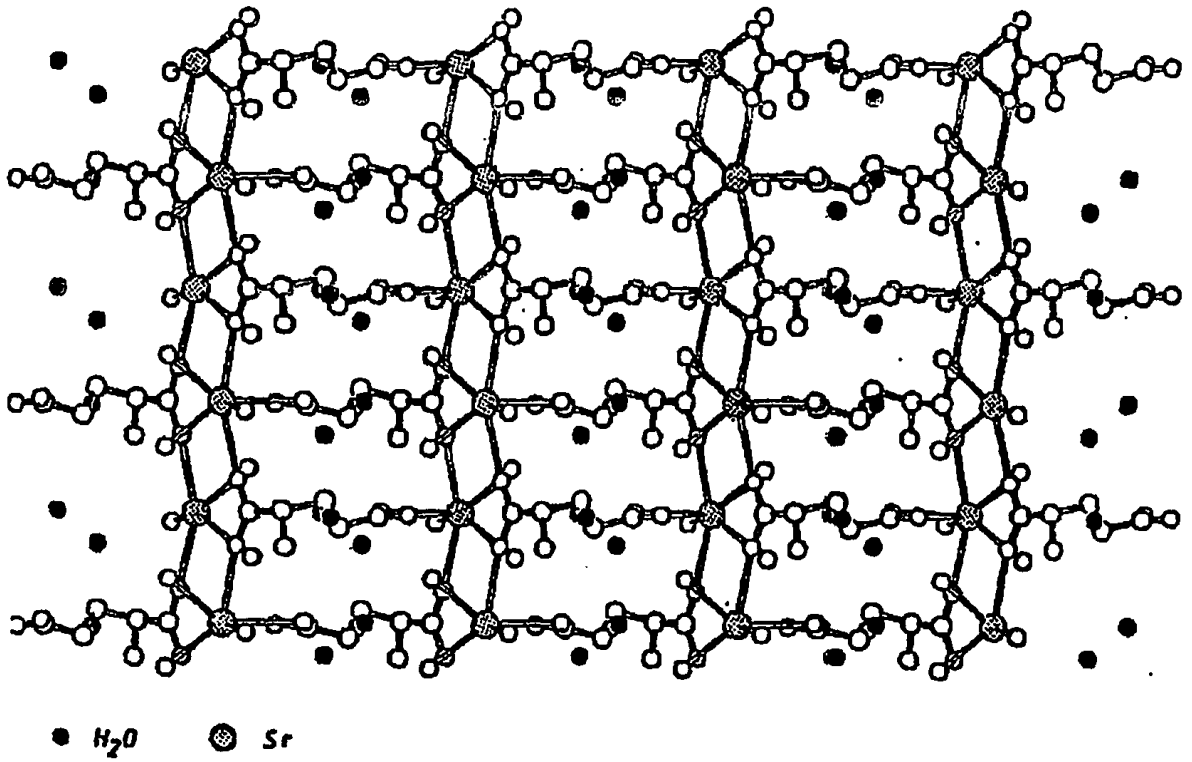


Fig 2

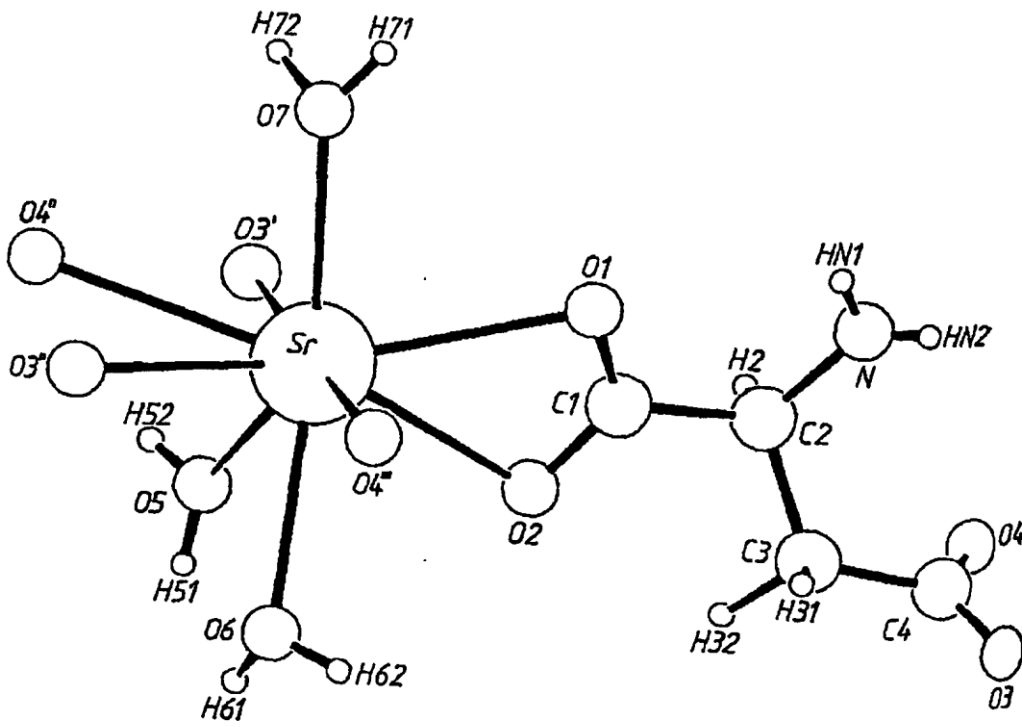


FIG.3

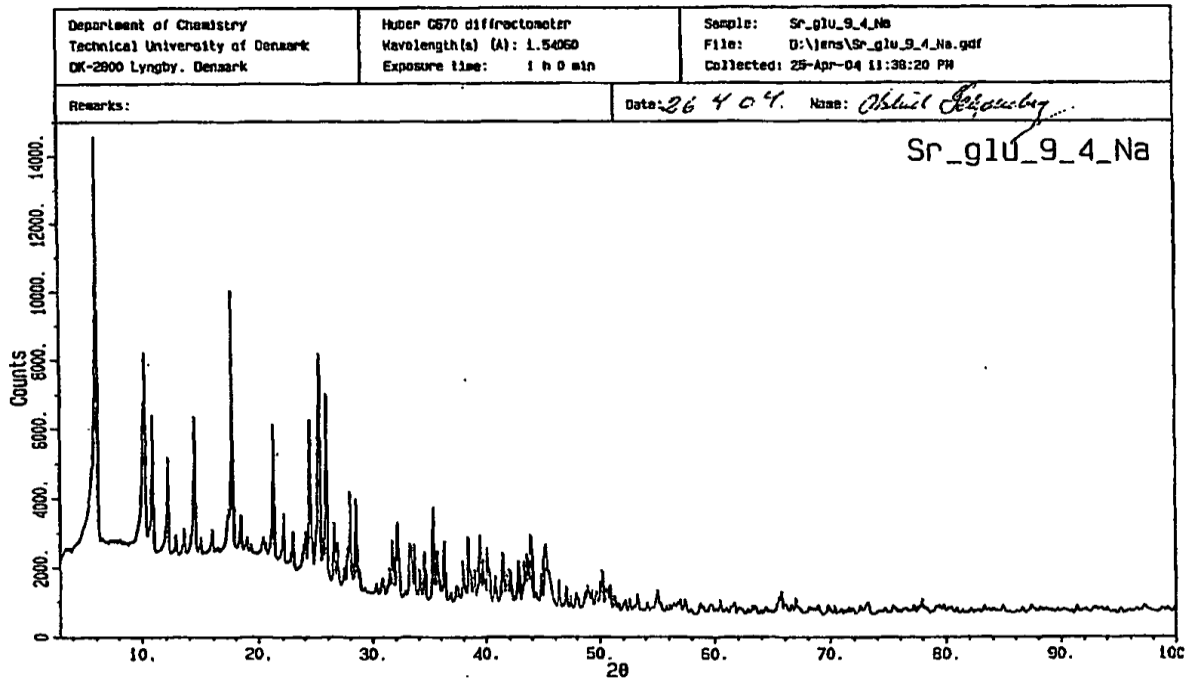
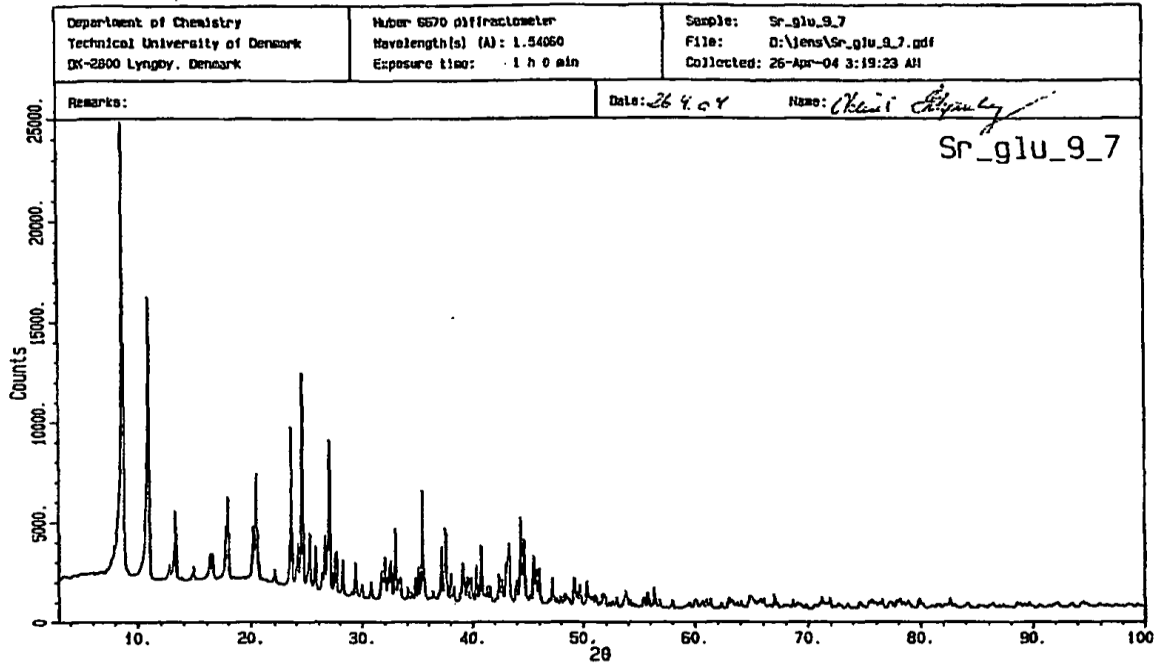


FIG.4

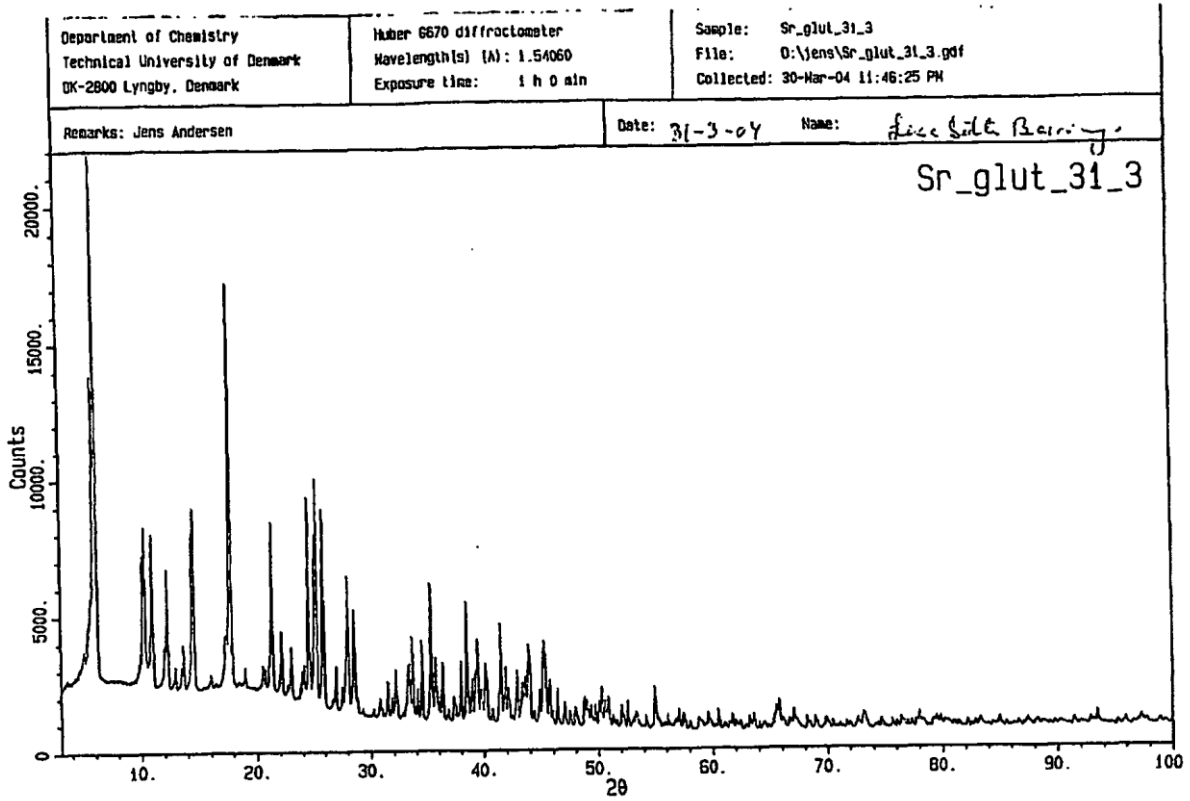


FIG.5

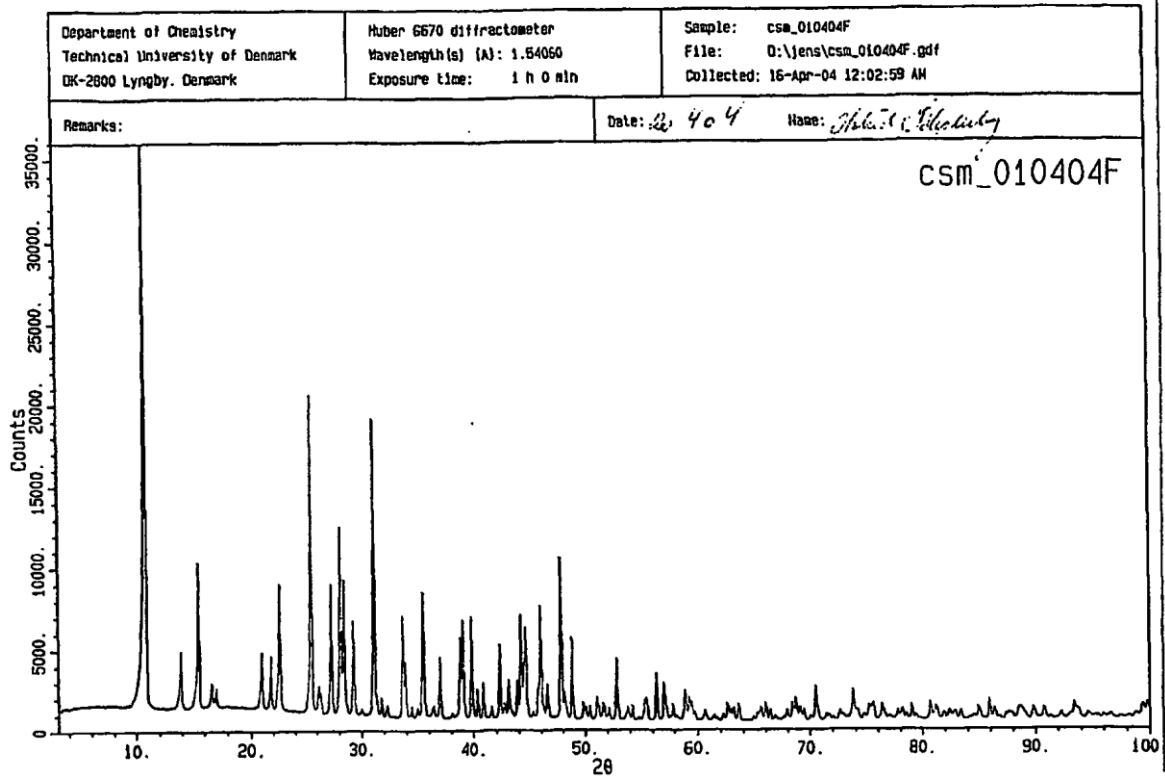


FIG.6

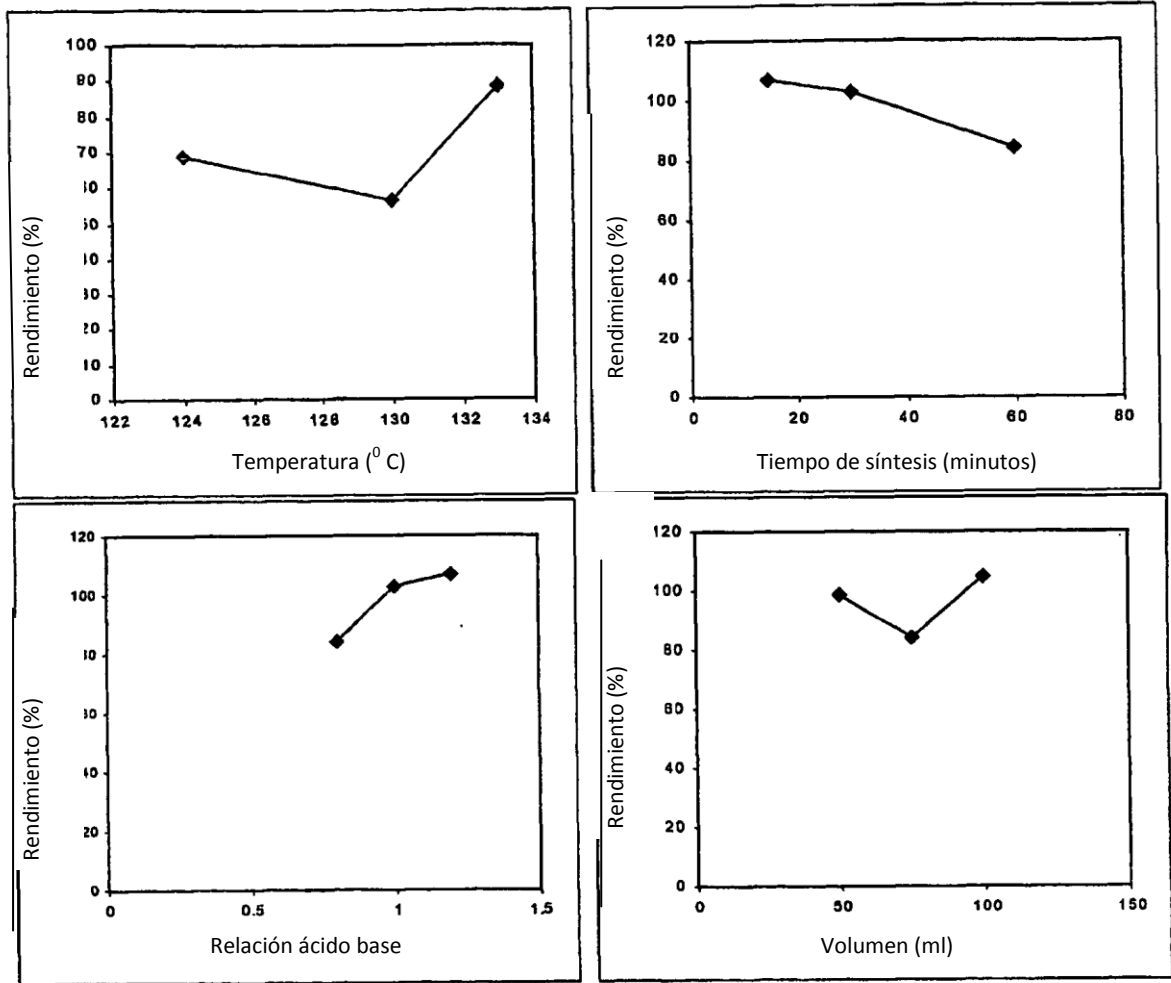


FIG.7

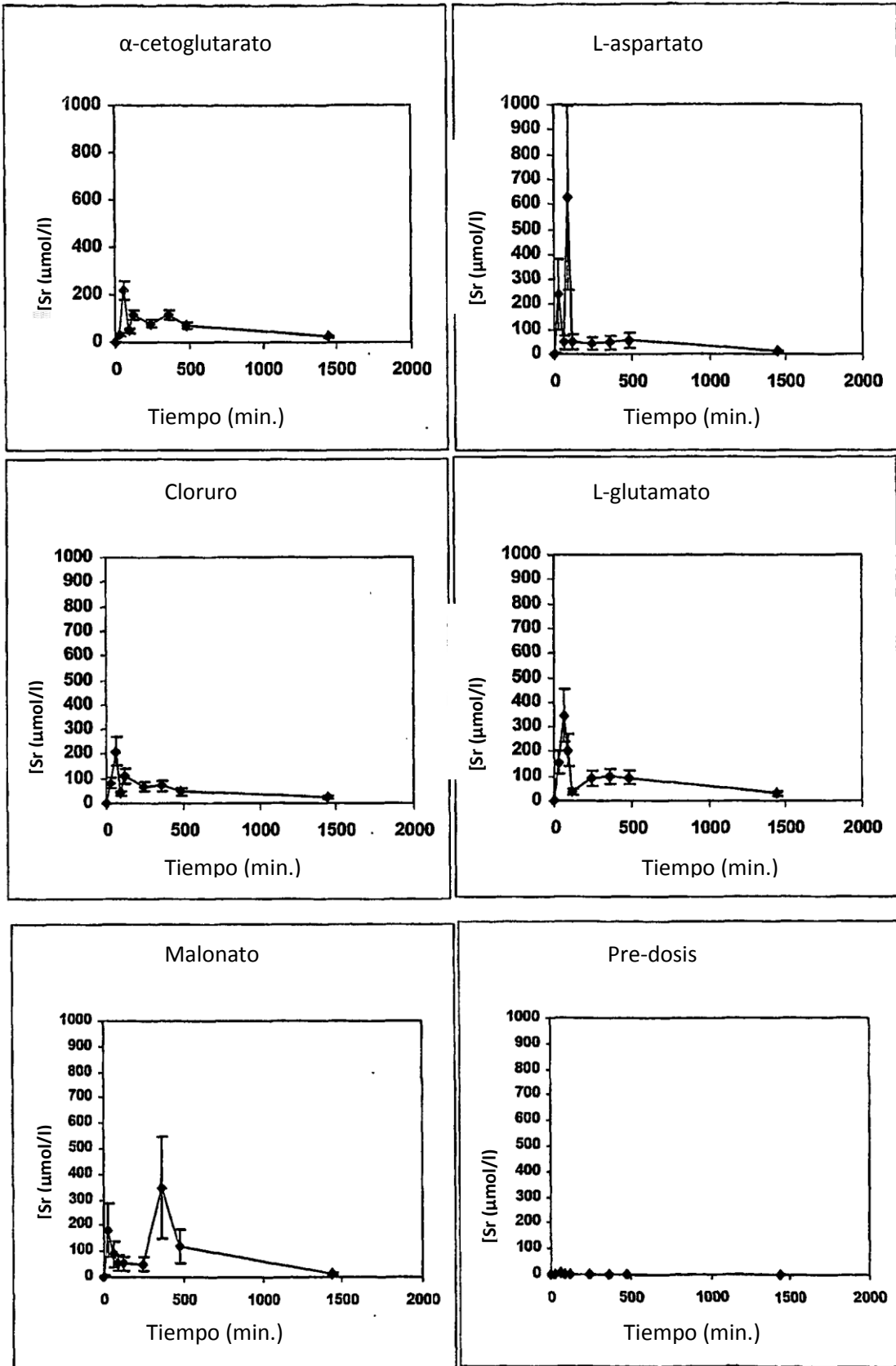


Fig. 8

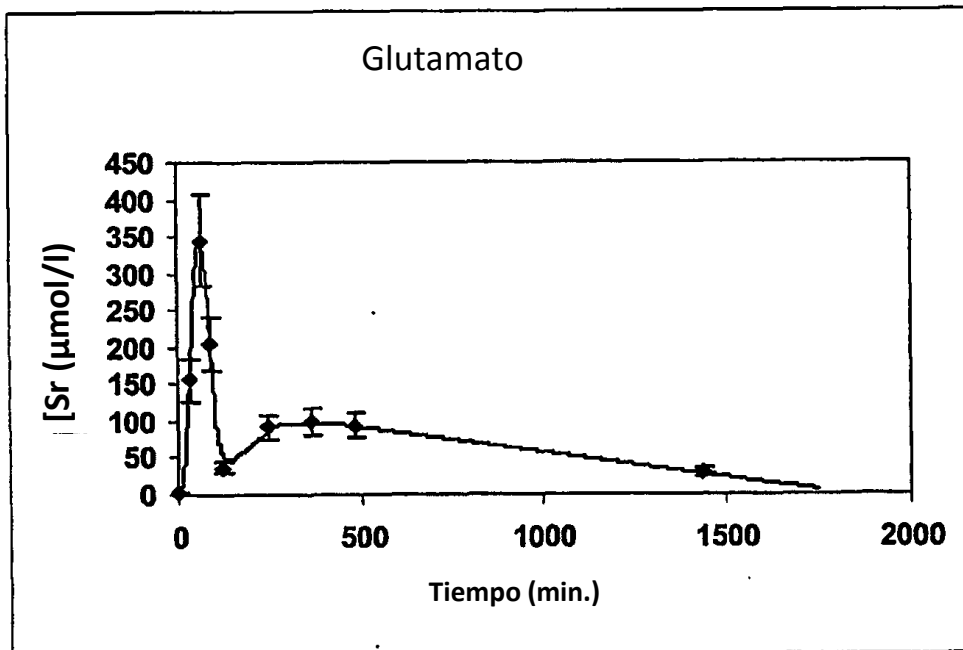
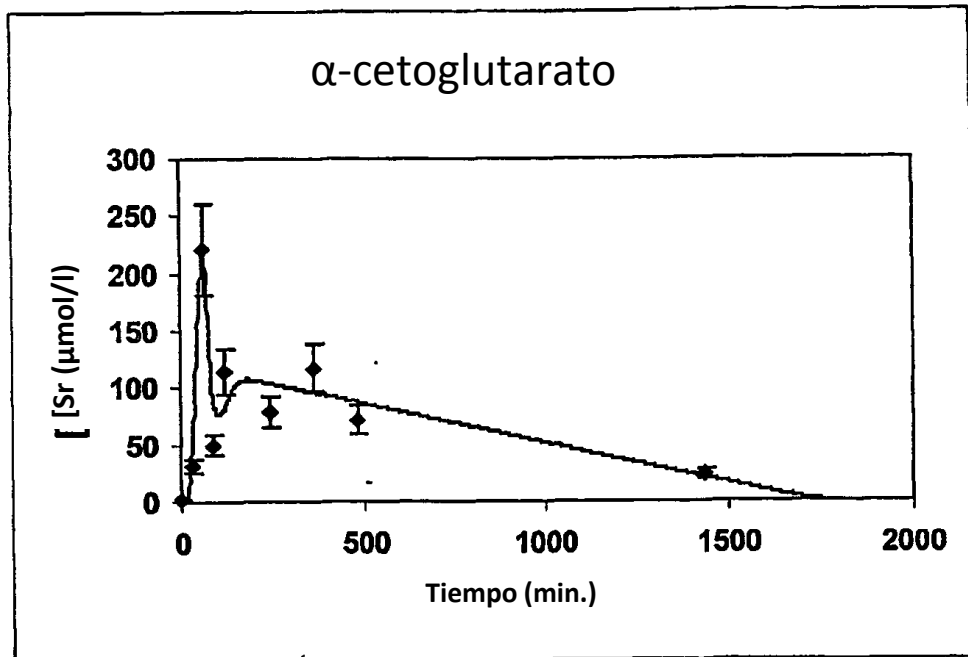


FIG. 9