

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 890**

51 Int. Cl.:

A61K 33/24 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2004 E 04731307 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 1622629**

54 Título: **Composición de liberación controlada que contiene una sal de estroncio**

30 Prioridad:

07.05.2003 DK 200300691

08.07.2003 DK 200301043

09.12.2003 DK 200301821

09.12.2003 US 528409 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 431 890 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

Composición de liberación controlada que contiene una sal de estroncio

Campo de la invención

5 La presente solicitud se refiere a una composición que es un comprimido, para uso médico para una administración de una vez al día que comprende al menos una sal de estroncio específica como se reivindica.

La invención también se refiere al comprimido para dicho uso para tratar a un hombre que sufre de enfermedades y afecciones que afectan el metabolismo y/o la integridad estructural del cartílago y/o el hueso. La invención también se refiere al comprimido para dicho uso para prevenir una afección del cartílago y/o hueso en un sujeto y para uso en el tratamiento y/o profilaxis de la osteoporosis secundaria.

10 Antecedentes de la invención

15 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 15 países, la prevalencia y el impacto de la osteoporosis también aumentará. La enfermedad se caracteriza patológicamente por una disminución absoluta en la cantidad de masa ósea y la calidad estructural del hueso, y clínicamente por el aumento de la susceptibilidad a las fracturas. De hecho, la osteoporosis es la causa subyacente más importante de fracturas del esqueleto en mujeres de mediana edad tardía y mujeres ancianas.

20 En general, hay dos tipos de osteoporosis: primaria y secundaria. La osteoporosis secundaria es el resultado de un proceso de enfermedad identificable, de agentes terapéuticos o de tratamientos. 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.

25 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 30 continuación, rellenan la parte reabsorbida con hueso nuevo.

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

35 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 40 envejecimiento de la población está aumentando de forma desproporcionada en el segmento mayor de la población, mientras que la edad de inicio de la menopausia se ha mantenido constante. En las últimas décadas ha habido también un avance sustancial en la capacidad de predecir y controlar la osteoporosis, ya que los métodos para la medición de la densidad mineral ósea (DMO) han mejorado y se han desarrollado y puesto a disposición para el uso clínico de rutina nuevos marcadores bioquímicos específicos de la resorción y la formación del hueso. También se 45 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. SERMs y especialmente TRH pueden administrarse solamente a sujetos femeninos ya que la administración de estrógenos y de sustancias similares al estrógeno a un hombre está asociado con un efecto hormonal no deseado. Además incluso en las mujeres el uso de SERMs y especialmente 50 TRH se asocia con efectos secundarios significativos, tales como aumento del riesgo de cáncer y enfermedades cardiovasculares, mientras que los bifosfonatos, además de tener un potente efecto antiresorción también disminuyen la formación de hueso en un grado similar, lo que implica que pierden su efecto terapéutico después de pocos años de tratamiento. Por lo tanto, hay una necesidad de agentes que sean eficaces en el tratamiento y/o la 55 profilaxis de la osteoporosis.

5 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 sintético 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 reemplazan con "se administró ranelato de estroncio" 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.

Descripción de la invención

10 El alcance de la invención está limitado por las reivindicaciones adjuntas.

15 En un primer aspecto de la invención, se refiere a una composición que es un comprimido, para uso médico para una administración una vez al día que comprende al menos una sal de estroncio específica como se reivindica. La composición está destinada para la administración una vez al día. En un aspecto específico de la invención, la sal de estroncio se caracteriza por tener una solubilidad en agua de a lo sumo aproximadamente 200 g/l a temperatura ambiente y en un aspecto específico, la sal de estroncio tiene una solubilidad relativamente baja en agua bajo condiciones fisiológicas (es decir, una solubilidad inferior a 1 g/l a 40° C).

20 En un segundo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene una sal de estroncio, en el que la composición está adaptada para liberar la sal de Sr en una manera tal que la amplitud (diferencia entre el pico y el punto más bajo) de la concentración plasmática en relación con el nivel del pico debe ser menos de aproximadamente un 40%, tal como, por ejemplo, menos de aproximadamente 35%, menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 25%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 15% o menos de aproximadamente 10% después de la administración de la composición a un sujeto una vez al día durante un período de tiempo de 7 días o más. En un aspecto preferido, el período de tiempo es de 7 días.

25 En una realización de la invención, la concentración plasmática puede fluctuar desde aproximadamente 16,2 +/- 3 mg/l a 20,0 +/- 2,3 mg/l de Sr después de la administración de una composición farmacéutica que comprende una dosis diaria de aproximadamente 650 mg de estroncio iónico.

30 Se contempla que la terapia con sales de Sr se puede mejorar significativamente mediante la reducción de la frecuencia de administración. En primer lugar, es posible reducir o minimizar los efectos secundarios no deseados y además, es posible lograr un nivel en plasma que sea constante o sustancialmente constante durante un período prolongado de tiempo, es decir, que conduzca a una reducción en la amplitud entre el valor del pico y el punto más bajo de la concentración plasmática. En consecuencia, el paciente va a tener potencialmente un tratamiento más eficiente con un efecto de tratamiento sostenido (por ejemplo, efecto antiosteoporótico continuo) durante el período de tratamiento.

35 Un método *in vitro* adecuado para determinar si una composición específica tiene propiedades adecuadas con respecto a la liberación controlada de la sal de Sr es un ensayo de disolución *in vitro* como se describe en Ph. Eur. Por lo tanto, una composición de liberación controlada según la invención cuando se prueba en un ensayo de disolución *in vitro* libera ion estroncio de la sal de Sr que contiene la composición farmacéutica de la siguiente manera:

40 se libera dentro de los primeros 30 minutos de la prueba como máximo aproximadamente el 10 % p/p de los iones de Sr

se libera dentro de las primeras 4 horas de la prueba como máximo aproximadamente el 70 % p/p de los iones Sr,

se libera dentro de la primeras 14 horas de la prueba aproximadamente el 70 % p/p o más de los iones Sr.

45 El comprimido usado en la invención puede ser una composición, en donde la sal de estroncio está contenida en una matriz que gobierna la liberación.

La composición puede también estar recubierta con un recubrimiento de liberación controlada que gobierna la liberación del Sr contenido en el compuesto.

50 La composición también puede estar recubierta con un recubrimiento de liberación controlada que regula la liberación del compuesto que contiene el Sr.

Algunas de las sales de estroncio conocidas (por ejemplo, cloruro de estroncio, hidróxido de estroncio) tienen una solubilidad muy alta en agua (es decir, por encima de 200 g/l en agua a temperatura ambiente 20-25° C).

Independientemente de su solubilidad en agua tales sales de estroncio se pueden incorporar en una composición de liberación controlada para la administración una vez al día. Sin embargo, en una realización específica de la invención, la solubilidad en agua de la sal de estroncio es como máximo de aproximadamente 200 g/l, como, por ejemplo, como máximo de aproximadamente 150 g/l, como máximo de aproximadamente 100 g/l, como máximo de aproximadamente 75 g/l, como máximo de aproximadamente 50 g/l, como máximo de aproximadamente 25 g/l, como máximo de aproximadamente 10 g/l, como máximo de aproximadamente 5 g/l, como máximo de aproximadamente 2,5 g/l, o como máximo de aproximadamente 1 g/l a temperatura ambiente (20-25° C).

Además, la invención se refiere a dicha composición, en donde la cantidad de la sal de Sr se ajusta de modo que la composición sea adecuada para administración una vez o dos veces al día.

Como se mencionó anteriormente, dicha composición puede ser adecuada para la administración una vez al día, por ejemplo, antes de acostarse. Se sabe que la resorción ósea es mayor durante la noche que durante el día, la razón por la que la administración de una cantidad de Sr a la hora de acostarse podría ser favorable en comparación con la administración de una cantidad similar de Sr por la mañana. Como se muestra en los ejemplos del presente documento, una serie de sales de estroncio, es decir, aquellas que tienen una solubilidad en agua de menos de 200 g/l (como se mencionó anteriormente) tienen una aparición retardada de la concentración pico del estroncio iónico en comparación por ejemplo, a la del cloruro de estroncio altamente soluble en agua. En consecuencia, dichas sales se contemplan como que sean adecuadas para su uso en el diseño de una composición farmacéutica de liberación controlada que contiene una sal de estroncio.

La dosis diaria de iones de estroncio puede ser de 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 desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 g, como , por ejemplo , desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 g, desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g, desde aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,5 g, desde aproximadamente 0,3 a aproximadamente 2 g, o desde aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1 g.

En una realización específica, la invención se refiere también a una composición, que comprende al menos 0.5 g de Sr, definido como el estroncio iónico libre, tal como, por ejemplo, al menos 0,6 g, al menos 0,7 g, al menos 0,8 g, al menos 0,9 g, al menos 1,0 g, al menos 1,1 g, al menos 1,2 g, al menos 1,3 g, al menos 1,4 g, al menos 1,5 g, al menos 1,6 g, al menos 1,7 g, al menos 1,8 g, al menos 1,9 g o al menos 2,0 g al día.

Además, la invención se refiere a dicha composición para el uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad y/o afección del cartílago y/o de los huesos que resultan en una desregulación del metabolismo del cartílago y/o el metabolismo de los huesos en un mamífero, tales como por ejemplo, un ser humano adulto hombre o mujer, adolescente o niño, como por ejemplo, la osteoporosis, osteoartritis, osteopetrosis, la osteopenia y la 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 producida por metástasis de hueso, dolor de huesos debido a metástasis de hueso, pérdida de hueso debido a deficiencia de hormona esteroide sexual, anormalidades del hueso debido a tratamiento con hormonas esteroides, anormalidades del hueso debido a la terapia del cáncer, osteomalacia, enfermedad de Bechet, hiperostosis, enfermedad del hueso metastásico, osteopenia u osteoporosis inducida por inmovilización, osteopenia u osteoporosis inducida por glucocorticoides, síndrome de pseudoglioma de osteoporosis, osteoporosis juvenil idiopática, para la mejora de la curación de la fractura después de una fractura traumática o no traumática, para la mejora de la estabilidad del implante y adecuado para el mantenimiento o aumento del nivel de energía, para construir o reforzar los tejidos musculares y para la ganancia de peso, el método comprende administrar una dosis diaria única de sal de Sr que comprende al menos 0,7 g de Sr, tal como, por ejemplo al menos 0,8 g, al menos 0,9 g, al menos 1,0 g, al menos 1,1 g, al menos 1,2 g, al menos 1,3 g, al menos 1,4 g, al menos 1,5 g, al menos 1,6 g, al menos 1,7 g, al menos 1,8 g, al menos 1,9 g, o al menos 2,0 g.

Estroncio

Estudios previos han demostrado que diversos compuestos de estroncio modulan la pérdida ósea en la osteoporosis cuando está presente en niveles más altos que los requeridos para la fisiología normal de la célula. El efecto se cree que es debido a un efecto estimulador del estroncio sobre la replicación de las células preosteoblásticas, y 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):1907-16). En otras palabras, el estroncio funciona tanto como un agente antiresorción como como un agente anabólico. Diversas sales de estroncio se conocen 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) que se describe en el documento de patente europea EP-B 0 415 850. La parte de ranelato del compuesto de estroncio, derivado del ácido ranélico, es poco probable que tenga un efecto terapéutico en las afecciones del cartílago o hueso per se.

Las sales de estroncio como se listan en la reivindicación 1 pueden estar en una composición tal como se ha descrito anteriormente. Las sales pueden estar en forma de hidrato, anhidra, de solvato, polimorfa, amorfa, cristalina, microcristalina o forma polimérica. En una realización de la invención sólo se utilizan isótopos no radiactivos de Sr.

5 El ácido orgánico puede ser seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido maleico, ácido malónico, ácido L- y D-glutámico, ácido pirúvico, ácido L- y D-aspartico, y ácido alfa-cetoglutarico.

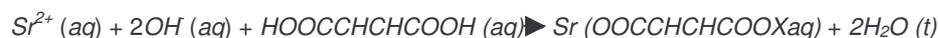
Como se mencionó anteriormente, la sal de estroncio para su uso según la invención puede ser soluble en agua, teniendo una solubilidad en agua de al menos 0,1 g/l, como, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0,1 g/l a aproximadamente 10 g/l, de aproximadamente 0,2 g/l a aproximadamente 5 g/l a temperatura ambiente ejemplificado por ejemplo, por las sales listadas anteriormente es decir, en un aspecto específico de la invención, la sal de estroncio tiene una solubilidad en agua de al menos 1 g/l, tal como, por ejemplo, de al menos 5 g/l, de al menos 10 g/l, de al menos 20 g/l, de al menos 30 g/l, de al menos 40 g/l, de al menos 50 g/l, de al menos 60 g/l, de al menos 70 g/l, de al menos 80 g/l, de al menos 90 g/l o de al menos 100 g/l medida a temperatura ambiente (20-25° C).

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

Síntesis de las sales de estroncio

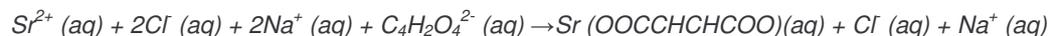
Esta sección sobre la síntesis no forma parte de la invención.

25 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:



30 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.

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 SrCl₂ en la solución. La ecuación siguiente es un ejemplo de este esquema de reacción utilizando como ejemplo la reacción entre SrCl₂ y fumarato de sodio.



40 Los presentes inventores han encontrado que diferentes sales de estroncio requiere diferentes vías de síntesis, y para algunas sales de estroncio se han identificado y optimizado síntesis y procedimientos de fabricación. Se ha encontrado que la síntesis de sales de estroncio de los aminoácidos dicarboxílicos aspartato y glutamato (ya sea en forma D o forma L) es muy difícil cuando se siguen estas vías de reacción convencionales, y generalmente origina bajos rendimientos y poca pureza de la sal cristalina obtenida. Con el fin de facilitar la fabricación a gran escala de las sales de estroncio puro de aminoácidos dicarboxílicos para llevar a cabo el uso farmacéutico según la presente invención, los presentes inventores han estudiado diversas vías de síntesis de estas sales de estroncio específicas. De esta forma, se ha encontrado sorprendentemente que la síntesis de glutamato de estroncio bien definido y puro en forma de hexahidrato es más convenientemente llevada a cabo con la forma de ácido libre de glutamato y el hidróxido de estroncio y requiere temperaturas elevadas, tales como temperaturas por encima de 80° C, o más preferido 100° C o incluso 120° C o más preferido más de 130° C (véase el ejemplo 7, donde se describen los procedimientos de fabricación para la síntesis de las sales de estroncio orgánicas a alta temperatura).

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

Composiciones farmacéuticas

- 5 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de estroncio como se describió anteriormente. Las composiciones farmacéuticas según la invención normalmente comprenden además uno o más excipientes fisiológicamente aceptables, es decir, una sustancia terapéuticamente inerte o vehículo.
- El vehículo puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de dosificación deseada y la vía de administración.
- La composición farmacéutica está diseñada para liberar el principio activo en el tracto gastrointestinal, es decir, en un aspecto preferido no se destina a su aplicación o absorción a través de la mucosa oral.
- 10 La composición es un comprimido, tal como, por ejemplo, comprimidos convencionales, comprimidos efervescentes, comprimidos recubiertos, comprimidos que se funden o comprimidos sublinguales, pelets, polvos, gránulos, granulados, material particulado, dispersiones sólidas o soluciones sólidas.
- 15 El comprimido puede estar recubierto con un recubrimiento que permita 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 de al menos 50% p/p, de al menos 60 % p/p, de al menos 65% p/p, de al menos 70 %p/p, de al menos, 80% p/p o de al menos el 90 %p/p de la cantidad total de la sal contenida en el comprimido.
- El comprimido puede tener una forma que haga que sea fácil y conveniente de tragar para un paciente. Por lo tanto, el comprimido puede, por ejemplo, tener una forma redondeada o una forma alargada sin bordes afilados. Además, el comprimido puede estar diseñado para ser dividido en dos o más partes.
- 20 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos para un experto en la formulación farmacéutica.
- 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 tensoactivos, conservantes, antioxidantes, etc. Los detalles se pueden encontrar en manuales farmacéuticos, tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science o Pharmaceutical Excipient Handbook. En esos casos, cuando la composición farmacéutica se destina para la liberación controlada del compuesto que contiene el Sr, puede también comprender agentes controladores de la liberación, tales como, por ejemplo, material utilizado normalmente en la formulación de comprimidos de matriz (por ejemplo, derivados de la celulosa como la hidroxipropil metil celulosa y similares). Alternativamente, la composición puede estar recubierta con un recubrimiento de liberación controlada tal como un recubrimiento entérico o un recubrimiento de película. Un recubrimiento adecuado puede ser un recubrimiento sustancialmente insoluble en agua pero permeable al agua.
- 25 30
- La invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que es un comprimido.
- 35 El término " comprimido" se pretende que abarque comprimidos de compresión, comprimidos recubiertos, comprimidos matriciales, comprimidos osmóticos y otras formas conocidas en la técnica.
- El término "multiparticulado" se pretende que abarque una forma de dosificación que comprende una multiplicidad de partículas y/o granulados cuya totalidad representa la dosis terapéuticamente útil pretendida. Las partículas son generalmente de un diámetro de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 0,3 cm, con un intervalo preferido de 100 micras a 1 mm. Los multiparticulados representan una realización adecuada para su uso en la liberación de formas de dosificación de escala porque son manejables según el peso de un sujeto individual (por ejemplo, un mamífero o un ser humano).
- 40
- También se divulga un procedimiento para la preparación de formas de dosificación de liberación controlada o retardada de una sal de estroncio, por ejemplo, que comprende las etapas de mezclar o granular la sal de estroncio junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (seleccionados de entre el grupo que consiste en rellenos, aglutinantes, disgregantes, modificadores de la velocidad de liberación, etc.) para obtener una mezcla en polvo que pueda ser procesada posteriormente en por ejemplo, pelets de matriz o comprimidos o en pelets o comprimidos que se proporcionan con un recubrimiento de polímero de liberación controlada que controla la liberación de la sal de estroncio.
- 45
- 50 En el caso de realizaciones de liberación retardada, la forma de dosificación puede tomar las mismas formas que anteriormente, siempre que la forma de dosificación proporcione la mayor parte de su sal de estroncio a las regiones del tracto gastrointestinal distales al duodeno. Una variedad de realizaciones de formas de dosificación y/o

estructuras se puede utilizar para lograr este objetivo, es decir, multiparticulados, cuentas, pelets u otras formas de dosificación en partículas que se puedan comprimir en un comprimido.

Las formas de dosificación de liberación controlada o retardada de esta invención pueden ser ampliamente implementadas. Diferentes realizaciones incluyen, por ejemplo, sistemas de matriz, en los que las sales de estroncio están incrustadas o dispersadas en una matriz de otro material que sirve para retardar la liberación de la sustancia activa en un ambiente acuoso (por ejemplo, el fluido del lumen del tracto gastrointestinal). Cuando se dispersa la sal de estroncio en una matriz de este tipo, la liberación del fármaco tiene lugar principalmente desde la superficie de la matriz.

Así, la sustancia activa se libera de la superficie de la matriz después de que se ha difundido a través de la matriz, o cuando la superficie de la composición se erosiona y por lo tanto expone la sustancia activa. En algunas realizaciones, ambos mecanismos pueden operar simultáneamente. Los sistemas matriciales pueden ser grandes, por ejemplo, un comprimido de tamaño (aproximadamente 1 cm) o pequeños (< 0,3 cm). El sistema puede ser una sola unidad o múltiples unidades, que se administran sustancialmente de forma simultánea, o puede comprender una pluralidad de partículas, denominado en este documento como multiparticulado. Un multiparticulado puede tener numerosas aplicaciones de formulación. Por ejemplo, un multiparticulado puede ser utilizado como un polvo para el llenado de una envoltura de cápsula, o usado per se para la mezcla con alimentos para aumentar la palatabilidad.

Materiales lentamente hidratantes también se pueden usar para dar la velocidad de liberación deseada. La multiplicidad de variables que afectan a la liberación de la sustancia activa desde las matrices permite flexibilidad en el diseño de composiciones de diferentes materiales, tamaños y tiempos de liberación. Los ejemplos de modificaciones de perfiles de liberación de iones de estroncio están dentro del alcance de esta invención.

Una realización específica de la invención se refiere a una matriz multiparticulada que comprende una pluralidad de partículas que contienen una sal de estroncio, cada partícula comprende una mezcla de la sal de estroncio con uno o más excipientes apropiados farmacéuticamente aceptables seleccionados para formar una matriz capaz de limitar la velocidad de disolución de la sal de estroncio en un medio acuoso. Los materiales de matriz útiles para esta realización son generalmente materiales insolubles en agua, tales como ceras, celulosa u otros polímeros insolubles en agua. Si es necesario, los materiales de matriz opcionalmente se pueden formular con materiales solubles en agua, que se pueden utilizar como aglutinantes o como agentes modificadores de la permeabilidad. Los materiales de matriz útiles para la fabricación de estas formas de dosificación incluyen celulosa microcristalina tal como Avicel (marca registrada de FIVIC Corp., Filadelfia, PA), incluyendo los grados de celulosa microcristalina a los que se han añadido aglutinantes tales como hidroxipropil metil celulosa, ceras tales como parafina, aceites vegetales modificados, cera de carnauba, aceite de ricino hidrogenado, cera de abeja, y similares, así como polímeros sintéticos tales como poli(cloruro de vinilo), poli(acetato de vinilo), copolímeros de acetato de vinilo y etileno, poliestireno, y similares. Aglutinantes solubles en agua o agentes modificadores de la liberación que, opcionalmente, se pueden formular en la matriz incluyen polímeros solubles en agua tales como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPIVIC), metil celulosa, poli(N-vinil-pirrolidona) (PVP), poli(óxido de etileno) (PEO), poli(alcohol vinílico) (PVA), goma de xantano, carragenano y otros materiales naturales y sintéticos. Además, los materiales que funcionan como agentes de modificación incluyen materiales solubles en agua tales como azúcares o sales. Los materiales preferidos solubles en agua incluyen la lactosa, sacarosa, glucosa, y manitol, así como HPC, HPMC y PVP.

Un procedimiento adecuado para la fabricación de matrices multiparticuladas es el proceso de extrusión/esferonización. Para este proceso, la sustancia activa se amasa en húmedo con un aglutinante, se extruye a través de una placa perforada o troquel, y se coloca en un disco giratorio.

El extruido idealmente se rompe en pedazos, que se redondean como esferas, esferoides, o varillas redondas en la placa giratoria.

Un procedimiento adicional preferido para la fabricación de matrices multiparticuladas es la preparación de gránulos de cera. En este proceso, una cantidad deseada de la sustancia activa se agita con una cera para formar una mezcla homogénea, que se enfría y luego se fuerza a través de una criba para formar gránulos. Los materiales de matriz adecuados son sustancias cerosas tales como, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado y cera de carnauba y alcohol estearílico.

Otro procedimiento adicional para la fabricación de matrices multiparticuladas implica el uso de un disolvente orgánico para ayudar a la mezcla de la sustancia activa con el material de matriz. Esta técnica se puede usar cuando se desee utilizar un material de matriz con un punto de fusión inadecuadamente alto tal que, si el material se emplea en un estado fundido, podría causar la descomposición del fármaco o del material de la matriz polimérica. Alternativamente, la sustancia activa y material de matriz se pueden combinar con un disolvente para disolver el material de la matriz y la solución obtenida (que puede contener partículas de fármaco sólidas) es, por ejemplo secada por pulverización para formar la forma de dosificación en partículas. Esta técnica se prefiere cuando el material de la matriz es un polímero sintético de alto peso molecular, tal como cualquier éter de celulosa o éster de

celulosa. Los disolventes normalmente empleados son el etanol, isopropanol, acetato de etilo, y las mezclas del proceso incluyen acetona, de dos o más disolventes.

Una vez formados, los multiparticulados de matriz se pueden mezclar con excipientes compresibles tales como la lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, y similares, y la mezcla se comprime para formar un comprimido. Disgregantes tales como el glicolato de almidón sódico o la poli(vinil pirrolidona) reticulada también se emplean con utilidad. Los comprimidos preparados por este método se desintegran cuando se colocan en un medio acuoso (tal como el tracto gastrointestinal), exponiendo de este modo la matriz multiparticulada, que libera la sal de estroncio y/o la forma iónica de estroncio libre de la composición.

Una realización adicional de un sistema de matriz tiene la forma de un comprimido de matriz hidrófila que contiene la sustancia activa y una cantidad de polímero hidrófilo suficiente para proporcionar un grado útil de control sobre la disolución de la sal de estroncio. Los polímeros hidrófilos útiles para formar la matriz incluyen hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), goma de xantano, carbómero, carragenano, y zooglano. Un material adecuado es HPMC. Otros polímeros hidrófilos similares también se pueden emplear. El uso de un polímero de peso molecular más bajo puede aumentar la velocidad de disolución. La velocidad de disolución también puede ser controlada por el uso de aditivos solubles en agua tales como azúcares, sales o polímeros solubles. Ejemplos de estos aditivos son los azúcares tales como la lactosa, dextrosa, ciclo-dextrosa, sacarosa, o manitol, sales tales como NaCl, KCl, NaHCO₃, y polímeros solubles en agua tales como el PNVP o PVP, de bajo peso molecular, HPC o HIVIPC o metil celulosa. En general, el aumento de la fracción de material soluble en la formulación puede aumentar la velocidad de liberación. Un comprimido de matriz comprende típicamente aproximadamente de 20 a 90% en peso de la sustancia activa y aproximadamente de 10 a 80% en peso de polímero.

Un comprimido de matriz adecuado comprende, en peso, aproximadamente de 50% a aproximadamente de 80% de sustancia activa, aproximadamente de 15% a aproximadamente 35% de HPMC, de 0% a aproximadamente 35% de lactosa, de 0% a aproximadamente 15% de PVP, de 0% a aproximadamente 20% de celulosa microcristalina, y de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 2% de estearato de magnesio.

Los sistemas de matriz como una clase a menudo exhiben liberación no constante del fármaco desde la matriz. Este resultado puede ser una consecuencia del mecanismo de difusión de liberación del fármaco, y pueden utilizarse modificaciones a la geometría para hacer la velocidad de liberación del fármaco más constante como se detalla a continuación.

En una realización adicional, un comprimido de matriz se puede recubrir con un recubrimiento impermeable y se proporciona un orificio (por ejemplo, un agujero circular o una abertura rectangular) por el cual se libera el contenido del comprimido.

En una realización adecuada un comprimido o cápsula se recubre con un material impermeable en parte de su superficie, por ejemplo, en una o ambas caras del comprimido, o en la superficie radial del comprimido.

La forma de dosificación puede estar recubierta con un recubrimiento que module la liberación de la sustancia activa. Por "material impermeable" se entiende un material que tiene suficiente espesor e impermeabilidad a la sustancia activa de tal manera que no pueda tener lugar un transporte significativo de la misma a través del material durante la escala de tiempo de la liberación del fármaco deseada (es decir, de varias horas a aproximadamente un día). Tal recubrimiento se puede obtener mediante la selección de un material de recubrimiento con un coeficiente de difusión suficientemente bajo para la sustancia activa y con una aplicación suficientemente gruesa.

Materiales para la formación del recubrimiento impermeable de estas realizaciones incluyen sustancialmente todos los materiales en los que el coeficiente de difusión de la sustancia activa es adecuado. Los materiales de recubrimiento preferidos incluyen polímeros formadores de película y ceras. Especialmente preferidos son los polímeros termoplásticos, tales como poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), etil celulosa y acetato de celulosa. Estos materiales muestran la baja velocidad de permeación deseada de la sustancia activa cuando se aplican como recubrimientos.

Un sistema de matriz de liberación controlada adicional comprende además la sustancia activa dispersada en una matriz de hidrogel. Esta forma de realización difiere del comprimido de matriz hidrófila descrito anteriormente en que el hidrogel de esta realización no es un comprimido compactado de material granular erosionable, sino más bien una red polimérica monolítica. Como se conoce en la técnica, un hidrogel es una red de polímero hinchable en agua. Los hidrogeles son materiales preferidos para los dispositivos de matriz, ya que pueden absorber o se puede hacer que contengan una gran fracción de volumen de agua, permitiendo de este modo la difusión del fármaco solvatado dentro de la matriz.

Los coeficientes de difusión de los fármacos en hidrogeles son característicamente altos, y para los geles que se hinchan mucho en agua, el coeficiente de difusión del fármaco en el gel puede acercarse al valor en agua pura. Este

coeficiente de difusión alto permite velocidades de liberación prácticas a partir de dispositivos relativamente grandes (es decir, no es necesario formar micropartículas). Los materiales preferidos incluyen polímeros acrílicos y de vinilo hidrófilos, polisacáridos tales como el alginato de calcio, y poli(óxido de etileno). Especialmente adecuados son el metacrilato de poli(2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(N-vinil pirrolidinona), poli(alcohol vinílico) y sus copolímeros entre sí y con monómeros hidrófobos tales como metil etacrilato el acetato de vinilo, y similares. También se prefieren poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques de poli(óxido de etileno). Otros materiales preferidos incluyen hidrogeles que comprenden redes de polímeros interpenetrantes, que se pueden formar mediante polimerización por condensación o adición, los componentes monómeros individuales pueden comprender grupos hidrófilos e hidrófobos.

10 Otros materiales de revestimiento incluyen celulosa de etilo, acetato de celulosa y acetato butirato de celulosa. El polímero se puede aplicar como una solución en un disolvente orgánico o como una dispersión acuosa o látex. La operación de recubrimiento puede llevarse a cabo en un equipo estándar tal como un dispositivo de recubrimiento de lecho fluido, un recubridor Wurster o un recubridor de lecho rotatorio.

15 Si se desea, la permeabilidad del recubrimiento se puede ajustar mediante la mezcla de dos o más materiales. Un proceso particularmente útil 1 para adaptar la porosidad del recubrimiento comprende la adición de una cantidad predeterminada de un material soluble en agua finamente dividido, tal como azúcares o sales o polímeros solubles en agua a una solución o dispersión (por ejemplo, un látex acuoso) del polímero formador de membrana que se utilizará. Cuando la forma de dosificación se ingiere en el medio acuoso del tracto gastrointestinal, estos aditivos de membrana solubles en agua se lixivian fuera de la membrana, dejando poros que facilitan la liberación del fármaco.
20 El recubrimiento de membrana también se puede modificar mediante la adición de plastificantes, como se conoce en la técnica.

Anteriormente se mencionan ejemplos específicos de las cantidades de los compuestos administrados. Sin embargo, se entenderá que la cantidad de los compuestos administrados en realidad 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, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas y/o signos del paciente, y la ruta de administración elegida. Mientras que los presentes compuestos se administran preferiblemente por vía oral, los compuestos también se pueden administrar por cualquier otra vía adecuada.

Tratamiento de los varones

30 Contrariamente a la creencia popular, la osteoporosis no es sólo una enfermedad de las mujeres. Los hombres no son tan resistentes a la osteoporosis como se pensaba, y el aumento clásico relacionado con la edad en las fracturas observado en las mujeres es también evidente en los hombres. Una de las principales razones por las que la osteoporosis no es tan común en los hombres como en las mujeres es el esqueleto más grande de los hombres. Otros factores incluyen la expectativa de vida más corta, la aparición más tarde y el progreso más lento de la pérdida de masa ósea en los hombres, y la ausencia de pérdida ósea rápida que afecta a las mujeres como consecuencia de la cesación de la producción de estrógenos endógenos en la menopausia.

35 Sin embargo, a medida que la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad ha aumentado en los últimos años, se ha reconocido que la osteoporosis masculina representa un importante problema de salud pública. Sólo en los Estados Unidos, hasta 5 millones de hombres sufren de osteoporosis, y su número va en aumento. Casi el 30-40% de los pacientes desarrollan la llamada osteoporosis "idiopática" a una edad temprana, en ausencia de cualquier causa detectable, mientras que otros tienen varias razones secundarias evidentes de pérdida de hueso, incluyendo el exceso de glucocorticoides, hipogonadismo, abuso de alcohol, tabaquismo, enfermedad tubular renal con pérdida de masa de calcio, u otras enfermedades del hígado o el intestino.

40 En consecuencia, la invención se refiere a un comprimido para su uso como se ha reivindicado para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad del cartílago y/o de los huesos y/o de afecciones que originan una desregulación del metabolismo del cartílago y/o del hueso en un sujeto masculino, tal como por ejemplo la osteoporosis, osteoartritis, osteopetrosis, osteopenia y la 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 la metástasis ósea, dolor de huesos debido a la metástasis ósea, pérdida ósea debida a la deficiencia de hormonas esteroides sexuales, anormalidades óseas debido al tratamiento con hormonas esteroides, anormalidades óseas causadas por la terapia del cáncer, osteomalacia, enfermedad de Bechet, hiperostosis, enfermedad ósea metastásica, osteopenia u osteoporosis inducida por la inmovilización, o osteopenia u 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 no traumática, para la mejora de la estabilidad de un implante y para el mantenimiento o incremento del nivel de energía, para la edificación o fortalecimiento de los tejidos musculares y para el aumento de peso, el método comprende administrar una sal de Sr en una cantidad y frecuencia que puede dar una dosis diaria de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,5 g de Sr²⁺ iónico libre, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 0,30 g hasta aproximadamente 1,5 g, desde aproximadamente 0,40 g a aproximadamente 1,40 g,

desde aproximadamente 0,50 g a aproximadamente 1,30 g, desde aproximadamente 0,60 g a aproximadamente 1,20 g, desde aproximadamente 0,60 g a aproximadamente 1,0 g o desde aproximadamente 0,60 g a aproximadamente 0,8 g.

5 La sal de Sr se administra por vía oral, y está contenida en una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente.

Profilaxis

Algunos de los fármacos utilizados en la actualidad para el tratamiento de enfermedades y afecciones que afectan el metabolismo y/o la integridad estructural del hueso y/o cartílago pueden tener un efecto terapéutico sobre la afección, pero al mismo tiempo muchos de los fármacos utilizados están asociados con efectos secundarios serios.

10 Un ejemplo de un grupo de sustancias medicamentosas con efectos secundarios serios son los bisfosfonatos, que parecen tener efectos secundarios perjudiciales, tales como, por ejemplo, el potencial de inhibir la formación y resorción del hueso, y la mala absorción a través de la administración oral. Además, se sabe que causan irritación gastrointestinal y que tienen semividas muy largas en los huesos. Por lo tanto, el sujeto con necesidad de tratamiento potencialmente debería tener una mínima exposición a tales compuestos. En consecuencia, tales
15 sustancias medicamentosas no son adecuadas para el tratamiento profiláctico.

Como no hay efectos secundarios conocidos asociados con la administración de estroncio en las dosis adecuadas para la profilaxis, el estroncio probablemente será muy útil para la prevención de afecciones del cartílago y/o del hueso. En consecuencia, la invención se refiere a un comprimido para su uso como se reivindica en un método para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad y/o afecciones del cartílago y/o de los huesos que originan una
20 desregulación del metabolismo del cartílago y/o del metabolismo de los huesos en un mamífero, tal como, por ejemplo, un ser humano hembra o varón adulto, adolescente o 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 la metástasis ósea, dolor de
25 huesos debido a la metástasis ósea, pérdida ósea debida a deficiencia de hormona esteroides sexuales, anomalías óseas debido a tratamiento con hormonas esteroides, anomalías óseas causadas por la terapia del cáncer, osteomalacia, enfermedad de Bechet, hiperostosis, enfermedad ósea metastásica, osteopenia u osteoporosis inducida por inmovilización, osteoporosis u osteopenia inducida por glucocorticoides, osteoporosis del síndrome de pseudoglioma, osteoporosis juvenil idiopática, para la mejora de la curación de fracturas después de la
30 fractura traumática o no traumática, adecuado para la mejora de la estabilidad de un implante 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, el método comprende administrar un compuesto que contiene Sr.

La medición de la DMO, la densidad mineral ósea, u otras formas de evaluación radiográfica de los huesos o articulaciones se puede utilizar para establecer o confirmar un diagnóstico de las enfermedades y afecciones que
35 afectan el metabolismo y/o la integridad estructural del cartílago y/o del hueso, tales como, por ejemplo, la osteoporosis y la osteopenia. El valor de la DMO también se puede usar para determinar si se debe iniciar un tratamiento profiláctico.

Varias técnicas están disponibles para medir la DMO de forma no invasiva. La densitometría ósea es el mejor método disponible para el diagnóstico de la osteoporosis y la osteopenia y otras afecciones óseas, y para la
40 identificación de individuos en riesgo de desarrollar una afección ósea. En la densitometría ósea se mide la cantidad de mineral óseo presente, que es un determinante importante de la resistencia ósea. Los métodos tradicionales de densitometría ósea se basan en la absorciometría de rayos X, tales como, por ejemplo, absorciometría de rayos X de energía dual, absorciometría de rayos X de una sola energía y absorciometría radiográfica. Además de estos enfoques, la tomografía computarizada cualitativa, que utiliza un escaneo de tomografía computarizada, se puede
45 utilizar para calcular la DMO. Otro método de densitometría ósea es el ultrasonido cuantitativo, que es bastante barato, portátil y libre de radiación. Aquí la parte de hueso a medir se coloca entre dos transductores de ultrasonido, y la masa ósea se determina por la transmisión de las ondas sonoras que pasan a través del hueso; cuantas menos pasan, el hueso es más denso.

Con el fin de estandarizar los valores de distintos densitómetros, y para dar un valor que pueda ser fácilmente utilizado para el diagnóstico, el valor de la DMO se puede utilizar para calcular los valores llamados puntuación T y
50 puntuación Z.

La puntuación T se considera el valor más clínicamente relevante, y describe la DMO del sujeto con respecto a la DMO promedio para las mujeres jóvenes adultas normales u hombres jóvenes adultos normales, respectivamente, expresando la diferencia en el número de desviaciones estándar (DE). En el caso de las mujeres, si la puntuación T
55 de un sujeto es menor de 1 DE por debajo del promedio de mujeres jóvenes adultas normales, la DMO se considera normal. Para cada SD por debajo de la masa ósea media de mujeres jóvenes adultas normales, el riesgo de fractura

aumenta en aproximadamente 1,5 a 3 veces, y por debajo de 2 desviaciones estándar, aumenta de forma exponencial.

5 La puntuación Z compara la DMO del sujeto al promedio de la DMO para hombres o mujeres que tengan la misma edad que el sujeto. Entre los adultos mayores, sin embargo, una DMO baja es común, por lo que la comparación con las normas de la misma edad puede inducir a error, es decir, un sujeto de 80 años de edad puede tener una puntuación Z que se compara favorablemente con los controles de la misma edad, pero sin embargo, al igual que el paciente promedio en este grupo de edad, el sujeto puede estar en riesgo de sufrir fractura(s).

10 En un método usado en la invención para la prevención de una afección del cartílago y/o hueso, los sujetos que están en riesgo de desarrollar tal afección se pueden identificar mediante el cálculo de las puntuaciones T de los sujetos. En consecuencia, la presente invención se refiere a un método en el que el sujeto es una mujer que tiene una densidad mineral ósea, DMO, de más de 1 DE por debajo de la media de mujeres adultas.

15 En otro método, se calcula la puntuación Z, es decir, la presente invención se refiere a un comprimido para su uso como se ha reivindicado en un método profiláctico, en donde el sujeto es una mujer que tiene una DMO por debajo del promedio para las mujeres de la misma edad. Si la mujer pertenece a un grupo de edad en donde la mujer promedio pueden tener un mayor riesgo de fractura de hueso, un tratamiento profiláctico puede ser considerado, a pesar de que la mujer tenga una DMO en o sobre el valor del promedio femenino para mujeres de la misma edad.

La invención también se refiere a un comprimido para su uso como se ha reivindicado en un método profiláctico como se describe anteriormente, en donde el sujeto es un varón que tiene una DMO de más de 1 DE por debajo del promedio masculino adulto.

20 Además, la invención también se refiere a un comprimido para su uso como se ha reivindicado en un método en donde el sujeto es un varón que tiene una DMO por debajo del promedio masculino adulto para hombres de la misma edad. Si el hombre pertenece a un grupo de edad en donde el hombre promedio puede tener un mayor riesgo de fractura ósea, puede considerarse un tratamiento profiláctico, a pesar de que el hombre tenga una DMO en o sobre el valor del promedio masculino para hombres de la misma edad.

25 La invención también se refiere a un comprimido para su uso como se ha reivindicado en un método profiláctico, en donde el sujeto es una mujer que tiene 20 años o más, tal como, por ejemplo, 25 años o más, 30 años o más, 35 años o más, 40 años o más, 45 años o más, o 50 años o más.

30 Otra forma de evaluar el estado de los huesos y el cartílago es proporcionada por los marcadores bioquímicos dinámicos, que reflejan el recambio tanto en el cartílago como en el hueso. En comparación con la DMO u otras mediciones estáticas similares, que proporcionan una medida de la situación actual del hueso y/o del cartílago, un biomarcador específico puede proporcionar una medida del recambio actual en el tejido del que se deriva el marcador. Esto proporciona una monitorización dinámica de los efectos terapéuticos y también permite una predicción de la progresión de una enfermedad o afección que afecte al recambio en el hueso y/o cartílago. Como un ejemplo, se ha demostrado en varios estudios que un marcador específico de la resorción ósea, CTX, fragmentos de colágeno de tipo I derivados de telopéptido C, proporciona un predictor independiente de la DMO del riesgo de fractura posterior, con una potencia similar a las mediciones de DMO por sí solas. Además, la medida del riesgo de fractura proporcionada por las mediciones de CTX es aditiva a la medida proporcionada por las determinaciones de DMO, y por lo tanto las personas que tengan ambas, una DMO baja y un alto recambio óseo, como se indica por los niveles elevados de CTX corren más riesgo de tener una fractura del esqueleto que los individuos con sólo DMO elevada o disminución de CTX. Datos similares se han obtenido con un marcador específico de cartílago, CTX-II fragmentos de colágeno de tipo II derivados del cartílago. Por consiguiente los sujetos en riesgo de desarrollar deterioro patológico de hueso y/o cartílago pueden definirse mediante la medición de los biomarcadores específicos tanto de hueso como de metabolismo del cartílago. Similares a las mediciones de DMO, las mediciones de biomarcadores pueden ser expresadas en puntuaciones T o puntuaciones Z en relación con las poblaciones de referencia pertinentes, o los valores pueden simplemente ser expresados con relación a niveles con cortes predefinidos.

La invención también se refiere a un comprimido para su uso como se ha reivindicado en un método profiláctico como se describe anteriormente, en donde el sujeto es un hombre que tiene un nivel de biomarcador de un marcador de la resorción ósea como CTX o NTX de más de 1 DE por encima del promedio masculino adulto.

50 Además, la invención también se refiere a un comprimido para su uso como se ha reivindicado en un método en donde el sujeto es un hombre que tiene un marcador de la resorción ósea tal como CTX o NTX por encima del promedio masculino adulto para hombres de la misma edad. Si el hombre pertenece a un grupo de edad en donde el hombre promedio puede tener un mayor riesgo de fractura de hueso, puede considerarse un tratamiento profiláctico, incluso aunque el hombre tenga un marcador de la resorción ósea tal como CTX o NTX por debajo del promedio de los niveles del marcador dado para hombres de la misma edad.

55

La invención se refiere a un comprimido para su uso como se ha reivindicado en un método profiláctico, en donde el sujeto es una mujer que tiene 20 años o más, tal como, por ejemplo, 25 años o más, 30 años o más, 35 años o más, 40 años o más, 45 años o más, o 50 años o más.

5 Además, la invención también se refiere a un uso combinado de la medición de DMO y uno o más biomarcadores para la definición y/o predicción de los individuos en riesgo para la progresión de una enfermedad o afección que afecte al recambio del hueso y/o del cartílago.

10 El estrógeno juega un papel importante en la salud de los huesos, ya que el estrógeno protege los huesos previniendo que el sistema esquelético eleve el recambio óseo, lo que se traduce en un desequilibrio entre la formación y la resorción del hueso esquelético y el deterioro posterior. Cuando el nivel de estrógeno disminuye después de la menopausia, más hueso se reabsorbe que se construye. Las mujeres que no tienen ningún tipo de medicación para prevenir la pérdida ósea pueden perder tanto como de un 3% a un 5% de su masa ósea en cada uno de los 5 años posteriores a la menopausia, y para por ejemplo los 70 años de edad, los huesos pueden pesar de 30% a 50% menos que antes de la menopausia.

15 En consecuencia, incluso aunque una mujer al principio de la menopausia pueda tener un nivel de DMO y/o nivel de biomarcadores específicos de recambio de hueso y/o de cartílago dentro del rango normal (es decir, tal como se define por la puntuación T), puede ser beneficioso iniciar un tratamiento para prevenir el desarrollo de una afección ósea en el futuro. Por lo tanto, la invención se refiere a un comprimido para su uso como se ha reivindicado en un método como se describe anteriormente, en el que el sujeto es una mujer peri-menopáusica o una mujer con aparición reciente de la menopausia.

20 Además, la invención se refiere a un comprimido para su uso como se ha reivindicado en un método, en donde el sujeto es una mujer que está a aproximadamente 6 meses o más de la aparición de la menopausia.

25 La invención también se refiere a un comprimido para su uso como se ha reivindicado en un método para la profilaxis de una afección del cartílago y/o hueso en hombres, en donde el sujeto es un hombre que tiene 20 años de edad o más, tal como, por ejemplo, 25 años o más, 30 años o más, 35 años o más, 40 años o más, 45 años o más, 50 años o más, 55 años o más, 60 años o más, 65 años o más, o 70 años o más.

Osteoporosis secundaria

30 Incluso aunque el 90% de todos los casos de osteoporosis sean de osteoporosis idiopática primaria, existe también una necesidad de prevenir y/o tratar la osteoporosis secundaria, que es el resultado de un proceso de enfermedad o agente identificables. En consecuencia, la invención se refiere a un comprimido para su uso como se ha reivindicado en un método para el tratamiento y/o prevención de la osteoporosis secundaria en un sujeto, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una sal de Sr al sujeto.

35 La osteoporosis secundaria puede ser inducida por enfermedades endocrinas y/o causas metabólicas, tales como, por ejemplo, el hipogonadismo, hipercortisolismo, hiperprolactinemia, anorexia nerviosa, mastocitosis, porfiria, diabetes melitus tipo I, hiperparatiroidismo primario o secundario, hipertiroidismo, acromegalia, síndrome de Cushing, acidosis, enfermedad de Guacher, hemocromatosis, insensibilidad a los andrógenos y embarazo.

La osteoporosis secundaria también puede ser inducida por condiciones nutricionales, tales como, por ejemplo, la malabsorción, malnutrición, enfermedad hepática crónica, deficiencia de vitamina D, deficiencia de calcio, resecciones de partes del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la gastrectomía), abuso de tabaco y abuso de alcohol.

40 La administración de determinadas sustancias medicamentosas también puede conducir a la osteoporosis secundaria. Ejemplos de tales sustancias medicamentosas son, por ejemplo, los corticosteroides incluyendo los corticosteroides inhalados), la heparina, fármacos antiepilépticos (por ejemplo, la fenitoína), análogos de la hormona liberadora de la gonadotropina, diuréticos de asa, fenobarbital, agentes antineoplásicos/inmunosupresores (por ejemplo, metotrexato y ciclosporina), hormonas tiroideas, el acetato de depo-medroxiprogesterona, los inhibidores de la fosfatasa calcineurina-calmodulina tales como, por ejemplo, el tacrolimus, y los inhibidores de la aromataza, como el formestano, exemestano, aminoglutetimida, fadrozol, rogletimida, anastrozol, letrozol y vorozol.

Un metabolismo del colágeno perturbado y/o enfermedades del tejido conectivo también pueden ser la causa de la osteoporosis secundaria. Ejemplos de tales trastornos son, por ejemplo la osteogénesis imperfecta, homocisteinuria, raquitismo, síndrome de Ehlers-Danlos y síndrome de Marfan.

50 Las enfermedades de la médula ósea, tales como, por ejemplo, el mieloma, talasemia y leucemia también pueden ser la causa de osteoporosis secundaria. También las enfermedades reumatológicas/inflamatorias tales como, por ejemplo, el lupus eritematoso sistémico, la espondilitis anquilosante y la artritis reumatoide pueden causar osteoporosis secundaria.

En niños y adolescentes, las causas de la osteoporosis secundaria incluyen la artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis crónica juvenil, malignidad en la niñez, enfermedades neuromusculares, como la parálisis cerebral, espina bífida y distrofia muscular, disautonomía familiar, displasia fibrosa, enfermedad de Paget juvenil (deficiencia de osteoprotegerina), dolor óseo idiopático familiar e hiperfosfatemia aislada. Otras posibles causas de osteoporosis secundaria en niños y adolescentes son el ejercicio excesivo, amenorrea, dermatomiositis, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, tal como la enfermedad de Crohn, y distrofia muscular.

Otras causas generales de osteoporosis secundaria puede ser la hipofosfatemia, la inmovilización, la fibrosis quística, insuficiencia renal, hipercalciuria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mastocitosis, depresión, lesión de la médula espinal, sarcoidosis, malignidad, linfoma linfoplasmacitoide, el trasplante de órganos y la castración química así como quirúrgica de los varones (incluyendo, pero no limitado al uso de análogos de anti-andrógenos y/o análogos de la hormona liberadora de la gonadotropina).

Profilaxis de la osteoporosis secundaria

Como se mencionó anteriormente, algunos fármacos pueden ser la causa de la osteoporosis secundaria. Con el fin de prevenir el desarrollo de la osteoporosis secundaria inducida por fármacos en un sujeto, puede ser beneficioso administrar una cantidad profiláctica de Sr como parte del mismo régimen de tratamiento de administración de la sustancia de fármaco.

Por lo tanto, la invención se refiere a un comprimido para su uso como se ha reivindicado en un método para la prevención de la osteoporosis secundaria inducida por fármacos en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad profiláctica de una sal de Sr antes, durante o después del tratamiento del sujeto con la sustancia del fármaco que induce la osteoporosis.

La administración puede tener lugar de forma sustancialmente simultánea con la administración de la sustancia de fármaco que induce la osteoporosis, y la sal de Sr y la sustancia de fármaco que induce la osteoporosis pueden estar contenidas en la misma composición farmacéutica.

En consecuencia, la invención se refiere a un comprimido para su uso como se ha reivindicado que comprende una sal de Sr y una sustancia de fármaco que induce la osteoporosis junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La sal de Sr y la sustancia de fármaco también se pueden administrar simultáneamente en composiciones separadas, administradas conjuntamente. Cuando se administran conjuntamente dos formulaciones separadas, cada formulación, especialmente aquellas para su uso por vía oral, puede tener un código de color o de otra manera ser etiquetada de forma fácilmente identificable con el fin de evitar la confusión por el sujeto o el médico.

Otros aspectos de la invención

En algunas realizaciones de la invención, los inventores han encontrado que es preferible que el ranelato, si está presente, esté presente en una cantidad de menos del 5% p/p de la cantidad total de estroncio.

También se divulga un kit usado para la mejora de la curación de fracturas después de la fractura traumática o no traumática, donde la fractura por ejemplo, puede ser uno de las siguientes fracturas traumáticas o no traumáticas: fractura de radio distal, tales como por ejemplo, una 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 fractura del subtrocánter.

La mejora de la curación de la fractura se puede definir en términos de la reducción del tiempo que un paciente requerirá un yeso, la reducción del tiempo de curación tal como se define por rayos X, la reducción en el tiempo para la estabilidad de la fractura, la mejora de la formación de callo como se ve por rayos X, la reducción en el tiempo antes de la aparición de la formación de callo como se ve por rayos X y/o la reducción en el tiempo para la recuperación de la movilidad completa o casi completa o nivel de actividad física.

Otras realizaciones de la invención aparecen en las reivindicaciones adjuntas. Los detalles y particulares descritos anteriormente y a continuación 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

Figura 1. Difractograma de rayos X de cristales del hexahidrato del glutamato de estroncio preparado por el método como se describe en el ejemplo 7.

Figura 2. Difractograma de rayos X de cristales del malonato de estroncio preparado por el método como se describe en el ejemplo 7. La sal de malonato de estroncio previamente no se ha caracterizado y comprende una

nueva estructura cristalográfica, pero es evidente por la línea de base estable, y la separación bien definida de los picos de difracción, que la forma cristalina de la sal de malonato es homogénea y pura.

Figura 3. Resultados de los experimentos de optimización para la síntesis de glutamato de estroncio descrita en la tabla 6. 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 un secado incompleto).

Figura 4. Diagrama de las 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 la desviación estándar para cada punto de medición. La pre-dosis representa las muestras correspondientes tomadas de animales tratados con vehículo solamente.

La invención se ilustra adicionalmente en los ejemplos que no están destinados a limitar la invención de ninguna manera.

Ejemplos

Ejemplo 1 (referencia)

Método general para la preparación de sales cristalinas de estroncio por precipitación a partir de una sal de cloruro de estroncio disuelta y de sales de sodio disueltas de aniones carboxílicos apropiados

En un vaso de precipitados de vidrio de 100 ml de volumen, se disolvieron 5 g de la sal de sodio del ácido carboxílico en un pequeño volumen de agua que se calentó ligeramente a temperaturas no superiores a 30-50 °C. El volumen final fue de 25-50 ml. En otro vaso de precipitados se disolvieron 10 g de 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.

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



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

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

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

Ejemplo 2 (referencia)

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

Se disolvió una pequeña cantidad del ácido orgánico adecuado (0,75-3 g, véase la tabla siguiente) en agua por calentamiento a temperaturas entre 30 °C - 50 °C. Entonces, se añadió lentamente hidróxido de estroncio (Sigma Aldrich, 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.

- 5 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 2).

Tabla 2: Cantidades de reactivo inicial 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

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
Notas *) Rendimiento calculado en % del contenido en estroncio en Sr(OH) ₂ x 8H ₂ O.							

- 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-AKG tiene una ligera apariencia de color marrón. 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.

Ejemplo 3

- 15 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. Investigaciones detalladas de la solubilidad se realizaron con las sales de estroncio que figuran en la tabla 3 a continuación:

25 Tabla 3: 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 que constituye el estroncio en esta forma cristalina.

Sal de estroncio	PM	% de Sr
Ranelato de Sr (x 7H ₂ O) †	639,6	27,4
SrCl ₂ (x 6H ₂ O) †	266,6	32,9

Sal de estroncio	PM	% de Sr
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		

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 y ICP-MS

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 de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). Para la mayoría de las investigaciones, el método de F-AAS tuvo suficiente sensibilidad.

20 Antes del análisis de las sales de estroncio orgánicas sintetizadas, se determinó la solubilidad en agua de algunas sales de estroncio disponibles comercialmente por el método de F-AAS para verificar la precisión de las mediciones y comparar los resultados obtenidos con valores de referencia para la solubilidad de las sales. Se obtuvieron las siguientes sales de estroncio: oxalato de Sr (Aldrich 57,416-3) SrSO₄ (Aldrich 45,129-0) SrHPO₄ (Aldrich 48,042-2) y SrCl₂ (Aldrich 43,966-5). Las solubilidades fueron investigadas como se describió anteriormente, y el contenido de estroncio en las soluciones saturadas se determinó como se describe en este documento a continuación.

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.

30 Las soluciones con muy bajo contenido de estroncio (es decir, del análisis de solubilidad del carbonato de estroncio) se analizaron por el método de espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). Este análisis se realizó usando un sistema Perkin Elmer Elan 5000 equipado con un nebulizador de flujo cruzado. La

potencia se fijó en 1.000 W y el flujo de gas argón fue de 12 Umin y 0,8 Umin de la antorcha de plasma y gas, respectivamente.

La solubilidad determinada para las sales de estroncio disponibles comercialmente estuvo en buen acuerdo con los valores de referencia. Para la mayoría de las investigaciones, el método de F-AAS tuvo una sensibilidad suficiente. La Tabla 4 presenta las solubilidades del cloruro de estroncio, fosfato, carbonato, oxalato y sulfato en agua a 22° C. Es evidente que los valores determinados experimentalmente están de acuerdo con los valores de referencia citados para estas sales. La mayor desviación entre los valores de referencia y el experimento se obtuvo para el cloruro de estroncio, donde se obtuvo una menor solubilidad y para el carbonato de estroncio donde se encontró una solubilidad significativamente mayor. Dado que la solubilidad del carbonato de estroncio es muy baja, fue necesario aplicar ICP-MS para la determinación del contenido de Sr en los sobrenadantes de estos experimentos. Además, la solubilidad de esta sal será dependiente del contenido de dióxido de carbono en el aire del ambiente, lo que no fue controlado en el presente experimento, lo que proporciona una posible explicación de las discrepancias entre la solubilidad determinada y el valor de referencia.

Tabla 4: Solubilidad de sales de estroncio disponibles comercialmente en agua a temperatura ambiente (22-24°) determinada como se describe en el ejemplo 3. Los valores esperados se refieren a los valores citados en la literatura científica o material de referencia, tales como el "compendio de Beilstein".

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

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

Para la mayoría de las sales orgánicas de estroncio que figuran en la tabla 2, los cambios de temperatura en el intervalo de 20 a 40° C tuvieron poca influencia sobre la solubilidad (tabla 5). Sin embargo, para el L-glutamato de estroncio se observó una influencia significativa de la temperatura sobre la solubilidad en el intervalo entre 20° C y 40° C. La solubilidad de esta sal aumentó más de tres veces en el intervalo investigado en contraste con la mayoría de las otras sales. Se observa, que la solubilidad en condiciones fisiológicas (37° C), es relevante para el uso farmacéutico de las sustancias, y por lo tanto el sorprendente aumento de la solubilidad del glutamato de estroncio a temperatura más alta puede tener grandes implicaciones terapéuticas potenciales.

La solubilidad de las sales de estroncio en una solución tamponada de carbonato de amonio de pH 7,5 fue generalmente más alta que la solubilidad determinada en agua pura (tabla 5). 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 5.

Solubilidad relativa

La solubilidad en agua de las sales orgánicas de estroncio a temperatura ambiente y a 40° C, se enumera en la tabla 5. Las sales de estroncio de L-aspartato y lactato tuvieron solubilidades superiores a 50 g/l lo que dificultó la determinación exacta de la solubilidad con los procedimientos experimentales empleados.

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

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

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

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

Ejemplo 4

5 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 26,571 g (0,1 moles) de hidróxido de estroncio sólido Sigma-Aldrich Sr(OH)₂ x 8H₂O, PM 265,71, CAS N°. 1311-10-0). 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 Büchner. 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 rendimiento total de hexahidrato del glutamato 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 15% (véase por favor el ejemplo B). 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. El producto fue identificado inequívocamente como el hexahidrato del glutamato de estroncio por cristalografía de rayos X y comparando los datos con los resultados de la bibliografía.

Otras mejoras de la síntesis pueden incluir la desgasificación por nitrógeno o argón del agua y de todas las soluciones acuosas, lo 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.

5 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 Büchner. 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 con los resultados de la base de datos cristalográfica de Cambridge.

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

40 Ejemplo 6

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

Inicialmente, se prepara una suspensión de ácido malónico (de color blanco) mediante la adición de 100 ml de agua de milipore a 10,406 g (0,1 moles) de ácido malónico sólido (Fluka, 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 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

Büchner. Quedaron en el filtro cantidades muy pequeñas de impurezas. Posteriormente se dejó enfriar el filtrado a temperatura ambiente, lo que dio como resultado el crecimiento de cristales en polvo fino de malonato de estroncio. La precipitación del producto final progresó rápidamente durante la filtración y la mayoría del producto se encontró en el filtro (sin calefacción). Solo en raros casos progresó la precipitación en el filtrado. El producto se filtró y se secó a 110° C en un horno durante media hora seguido de 12 horas de secado en un desecador sobre sílice naranja. Antes del análisis por cristalografía de rayos X y por FAAS, las sales se molieron a polvo fino con un mortero.

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

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

15 Ejemplo 7

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

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

El presente ejemplo proporciona datos representativos de la optimización de las condiciones para la síntesis de glutamato de estroncio en un sistema de autoclave. Se utiliza el glutamato de estroncio como ejemplo, pero las optimizaciones descritas en el ejemplo también son aplicables a la síntesis de otras sales de estroncio, donde las condiciones de reacción exactas pueden ser optimizadas como se describe en este ejemplo. Las temperaturas de reacción deben mantenerse por debajo del punto de fusión o por debajo de la temperatura de descomposición del resto de anión orgánico de la sal de estroncio deseada. Como un ejemplo, el ácido malónico se descompone a 132-134° C, y por lo tanto la síntesis de malonato de estroncio debe realizarse a temperaturas por debajo de 132° C.

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

Experimental

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 añadió 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 6.

Tabla 6. Parámetros y principales resultados del proceso de optimización de la síntesis de glutamato de estroncio. La presión se monitorizó pero no se utilizó en el proceso de optimización. El contenido de estroncio (% Sr) se midió

ES 2 431 890 T3

mediante FAAS pero no se utilizó como un parámetro de calidad. El rendimiento (%) se aplicó como parámetro de calidad.

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

Procedimiento

- 5 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 vórtex hasta que todas las partículas gruesas de material se transformaron en polvo de grano fino.
- 10 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 $t = 100^{\circ}\text{C}$ 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.
- 15 7. A aproximadamente 110°C , la 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 Büchner después del autoclavado, que dejó sólo trazas de carbonato en el filtro. El producto precipitó de la solución durante el enfriamiento a temperatura ambiente.
- 20 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 trituro a un polvo fino en un mortero.
10. El producto se pesó después de la molienda y el rendimiento total se calculó.

25 *Preparación de malonato de estroncio según la invención (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 añadió

30

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.

5 *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 difractor Huber G670. Se muestra un difractograma característico del glutamato de estroncio en la figura 1. Se muestra un difractograma de rayos X del malonato de estroncio obtenido por el método de síntesis a alta temperatura descrito en el presente ejemplo en la figura 2. El pico doble en el lado de ángulo bajo del pico de máxima intensidad es un artefacto del instrumento.

Resultados y discusión

En la tabla 4, 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 6 y figura 3), 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 3. Por lo tanto, el rendimiento máximo se obtuvo mediante el uso de una temperatura elevada (133 °C), un tiempo de tratamiento en autoclave (15 minutos) 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 2, 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.

50 *Conclusión*

Los experimentos de optimización muestran que es posible sintetizar glutamato de estroncio en altos rendimientos mediante la elevación de la temperatura a valores por encima de 100 °C, y mediante el uso de un corto período de tiempo (15 minutos) en la autoclave. Además, un excedente de 20% de hidróxido de estroncio también mejora el rendimiento total sin comprometer la pureza de la sal de estroncio sintetizada. Se debería aplicar un secado un poco

más vigoroso que el naranja de gel de sílice al procedimiento de secado con el fin de obtener un producto completamente seco. Ejemplos de agentes de secado más potentes son ácido sulfúrico concentrado u óxido de calcio, pero también la liofilización convencional u otros tratamientos mecánicos pueden ser aplicables a este procedimiento.

5 Ejemplo 8 (referencia)

Propiedades farmacocinéticas de las sales orgánicas de estroncio de solubilidad baja

El objetivo de este experimento fue evaluar la biodisponibilidad de una sal orgánica de estroncio de solubilidad baja (citrato de estroncio) en comparación con el cloruro de estroncio y ranelato de estroncio. La biodisponibilidad se evaluó mediante la determinación de la concentración de estroncio en suero a intervalos regulares durante un periodo de 24 horas y el cálculo de la AUC.

El experimento se realizó con ratas Wistar SPF hembras de la cepa HanTac:WH (GALAS) de Taconic M&B A/S, Ejby, DK-4623 Lille Skensved, Dinamarca. Al comienzo del período de aclimatación, las ratas eran aproximadamente de 9 semanas de edad con un peso de aproximadamente 200-250 g. Los animales se alojaron en una habitación provista de aire filtrado a una temperatura de $21^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de $55\% \pm 15\%$ 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 cuatro 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 7 a continuación:

Tabla 7: Los 4 grupos de tratamiento del experimento farmacocinético. Las dosis administradas a cada grupo se enumeran en la primera columna, y la sal, PM y contenido de Sr en las columnas centrales.

Dosis ¹ (mg/kg)	Grupo	Sal de estroncio	PM	% de Sr	Equivalente de dosis (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 (x 6H ₂ O)	266,6	32,9	137 mg Sr ⁺⁺ = 416	19-27
390	D	Citrato de Sr (x 6H ₂ O)	749,1	35,1	137 mg Sr ⁺⁺ = 390	28-36

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

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

Muestras de sangre para la determinación de la absorción del estroncio y de la biodisponibilidad

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 punto de tiempo del plexo venoso orbital en tubos sencillos para suero. La sangre se mantuvo a temperatura ambiente durante de 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

5 En la figura 4 se representan las concentraciones séricas medidas en los tres 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. Por el contrario 10 el citrato de estroncio con la solubilidad más baja alcanza la concentración sérica máxima con una velocidad cinética más lenta, con la concentración máxima alcanzada después de aproximadamente 6 – 8 horas. Además, la concentración sérica del estroncio en el intervalo de tiempo de 0 – 8 horas después de la administración del citrato de estroncio parece más estable.

15 Cuando se realizaron los cálculos de las AUCs el recorrido general de las curvas, como se evidencia por los valores promedio en la figura 4, 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 20 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, que probablemente se corresponde con dos mecanismos de absorción, un mecanismo activo rápidamente activado, y un mecanismo de transporte pasivo activo a través de toda la longitud del tracto digestivo. 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 25 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 30 procede en una etapa más tardía que depende del tipo de sal investigada. 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 se aplicaron a la determinación de las áreas bajo la curva que se muestran en la tabla 7. Las desviaciones estándar de los valores de AUC se corresponden con la incertidumbre general de las mediciones 35 de la figura 4, y su magnitud no permite una discriminación significativa entre las sales.

Tabla 7. Determinación del área bajo la curva (AUC) según los cálculos del modelo.

Anión de la sal de Sr	AUC mg/l-minuto	Desviación estándar mg/l-minuto
Cloruro	7300	2000
Citrato	8900	4700
Vehículo	168	67
Ranelato	5800	1700

Estos efectos de una absorción retrasada del estroncio observados con el citrato de estroncio pueden aumentar las propiedades farmacológicas del estroncio. El citrato de estroncio mostró el nivel más alto de biodisponibilidad como 40 se evalúa de la curva de AUC (Tabla 7), aunque las diferencias con los otros grupos de tratamiento no alcanzaron significancia estadística. El alcance retrasado de C_{max} puede ser una ventaja para el uso de compuestos de estroncio en el tratamiento de enfermedades y trastornos que afectan el metabolismo óseo. En estos casos es a menudo una ventaja administrar los compuestos al atardecer antes del tiempo de irse a la cama, ya que esto permite que el compuesto actúe durante la noche, cuando la resorción ósea está ocurriendo a la velocidad más alta. 45 Además, la administración antes de irse a la cama minimiza la interferencia potencial del calcio en la dieta normal, ya que la preparación farmacéutica de la sal de estroncio se tomaría después de la última comida. Esto es en contraste con la administración durante el día, donde el contenido de calcio de las comidas normales tendría el potencial de interferir y reducir la absorción de estroncio. El aumento gradual en las concentraciones séricas de

ES 2 431 890 T3

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. Un comprimido para uso médico para administración oral una vez al día que comprende al menos una sal de estroncio de un ácido orgánico en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en el ácido alfa-cetoglutarico, ácido L- y D-aspartico, ácido L- y D-glutamico, ácido maleico, ácido malónico [CH₂(COOH)₂], ácido pirúvico, ácido succínico [C₂H₄(COOH)₂], y uno o más excipientes fisiológicamente aceptables, en donde la cantidad de sal de estroncio se ajusta de manera que la composición es para la administración una vez al día.
2. Un comprimido para uso según la reivindicación 1, en donde la solubilidad en agua de la sal de estroncio es como máximo de 200 g/l, o como máximo de 150 g/l, como máximo de 100 g/l, como máximo de 75 g/l, como máximo de 50 g/l, como máximo de 25 g/l, como máximo de 10 g/l, como máximo de 5 g/l, como máximo de 2,5 g/l, o como máximo de 1 g/l a temperatura ambiente (20-25° C).
3. Una composición según la reivindicación 1 o 2, en donde la solubilidad en agua de la sal de estroncio es al menos de 0,1 g/l, o en un intervalo de 0,1 g/l a 10 g/l, de 0,2 g/l a 5 g/l a temperatura ambiente (20-25° C).
4. Un comprimido para uso según la reivindicación 1, en donde la solubilidad en agua de la sal de estroncio es al menos de 1 g/l, o al menos de 5 g/l, al menos de 10 g/l, al menos de 20 g/l, al menos de 30 g/l, al menos de 40 g/l, al menos de 50 g/l, al menos de 60 g/l, al menos de 70 g/l, al menos de 80 g/l, al menos de 90 g/l o al menos de 100 g/l a temperatura ambiente (20-25° C).
5. Un comprimido para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la administración una vez al día a la hora de acostarse.
6. Un comprimido para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos 0,01 g de estroncio (calculado como estroncio iónico), o al menos 0,025 g, al menos 0,050 g, al menos 0,075 g, al menos 0,1 g, al menos 0,2 g, al menos 0,3 g, al menos 0,4 g o al menos 0,5 g o de 0,01 a 2 g, o de 0,1 a 2 g, de 0,1 a 1 g, de 0,15 a 0,5 g, de 0,3 a 2 g, o de 0,3 a 1 g.
7. Un comprimido para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende al menos 0,5 g de estroncio (calculado como estroncio iónico), o al menos 0,6 g, al menos 0,7 g, al menos 0,8 g, al menos 0,9 g, al menos 1,0 g, al menos 1,1 g, al menos 1,2 g, al menos 1,3 g, al menos 1,4 g, al menos 1,5 g, al menos 1,6 g, al menos 1,7 g, al menos 1,8 g, al menos 1,9 g o al menos 2,0 g.
8. Un comprimido para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la forma de un comprimido de matriz.
9. Un comprimido para uso según la reivindicación 8, que comprende de 20 a 90% p/p de la sustancia activa y de 10 a 80% p/v de polímero.
10. Un comprimido para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de Sr se libera de la composición de tal manera que la amplitud (diferencia entre el pico y el punto más bajo) de la concentración plasmática en relación con el nivel del pico debe ser inferior al 40%, o inferior al 35%, inferior al 30%, inferior al 25%, inferior al 20%, inferior al 15% o inferior al 10% después de la administración de la composición a un sujeto una vez al día durante al menos 30 días o al menos 21 días, al menos 14 días, al menos 7 días, tal como 7 días.
11. Un comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición, probada en un ensayo de disolución *in vitro*, libera iones de estroncio a partir de la sal de estroncio que contiene la composición de la siguiente manera:
- se libera dentro de los primeros 30 minutos de la prueba como máximo el 10% p/p de los iones de Sr
- se libera dentro de las primeras 4 horas de la prueba como máximo el 70% p/p de los iones de Sr
- se libera dentro de las primeras 14 horas de la prueba el 70% p/p o más de los iones de Sr.
12. Un comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de Sr está contenida en una matriz que gobierna la liberación.
13. Un comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición se reviste con un recubrimiento de liberación controlada que regula la liberación de la sal de Sr.
14. Un comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal está en forma de hidrato, anhidra, solvato, polimorfa, amorfa, cristalina microcristalina o forma polimérica.

15. Un comprimido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal se selecciona del grupo que consiste en el succinato de estroncio, malonato de estroncio, L- y D-glutamato de estroncio, L- y D-aspartato de estroncio, piruvato de estroncio, alfa-cetoglutarato de estroncio, y mezclas de los mismos.

16. Al menos una sal de estroncio de un ácido orgánico, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en el ácido alfa-cetoglutarico, ácido L- y D-aspartico, ácido L- y D-glutamico, ácido maleico, ácido malónico [CH₂(COOH)₂], ácido pirúvico, y ácido succínico [C₂H₄(COOH)₂] y uno o más excipientes fisiológicamente aceptables para uso médico, para ser administrada en un comprimido para administración oral una vez al día para la profilaxis de un trastorno del cartílago y/o hueso, o para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad del cartílago y/o hueso y/o un trastorno que origina una desregulación del metabolismo del cartílago y/o hueso en un mamífero.

17. Al menos una sal de estroncio para uso según la reivindicación 16, para su uso para prevenir en un sujeto una enfermedad del cartílago y/o hueso y/o trastornos que originan una desregulación del metabolismo del cartílago y/o hueso en un mamífero, tal como por ejemplo, un ser humano adulto hombre o mujer, adolescente o niño, tal como por ejemplo, la osteoporosis, la osteoartritis, la osteopetrosis, la osteopenia y la 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 hormonas de esteroides sexuales, alteraciones óseas debidas a tratamiento con esteroides, anomalías óseas hormonales causadas por la terapia del cáncer, osteomalacia, enfermedad de Bechet, hiperostosis, enfermedad metastásica ósea, osteopenia u osteoporosis inducida por inmovilización, o osteopenia u osteoporosis inducida por glucocorticoides, síndrome de la osteoporosis pseudoglioma, osteoporosis juvenil idiopática, para uso en la mejora de la curación de fracturas después de fractura traumática o no traumática, y adecuada para el mantenimiento o aumento del nivel de energía, para la construcción o fortalecimiento de los tejidos musculares y para el aumento de peso, en donde se administra una vez al día un comprimido de una o más sales de estroncio de un ácido orgánico, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en el ácido alfa-cetoglutarico, ácido L- y D-aspartico, ácido L- y D-glutamico, ácido maleico, ácido malónico [CH₂(COOH)₂], ácido pirúvico, y ácido succínico [C₂H₄(COOH)₂] y uno o más excipientes fisiológicamente aceptables.

18. Al menos una sal de estroncio para uso según la reivindicación 16, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad del cartílago y/o hueso y/o afecciones que originan una desregulación del metabolismo del cartílago y/o hueso en un mamífero, tal como por ejemplo, un ser humano adulto hombre o mujer, adolescente o niño, tal como por ejemplo, la osteoporosis, la osteoartritis, la osteopetrosis, la osteopenia y la 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 hormonas de esteroides sexuales, alteraciones óseas debidas a tratamiento con esteroides, anomalías óseas hormonales causadas por la terapia del cáncer, osteomalacia, enfermedad de Bechet, hiperostosis, enfermedad metastásica ósea, osteopenia u osteoporosis inducida por inmovilización, o osteopenia u osteoporosis inducida por glucocorticoides, síndrome de la osteoporosis pseudoglioma, osteoporosis juvenil idiopática, para uso en la mejora de la curación de fracturas después de la fractura traumática o no traumática, para uso en la mejora de la estabilidad de un implante y adecuada para el mantenimiento o aumento del nivel de energía, para la construcción o fortalecimiento de los tejidos musculares y para el aumento de peso, en donde se administra una vez al día un comprimido de una o más sales de estroncio de un ácido orgánico, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en el ácido alfa-cetoglutarico, ácido L- y D-aspartico, ácido L- y D-glutamico, ácido maleico, ácido malónico [CH₂(COOH)₂], ácido pirúvico, y ácido succínico [C₂H₄(COOH)₂] y uno o más excipientes fisiológicamente aceptables que comprende al menos 0,5 g de estroncio (calculado como estroncio iónico), o al menos 0,6 g, al menos 0,7 g, al menos 0,8 g, al menos 0,9 g, al menos 1,0 g, al menos 1,1 g, al menos 1,2 g, al menos 1,3 g, al menos 1,4 g, al menos 1,5 g, al menos 1,6 g, al menos 1,7 g, al menos 1,8 g, al menos 1,9 g o al menos 2,0 g.

19. Al menos una sal de estroncio para uso según la reivindicación 16, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad del cartílago y/o hueso y/o afecciones que originan una desregulación del metabolismo del cartílago y/o hueso en un mamífero masculino, tal como por ejemplo, un ser humano adulto varón, adolescente o niño, tal como por ejemplo, la osteoporosis, la osteoartritis, la osteopetrosis, la osteopenia y la 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 hormonas de esteroides sexuales, alteraciones óseas debidas a tratamiento con esteroides, anomalías óseas hormonales causadas por la terapia del cáncer, osteomalacia, enfermedad de Bechet, hiperostosis, enfermedad metastásica ósea, osteopenia u osteoporosis inducida por inmovilización, o osteopenia u osteoporosis inducida por glucocorticoides, síndrome de la osteoporosis pseudoglioma, osteoporosis juvenil idiopática, para uso en la mejora de la curación de fracturas después de la fractura traumática o no traumática, para la mejora de la estabilidad del implante y adecuada para el mantenimiento o aumento del nivel de energía, para la construcción o fortalecimiento de los tejidos musculares y para el aumento de peso, en donde se administra una vez al día un

- comprimido de una o más sales de estroncio de un ácido orgánico, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en el ácido alfa-cetoglutarico, ácido L- y D-aspartico, ácido L- y D-glutamico, ácido maleico, ácido malónico $[\text{CH}_2(\text{COOH})_2]$, ácido pirúvico, y ácido succínico $[\text{C}_2\text{H}_4(\text{COOH})_2]$ y uno o más excipientes aceptables en una cantidad que da una dosis diaria de 0,25 g a 1,5 g de Sr^{2+} libre, o de 0,30 g a 1,5 g, de 0,40 g a 1,40 g, de 0,50 g a 1,30 g, de 0,60 g a 1,20 g, de 0,70 g a 1,10 g, o de 0,80 g a 1,00 g.
- 5 20. Al menos una sal de estroncio para uso según cualquiera de las reivindicaciones 16-19, en donde la sal de estroncio es la sal de malonato.
21. Al menos una sal de estroncio para uso según cualquiera de las reivindicaciones 16-20, en donde el comprimido es para administración oral.
- 10 22. Al menos una sal de estroncio para uso según cualquiera de las reivindicaciones 16-21, en donde los comprimidos se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 9-15.
23. Al menos una sal de estroncio para uso según la reivindicación 17, en donde el sujeto es una mujer que tiene una densidad mineral ósea, DMO, de más de 1 SD por debajo del promedio de mujeres adultas jóvenes.
- 15 24. Al menos una sal de estroncio para uso según la reivindicación 17, en donde el sujeto es una mujer que tiene una DMO por debajo del promedio de mujeres adultas de la misma edad.
25. Al menos una sal de estroncio para uso según la reivindicación 17, en donde el sujeto es un varón que tiene una DMO de más de 1 SD por debajo del promedio de varones adultos jóvenes.
26. Al menos una sal de estroncio para uso según la reivindicación 17, en donde el sujeto es un varón que tiene una DMO por debajo del promedio de varones adultos de la misma edad.
- 20 27. Al menos una sal de estroncio para uso según la reivindicación 17, en donde el sujeto es una mujer que tiene un nivel de un biomarcador específico de resorción ósea, de más de 1 SD por encima del promedio de mujeres adultas jóvenes.
28. Al menos una sal de estroncio para uso según la reivindicación 17, en donde el sujeto es una mujer que tiene un nivel de un biomarcador específico de resorción ósea por encima del promedio de mujeres adultas de la misma edad.
- 25 29. Al menos una sal de estroncio para uso según la reivindicación 17, en donde el sujeto es un varón que tiene un nivel de un biomarcador específico de resorción ósea, de más de 1 SD por encima del promedio de varones adultos jóvenes.
- 30 30. Al menos una sal de estroncio para uso según la reivindicación 17, en donde el sujeto es un varón que tiene un nivel de un biomarcador específico de resorción ósea por encima del promedio de varones adultos de la misma edad.
31. Al menos una sal de estroncio para uso según las reivindicaciones 17, 23, 24 y 27-28, para el tratamiento de una mujer de 20 años o más o 25 años o más, 30 años o más, 35 años o más, 40 años o más, 45 años o más, o 50 años o más.
- 35 32. Al menos una sal de estroncio para uso según las reivindicaciones 17, 23, 24, 27-28 y 31, para uso en el tratamiento de una mujer de una edad que es aproximadamente la misma edad de la aparición de la menopausia.
33. Al menos una sal de estroncio para uso según las reivindicaciones 17, 23, 24, 27-28 y 31, en donde el sujeto es una mujer de edad mayor de aproximadamente seis meses o más de la aparición de la menopausia.
- 40 34. Al menos una sal de estroncio para uso según las reivindicaciones 17, 25-26, 29-30, para el tratamiento de un varón de 20 años o más o 25 años o más, 30 años o más, 35 años o más, 40 años o más, 45 años o más, 50 años o más, 55 años o más, 60 años o más, 65 años o más, o 70 años o más.
- 45 35. Al menos una sal de estroncio para uso según cualquiera de las reivindicaciones 17, y 23-24, en donde la dosis diaria de estroncio administrada es de al menos 0,01 g de estroncio, o de al menos 0,025 g, de al menos 0,050 g, de al menos 0,075 g, de al menos 0,1 g, de al menos 0,2 g, de al menos 0,3 g, de al menos 0,4 g, o de al menos 0,5 g, o de 0,01, a 2 g, o de 0,1, a 2 g, o de 0,1, a 1 g, de 0,15, a 0,5 g, de 0,3, a 2 g, o de 0,3, a 1 g.
36. Al menos una sal de estroncio para uso según la reivindicación 16, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la osteoporosis secundaria en un sujeto, en donde se administra una vez al día al sujeto una cantidad eficaz de una o más sales de estroncio de un ácido orgánico, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en el ácido alfa-cetoglutarico, ácido L- y D-aspartico, ácido L- y D-glutamico, ácido maleico, ácido

malónico [$\text{CH}_2(\text{COOH})_2$], ácido pirúvico, y ácido succínico [$\text{C}_2\text{H}_4(\text{COOH})_2$] y uno o más excipientes fisiológicamente aceptables.

5 37. Al menos una sal de estroncio para uso según la reivindicación 36, en donde la osteoporosis secundaria es inducida por, por ejemplo, enfermedades endocrinas, causas metabólicas, trastornos de nutrición, fármacos y/o trastornos del metabolismo del colágeno.

10 38. Al menos una sal de estroncio para uso según la reivindicación 16, para su uso en la prevención de la osteoporosis secundaria inducida por los fármacos en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad profiláctica de una o más sales de estroncio de un ácido orgánico, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en el ácido alfa-cetoglutarico, ácido L- y D-aspartico, ácido L- y D-glutamico, ácido maleico, ácido malónico [$\text{CH}_2(\text{COOH})_2$], ácido pirúvico, y ácido succínico [$\text{C}_2\text{H}_4(\text{COOH})_2$] y uno o más excipientes fisiológicamente aceptables antes, durante o después del tratamiento del sujeto con el fármaco que induce la osteoporosis secundaria.

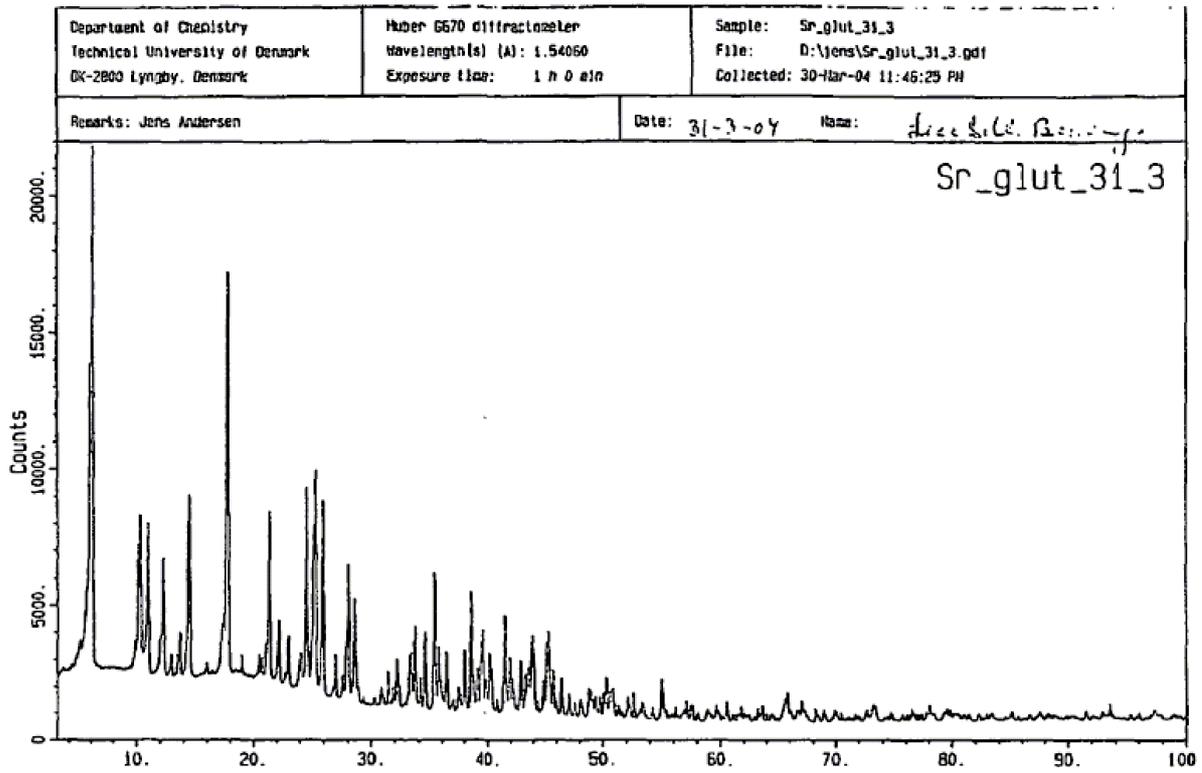


FIG.1

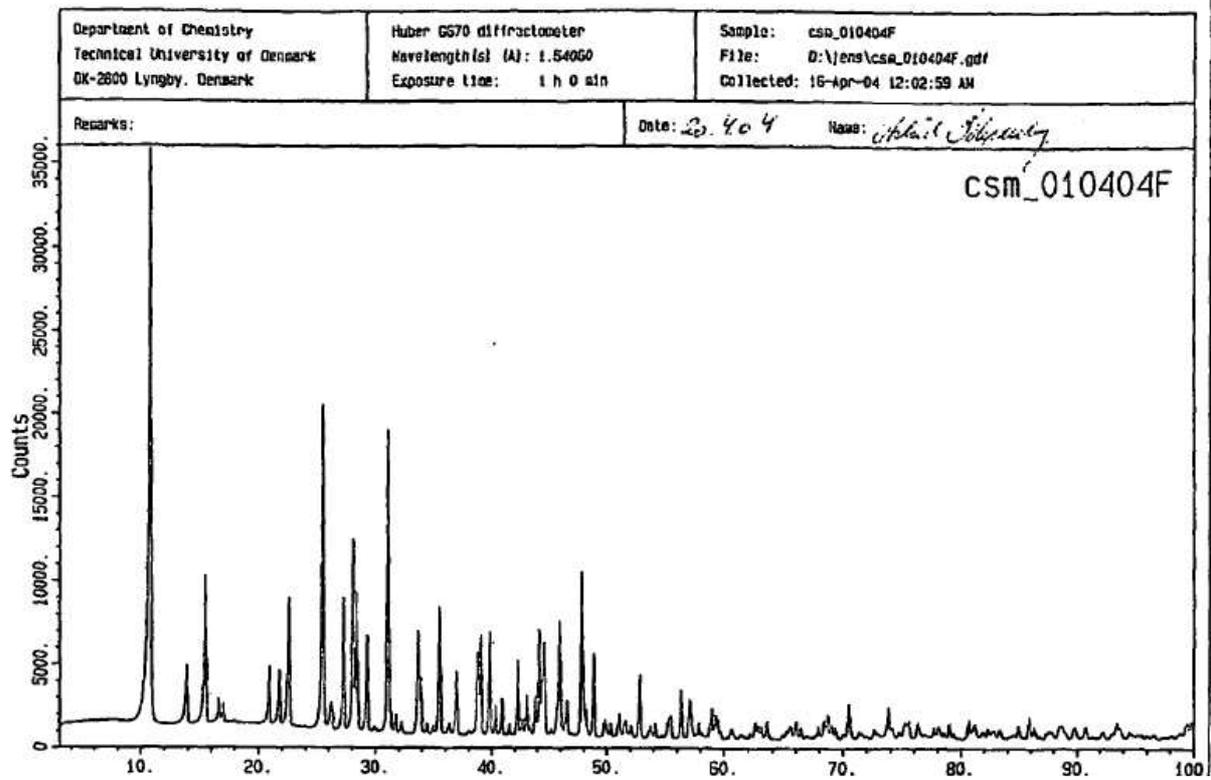


FIG. 2

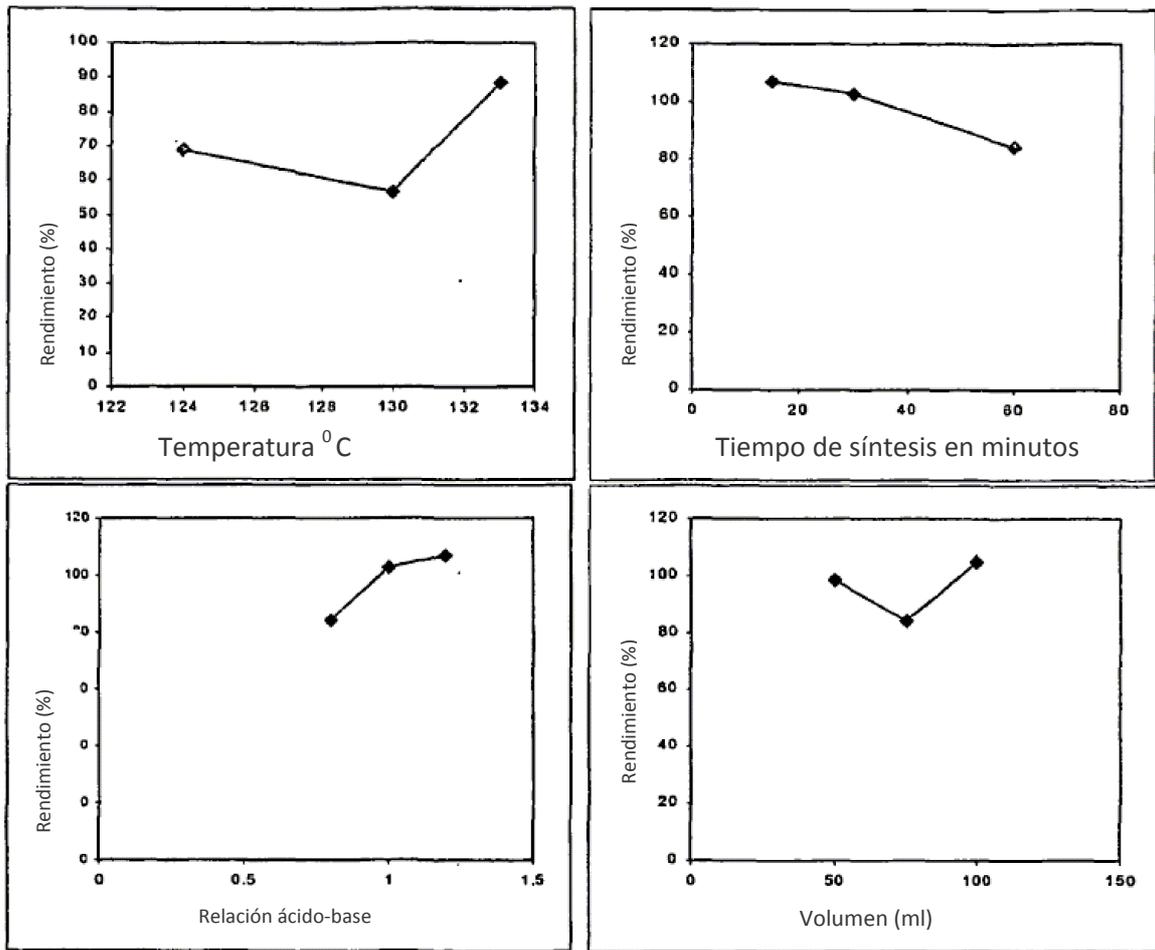


FIG. 3

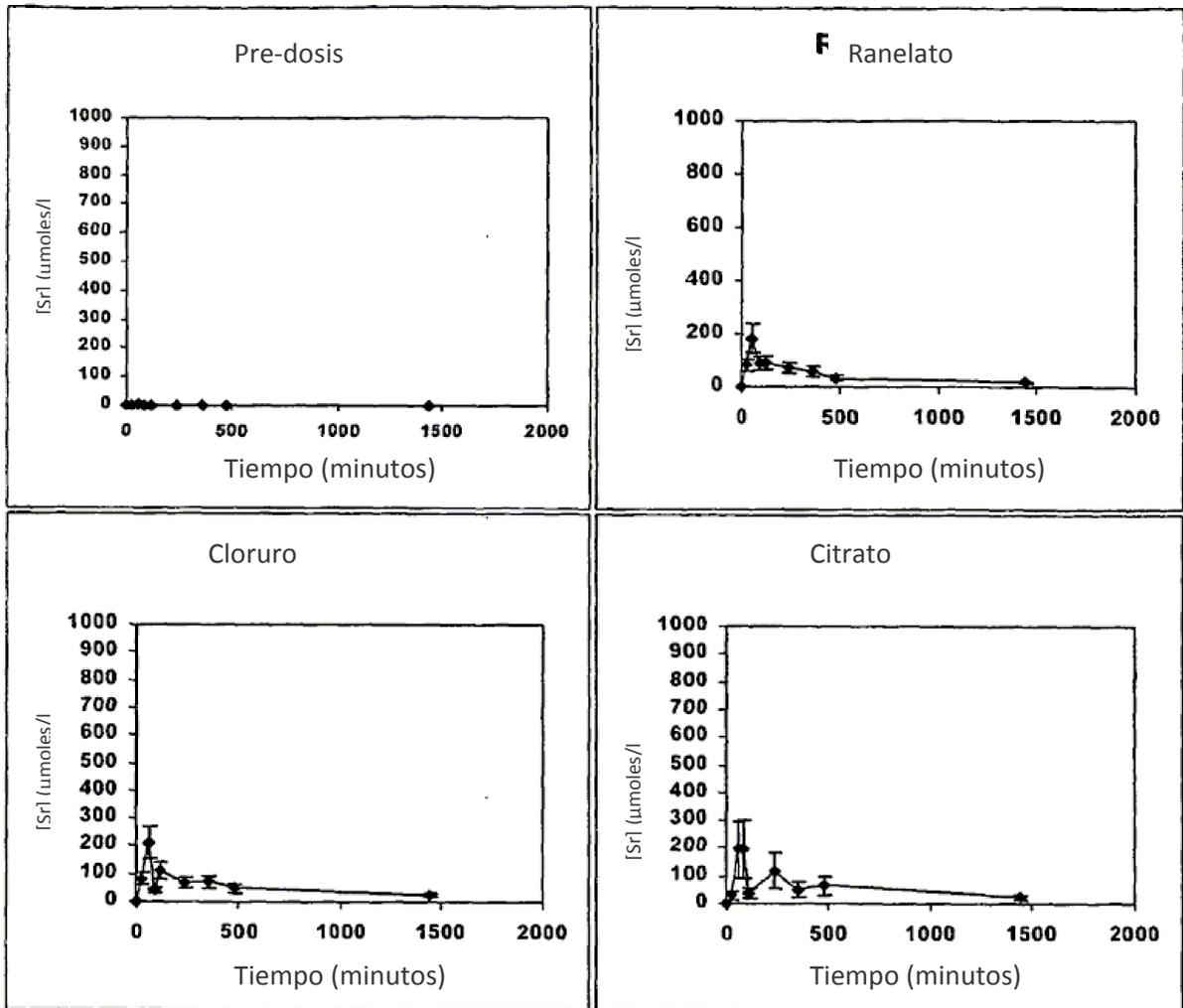


FIG. 4