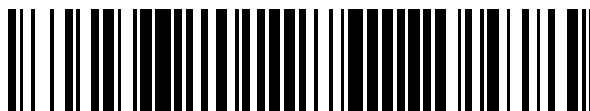


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 107**

51 Int. Cl.:

A61K 31/10 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 31/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2004 E 04724056 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 1605955**

54 Título: **Composición anti-inflamatoria basada en compuestos de estroncio**

30 Prioridad:

27.03.2003 GB 0307137

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

04.12.2015

73 Titular/es:

**SANTOSOLVE AS (100.0%)
FORSKNINGSVEIEN 2A POSTBOKS 180
VINDERN
0319 OSLO, NO**

72 Inventor/es:

**JELLUM, EGIL;
FAGERLUND, BJØRN, JARL;
KJØLBERG, CLAS, MAGNE;
KLAVENESS, JO y
EGE, THORFINN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 553 107 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 anti-inflamatoria basada en compuestos de estroncio

5 La presente invención se refiere a métodos para el tratamiento anti-inflamatorio usando compuestos de estroncio y al uso de compuestos de estroncio para la fabricación de medicamentos para usar en tales métodos.

El uso de compuestos de estroncio para tratar el dolor del tejido blando subdérmico se desvela en la solicitud de patente internacional WO 03/028742 de los presentes inventores.

10 Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que los compuestos de estroncio pueden usarse para lograr un efecto anti-inflamatorio tanto en afecciones asociadas al dolor como en afecciones no asociadas al dolor y que en el primer caso el efecto anti-inflamatorio puede ocurrir beneficiosamente en los sitios afectados por la inflamación que son distintos de los sitios en los que se localiza el dolor, por ejemplo los sitios afectados por la inflamación subdérmica asociados a la psoriasis, infección herpética (por ejemplo herpes simplex o herpes zoster), quemadura por el sol y acné vulgaris. Los ejemplos de las afecciones que dan como resultado inflamación pero sin que impliquen necesariamente un dolor asociado incluyen polimiositis, dermatomiositis, artritis reumatoide, osteoartritis, lesión por deporte, tensión e inflamación de músculo y tendones por sobreuso o inducido por el no uso.

20 Los ejemplos adicionales de las afecciones inflamatorias tratables de acuerdo con la invención incluyen hinchazón y magulladuras asociadas al impacto, a la artritis psoriática y a la radioterapia.

25 Tales afecciones asociadas a la inflamación tratadas de acuerdo con la invención mediante la administración de compuestos de estroncio fisiológicamente tolerables por administración tópica. Mientras que las composiciones no particuladas descritas a continuación son especialmente útiles, también se prefiere especialmente usar composiciones que contienen estroncio en forma particulada, por ejemplo partículas de un compuesto de estroncio (opcionalmente junto con un material matriz tal como por ejemplo un polímero), liposomas u otras formas cristalinas líquidas fragmentadas que contienen el compuesto de estroncio en forma particulada o más preferentemente disuelta (por ejemplo en solución acuosa, unido a membrana o en solución lipídica) y partículas matriciales (por ejemplo matrices hinchables en agua o erosionables tales como matrices poliméricas) que contienen el compuesto de estroncio en forma dispersada, por ejemplo en forma microcristalina o disuelta.

30 De esta manera visto desde un aspecto la invención proporciona el uso de un compuesto de estroncio fisiológicamente tolerable para la fabricación de un medicamento para usar como un anti-inflamatorio, en el tratamiento de una afección asociada al dolor de una afección no asociada al dolor.

35 Visto desde otro aspecto la invención proporciona un método para tratar a un sujeto humano o animal distinto de humano para combatir la inflamación que deriva de una afección asociada al dolor o una afección no asociada al dolor, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de estroncio fisiológicamente tolerable.

En todas las realizaciones de estos aspectos de la invención el sitio de la inflamación es subdérmico y en tejido blando, en las extremidades, especialmente los músculos y los tendones.

45 En una realización más particularmente preferida de estos aspectos de la invención la inflamación no se asocia a una lesión deportiva. La inflamación no se asocia a la boca y la administración de estroncio no es en la boca.

50 Ahora se ha mostrado que la aplicación dérmica de formulaciones de cloruro de estroncio que contienen un 25% de DMSO es eficaz para reducir la inflamación en pacientes con una diversidad de enfermedades. Fuera del alcance de la invención como se reivindica, en pacientes con sobrepeso y pacientes donde la inflamación se origina a una distancia considerable del sitio de aplicación, el estroncio puede administrarse transdérmica o quirúrgicamente a un sitio por debajo de la barrera de penetración dérmica, por ejemplo en la forma de una formulación de inyección, o en la forma de un dispositivo de liberación de estroncio.

55 Las formulaciones de inyección de estroncio pueden ser formulaciones no tóxicas para la inyección en cualquier sitio por debajo de la barrera de penetración dérmica y a partir de los que el estroncio se distribuye por difusión pasiva para alcanzar los receptores o las neuronas del dolor relevantes. Los ejemplos de las formas más simples de tales formulaciones son cloruro de estroncio en agua o en una solución isotónica. Las formulaciones más complejas pueden contener agentes como glicofurol y/o DMSO para aumentar la difusión desde el sitio de su deposición. Tales formulaciones pueden contener también excipientes que hacen que funcione como un depósito en el sitio de inyección, liberando el principio farmacéutico activo durante un periodo de tiempo extendido. De forma alternativa, una formulación de inyección podría contener también estroncio en una forma que haga que se acumule en un órgano como el hígado, desde el cual el estroncio se fugaría gradualmente y con el tiempo alcanzaría su sitio de acción pretendido. Los productos de estroncio particulados o lipófilos o los vehículos de alto peso molecular tales como macromoléculas solubles biológicas o sintéticas son ejemplos de formulaciones que se acumularán en el hígado después de las inyecciones intravenosas. Los ejemplos de los compuestos de estroncio particulados que

pueden administrarse incluyen carbonato de estroncio, fosfato de estroncio y sulfato de estroncio así como liposomas u otras fases cristalinas líquidas fracturadas que contienen un compuesto de estroncio disuelto, por ejemplo, el cloruro, en una fase acuosa interna. Los ejemplos de los compuestos de estroncio lipófilos incluyen complejos de estroncio con agentes complejantes lipófilos, por ejemplo aquellos propuestos para usar como agentes complejantes de gadolinio en el campo de las imágenes de RM, por ejemplo Scherign AG (véase el material promocional actual para los medios de contraste de IRM de Schering AG). Tales compuestos lipófilos pueden formularse también en productos particulados, por ejemplo micelas, liposomas o fases cúbicas o hexagonales fragmentadas, por ejemplo en una forma asociada a membrana o disueltos en una fase lipídica.

Fuera del alcance de la invención reivindicada, para asegurar una concentración alta de estroncio suficiente para funcionar como un agente anti-inflamatorio, pueden inyectarse también formulaciones de estroncio sencillas en o cerca de su sitio de acción pretendido. Los ejemplos de tales administraciones son inyecciones dentro de un órgano subdérmico, por ejemplo músculos o ligamentos. Tales formulaciones también pueden colocarse dentro de cavidades directamente en contacto con el tejido afectado tal como la vejiga en pacientes con cistitis intersticial o en la rodilla de pacientes con reumatismo en este sitio. Una formulación más compleja podría contener también estroncio en una forma que haría que se acumulara en el órgano afectado. Los ejemplos del último tipo de formulaciones son formulaciones particuladas o lipófilas de estroncio que se acumularán en el hígado después de las inyecciones intravenosas.

El compuesto de estroncio usado de acuerdo con la invención preferentemente no es radiactivo. Por "no radiactivo" se entiende en el presente documento que el compuesto de estroncio no está enriquecido en isótopos de estroncio radiactivos de tal forma que se califique como un material radiactivo para fines médicos. Mientras que una proporción ínfima del estroncio presente en el compuesto de estroncio puede por supuesto ser radiactivo, el contenido de isótopo radiactivo del compuesto de estroncio debe ser generalmente no más de 1000 veces la abundancia natural, preferentemente no más de 100 veces, más preferentemente no más de 5 veces. Más preferentemente el compuesto de estroncio contiene isótopos de estroncio radiactivos en no más de sus abundancias naturales.

El compuesto de estroncio usado de acuerdo con la presente invención puede ser cualquier compuesto de estroncio fisiológicamente tolerable capaz en la administración de actuar como una fuente de iones estroncio. Típicamente, el compuesto será una sal orgánica u orgánica o un complejo, por ejemplo con un agente quelante. Preferentemente, el agente quelante del compuesto de estroncio está presente en exceso al menos un 2% en moles, más preferentemente al menos un 50% en moles, especialmente al menos un 100% en moles con respecto al estroncio. El agente quelante en exceso puede tener la función de unir calcio y de esta manera prevenir la transquelación y la liberación de estroncio. Además de agentes quelantes moleculares pequeños el estroncio también puede transportarse por entidades de unión naturales o sintéticas o sustancias o agentes de unión unidos a vehículos por ejemplo macromoléculas tales como proteínas, polisacáridos, óxidos de polialquileno, etc. Los ejemplos de compuestos preferidos incluyen cloruro, nitrato, sulfato, malato, citrato, lactato, oxalato, malato, fumarato, tartrato, malonato, acetato, gluconato, glutaconato, p-aminopurato, succinato, fosfato, hidrogenofosfato, glicerofosfato, aminopcaprato, mandelato, dibenzoiltartrato, estearato, ascorbato, benzoato, 3,4-dimetoxibenzoato, ranelato y metotrexato y complejos con penicilamina, tirosina, leucina, etc. En especial preferentemente el compuesto de estroncio, si está en forma salina, está en la forma del cloruro, el nitrato, el acetato, el citrato, el lactato o el hidrogenofosfato, particularmente el cloruro, el acetato, el citrato, el lactato o el hidrogenofosfato, más particularmente el cloruro. Sin embargo el compuesto de estroncio puede de forma alternativa estar presente en la forma de un complejo quelato, por ejemplo con un ácido policarboxílico o un compuesto de ácido polifosfórico o un poliéter cíclico. Los ejemplos de agentes quelantes apropiados se conocen bien en los campos de la medicina nuclear y la imagen de resonancia magnética (véanse por ejemplo las referencias bibliográficas científicas y de patentes de Amersham, Nycomed, Schering, Salutar, Bracco, Sterling Winthrop, Mallinckrodt, etc.). Se prefiere particularmente el uso de poliquelantes lineales o cíclicos, tales como EDTA, DPTA, EGTA, DPTA-BMA, DOTA, DO3A, ácido 1,2-di(aminoetoxi)jetan-N,N,N',N'-tetraacético, Kryptofix 5 y Kryptofix 222, especialmente EDTA.

Se prefiere especialmente que el compuesto de estroncio se administre junto con un analgésico adicional, por ejemplo aspirina, ibuprofeno u otros AINE o inhibidores de COX-2 o como una sal o un complejo de un analgésico tal.

Si se desea el compuesto de estroncio puede administrarse como una sal o un complejo de un compuesto farmacológico que tiene un grupo ácido o amina, preferentemente un compuesto tal con un efecto fisiológico beneficioso para una queja padecida por el paciente, por ejemplo uno eficaz tratando la afección subyacente responsable del dolor. En el caso de fármacos amino, el compuesto de estroncio resultante puede ser típicamente un quelato de estroncio que tiene el fármaco amino como un contraion. Los ejemplos de tales compuestos farmacológicos incluyen nistatina, mesalazina, sulfasalazina, olsalazina, ácido glutamínico, repaglinida, ácido pantoténico, epoprostenol, iloprost, tirofiban, ácido tranexámico, ácido fólico, furosemida, bumetanida, ácido kaurenoico, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, fosinopril, tandolapril, valsartán, telmisartán, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, sulfadiazina, tretinoína, adapaleno, ácido azelaico, dinoprostona, levotiroxina, liotironina, doxiciclina, lomeciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, ampicilina, amoxicilina, mecillinam, bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, dicloxacilina, cloxacilina, piperacilina, ácido clavulánico, tazobactam,

cefalexina, cefalotina, cefotixina, cefuroxima, ceftazidima, ceftriaxona, aztreonam, meropenem, imipenem, cilastatina, ciprofloxacina, ácido nalidíxico, ácido fusídico, foscarnet y zanamivir.

5 Diversos de los compuestos de estroncio útiles en la presente invención incluyen sales o complejos de estroncio con inhibidores de la ciclooxigenasa (distintos de salicatos (por ejemplo ácido acetilsalicílico) y oxicamos (por ejemplo piroxicam y tenoxicam)), con aminoácidos y con agentes quelantes multidentados (distintos de EDTA o EGTA) que tienen la capacidad de formar más de 3, preferentemente más de 4, enlaces coordinados metálicos.

10 Los ejemplos de inhibidores de la ciclooxigenasa apropiados (por ejemplo inhibidores de COX1 y/o COX2) incluyen AINE tales como amfenac, bendazac, bufexamac, cinmetacina, diclofenac, etodolac, felbinac, fenbufeno, fenoprofeno, fentiazac, ácido flufenámico, fluxinina, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, furprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, lonazolac, loxoprofeno, ácido mefenámico, mofezolac, naproxeno y ácido niflúmico. Las sales de estroncio o los complejos pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar carbonato de estroncio con la forma ácida de estos compuestos en solución.

15 Los ejemplos de aminoácidos que pueden usarse para formar compuestos de estroncio para usar de acuerdo con la invención incluyen todos los alfa aminoácidos naturales, por ejemplo tirosina, leucina, lisina, etc. Como con los inhibidores de COX2, los compuestos pueden prepararse en solución usando carbonato de estroncio y el aminoácido. Sin embargo, pueden usarse otras sales de estroncio, por ejemplo el cloruro, el acetato y el hidróxido.

20 Los ejemplos de agentes quelantes que pueden usarse para producir compuestos de estroncio para usar en la presente invención incluyen aquellos con un esqueleto de dietilentriamina o tetraazaciclododecano que lleva al menos un grupo de unión a un metal oxiácido (por ejemplo ácido carboxílico o fosfórico) en los nitrógenos del esqueleto, por ejemplo DTPA, DTPA-bismetilamida, DOTA, DO3A, hidroxipropil-DO3A, etc. Estos se conocen bien del campo del agente de contraste de imagen diagnóstica y de nuevo los compuestos de estroncio pueden prepararse fácilmente en solución a partir de carbonato de estroncio.

25 En general, el compuesto de estroncio se administrará en una composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo o excipiente fisiológicamente tolerable. El compuesto de estroncio puede constituir hasta un 100% en peso de la composición, preferentemente un 0,005 a un 50% en peso, más preferentemente un 0,05 a un 20% en peso, especialmente un 0,1 a un 10% en peso, en particular un 0,1 a un 3% en peso. Pueden usarse productos farmacéuticos, vehículos y excipientes convencionales, por ejemplo disolventes (por ejemplo agua, etanol, etc.), agentes de comprimidos, agentes gelificantes, conservantes, emulsionantes, agentes redox (por ejemplo antioxidantes), agentes de expansión, espesantes, modificantes de la viscosidad, modificantes del pH, etc.

35 Las composiciones de estroncio para usar en el método de la invención pueden tomar cualquier forma de administración conveniente dependiendo del modo de administración (es decir tópico). De esta manera las composiciones pueden por ejemplo estar en la forma de soluciones, dispersiones, suspensiones, geles, sistemas cristalinos líquidos y precursores de cristales líquidos, emulsiones, cremas, pastas, ungüentos, pomadas
40 balsámicas, pulverizadores, polvos, etc. Para la administración tópica, se prefieren soluciones, cremas, pastas ungüentos, emulsiones y geles.

Para la administración tópica, las composiciones contienen un potenciador de la penetración de la piel.

45 De esta forma visto desde un aspecto adicional la invención proporciona una composición farmacéutica tópica anti-inflamatoria que comprende un compuesto de estroncio fisiológicamente tolerable, un vehículo fisiológicamente tolerable, (por ejemplo un disolvente acuoso, un gel, una emulsión de pasta o una crema) y un agente potenciador de la penetración de la piel fisiológicamente tolerable.

50 Los ejemplos de los agentes potenciadores de la penetración de la piel adecuados incluyen laurato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, miristato de isopropilo, sulfato de laurilo sódico, cloruro de dodecilpiridinio, ácido oleico, propilenglicol, éter de monoetilo de dietilenglicol, ésteres de ácido nicotínico, fosfolípidos de soja hidrogenados, aceites esenciales, alcoholes (tales como etanol, isopropanol, n-octanol y decanol), terpenos, N-metil-2-pirrolidona, alfa-tocoferol, succinato de polietilenglicol (TPGS), Tween 80 y otros
55 tensioactivos, dimetil-beta-ciclodextrina y dimetilsulfóxido, especialmente DMSO.

La invención se ilustra adicionalmente en los siguientes Ejemplos.

60 Ejemplo 1

Composición

Se preparó una composición que contiene estroncio como una solución al 0,1% en peso de hexahidrato de cloruro de estroncio en agua.

65

Ejemplo 2Composición

- 5 Se preparó una composición que contiene estroncio como una solución en agua de hexahidrato de cloruro de estroncio al 0,1% en peso, hexahidrato de cloruro de magnesio al 0,1% en peso y dihidrato de cloruro cálcico al 0,1% en peso.

Ejemplo 3

- 10 Producción de un complejo de estroncio (II) de ácido etilendiaminotetraacético (SrEDTA)
- Una suspensión de carbonato de estroncio (1,0 g, 6,77 mmol) y ácido etilendiaminotetraacético (1,98 g, 6,77 mmol) en agua (25 ml) se agitó a 70 °C durante 30 minutos. La solución transparente se evaporó hasta la sequedad y se secó al vacío a temperatura ambiente. El compuesto del título se aisló como un material cristalino blanco. Rendimiento de 2,79 g (109% calculado como producto anhidro). Punto de fusión por encima de 250 °C.

Ejemplo 4

- 20 Producción del complejo de estroncio (II) de ácido etilen-bis(oxietilennitrilo)tetraacético (SrEGTA)
- Una suspensión de carbonato de estroncio (1,0 g, 6,77 mmol) y ácido etilenbis(oxietilennitrilo)tetraacético (2,58 g, 6,77 mmol) en agua (25 ml) se agitó a 70 °C durante 6,5 horas. La solución se volvió casi transparente. La solución se filtró a temperatura ambiente y el filtrado se evaporó hasta sequedad y se secó al vacío a temperatura ambiente. El compuesto del título se aisló como un material cristalino blanco. Rendimiento de 1,54 g (49%).

Ejemplo 5

- 30 Producción de salicilato de estroncio (II)
- Una suspensión de carbonato de estroncio (1,0 g, 6,77 mmol) y ácido salicílico (1,87 g, 13,5 mmol) en agua (25 ml) se agitó durante 4 horas. La solución se volvió amarillo pálido y casi transparente. La solución se filtró a temperatura ambiente y el filtrado se evaporó hasta sequedad y se secó al vacío a temperatura ambiente. El compuesto del título se aisló como un polvo rojo pálido. Rendimiento de 2,1 g (86%). Punto de fusión por encima de 300 °C.

Ejemplo 6

- 40 Producción del complejo de estroncio (II) de ácido dietilentriaminopentacético (SrDTPA)
- Una suspensión de carbonato de estroncio (1,0 g, 6,7 mmol) y ácido dietilentriaminopentacético (2,67 g, 6,77 mmol) en agua (25 ml) se agitó a 80 °C durante 19 horas. La parte insoluble se filtró a temperatura ambiente y el filtrado se evaporó hasta sequedad y se secó al vacío a temperatura ambiente. El compuesto del título se aisló como un material cristalino blanco/amarillo pálido. Rendimiento de 1,6 g (49%). Punto de fusión aproximadamente 250 °C.
- 45 El compuesto del título se preparó también con un rendimiento del 51% usando un procedimiento similar con acetato de estroncio en lugar de carbonato de estroncio.

Ejemplo 7

- 50 Producción del complejo de estroncio (II) de ácido L-ascórbico
- Una suspensión de carbonato de estroncio (1,0 g, 6,77 mmol) y ácido L-ascórbico (2,39 g, 13,5 mmol) en agua (25 ml) se agitó a 80 °C durante siete horas. La mezcla se volvió amarilla. La mezcla se filtró a temperatura ambiente y el filtrado se evaporó hasta sequedad y se secó al vacío a temperatura ambiente. El compuesto del título se aisló como un polvo amarillo. Rendimiento de 2,50 g (78%). Punto de fusión aproximadamente 250 °C.

Ejemplo 8

- 60 Producción del complejo de estroncio (II) de 6-palmitato de ácido L-ascórbico
- Una solución de hexahidrato de cloruro de estroncio (0,32 g, 1,2 mmol) en agua (3 ml) se añadió a una solución agitada de 6-palmitato de ácido L-ascórbico (1,0 g, 2,4 mmol) en etanol/agua (100 ml, 50:50 (volumen)) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 minutos y el compuesto del título se aisló por filtración y se secó por secado por congelación. Rendimiento de 0,514 g (47%). Polvo blanco.

65

Ejemplo 9

Producción de una sal de ibuprofeno de estroncio

5 Se disolvió ibuprofeno (2,59 g, 12,5 mmol) en agua (100 ml) que contenía hidróxido sódico (0,503 g, 12,5 mmol). Se añadió una solución de hexahidrato de cloruro de estroncio (1,68 g, 6,3 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y el compuesto del título se aisló por filtración y se secó. Rendimiento de 1,30 g (44%). Punto de fusión >300 °C.

10 Ejemplo 10

Producción de sal de diclofenac de estroncio

15 Se disolvió diclofenac (0,35 g, 1,18 mmol) en agua/etanol (30 ml, 50:50 (volumen)) que contiene hidróxido sódico (24 mg, 0,59 mmol). Se añadió una solución de hexahidrato de cloruro de estroncio (0,16 g, 0,59 mmol) en agua (3 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos y el compuesto del título se aisló por filtración y se secó. Rendimiento de 0,122 g (15%).

20 Ejemplo 11

Preparación de estearato de estroncio

25 Se disolvió ácido esteárico (2,97 g, 10,4 mmol) en agua/etanol (100 ml, 50:50 (volumen)) que contenía hidróxido sódico (0,417 g, 10,4 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C y se añadió una solución de hexahidrato de cloruro de estroncio (1,39 g, 5,2 mmol) en agua (3 ml). El compuesto del título se aisló por centrifugación del precipitado formado. Rendimiento de 1,6 g (46%).

Ejemplo 12

30 Producción de sal de dimeglumina de SrEDTA

35 Se disolvieron EDTA de estroncio (1 g, 2,65 mmol) (del Ejemplo 3) y N-metil-D-glucamina (1,03 g, 529 mmol) en agua (10 ml) y se agitaron a 70 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío a temperatura ambiente. El compuesto del título se aisló como un material cristalino blanco. Rendimiento de 0,722 g (36%).

Ejemplo 13

Producción de benzoato de estroncio

40 Se agitaron carbonato de estroncio (1,0 g, 6,77 mol) y ácido benzoico (1,65 g, 13,5 mmol) en agua (30 ml) durante 4 horas a 70 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad y se secó al vacío a temperatura ambiente. El compuesto del título se aisló. Rendimiento de 1,8 g (81%).

45 Ejemplo 14

Producción de glutarato de estroncio

50 Se agitaron carbonato de estroncio (1,0 g, 6,77 mmol) y ácido glutárico (0,89 g, 6,77 mmol) en agua (30 ml) durante toda la noche a 70 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad y se secó al vacío a temperatura ambiente. El compuesto del título se aisló. Rendimiento de 1,23 g (83%).

Ejemplo 15

55 Producción de sal de alanina de estroncio

Se agitaron octahidrato de hidróxido de estroncio (1,0 g, 3,79 mmol) y L-alanina (0,67 g, 7,52 mmol) en agua (30 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad y se secó al vacío a temperatura ambiente. Rendimiento de 0,81 g (63%).

60

Ejemplo 16

Producción de hippurato de estroncio

Se agitaron carbonato de estroncio (0,5 g, 3,39 mmol) y ácido hippúrico (1,215 g, 6,77 mmol) en agua (30 ml) a 70 °C durante 5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad y se secó al vacío a temperatura ambiente. Rendimiento de 1,25 g (83%).

5 Ejemplo 17

Producción de un quelato de estroncio con ácido 1,2-di(2-amino-etoxi)etan-N,N,N',N'-tetraacético

10 Se agitaron carbonato de estroncio (1,0 g, 6,77 mmol) y ácido 1,2-di(2-amino-etoxi)etan-N,N,N',N'-tetraacético (2,58 g, 6,77 mmol) en agua (30 ml) a 85 °C durante 48 horas. La mezcla se evaporó y el compuesto del título se secó al vacío a temperatura ambiente. Rendimiento de 2,55 g (81%).

15 Los compuestos de los Ejemplos 3 a 17 pueden formularse para la administración en cualquier forma conveniente (por ejemplo geles, cremas, soluciones, comprimidos, etc.) usando vehículos y excipientes farmacéuticos convencionales.

Ejemplo 18

20 Composición de penetración de la piel

Una composición que contiene estroncio se preparó disolviendo 40 g de hexahidrato de cloruro de estroncio en 1000 ml de disolvente. La composición del disolvente era:

- 25 50% (volumen) de agua destilada
50% (volumen) de Tetraglicol® (glucofuroil)
25% (volumen) de DMSO

Ejemplo Comparativo 19

30 Solución para inyección

Se disolvió la sal de dimeglumina de EDTA de estroncio (20 mg) del Ejemplo 12 en una solución acuosa estéril al 0,9% (10 ml) y se llenó en un vial de 10 ml (vial de inyección con tapón de goma). La solución se esterilizó por autoclavado. La solución contenía 0,2 mg de estroncio por ml.

35 Ejemplo 20

Hidrógeno que contiene ibuprofeno, ascorbato de estroncio y potenciador de penetración de la piel

40 El ascorbato de estroncio (900 mg) del Ejemplo 7 y sulfato de laurilo sódico (450 mg) se mezclaron en gel Ibox al 5% (producido por Weifa AS, Oslo, Noruega) usando un mortero y una maja. (El gel Ibox contiene ibuprofeno al 5% en un hidrogel que comprende hidroxietilcelulosa, benzilalcohol, isopropanol, hidroxilo sódico y agua purificada). El gel resultante contenía estroncio al 1,2% en peso.

45 Ejemplo 21

Hidrogel que comprende ibuprofeno y cloruro de estroncio

50 Se mezcló hexahidrato de cloruro de estroncio (0,8 g) en gel Ibox al 5% (19,2 g) usando un mortero y una maja.

Ejemplo Comparativo 22

Hidrogel mucoadhesivo que comprende ibuprofeno y cloruro de estroncio

55 Una sal de sodio con ácido poliacrílico 5100 (Fluka 81132) (0,21 g) se mezcló en un hidrogel que comprende ibuprofeno y estroncio (véase el Ejemplo 21) (7,0 g) usando un mortero y una maja.

Ejemplo Comparativo 23

60 Hidrogel mucoadhesivo que comprende ibuprofeno y cloruro de estroncio

Se mezclaron hexahidrato de cloruro de estroncio (1,5 g) y malato de quitosano (203-490-14SM de FMC Biopolymers, Drammen, Noruega) (0,75 g) en gel Ibox al 5% (12,75 g). El gel mucoadhesivo resultante contenía estroncio al 3,3% en peso e ibuprofeno al 5% en peso.

65

Ejemplo 24

Crema que contiene cloruro de estroncio

5 Se mezcló hexahidrato de cloruro de estroncio (1,2 g) en Ungüento de Merck (13,8 g) usando un mortero y una maja. La crema contenía estroncio al 2,6% en peso en la forma de cloruro de estroncio.

Ejemplo 25

10 Crema que contiene cloruro de estroncio y un potenciador de penetración de la piel

Se mezclaron hexahidrato de cloruro de estroncio (1,2 g) y sulfato de laurilo sódico (0,3 g) en Ungüento de Merck (13,5 g) usando un mortero y una maja. La crema contenía estroncio al 2,6% en peso en la forma de cloruro de estroncio.

15

Ejemplo 26

Crema que contiene lidocaína y sal de diclofenac de estroncio

20 Se mezcló el diclofenac de estroncio (40 mg) del Ejemplo 10 en crema de Xylocain[®] al 5% (Astra Zeneca AS, Oslo, Noruega) usando un mortero y una maja. (100 g de crema de Xylocain[®] al 5% contienen 5 g de lidocaína en 13,8 g de aceite de coco, 4,5 g de éster de polioxietileno, 1 g de carboxipolimetileno, 6,5 g hidróxido sódico y 69 g de agua purificada). La crema contenía lidocaína al 5% en peso y 40 mg/g de diclofenac de estroncio.

25 Ejemplo 27

Ungüento que contiene hidrocortisona y estearato de estroncio

30 El estearato de estroncio (60 g) del Ejemplo 11 se mezcló en un ungüento de Hidrocortisona al 1% (Galderma Nordic AB) usando un mortero y una maja (el ungüento de Hidrocortisona al 1% contiene hidrocortisona al 1%, propilenglicol, parafina líquida, cetilalcohol y Vaselina[®]). El ungüento resultante contenía hidrocortisona al 1% en peso y estearato de estroncio al 3% en peso.

35 Ejemplo Comparativo 28

Formulación mucoadhesiva que contiene ibuprofeno de estroncio

40 El ibuprofeno de estroncio (0,5 g) del Ejemplo 9 se mezcló en pasta Orabase[®] (Squibb AB, Lidingö, Suecia) (14,5 g) usando un mortero y una maja. Orabase[®] contiene gelatina, pectina, carboximetilcelulosa sódica, polietileno y parafina líquida. La formulación resultante contenía ibuprofeno de estroncio al 3,3% en peso y es útil para el tratamiento del dolor en la boca u otras superficies del cuerpo mucosas.

Ejemplo 29

45 Preparación de nanopartículas que comprenden EDTA de estroncio

50 Se disuelve Poli(D,L-láctido-co-glicólido) (50:50) (P_m 20000) (100 mg) en diclorometano (10 mg). Una solución acuosa de alcohol (poli)vinílico (PVA) (P_m 15000) (2,5%) (3 ml) que contiene EDTA de estroncio (10 mg) (del Ejemplo 4) se añade y la mezcla se homogeniza durante 10 minutos. Una solución acuosa de PVA (1,5%) (25 ml) se añade y la mezcla se evapora. Las nanopartículas resultantes se lavan con agua y se secan por congelación.

Ejemplo Comparativo 30

Preparación de una suspensión de nanopartículas que comprenden EDTA de estroncio para inyección

55 Se dispersan las nanopartículas que comprenden EDTA de estroncio (100 mg) del Ejemplo 29 en una solución acuosa isotónica de glucosa (5 ml). La suspensión contiene 2 mg de EDTA de estroncio por ml.

Ejemplo Comparativo 31

60 Emulsión lipídica de estearato de estroncio para inyección

65 Se añade estearato de estroncio (5 g) (del Ejemplo 11) a una emulsión lipídica (Intralipid[®] 300 mg de lípido por ml de Farmacia y Upjohn) (500 ml). La mezcla se homogeniza durante 1 hora y se llena en viales de 10 ml. Cada vial contiene 100 mg de estearato de estroncio.

Ejemplo Comparativo 32

Formulación lipídica de ibuprofeno de estroncio para inyección intramuscular (liberación sostenida)

5 Se añade sal de ibuprofeno de estroncio (50 mg) (del Ejemplo 9) a un triglicérido saturado (1 ml). La mezcla se homogeniza durante 2 minutos.

Ejemplo Comparativo 33

10 Preparación de una suspensión de liposomas que contienen cloruro de estroncio

Se disuelve lecitina de soja (0,8 g) en etanol (8 ml). La mezcla se rota evapora en una película delgada a 55 °C. La película lipídica se rehidrata con una solución acuosa de cloruro de estroncio (50 mg en 6 ml) agitando a 60 °C durante 20 minutos seguido de sometimiento a ultrasonidos y extrusión a través de un filtro de policarbonato de 100 nm. La extrusión se repite 10 veces. La mezcla se llena en un vial de 10 ml.

Ejemplo Comparativo 34

20 Un chico de 14 años, que padece acné vulgaris grave durante más de un año, había estado usando cremas limpiadoras, jabones especiales y crema Cliniderm sin efectos significativos. Siguiendo al tratamiento tópico con la composición del Ejemplo 18 dos veces al día, se observó una mejora significativa el día 3 después del comienzo del tratamiento, observándose mejora adicional después del tratamiento adicional.

Ejemplo 35

25 Una mujer de 50 años con una historia larga de 12 años de psoriasis grave en manos, brazos y pies había observado algunos efectos después del uso de Daivonex y cortisona, pero estos efectos no duraban después de un tratamiento a largo plazo. Después del tratamiento diario con la composición del Ejemplo 18, hubo una reducción rápida de los puritos en las áreas afectadas, y en 2 días también hubo una mejora significativa en la apariencia de las lesiones. La mejora aumentó adicionalmente después del uso continuado de la composición y las lesiones podían mantenerse en un nivel insignificante mediante el uso continuo del producto.

Ejemplo 36

35 Una mujer de 45 años con una historia de 10 años de artritis psoriática grave había estado usando intermitentemente tratamiento citostático para inhibir el avance de la enfermedad. La deformación significativa de los dedos se observó como resultado de la enfermedad. Después del tratamiento con la composición del Ejemplo 18, se observó un efecto fuerte en la inflamación y podía mantenerse con la administración diaria de la composición.

40 Ejemplo Comparativo 37

Después de la terapia de radiación para un cáncer de cabeza y de cuello, el paciente experimentó una reacción inflamatoria fuerte y dolorosa en parte del campo de radiación. Después del tratamiento con la composición del Ejemplo 18, se experimentó un efecto analgésico rápido y esto siguió por un efecto anti-inflamatorio retardante y fuerte. El efecto se mantuvo por la administración diaria con la composición.

Ejemplo Comparativo 38

50 Formulación farmacéutica que comprende carbonato de estroncio en una emulsión lipídica para inyección (liberación sostenida).

Se suspendió carbonato de estroncio (200 mg) en una emulsión lipídica (Intralipid Fresenius Kabi, 200 mg/ml, 10 ml) por sometimiento a ultrasonidos extensivo en un baño de ultrasonidos durante 1 hora. La suspensión homogénea se llenó en un vial de inyección. La suspensión contenía 11,8 mg de estroncio por ml en forma de carbonato de estroncio.

Ejemplo Comparativo 39

60 Formulación farmacéutica que comprende una suspensión de carbonato de estroncio para inyección (liberación sostenida).

Se suspendió acetato de estroncio (500 mg) en una solución acuosa de cloruro sódico (0,9%, 5 ml). Una solución de carbonato sódico (250 mg) en una solución acuosa de cloruro sódico (0,9%, 5 ml) se añadió gota a gota a la solución agitada de acetato de estroncio. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se llenó en un vial de inyección (10 ml). El vial contenía una suspensión de pequeñas partículas de carbonato de estroncio. Cada ml contenía 1 mg de estroncio en la forma de pequeños particulados. La mezcla debe agitarse antes de la inyección. Pueden

fabricarse otras suspensiones de carbonato de estroncio con diferentes tamaños de partícula y propiedades cristalinas usando otras condiciones de precipitación. La adición de macromoléculas y/o compuestos de superficie activa tendrá un efecto en las propiedades cristalinas del carbonato de estroncio precipitado.

5 Ejemplo Comparativo 40

Formulación farmacéutica que comprende acetato de estroncio y rofecoxib para inyección.

10 Se disolvieron rofecoxib (70 mg, extraído de comprimidos de Celebra comerciales (Pharmacia, Pfizer)) y acetato de estroncio (150 mg) se disolvieron en Intralipid (Fresenius Kabi 200 mg/ml, 10 ml) por sometimiento extensivo a ultrasonidos en un baño de ultrasonidos durante 1 hora. La suspensión homogénea se llenó en un vial de inyección (10 ml). Cada ml contenía 7 mg de rofecoxib y 6,4 mg de estroncio en la forma de acetato de estroncio.

15 Intermedio

Precipitación y aislamiento de partículas de carbonato de estroncio.

20 Se prepararon partículas de carbonato de estroncio por precipitación a partir de acetato de estroncio y carbonato sódico en agua como se describe en el Ejemplo 39. El carbonato de estroncio precipitado se aisló por centrifugación, se resuspendió en agua y se aisló por centrifugación.

Ejemplo Comparativo 41

25 Formulación de inyección de estroncio para liberación inmediata y sostenida.

Se disolvieron/suspendieron carbonato de estroncio (200 mg, del Intermedio del Ejemplo 40) y acetato de estroncio (50 mg) en cloruro sódico al 0,9% (10 ml). La formulación contenía tanto acetato de estroncio soluble para la liberación inmediata como carbonato de estroncio para la liberación sostenida de estroncio.

30 Ejemplo Comparativo 42

Formulación de inyección de estearato de estroncio en emulsión lipídica.

35 Se disolvió estearato de estroncio (6 mg, Ejemplo 11) en Intralipid (Fresenius Kabi, 200 mg/ml, 1 ml) por sometimiento a ultrasonidos intensivo en un baño de ultrasonidos durante 20 minutos. La suspensión homogénea se llenó en un vial.

Ejemplo Comparativo 43

40 Solución de sal de ibuprofeno de estroncio para inyección.

Se disolvió sal de ibuprofeno de estroncio (50 mg, Ejemplo 9) en cloruro sódico al 0,9% (10 ml) calentando a 80 °C. La solución se llenó en un vial de inyección.

45 Ejemplo Comparativo 44

Solución de quelato de estroncio para inyección.

50 Se disolvieron sal de dimeglumina de EDTA de estroncio (300 mg, Ejemplo 12) e hidrato de sal disódica cálcica de EDTA (50 mg) en solución de glucosa acuosa (B.Braun, Alemania, 50 mg/ml, 10 ml).

Ejemplo Comparativo 45

55 Formulación de inyección de compuestos de estroncio en emulsión lipídica.

Se suspendieron/disolvieron acetato de estroncio (50 mg), carbonato de estroncio (200 mg, del intermedio del Ejemplo 40) y diclofenac de estroncio (50 mg, Ejemplo 10) en Intralipid (Fresenius Kabi, 200 mg/ml, 10 ml) por sometimiento a ultrasonidos extensivo en un baño de ultrasonidos. La formulación contenía una mezcla de 3 compuestos de estroncio diferentes con perfiles de liberación diferentes.

60 Ejemplo Comparativo 46

Solución para inyección que comprende ascorbato de estroncio.

65 Se disolvió ascorbato de estroncio (100 mg, Ejemplo 7) en una solución de glucosa (B.Braun, Alemania, 10 ml). La solución era amarillo pálido.

Ejemplo Comparativo 47

Alginato de estroncio

- 5 Se disolvió alginato (Protanal LF 120L, 300 mg) en agua (50 ml) calentando a 80 °C. La mezcla se volvió muy viscosa. Una solución de acetato de estroncio (200 mg) se añadió gota a gota y un gel precipitó. La solución se enfrió y el gel se retiró de la solución.
- 10 Los complejos de alginato de estroncio pueden prepararse de diferentes maneras para obtener materiales con diferentes propiedades. Un material tipo gel de alginato de estroncio puede ser útil para administración intravenosa para la liberación sostenida de estroncio.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para usar en el tratamiento de una inflamación que es subdérmica y en tejido blando y que surge de una afección asociada al dolor o una afección no asociada al dolor, en la que dicha inflamación está en las articulaciones, en la que dicha composición comprende un compuesto de estroncio fisiológicamente tolerable, un vehículo fisiológicamente tolerable y un agente potenciador de penetración de la piel fisiológicamente tolerable y en el que dicha composición se administra a la superficie de la piel.
- 10 2. La composición para usar como se reivindica en la reivindicación 1, en la que dicha inflamación no se asocia al dolor.
3. La composición para usar como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en la que dicha inflamación no se asocia a una lesión deportiva.
- 15 4. La composición para usar como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en la que dicho agente es dimetilsulfóxido.
- 20 5. La composición para usar como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en la que dicho compuesto de estroncio se selecciona de cloruro de estroncio, acetato de estroncio y nitrato de estroncio.
6. La composición para usar como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en la que dicho compuesto de estroncio es un complejo de estroncio.
- 25 7. La composición para usar como se reivindica en la reivindicación 6, en la que dicho compuesto de estroncio es un complejo de estroncio con un agente quelante.
8. La composición para usar como se reivindica en la reivindicación 7, en la que dicho agente quelante está presente en al menos un 2% en moles de exceso con respecto al estroncio.
- 30 9. La composición para usar como se reivindica en la reivindicación 8, en la que dicho agente quelante está presente en un exceso de al menos un 50% en moles con respecto al estroncio.
- 35 10. La composición para usar como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicha inflamación se asocia a la terapia de radiación.
11. La composición para usar como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicha inflamación se asocia a la artritis.
- 40 12. La composición para usar como se reivindica en la reivindicación 11, en la que dicha inflamación se asocia a la artritis psoriática.