



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 275 218**

51 Int. Cl.:
A61K 33/24 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04731317 .6**
86 Fecha de presentación : **06.05.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1534305**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54 Título: **Salas de estroncio hidrosolubles para el tratamiento de afecciones de cartílagos y/o huesos.**

30 Prioridad: **07.05.2003 DK 2003 00691**
20.06.2003 DK 2003 00932
09.12.2003 DK 2003 01820
09.12.2003 US 528442 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2007

73 Titular/es: **Osteologix A/S**
Symbion Science Park, Fruebjergvej 3
2100 Copenhagen, DK

72 Inventor/es: **Hansen, Christian;**
Nilsson, Henrik;
Andersen, Jens, E., T. y
Christgau, Stephan

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Sales de estroncio hidrosolubles para el tratamiento de afecciones de cartílagos y/o huesos.

5 **Ámbito de aplicación del invento**

Este invento está relacionado con el malonato de estroncio y su uso para preparar composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos de los huesos y/o los cartílagos. El malonato de estroncio es soluble en agua a temperatura ambiente en una proporción aproximada de entre 1 g/l y 100 g/l.

10 **Base del invento**

La osteoporosis es la forma más conocida de enfermedad ósea metabólica en los seres humanos. Se trata de un trastorno que afecta a un gran número de personas en todo el mundo y puesto que el número de personas de edad avanzada va a aumentar drásticamente en las próximas décadas en la mayoría de los países, aumentará también la prevalencia y el impacto de la osteoporosis. Esta enfermedad se caracteriza patológicamente por una disminución absoluta de la cantidad de masa ósea y de la calidad estructural del hueso, y clínicamente, por una mayor susceptibilidad a sufrir fracturas. De hecho, la osteoporosis es la causa subyacente más importante de las fracturas esqueléticas en las mujeres de edad media o avanzada.

En general, se diferencia entre dos tipos de osteoporosis: primaria y secundaria. La osteoporosis secundaria es consecuencia de un agente o proceso patológico identificable. No obstante, aproximadamente el 90% de todos los casos de osteoporosis se pueden clasificar como osteoporosis primaria idiopática. Este tipo de osteoporosis primaria abarca la osteoporosis postmenopáusica, la asociada al envejecimiento (afecta a la mayoría de las personas de entre 70 y 80 años) y la idiopática, que afecta a hombres y mujeres jóvenes o de edad media.

Se cree que el mecanismo de pérdida ósea en la osteoporosis implica un desequilibrio en el proceso de remodelación del hueso. El hueso se va remodelando a lo largo de la vida, renovando así el esqueleto y manteniendo la fortaleza ósea. Esta remodelación es realizada por unas células especializadas del tejido óseo llamadas "osteoclastos" y "osteoblastos". Los osteoclastos (células encargadas de la destrucción y reabsorción ósea) se encargan de reabsorber una parte del hueso dentro de la matriz ósea durante el proceso de reabsorción. Después de la reabsorción, los osteoclastos van seguidos de la aparición de los osteoblastos (células de generación ósea), que pasan a completar la parte reabsorbida con hueso nuevo.

La generación de los dos tipos de célula y su actividad en el hueso suelen estar estrechamente relacionadas y bien reguladas a fin de mantener el equilibrio del esqueleto y la integridad estructural de los huesos. No obstante, en las personas con osteoporosis se produce un desequilibrio en este proceso de remodelación que da lugar a una pérdida ósea más rápida que la generación ósea.

El factor de riesgo individual más importante en el caso de la osteoporosis es la deficiencia de estrógenos, que se produce de forma natural durante la menopausia. La reducción de la producción endógena de estrógenos conduce a una mayor actividad metabólica en el tejido óseo, en la que el aumento de la reabsorción ósea realizada por los osteoclastos supera el aumento más discreto de la generación ósea, lo cual conduce a una pérdida neta de hueso. La cifra real de personas afectadas crecerá a una velocidad superior a la tasa de crecimiento de la población, porque el envejecimiento de la población está haciendo que el sector de edad más avanzada de la población aumente desproporcionadamente, mientras que la edad de aparición de la menopausia se ha mantenido constante. En las últimas décadas, se han logrado también avances considerables en la capacidad de prever y supervisar la osteoporosis a medida que los métodos para medir la densidad mineral ósea (DMO) han ido mejorando y se han desarrollado nuevos marcadores bioquímicos específicos de la reabsorción y la generación ósea que luego se han puesto a disposición de la práctica clínica diaria. También se han desarrollado nuevos agentes farmacéuticos para el tratamiento y/o la prevención de la osteoporosis. La mayoría de estos tratamientos se basan en la sustitución de los estrógenos endógenos perdidos mediante una terapia de sustitución hormonal (TSH) o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE), o bien pertenecen a la clase de compuestos conocida como bisfosfonatos. Los MSRE, y sobre todo la TSH, están asociados a considerables efectos secundarios, como un mayor riesgo de padecer cáncer y enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, los bisfosfonatos, además de tener un potente efecto antirreabsorción, reducen la generación ósea en una proporción parecida, lo cual implica que pierden su efecto terapéutico después de varios años de tratamiento. En consecuencia, se necesitan agentes eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de la osteoporosis.

60 **Descripción del invento**

Estudios anteriores han demostrado que diversos compuestos de estroncio modulan la pérdida ósea en la osteoporosis cuando están presentes en niveles superiores a los necesarios para la fisiología normal de la célula. Se cree que esto se debe al efecto estimulante del estroncio sobre la diferenciación y la migración celular preosteoblástica, así como a la inhibición directa o mediante la matriz de la actividad osteoclástica por medio del estroncio (Reginster, JY, *Curr Pharm Des* 2002;8 (21):1907-16). Dicho de otro modo, el estroncio funciona como antirreabsorbente y también como agente anabólico. Se conocen diversas sales de estroncio del tipo anterior, como por ejemplo, el ranelato de estroncio (sal de distroncio de 2-[N,N-di(carboximetil)amino]-3-ciano-4-carboximetiltiofeno-5-ácido carboxílico) descrito en

EP-B 0 415 850. Es poco probable que la parte del compuesto de estroncio correspondiente al ranelato, derivada del ácido ranélico, tenga por sí sola algún efecto terapéutico sobre el estado del cartílago o del hueso. Otras sales de estroncio conocidas son, por ejemplo, el tartrato de estroncio, el fosfato de estroncio, el carbonato de estroncio, el nitrato de estroncio, el sulfato de estroncio y el cloruro de estroncio.

Las sales de estroncio presentes en la naturaleza, como las sales de carbonato y sulfato, tienen una solubilidad en agua muy baja (0,15 g/l o menos a temperatura ambiente). En cambio, las otras sales de estroncio, como el cloruro, el hidróxido, el nitrato, el óxido y el acetato de estroncio, tienen solubilidades muy altas en agua, de entre 225 y 800 g/l. A este respecto, las sales de estroncio son muy parecidas a las sales de magnesio y calcio correspondientes.

Las sales de estroncio orgánicas han sido descritas, pero los informes existentes sobre este tipo de compuestos se limitan a unas cuantas sustancias. Además, en estos casos se ha afirmado que las propiedades fisicoquímicas son muy parecidas a las de las sales de magnesio, calcio y bario correspondientes. Los ácidos carboxílicos pueden formar sales cristalinas estables con metales térreos divalentes, como el estroncio, pero los más interesantes son los ácidos dicarboxílicos, ya que pueden tener un efecto parcialmente quelante. Esta complejación puede ser importante en sistemas biológicos en los que los metales alcalino-térreos, en especial el calcio y el magnesio, desempeñan funciones fisiológicas importantes. De ahí que sea más probable encontrar iones de metales divalentes en una forma compleja en el entorno acuoso de los sistemas biológicos que en una forma iónica libre y sin enlazar. Las constantes de generación compleja con los metales alcalino-térreos en solución acuosa son superiores en el caso de los aminoácidos que en el de los ácidos hidroxycarboxílicos y los ácidos no carboxílicos asociados, lo cual hace pensar que el grupo amino podría desempeñar una función importante en la generación compleja. En general, las diferencias en las constantes de asociación de los distintos tipos de enlaces se reduce a medida que aumenta el radio del metal, por lo que la estabilidad de los complejos de estroncio con ácido dicarboxílico es menor que la de complejos equiparables con calcio y magnesio.

En el caso de la aplicación farmacéutica de las sales de estroncio, esto es muy importante, ya que significa que las sales de estroncio de los aminoácidos dicarboxílicos pueden resultar especialmente útiles. Hemos observado que estas sales, como el glutamato de estroncio y el aspartato de estroncio, son más solubles que otras sales dicarboxílicas de estroncio con un tamaño molecular parecido. En soluciones acuosas puras de este tipo de sales, el estroncio existe en una forma parcialmente compleja. No obstante, cuando se administra a un animal, por ejemplo, a un mamífero, como la rata, el perro, el mono o el ser humano, el estroncio iónico y el anión complejado con el anión de ácido carboxílico son asimilados en el lumen intestinal por mecanismos de transporte pasivos y activos. En este caso, el estroncio es desplazado de los complejos por el calcio y el magnesio disponibles, que forman complejos mucho más estables con los aminoácidos ionizados. Parece ser que con los metales pesados del grupo II, al que pertenece el estroncio, el grupo amino, tanto en el aspartato como en el glutamato, es mucho menos importante para la complejación metálica, probablemente debido a una quelación desfavorable de los átomos de metales grandes en anillos de cinco o seis miembros. De acuerdo con esto, las sales de aminoácido dianiónico del estroncio, como el aspartato y el glutamato de estroncio, podrían resultar especialmente adecuadas para intervenciones profilácticas y/o terapéuticas en las enfermedades óseas, ya que los aminoácidos podrían actuar para enlaces/complejaciones preferenciales con el calcio libre disponible, fomentando así tanto la captación intestinal del ión de calcio como la acción fisiológica del ión, sobre todo su función en la regulación de la remodelación ósea.

De lo anterior se deduce que las sales de estroncio conocidas solubles al agua tienen una solubilidad en agua mínima de 225-800 g/l aproximadamente, mientras que las otras sales de estroncio conocidas tienen solubilidades muy inferiores (por debajo de 0,1 g/l a temperatura ambiente). El invento está relacionado con el uso del malonato de estroncio con una solubilidad en agua de entre 1 g/l y 100 g/l a temperatura ambiente para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de la osteoporosis, la osteopenia, la enfermedad de Paget, las lesiones osteolíticas producidas por metástasis ósea, la pérdida ósea debida a la deficiencia de la hormona sexual esteroidea, anomalías óseas provocadas por el tratamiento del cáncer, osteopenia u osteoporosis provocadas por inmovilidad, osteopenia u osteoporosis inducidas por glucocorticoides, o la mejora en la cura de fracturas traumáticas o atraumáticas de un mamífero.

Además, estos inventores han encontrado un método mejor para preparar esta sal.

Estos inventores han observado que el uso del malonato de estroncio tiene un valor profiláctico y/o terapéutico, ya que aporta uno o varios de los siguientes efectos beneficiosos:

- i) Una mejora de la biodisponibilidad del estroncio
- ii) Una mejora de la absorción del estroncio
- iii) Una reducción de los efectos secundarios
- iv) Un ajuste flexible de la dosis de estroncio para adaptar la prevención y/o el tratamiento a cada etapa de la enfermedad
- v) Una posible reducción de la dosis diaria

ES 2 275 218 T3

- vi) Una posible reducción del número de composiciones farmacéuticas diferentes que un paciente debe tomar para lograr un efecto terapéutico

Como se ha mencionado anteriormente, el malonato de estroncio que se debe utilizar para el invento es soluble en agua como mínimo en 1 g/l, por ejemplo, como mínimo en 5 g/l, 10 g/l, 20 g/l, 30 g/l, 40 g/l, 50 g/l, 60 g/l, 70 g/l, 80 g/l, 90 g/l o 100 g/l, medido a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura entre 20 y 25°C.

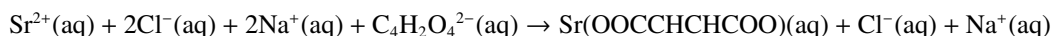
Síntesis de sales de estroncio

Las sales de estroncio orgánicas de aniones de ácido carboxílico se pueden sintetizar de diversas formas. Un método convencional de preparar este tipo de sales de estroncio orgánicas es utilizar la reacción entre un ácido orgánico y el hidróxido de estroncio en una solución acuosa. Esta reacción neutralizante, por ejemplo, de ácido fumárico y sal de hidróxido de estroncio, presenta el siguiente esquema:



La suspensión del fumarato de estroncio disuelto se puede inducir entonces a la precipitación sublimándola con agua y aumentando por consiguiente la concentración de la sal. Los cristales se formarán poco a poco y se precipitarán de la solución.

Un enfoque alternativo es utilizar la sal de sodio o potasio del anión de ácido carboxílico adecuado y cloruro de estroncio. Puesto que las sales de estroncio orgánicas son menos solubles que la sal de cloruro, que es muy soluble, en estas condiciones, la sal de estroncio orgánica se precipitará, dejando NaCl y un excedente de SrCl₂ en la solución. La siguiente ecuación ejemplifica este esquema de reacción poniendo como ejemplo la reacción entre el SrCl₂ y el fumarato de sodio.



Estos inventores han observado que las distintas sales de estroncio requieren métodos de síntesis diferentes. En el caso de algunas sales de estroncio, hemos identificado los procedimientos óptimos de síntesis y fabricación.

Se ha observado que la síntesis de sales de estroncio obtenidas a partir de los aminoácidos dicarboxílicos aspartato y glutamato (tanto en forma D como L) resulta muy difícil si se siguen estas vías de reacción convencionales, y normalmente se traduce en una merma en la producción y la pureza de la sal cristalina obtenida.

A fin de facilitar la fabricación a gran escala de sales de estroncio puras a partir de aminoácidos dicarboxílicos, y que éstas desempeñen su cometido farmacéutico de acuerdo con este invento, estos inventores han estudiado varias vías de síntesis de estas sales de estroncio en concreto. Así pues, se ha descubierto, para sorpresa de todos, que la síntesis de glutamato de estroncio puro y bien definido en forma de hexahidrato se realiza mejor con la forma de ácido libre del glutamato y del hidróxido de estroncio, y precisa temperaturas altas, de más de 80°C o, preferiblemente, de 100°C o incluso 120°C, o bien preferiblemente, de más de 130°C. Además, hemos observado que al agregar pequeñas cantidades de alcohol, se puede acelerar la formación de cristales de sales de estroncio orgánicas disueltas en agua. Los inventores han descubierto además que la síntesis del compuesto de referencia, L-glutamato de estroncio a partir de ácido L-glutámico y SrCl₂ da lugar a una nueva forma cristalina de hexahidrato distinta del hexahidrato de L-glutamato descrito anteriormente.

En este documento se han incluido ejemplos de estos procedimientos de síntesis para sales de estroncio orgánicas relevantes para la obtención de malonato de estroncio destinado al tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades óseas específicas de este invento.

Aquí se describe un método para preparar sales de estroncio, incluido el malonato de estroncio.

El invento está relacionado además con el uso del malonato de estroncio en medicina. Como se ha mencionado anteriormente, se cree que el estroncio influye en los trastornos de los cartílagos y/o los huesos y/u otros trastornos, por lo que la sal se puede utilizar para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno de los cartílagos y/o los huesos, incluidos los mencionados anteriormente. La composición farmacéutica de malonato de estroncio puede incluir además uno o varios excipientes aceptables fisiológicamente.

Para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad ósea en un mamífero, como se ha mencionado antes, tal vez se desee administrar distintas cantidades de estroncio. La cantidad de estroncio en una composición farmacéutica utilizada en el invento puede ajustarse agregando a la composición una cantidad adicional de estroncio en forma de compuesto que contenga estroncio.

En algunos casos, podría resultar beneficioso añadir además una o varias sustancias activas a una composición farmacéutica, como se describe aquí. Una o varias sustancias activas podrían tener un efecto terapéutico y/o profiláctico sobre una enfermedad de los cartílagos y/o los huesos y/u otros trastornos, como los mencionados anteriormente. La expresión “sustancia activa que tiene un efecto terapéutico y/o profiláctico sobre enfermedades y trastornos que afectan al metabolismo y a la integridad estructural de los cartílagos y/o los huesos” incluye sustancias activas que pueden lograr un resultado médico determinado, por ejemplo, reducir la incidencia de la fractura ósea, aumentar la densidad ósea y/o mejorar la curación del hueso, la reducción o el fin de la degradación de los cartílagos articulares, promover la generación de cartílago nuevo, o bien evitar o disminuir el avance de la lesión en las articulaciones observable radiológicamente. Ejemplos de estas sustancias son agentes anabólicos y/o de antirreabsorción ósea. No obstante, una o varias sustancias activas que tengan efectos distintos a los mencionados arriba podrían estar incluidas también en una composición farmacéutica del invento. Estas sustancias activas podrían ser, por ejemplo, fármacos antirreumatismo modificadores de la enfermedad u otros fármacos antirreumatismo.

Ejemplos concretos de sustancias activas que se pueden usar en una composición farmacéutica como se describe aquí son: calcio-alfa-quetoglutarato, calcio y/o sales de calcio, vitamina D (por ejemplo, vitamina D₃ y/o equivalentes funcionales de la misma), péptidos-2 glucagónicos, composiciones que liberan péptidos-2 glucagónicos, bisfosfonatos (incluidos ibandronato, zoledronato, alendronato, risedronato, etidronato, clodronato, tiludronato y pamidronato); moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE) como raloxifeno, arzoxifeno, droloxifeno, tamoxifeno, 4-hidroxi-tamoxifeno, 4'-yodotamoxifeno, toremifeno, (deaminohidroxi)-toremifeno, clomifeno, levormeloxifeno, ormeloxifeno, derivados del cromanol, derivados de la cumarina, idoxifeno, nafoxidina, TAT-59, LY-353381, CP-336156, MDL-103323, EM-800, ICI-182, ICI 183,780, ICI 164,384, ICI 183,780, ICI 164,384, dietilestilbestrol, genistein, nafoxidina, citrato de nitromifena, moxesterol, difenol hidrocriseno, eritro-MEA, ácido alenólico, sulfato de equilina-3, ciclofenil, clorotrianisena, etamoxitritetol, lasofoxifeno, bazedoxifeno, genistein, tibolona, ospemifeno, tesmilifeno, droloxifeno, panomifeno, zindoxifeno, meproxiifeno y faslodex; calcitonina, hormona paratiroidea, péptidos relacionados con la hormona paratiroidea, sulfato de glucosamina, ácido glutámico y/o sales del mismo, ácido aspártico y/o sales del mismo, prolina, glutamina e hidroxiprolina.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos y las composiciones de este invento se utilizan para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y la profilaxis de diversos trastornos, tal y como se especifica en la página 4a.

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

En cierto modo, el invento está relacionado con el uso del malonato de estroncio como se describe más arriba, siendo la dosis diaria de estroncio que se debe administrar al mamífero durante un día como mínimo de 0,01 g, 0,025 g, 0,050 g, 0,075 g, 0,1 g, 0,2 g, 0,3 g, 0,4 g o 0,5 g, o de entre 0,01 g y 2 g, por ejemplo, de entre 0,1 g y 2 g, entre 0,3 g y 2 g, o entre 0,3 g y 1 g.

El invento está también relacionado con un uso en el que la sal de estroncio se administra en forma de composición farmacéutica, tal como se describe más arriba.

El invento describe además un uso en el que la administración puede tener lugar una o varias veces al día (de 1 a 5 veces al día).

El invento describe también un uso en el que la administración puede tener lugar una o varias veces a la semana (de 1 a 3 veces a la semana).

Como se ha descrito anteriormente, se pueden agregar una o varias sustancias activas a una composición farmacéutica como se ha descrito en el presente documento, o se pueden administrar como parte del mismo tratamiento que la administración del malonato de estroncio. Un ejemplo de sustancia activa de este tipo es la vitamina D. La vitamina D desempeña un papel muy importante en la absorción del calcio, ya que la vitamina activada D₃ (1,25-dihidroxicolecalciferol) y, en menor medida, otras formas activas de vitamina D, actúan incrementando la absorción del calcio en el intestino delgado. La vitamina D₃ actúa incrementando la entrada de calcio a través de la membrana plasmática en los enterocitos, y puede reducir la excreción de calcio en la orina incrementando la reabsorción de calcio en los riñones. Es probable que la vitamina D tenga el mismo efecto sobre la absorción de estroncio que sobre la absorción de calcio.

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

De este modo, la administración de una cantidad de vitamina D junto con malonato de estroncio tendrá, con toda probabilidad, un efecto beneficioso sobre la captación de estroncio.

La vitamina D puede ser vitamina D₃, y la dosis diaria de vitamina D₃ puede ser como mínimo de 1 µg, por ejemplo, de 1,25 µg, 1,50 µg, 2 µg, 3 µg, 4 µg, 5 µg, 10 µg, 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 40 µg o como mínimo de 50

ES 2 275 218 T3

μg , o de entre 1 μg y 50 μg , por ejemplo, entre 1,50 μg y 40 μg , entre 2 μg y 30 μg , entre 3 μg y 30 μg , entre 4 μg y 30 μg , entre 5 μg y 30 μg , entre 10 μg y 30 μg , entre 10 μg y 20 μg o entre 15 μg y 25 μg .

Más concretamente, la dosis diaria de vitamina D₃ podría ser de entre 5 μg y 30 μg , por ejemplo, de entre 10 μg y 20 μg .

Otra forma activa de vitamina D es la vitamina D₂. La dosis diaria de vitamina D₂ puede ser como mínimo de 1 μg , por ejemplo, de 1,50 μg , 2 μg , 3 μg , 4 μg , 5 μg , 10 μg , 15 μg , 20 μg , 25 μg , 30 μg , 40 μg , 50 μg , 60 μg , 70 μg , 80 μg , 90 μg , 100 μg , 110 μg , 120 μg o 125 μg , o de entre 1 μg y 125 μg , por ejemplo, entre 1,50 y 120 μg , entre 2 μg y 110 μg , entre 3 μg y 100 μg , entre 4 μg y 90 μg , entre 5 μg y 80 μg , entre 5 μg y 125 μg , entre 10 μg y 70 μg , entre 10 μg y 60 μg , entre 10 μg y 50 μg , entre 10 μg y 40 μg , entre 10 μg y 30 μg , entre 10 μg y 20 μg , o entre 15 μg y 25 μg .

Más concretamente, la dosis diaria de vitamina D₂ es de entre 5 μg y 125 μg , por ejemplo, de entre 10 μg y 20 μg .

También se pueden administrar otras sustancias con funciones equivalentes a las de las vitaminas D₃ y D₂, como alfacalcidol, calcitriol o dihidrotaquisterol. Alfa-calcidol, 1 α -hidroxi-colecalciferol, se puede administrar en cantidades de 0,2-3 $\mu\text{g}/\text{día}$, preferiblemente 0,25-2 $\mu\text{g}/\text{día}$. Calcitriol, 1,25-dihidroxi-colecalciferol, se puede administrar en cantidades de 0,1-10 $\mu\text{g}/\text{día}$, preferiblemente 0,125-2 $\mu\text{g}/\text{día}$, mientras que dihidrotaquisterol, una vitamina análoga a la D₂, se puede administrar en cantidades de 0,1-3 $\text{mg}/\text{día}$, preferiblemente 0,2-0,6 $\text{mg}/\text{día}$.

El componente de estroncio y la vitamina D se pueden administrar a la vez.

El componente de estroncio y la vitamina D se pueden administrar en dosis consecutivas.

El calcio es otro ejemplo de sustancia activa que se puede administrar como parte del mismo tratamiento que la administración de malonato de estroncio. El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo y uno de los principales constituyentes de los huesos y los dientes, donde está presente en forma de fosfato de calcio y carbonato de calcio. El calcio es esencial también en el intercambio de fluidos intracelular y extracelular, la coagulación de la sangre y el mantenimiento de un latido regular. También es importante para el inicio de funciones neuromusculares y metabólicas. La mayoría del calcio en el cuerpo se almacena en los huesos.

Así pues, el calcio es una parte importante implicada en muchos procesos del organismo, y la administración de calcio podría tener un efecto terapéutico y/o profiláctico sobre muchas de las enfermedades y trastornos mencionados anteriormente.

La dosis diaria de calcio puede estar comprendida entre 0,5 g y 2 g, por ejemplo, entre 0,5 g y 1,5 g, entre 0,5 g y 1 g, y entre 1 g y 1,5 g.

El componente de estroncio se puede administrar en una dosis equivalente a una dosis diaria de entre 0,3 g y 1 g, mientras que la dosis de calcio equivale a una dosis diaria de entre 0,5 g y 1 g.

El malonato de estroncio y el calcio se pueden administrar simultáneamente, ya sea en una sola administración o por separado, pero simultáneamente, como se ha descrito anteriormente.

Preferentemente, el malonato de estroncio y el calcio deberían administrarse en dosis consecutivas.

Los estudios realizados han demostrado que el estroncio es un agonista total del receptor sensor del calcio (CaR). Aunque el papel que el CaR desempeña en la regulación de las células óseas no se ha investigado a fondo, parece ser que el estroncio y el calcio podrían influir en el metabolismo óseo a través del mismo receptor.

De acuerdo con esto, podría resultar beneficioso administrar el malonato de estroncio y el calcio al mismo tiempo.

El calcio podría administrarse después de administrar el estroncio, es decir, se podría administrar como mínimo 0,5 h (por ejemplo, como mínimo 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h o 12 h) después de administrar el malonato de estroncio.

El calcio podría administrarse antes de administrar el estroncio, es decir, se podría administrar como mínimo 0,5 h (por ejemplo, como mínimo 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h o 12 h) antes de administrar el malonato de estroncio.

El malonato de estroncio podría administrarse simultáneamente, y el calcio podría administrarse como mínimo 1 h (por ejemplo, como mínimo 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h o 12 h) después de la administración del malonato de estroncio.

El malonato de estroncio y el componente alfa-quetoglutarato o aminoácido, si fuera relevante, podría administrarse simultáneamente, mientras que el calcio podría administrarse como mínimo 1 h (por ejemplo, como mínimo 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h o 12 h) antes de la administración del malonato de estroncio.

El calcio y la vitamina D se pueden administrar simultáneamente, como mínimo 1 h (por ejemplo, como mínimo 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h o 12 h) antes de la administración del malonato de estroncio y la vitamina D.

- 5 El calcio y la vitamina D pueden administrarse simultáneamente por la mañana, mientras que el malonato de estroncio y la vitamina D pueden administrarse simultáneamente por la noche.

Otro ejemplo de sustancia activa que se puede administrar como parte del mismo tratamiento que la administración de malonato de estroncio es la hormona paratiroidea. La hormona paratiroidea está compuesta por 84 residuos de aminoácidos y se libera *in vivo* como respuesta a una reducción del nivel de calcio extracelular. Se tiene constancia de que la administración de la PTH o fragmentos de la misma en una dosis farmacéuticamente relevante estimula la generación ósea, produce un fuerte aumento de la densidad mineral ósea y reduce considerablemente las fracturas vertebrales y no vertebrales. La hormona paratiroidea actúa directamente en el riñón, donde disminuye el calcio en la orina, y aumenta la reabsorción ósea a través de un mecanismo indirecto en el que participan los osteoblastos. La hormona paratiroidea incrementa también la activación de la vitamina D simulando la actividad de la enzima 1α -hidroxilasa en el riñón, lo que conduce a una mejor absorción del calcio y, posiblemente, del estroncio.

Un fármaco disponible comercialmente que contiene hormona paratiroidea incluye la región de los 34-N aminoácidos terminales de la hormona paratiroidea humana, que se cree que es la región activa biológicamente.

En consecuencia, se puede administrar una cantidad de hormona paratiroidea, un fragmento o un análogo de la misma, o bien un péptido relacionado con la hormona paratiroidea, un fragmento o un análogo del mismo, como parte del mismo tratamiento que la administración de sal de estroncio. En lo sucesivo, el término "PTH" hace referencia a la hormona paratiroidea, fragmentos, análogos y análogos funcionales de la misma, además de a una hormona relacionada con la paratiroidea y fragmentos, análogos y análogos funcionales de la misma. Se puede utilizar PTH para la administración combinada o secuencial con estroncio y, en caso relevante, alfa-quetoglutarato.

La dosis diaria de PTH, cuando se calcula como hormona paratiroidea humana recombinante (1-34), puede ser como mínimo de 1 μg (por ejemplo, como mínimo de 2 μg , 3 μg , 4 μg , 5 μg , 10 μg , 15 μg , 20 μg , 25 μg , 30 μg , 35 μg , 40 μg , 50 μg , o como mínimo de 60 μg), o de entre 1 μg y 60 μg (por ejemplo, de entre 2 y 50 μg , entre 3 μg y 40 μg , entre 4 μg y 40 μg , entre 5 μg y 40 μg , entre 10 μg y 40 μg , entre 10 μg y 35 μg , entre 10 μg y 30 μg , entre 10 μg y 25 μg , entre 10 μg y 20 μg , entre 15 μg y 40 μg , entre 20 μg y 40 μg o entre 20 μg y 30 μg).

Más concretamente, la dosis diaria de PTH, cuando se calcula como hormona paratiroidea humana recombinante (1-34), puede ser de entre 10 μg y 40 μg , por ejemplo, de entre 10 μg y 30 μg , entre 10 μg y 20 μg , entre 20 μg y 40 μg o entre 20 μg y 30 μg .

El tratamiento médico de acuerdo con el invento puede abarcar la administración de una dosis diaria de bisfosfonato de entre 0,1 mg y 60 mg, por ejemplo, entre 0,2 mg y 30 mg, entre 0,2 mg y 20 mg o entre 0,2 mg y 10 mg.

En un tratamiento combinado en el que se administre malonato de estroncio combinado con uno o más MSRE, el MSRE debería utilizarse en una dosis determinada previamente por la investigación clínica del MSRE en cuestión.

45 *Composiciones farmacéuticas*

Las composiciones farmacéuticas que se utilizan en el invento suelen incluir los compuestos específicos con uno o varios excipientes aceptables fisiológicamente, es decir, una sustancia inactiva terapéuticamente o excipiente.

50 El excipiente puede adoptar una gran cantidad de formas, en función de la dosis deseada y la vía de administración.

Los excipientes aceptables farmacéuticamente pueden ser, por ejemplo, sustancias de relleno, enlazantes, desintegrantes, diluyentes, deslizantes, disolventes, agentes emulsionantes, agentes suspensores, estabilizadores, potenciadores, agentes para ajustar el pH, los sabores y colores, agentes retardantes, agentes humectantes, agentes en la superficie, conservantes, antioxidantes, etc. Encontrará información detallada en manuales farmacéuticos, como por ejemplo, Pharmaceutical Science de Remington o Pharmaceutical Excipient Handbook.

Más arriba se mencionan ejemplos específicos de las cantidades de compuestos administrados. No obstante, se da por entendido que la cantidad de los compuestos administrada realmente será determinada por un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, como el trastorno que se debe tratar, la elección de los compuestos que se van a administrar, la edad, el peso y la respuesta del paciente en cuestión, la gravedad de los síntomas del paciente y la vía de administración elegida. Si bien lo preferible en el caso de estos compuestos es administrarlos por vía oral, se pueden administrar también a través de cualquier otra vía, por ejemplo, la parenteral.

65 En un formato concreto, la composición farmacéutica se ha diseñado para la administración por vía oral. La concentración pico de malonato de estroncio se alcanza como mínimo 2,5 horas después de la administración por vía oral.

La composición farmacéutica que incluye un compuesto conforme con el invento podría tener forma sólida, semi-sólida o fluida.

La composición sólida podría ser en forma de comprimidos, por ejemplo, comprimidos convencionales, pastillas efervescentes, comprimidos recubiertos, comprimidos para chupar o comprimidos sublinguales, píldoras, polvos, gránulos, granulados, material en partículas, dispersiones sólidas o soluciones sólidas.

En un formato del invento, la composición farmacéutica podría tener forma de comprimido. El comprimido puede estar recubierto con un recubrimiento que permita liberar como mínimo parte de la sal en la parte proximal del intestino delgado, por ejemplo, el duodeno y/o el yeyuno proximal, como mínimo del 50% g/g, por ejemplo, como mínimo del 60% g/g, el 65% g/g, el 70% g/g, el 80% g/g o el 90% g/g de la cantidad total de sal contenida en el comprimido.

El comprimido puede tener una forma que facilite que el paciente lo ingiera o le resulte más cómodo. Así pues, por ejemplo, el comprimido podría tener una forma redondeada u ovalada, sin ángulos. Además, el comprimido puede diseñarse para partirlo en dos o más trozos.

En forma semisólida, la composición podría ser una pasta, un gel o un hidrogel.

En la forma fluida, la composición podría ser una solución, una emulsión (incluidas las nanoemulsiones), una suspensión, una mezcla o un jarabe. La solución, la suspensión o la emulsión se pueden diseñar para inyección intravenosa, intramuscular, intraarticular o subcutánea.

Otras formas de dosis adecuadas de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el invento podrían ser cápsulas, sobres, pastillas, dispositivos, etc. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar con cualquiera de los métodos conocidos por los profesionales que dominan la formulación farmacéutica.

Otros aspectos del invento

Como se ha mencionado anteriormente, el uso de malonato de estroncio de acuerdo con el invento podría mejorar la curación de fracturas después de una fractura traumática o atraumática, siendo la fractura, por ejemplo, una de las siguientes fracturas traumáticas o atraumáticas: fractura del radio distal (por ejemplo, fractura de Colle, fractura de Smith), fractura del fémur (por ejemplo, el fémur proximal), fractura cervical, fractura trocantérica o fractura subtrocantérica.

La mejora de la curación de la fractura puede definirse en términos de una reducción del tiempo que el paciente deberá llevar la escayola, reducción del tiempo para la cura según la definición en una radiografía, reducción del tiempo hasta que la fractura se estabilice, mejora de la formación callosa observada en la radiografía, reducción del tiempo hasta que aparezca la formación callosa observada en la radiografía y/o reducción del tiempo para recuperar la movilidad total o casi total o el nivel de actividad física.

Otros formatos del invento pueden derivarse de las reivindicaciones adjuntas. La información detallada y los particulares descritos anteriormente y relacionados con los compuestos y las composiciones conformes con el invento se aplican por analogía a los demás aspectos del invento.

Leyendas de las imágenes

Figura 1 de referencia. Difractograma de RX de cristales del compuesto de referencia, hexahidrato de glutamato de estroncio, preparado por el método descrito en el ejemplo 5.

Figura 2. Difractograma de RX de cristales de malonato de estroncio, preparado por el método descrito en el ejemplo 5. La sal de malonato de estroncio no se ha descrito antes y presenta una nueva estructura cristalográfica, pero es evidente por la línea basal estable y el espaciado bien definido de los picos de difracción que la forma de cristal de la sal de malonato es homogénea y pura.

Figura 3 de referencia. Resultados de los experimentos de referencia de optimización en el caso de la síntesis del glutamato de estroncio mencionados en la tabla 4. La influencia del resultado de la síntesis del compuesto de referencia, glutamato de estroncio, se ha investigado variando cuatro parámetros. (Los resultados por encima del 100% indican un secado incompleto).

Figura 4: Trama de concentraciones séricas de estroncio medida en ratas a las que se había administrado una única dosis de estroncio como se indica en la parte superior del panel. Los puntos de datos representan la desviación media y estándar de cada punto de medición. Las predosis representan muestras correspondientes tomadas de los animales tratados sólo con el excipiente (ejemplo 6).

Ejemplos

Ejemplo 1: Ejemplo de referencia

- 5 *Método general para preparar sales cristalinas de estroncio en un vaso de precipitados a partir de cloruro de estroncio disuelto y sales de sodio disueltas de los aniones carboxílicos adecuados*

En un matraz de cristal con una capacidad de 100 ml, se disolvieron 5 g de sal de sodio del ácido carboxílico en una pequeña cantidad de agua levemente calentada a temperatura no superior a los 30-50°C. El volumen final fue de 25-50 ml. En otro matraz, se disolvieron 10 g de SrCl₂ (hexahidrato de SrCl₂, Sigma-Aldrich 43,966-5) en 100 ml de agua. Esta última solución se vertió lentamente en la primera solución de sal de sodio disuelta. La transferencia continuó hasta que se observó que la solución empezaba a enturbiarse, con lo que se obtuvo un volumen total de 50-100 ml. Se dejó reposar la solución a temperatura ambiente (22-24°C) durante varios días hasta que se obtuvieron cantidades significativas de precipitado cristalizado de la sal de estroncio orgánica.

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



Para acelerar la cristalización, descubrimos que el hecho de agregar pequeñas cantidades de etanol, por ejemplo, de entre el 5 - 10 vol/vol % y el 50 - 60% vol/vol, indujo una aceleración importante del precipitado de sal de estroncio deseado. La agregación de etanol es especialmente importante en la síntesis de sales de estroncio con una solubilidad de más de 2 g/l a temperatura ambiente (22-24°C), por lo tanto, beneficiará considerablemente a la síntesis de las sales de estroncio de L-aspartato, L-glutamato y lactato. Para alcanzar el producto deseado en poco tiempo, era esencial observar una cristalización inicial o una opacidad inicial en la solución desde el principio.

Después del precipitado, la solución se filtró por un embudo Büchner con un frasco de aspiración, y los cristales se cubrieron con pequeñas cantidades de etanol. Los cristales de algunas de las sales eran muy solubles, por lo que, para mejorar el resultado, se dejó reposar la solución más tiempo, por ejemplo, 30 - 60 min como mínimo. La repetición de la cristalización aportó un rendimiento de aproximadamente el 50%. Las sales de estroncio de L-aspartato y lactato resultaron ser muy solubles, con una solubilidad de más de 25 g/l en agua a temperatura ambiente.

Las sales de L-glutamato y lactato de estroncio se separaron en un vaso de precipitados de las soluciones con un exceso de cloruro de estroncio, y se consiguieron grandes cristales de sal de lactato mediante evaporación lenta del disolvente.

Ejemplo 2: Ejemplo de referencia

Método general de 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 tabla siguiente) en agua, y se elevó la temperatura hasta los 30°C - 50°C. A continuación, se agregó lentamente el hidróxido de estroncio (Sigma Aldrich, Sr(OH)₂·8H₂O, MW 265.71, CAS n.º 1311-10-0, aprox. 10 g/l). Luego se introdujo una varilla magnética y se empezó a agitar la suspensión y a calentarla un poco (30 - 50°C). Después de cierto tiempo, la solución se clarificó y todo el material sólido se disolvió. Se mantuvo el calor y después de tres horas de incubación la solución se filtró, aún caliente, con un embudo Büchner. En el filtro quedaron cantidades muy pequeñas de impurezas.

A continuación, se dejó enfriar el producto filtrado durante la noche a temperatura ambiente, con lo cual se produjo un aumento de los cristales en polvo de la sal de estroncio deseada. Las sales se pueden purificar aún más repitiendo las recristalizaciones (tabla 1).

TABLA 1

Cantidades de reagente inicial utilizadas para la síntesis de sal de estroncio orgánica y cantidades recuperadas en la síntesis de ocho sales de estroncio orgánicas específicas siguiendo la pauta de reacción general con formas sin ácido del anión e hidróxido de estroncio

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

Notas

*) Recuperación calculada como % del contenido de estroncio en Sr(OH)₂ *8H₂O.

1) El ácido fumárico no es soluble en agua, y el etanol se agrega a la suspensión hasta conseguir una solubilidad completa. La síntesis continúa con este material.

2) Las sales de estroncio-AKG tienen un aspecto ligeramente marronoso.

3) Además de las cantidades indicadas de hidróxidos de estroncio y L-ascorbato, se agregan 4,087 g más de SrCl₂*6H₂O solubilizados en agua a la mezcla de reacción.

Ejemplo 3

*Determinaciones de la solubilidad de sales de estroncio orgánicas**Síntesis de sales de estroncio*

La gran mayoría de sales de estroncio se puede obtener mediante la reacción de la sal de sodio del ácido orgánico con cloruro de estroncio, seguida del método de síntesis general descrito en el ejemplo A. Sin embargo, los compuestos de referencia, citrato de estroncio, succinato de estroncio y α-quetoglutarato de estroncio, se obtuvieron por síntesis para estudiar la solubilidad a partir de formas sin ácido del ácido carboxílico y el hidróxido de estroncio, como se ha descrito en el ejemplo de comparación número 2. El compuesto de referencia, glutamato de estroncio, se obtuvo a una temperatura de incubación de 100°C y con cloruro de estroncio y ácido L-glutámico para la síntesis para la obtención de cristales de hexahidrato puros y homogéneos de glutamato de estroncio. La sal de glutamato de estroncio obtenida con este método es distinta a la forma de L-glutamato de estroncio cristalina descrita anteriormente. Se realizaron estudios detallados de la solubilidad con las sales de estroncio que se indican en la tabla 2:

TABLA 2

Resumen de las sales de estroncio utilizadas en el estudio de la solubilidad PM es el peso molecular de la forma cristalina homogénea de la sal con la cantidad indicada de agua de cristal, mientras que el % de Sr indica el porcentaje molar que constituye el estroncio en la forma cristalina

Sal de estroncio	PM	% Sr
Ranelato de Sr (*7H ₂ O): compuesto de referencia	639,6	27,4
SrCl ₂ (*6H ₂ O): compuesto de referencia	266,6	32,9
Fumarato de Sr (*6H ₂ O): compuesto de referencia	309,7	28,3
L-glutamato de Sr (*6H ₂ O): compuesto de referencia	340,7	25,7
α-quetoglutarato de Sr (*6H ₂ O): compuesto de referencia	339,7	25,8
Aspartato de Sr (*3H ₂ O): compuesto de referencia	272,7	32,1
Succinato de Sr (*6H ₂ O): compuesto de referencia	311,7	28,1
Ascorbato de Sr (*6H ₂ O): compuesto de referencia	545,8	16,1
Maleato de Sr (*6H ₂ O): compuesto de referencia	309,7	28,3
Malonato de Sr (*1H ₂ O)	207,7	42,2
Piruvato de Sr (*6H ₂ O): compuesto de referencia	369,7	23,7
Tartrato de Sr (*6H ₂ O): compuesto de referencia	343,7	25,5
Citrato de Sr (*6H ₂ O): compuesto de referencia	749,1	35,1

La solubilidad de las sales orgánicas de ácido carboxílico se midió en el agua. La solubilidad de estas sales se midió también como función de la temperatura. Para ello, se incubaron las soluciones saturadas de las sales en incubadoras a temperatura controlada. Además, se estudió la solubilidad de las sales en agua destilada pura y en soluciones tampón de carbonato de amonio de 0,05 M, con un pH fisiológico de 7,5.

Las soluciones tampón se sumergieron en un baño de agua a temperatura controlada: temperatura ambiente (22 - 24°C), 30°C o 40°C. Se agitaron los tubos de ensayo, y luego se fueron incubando las soluciones sucesivamente en una incubadora a temperatura constante durante 24 horas. A fin de eliminar cualquier posible influencia del cloruro de estroncio residual sobre la determinación de la solubilidad, todo el precipitado se recogió en la base de los tubos de ensayo, y las soluciones por encima del precipitado se retiraron con cuidado y fueron reemplazadas por soluciones frescas. Después de sustituir las soluciones, se agitaron de nuevo los tubos de ensayo y se dejaron reposar 24 horas más. Las proporciones disueltas de la sal de estroncio se tomaron de estas soluciones en volúmenes de 1 ml a la temperatura especificada. Las soluciones se diluyeron hasta los 50 ml antes de analizarlas por espectrometría de absorción atómica en llama (F-AAS). Antes de tomar series de muestras posteriores, se equilibraron las soluciones a la temperatura siguiente durante 24 horas.

Análisis del estroncio por espectrometría de absorción atómica en llama F-AAS

Se utilizaron dos métodos para cuantificar el estroncio en las soluciones: espectrometría de absorción atómica en llama (F-AAS) y espectrometría de plasma-masa acoplada inductivamente (ICP-MS), que tiene una mayor sensibilidad. En la mayoría de los estudios, el método F-AAS tenía ya suficiente sensibilidad.

Algunas de las sales de estroncio muy solubles se diluyeron aún más antes de analizarlas por F-AAS. Las mediciones se realizaron con un Perkin-Elmer 2100 equipado con una lámpara de hidrógeno para corregir la señal de fondo. El estroncio se midió en una ranura de 0,2 nm, la longitud de onda fue de 460,8 nm, con una energía de servicio de 58 y una corriente de 8 mA.

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

En el caso de la mayoría de las sales orgánicas de estroncio que se detallan en la tabla 2, las oscilaciones de la temperatura entre los 20 y los 40°C tuvieron muy poca influencia sobre la solubilidad (tabla 3). No obstante, en el caso del compuesto de referencia L-glutamato de estroncio, se observó una influencia importante de la temperatura sobre la solubilidad con oscilaciones entre los 20°C y los 40°C. La solubilidad de esta sal aumentó más del triple en el intervalo estudiado, en contraste con la mayoría de las sales. Se observó que la solubilidad bajo condiciones fisiológicas (37°C) es importante para el uso farmacéutico de las sustancias y, por lo tanto, el sorprendente aumento de la solubilidad del glutamato de estroncio a una temperatura mayor podría tener grandes implicaciones terapéuticas potenciales.

La solubilidad de las sales de estroncio en una solución tampón de carbonato de amonio de pH 7,5 fue en general superior a la solubilidad determinada en agua pura (tabla 3). No obstante, se dieron algunas excepciones dignas de

menção, como la del compuesto de referencia malonato de estroncio, cuya solubilidad disminuyó en la solución tampón. En consecuencia, se consideró más relevante comparar la solubilidad de las sales de estroncio comparando los valores obtenidos en agua, como se muestra en la tabla 3.

5 Solubilidad relativa

Las solubilidades en agua de las sales de estroncio orgánicas a temperatura ambiente y a 40°C se detallan en la tabla 3. Las sales de estroncio de L-aspartato y lactato (compuestos de referencia) presentaron solubilidades superiores a los 50 g/l, lo que dificultó la determinación con exactitud de la solubilidad mediante los procedimientos experimentales utilizados.

Los resultados corresponden a las observaciones durante los experimentos de síntesis en los que el citrato, el fumarato y el tartrato se separaron instantáneamente en el vaso de precipitados cuando se sintetizaron mediante los procedimientos de producción descritos en los ejemplos de comparación 1 y 2. Esto indica una mala solubilidad de estas sales de estroncio, tal y como evidencia la solubilidad menor de estas sales en comparación con las otras sales de estroncio orgánicas tanto a 22°C como a 40°C.

La sal de glutamato (compuesto de referencia) presentó mayor solubilidad que las otras sales, sobre todo a una temperatura de 40°C. Durante la síntesis de esta sal, se tuvo que agregar alcohol a la solución para iniciar el crecimiento de los cristales, lo que indica una solubilidad en agua relativamente mayor. Las otras sales de estroncio estudiadas sólo precipitaron después de que se evaporara el disolvente durante varios días a temperatura ambiente, pero no hubo que añadir alcohol para iniciar la formación de cristales y la precipitación.

TABLA 3

25 Solubilidad relativa en soluciones tampón de agua con pH 7,5, a 40°C y a temperatura ambiente (22 - 24°C), de las sales de estroncio estudiadas, determinado por F-AAS

SAL DE ESTRONCIO	SOLUBILIDAD A TEMPERATURA AMBIENTE (22 - 24°C) (mg/l)		SOLUBILIDAD A 40 °C (mg/l)	
Anión	En agua	pH 7,5	En agua	pH 7,5
Malonato**	1474	2816	1441	2127
L-glutamato**: compuesto de referencia	2111	3022	7093	7195
L-aspartato**: compuesto de referencia	4200		7900	
Piruvato*: compuesto de referencia	2204	1946	1929	1829
α-quetoglutarato**: compuesto de referencia	1316	2252	3534	3809
Fumarato**: compuesto de referencia	571	1215	444	977
Maleato**: compuesto de referencia	3002	1680	2527	1457
Tartrato**: compuesto de referencia	883	1831	1028	1400
Ranelato****: compuesto de referencia	760	890	1450	1970
Succinato**: compuesto de referencia	1137	926	1116	2233
Citrato***: compuesto de referencia	107	388	147	430

*) Ácido monocarboxílico

**) Ácido dicarboxílico

***) Ácido tricarboxílico

****) Ácido tetracarboxílico

Ejemplo 4

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

Al principio se preparó una suspensión de ácido malónico (de color blanco) añadiendo 100 ml de agua Millipore hasta obtener 10,406 g (0,1 mol) de ácido malónico sólido (Fluka, MW 104.06 g/mole, CAS no. 141-82-2, lot. no. 449503/1, filling code 44903076) en un vaso de precipitados de 250 ml. A esta suspensión se añadieron 26,571 g (0,1 mol) de hidróxido de estroncio en estado sólido (Sigma Aldrich, $\text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, MW 265.71, CAS no. 1311-10-0). A continuación, se introdujo una varilla magnética para agitar la suspensión y ésta se calentó hasta el punto de ebullición. La suspensión final también fue de color blanco. Se continuó agitando con una velocidad media de rotación del dispositivo. A fin de evitar que penetrara dióxido de carbono en la solución, el matraz se cubrió con un cristal.

Después de unos minutos de ebullición sin dejar de agitar, la solución se aclaró y todo el material sólido se disolvió. Se mantuvo la ebullición y se añadió más agua cuando fue necesario para reemplazar el agua perdida durante la ebullición. Después de tres horas de ebullición, se filtró la solución aún hirviendo con un embudo Büchner. En el filtro quedaron cantidades muy pequeñas de impurezas. A continuación, se dejó enfriar el producto filtrado a temperatura ambiente, con lo cual se produjo un aumento de los cristales en polvo de malonato de estroncio. El precipitado del producto final durante el filtrado fue rápido, y la mayoría del producto se quedó en el filtro (sin calentar). El precipitado sólo fue a parar al filtrado en casos excepcionales. El producto se filtró y se secó a 110°C en un horno durante ½ hora, y luego se dejó secar durante 12 horas en un desecador de silicio naranja. Antes del análisis por cristalografía de RX y por FAAS, las sales se molieron en un mortero hasta conseguir un polvo fino.

La cantidad total obtenida de malonato de estroncio fue aproximadamente del 98% antes de la recrystalización, y la mayor parte de las impurezas eran restos de los reagentes y del carbonato de estroncio. El producto se identificó de forma unívoca como malonato de estroncio mediante cristalografía de RX y la comparación de los datos con los resultados de la base de datos cristalográfica de Cambridge.

Otras mejoras de la síntesis podrían ser desgasificación por nitrógeno o argón del agua y de todas las soluciones acuosas, lo que evitaría el contacto con dióxido de carbono, que podría dar lugar a la formación de impurezas de carbonato de estroncio. Es de suponer que un profesional que domine este método podrá adaptar el procedimiento con facilidad para trabajar en una atmósfera gaseosa inactiva.

Ejemplo 5

Métodos de fabricación de sales de estroncio solubles en agua a partir de ácidos dicarboxílicos a más de 100°C de temperatura

Según los métodos desarrollados previamente y descritos en los ejemplos 2 - 4, la síntesis de sales de estroncio a partir de ácidos orgánicos dicarboxílicos, y en especial, de sales de estroncio de aminoácidos, puede resultar difícil de producir a mayor escala (> 1 kg), debido a la poca cantidad obtenida y a las dificultades para separar los productos de reacción deseados de los contaminantes. Las sales de estroncio de carbonato son especialmente preocupantes, ya que formarán impurezas durante la reacción en aire atmosférico que contenga niveles normales de dióxido de carbono. En el ejemplo 4, describimos la cantidad total obtenida del producto al fabricar malonato de estroncio a partir de una forma sin ácido del anión. El hidróxido de estroncio depende de la temperatura y de la duración de la síntesis. A fin de que la reacción se complete, la mezcla del aminoácido y el hidróxido de estroncio debe hervir en agua durante tres horas, dejando tiempo suficiente para que el estroncio en la mezcla de reacción reaccione con el dióxido de carbono en el aire. En este ejemplo se presentan los métodos para mejorar aún más la síntesis gracias a condiciones de reacción optimizadas: aumento de la temperatura a más de 100°C en un contenedor cerrado y tiempos de reacción considerablemente más cortos.

Este ejemplo aportó datos representativos obtenidos a raíz de la optimización de las condiciones para la síntesis del compuesto de referencia glutamato de estroncio en un sistema autoclave. El glutamato de estroncio se utiliza como ejemplo de referencia, pero las optimizaciones descritas en el ejemplo son aplicables también a la síntesis de otras sales de estroncio siempre que las condiciones exactas de la reacción se puedan optimizar como se explica en este ejemplo. Las temperaturas de reacción deben mantenerse por debajo del punto de fusión o por debajo de la temperatura de descomposición de la fracción de anión orgánico de la sal de estroncio deseada. Por ejemplo, el ácido malónico se descompone a 132-134°C, por lo que la síntesis del malonato de estroncio debe realizarse a menos de 132°C de temperatura.

En los experimentos de optimización se utilizó L-glutamato de estroncio como compuesto de estroncio de referencia. Se controló la pureza del producto, comparándola con los datos cristalográficos y midiendo el contenido de estroncio. En condiciones ideales, el contenido de estroncio es de 25,7% en el hexahidrato de L-glutamato de estroncio, que es el producto obtenido en estos experimentos. Es de suponer que se pueden preparar otras sales de estroncio solubles mediante métodos parecidos obteniendo una gran cantidad y pureza.

ES 2 275 218 T3

Experimentos

Preparación de soluciones: se preparó una suspensión de ácido glutámico (de color blanco) añadiendo 100 ml de agua Millipore a 14,703 g (0,1 mol) de ácido L-glutámico en estado sólido (Sigma Aldrich, $C_5H_9NO_4$, MW 187.14 g/mole, CAS no. 142-47-2, lot. no. 426560/1, filling code 43003336) en un vaso de precipitados de 250 ml. A esta suspensión se añadieron 22,257 g, 26,571 g o 31,885 (0,08 moles, 0,1 mol o 0,12 moles) de hidróxido de estroncio en estado sólido (Sigma Aldrich, $Sr(OH)_2 \cdot 8H_2O$, MW 265.71, CAS no. 1311-10-0).

Experimentos de optimización

Después de preparar las sales, se realizaron nueve experimentos de optimización de acuerdo con los parámetros que figuran en la tabla de referencia 4.

TABLA 4 DE REFERENCIA

Parámetros y resultados principales del procedimiento de optimización para la síntesis de glutamato de estroncio. Se controló la presión, pero no se utilizó en el proceso de optimización. El contenido de estroncio (%Sr) se midió por FAAS, pero no se utilizó como parámetro de la calidad. La cantidad obtenida (%) sí se aplicó como parámetro de la calidad

Nº de experimento	Temperatura de autoclave (°C)	Duración de la síntesis (min)	Proporción base-ácido	Volumen total (ML)	Presión de autoclave (bar)	% obtenido	%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

1. Se pesó la cantidad calculada de ácido y se colocó en una botella de autoclave de tapa azul. Se agregó el agua Millipore. Se cerró y se agitó la botella para obtener una suspensión en grano fino.
2. Se pesó la cantidad calculada de octahidrato de hidróxido de estroncio y se agregó a la solución ácida de (1). Se invirtió enérgicamente la botella hasta que todos los grumos de material se convirtieron en polvo de grano fino.
3. Se colocó la botella en el autoclave y se ajustó la temperatura. Mientras la mezcla estaba en el autoclave, no se agitó.
4. Cuando se alcanzó una $t = 100^\circ\text{C}$, se cerró la válvula del autoclave y se empezó a contar el tiempo.
5. Durante la permanencia en el autoclave, se controlaron la temperatura y la presión reales.
6. Una vez transcurrido el tiempo en el autoclave, se dejó salir el vapor lo antes posible, respetando las normas de seguridad.
7. Cuando se alcanzó una temperatura aproximada de 110°C , se abrió el autoclave y se extrajo la solución. Se volvió a agitar la botella para lograr una mezcla mejor.

8 Después del autoclave, la solución se filtró de inmediato, aún caliente, con un embudo Büchner. Sólo quedaron indicios de carbonato en el filtro. El producto se precipitó de la solución durante el enfriamiento a temperatura ambiente.

9 Después del precipitado, se filtró el producto y se secó en un horno durante ½ hora a 110°C. A continuación, se secó en un desecador de gel de silicio naranja. Para terminar, el producto se molió en un mortero hasta obtener un polvo fino.

10. Después de moler el producto, se pesó y se calculó la cantidad obtenida del mismo.

Preparación del malonato de estroncio de acuerdo con el invento

A fin de confirmar la posibilidad de aplicación del método descrito de síntesis a alta temperatura para otras sales de estroncio distintas al L-glutamato de estroncio, se preparó malonato de estroncio. Básicamente, se aplicaron las condiciones de reacción observadas para la preparación del L-glutamato de estroncio. Se preparó una suspensión de ácido malónico (de color blanco) agregando 100 ml de agua a 10,41 g (0,1 mol) de ácido malónico en estado sólido (FLUKA 63290, PM 104.1) en un vaso de precipitados de 250 ml. A esta suspensión se añadieron 22,257 g, 26,571 g o 31,885 (0,08 moles, 0,1 mol o 0,12 moles) de hidróxido de estroncio en estado sólido (Sigma Aldrich, Sr (OH)₂·8H₂O, MW 265.71, CAS no. 1311-10-0). Se siguió el procedimiento de reacción descrito anteriormente, y se mantuvo la temperatura por debajo de los 130°C para evitar la descomposición del ácido malónico. La duración de la reacción se mantuvo en 15 min.

Contenido de estroncio (% Sr)

Se disolvió una muestra de 0,2 g en 100 ml de 0,1 M HNO₃ preparado en agua Millipore. Esta solución se diluyó aún más en un factor de 500 disolviendo el 1% KCl, y se determinó el contenido de estroncio por FAAS. Las mediciones se realizaron con un Perkin-Elmer 2100 equipado con una lámpara de hidrógeno para corregir la señal de fondo. El estroncio se midió en una ranura de 0,2 nm, la longitud de onda fue de 460,8 nm, con una energía de servicio de 58 y una corriente de 8 mA.

Cristalografía de RX

Se llevó a cabo una segunda verificación por cristalografía de RX del polvo mediante un difractómetro Huber G670. En la fig. 1 de referencia se muestra un difractograma característico del compuesto de referencia, glutamato de estroncio. En la fig. 2 se muestra un difractograma radiográfico de malonato de estroncio obtenido por el método de síntesis a alta temperatura que se describe en este ejemplo. El doble pico en el ángulo inferior del pico de máxima intensidad observado en la figura 1 y en la 2 es una interferencia del instrumento.

Resultados y debate de la síntesis de compuestos de referencia

En la tabla 4, se observa que algunas de las condiciones de síntesis dieron lugar a una cantidad resultante relativamente baja y, en el caso del glutamato de estroncio, a baja pureza, como se deriva del % molar de estroncio en el producto de reacción. El producto del experimento n.º 8 se produjo obteniendo una cantidad relativamente baja. Además, no contenía el 25,7% de estroncio esperado, lo cual quedó también confirmado en el análisis por RX. A pesar de esta excepción, en general, el resultado de los experimentos de optimización se aproxima a los productos esperados. Una reacción incompleta da lugar a un producto con un contenido demasiado bajo de estroncio, mientras que la formación de carbonato de estroncio durante la síntesis da lugar a un valor demasiado alto de contenido de estroncio. Las condiciones aplicadas en los experimentos 1 y 5 fueron las que permitieron obtener un contenido de estroncio más acorde con el valor esperado. Cabe destacar que, si bien se obtuvo poca cantidad del producto en el experimento n.º 6, la cantidad de estroncio contenido coincidió con el valor esperado.

Estudiando la influencia de cada parámetro individual sobre el resultado total (tabla 4 y fig. 3 de referencia), es obvio que la temperatura, el tiempo en el autoclave y la proporción base-ácido son importantes para la síntesis, mientras que el volumen total no es tan importante. Una cantidad resultante de más del 100% como la que se da con las condiciones de experimento 2, 3, 4, 5 y 7 se debe a un secado incompleto. Sin embargo, este efecto queda prácticamente anulado cuando los valores promedio se interpretan como en la fig. 3 de referencia. De este modo, la cantidad máxima se obtuvo utilizando una temperatura elevada (133°C), una permanencia corta en el autoclave (15 min) y un excedente de hidróxido de estroncio. En consecuencia, la temperatura es más importante que el tiempo, pero igual de importante que la proporción base-ácido. No obstante, se debe procurar evitar superar la temperatura de descomposición en la síntesis de otras sales de estroncio, por ejemplo, 132-134°C en el caso del malonato. Se realizó un décimo experimento de control de la optimización para confirmar la cantidad máxima obtenida en los experimentos de optimización.

Además, se realizó otro experimento adicional para validar la posibilidad de aplicar el método de síntesis a alta temperatura para preparar otras sales de estroncio orgánicas distintas al L-glutamato de estroncio. Se eligió el malonato de estroncio. Esta sal podría considerarse especialmente difícil de preparar a altas temperaturas debido a la baja temperatura de disociación del anión de ácido malónico. No obstante, como se muestra en la figura 2, se pudo obtener malonato de estroncio puro y bien definido con facilidad. La estructura de cristal del compuesto no se resolvió

completamente, puesto que se trata de una nueva estructura que no se había descrito hasta ahora. No obstante, los datos demuestran que el método a alta temperatura probablemente podría aplicarse a muchas otras sales de estroncio orgánicas.

- 5 Otras mejoras de la síntesis podrían ser la introducción de atmósferas inactivas en el entorno de síntesis, la desgasificación de todas las soluciones por gas nitrógeno o argón, y la reducción de la formación de carbonato de estroncio.

Conclusión

- 10 Los experimentos de optimización demostraron que se puede sintetizar el compuesto de referencia glutamato de estroncio y obtener grandes cantidades del mismo si se eleva la temperatura a valores por encima de los 100°C y se utiliza un tiempo breve de permanencia en el autoclave (15 min). Además, un 20% de excedente de hidróxido de estroncio mejoró también la cantidad total obtenida sin poner en peligro la pureza de la sal de estroncio sintetizada. Se debería aplicar un procedimiento de secado un poco más enérgico que el realizado con gel de silicio naranja a fin de
15 obtener un producto totalmente seco. Algunos ejemplos de agentes de secado más potente son el ácido sulfúrico concentrado o el óxido de calcio, pero también se podría aplicar liofilización convencional u otros tratamientos mecánicos para este procedimiento.

Ejemplo 6

- 20 *Propiedades farmacocinéticas de las sales de estroncio dicarboxílico*

- El objetivo de este experimento era evaluar la biodisponibilidad de las sales de estroncio dicarboxílico, incluido el compuesto utilizado en este invento, malonato de estroncio, en comparación con el cloruro de estroncio y el ranelato de estroncio. La biodisponibilidad se evaluó determinando la concentración sérica de estroncio a intervalos regulares durante un período de 24 horas y calculando el AUC.

- El experimento fue realizado con ratas Wistar SPF hembras de la variedad HanTac:WH (GALAS) procedentes de Taconic M&B A/S, Ejby, DK-4623 Lille Skensved, Dinamarca. Al comienzo del período de aclimatación, las ratas tenían aproximadamente 9 semanas y un peso aproximado de 200-250 g. Los animales se colocaron en una habitación con aire filtrado a una temperatura de 21°C ± 3°C y una humedad relativa del 55% ± 15%. Había un sistema de ventilación que cambiaba el aire 10 veces por hora. La habitación estaba iluminada de modo que había 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Las ratas fueron alimentadas con una dieta completa para roedores a base de pienso compactado "Altromin 1314" (Chr. Petersen A/S, DK-4100 Ringsted, Dinamarca). Las ratas tenían acceso libre a
35 botellas con agua potable de calidad normal acidificada con ácido hidrocórico de pH 2,5 para evitar la proliferación microbiana.

- Las ratas se distribuyeron aleatoriamente en siete grupos formados por 9 animales en tratamiento, tal como se indica en la tabla siguiente. Los grupos, niveles de dosis y números de animales se detallan en la tabla 5.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 5

Los 7 grupos de tratamiento del experimento farmacocinético. Las dosis administradas al grupo se detallan en la primera columna, mientras que la sal, el PM y el contenido de Sr se indican en las columnas centrales

Dosis ¹ (mg /kg)	Grupo	Sal de estroncio	PM	% Sr	Dosis equivalentel (cantidades en mg)	N.ºde animales
Excipiente	Control	Excipiente (0,5 % CMC)	-	-	-	1-9
500	B	Ranelato de Sr (*7H ₂ O): compuesto de referencia	639,6	27,4	500 = 137 mg Sr ⁺⁺	10-18
416	C	SrCl ₂ (*6H ₂ O)*	266,6	32,9	137 mg Sr ⁺⁺ = 416	19-27
533	D	Glutamato de Sr* (*6H ₂ O)	340,7	25,7	137 mg Sr ⁺⁺ = 533	28-36
427	E	Aspartato de Sr* (*3H ₂ O)	272,7	32,1	137 mg Sr ⁺⁺ = 427	37-45
484	F	Malonato de Sr* (*6H ₂ O)	309,7	28,3	137 mg Sr ⁺⁺ = 484	46-54
325	G	Malonato de Sr (*1H ₂ O)	207,7	42,2	137 mg Sr ⁺⁺ = 325	55-63

¹ Las dosis se ajustaron para proporcionar dosis de estroncio equimolares como ranelato de estroncio de 500 mg/kg (heptahidrato) (grupo B).

* Compuesto de referencia.

El artículo de ensayo (sal de estroncio) se administró una vez por intubación oral de acuerdo con los datos más recientes de peso corporal. El grupo de control recibió la dosis sólo con el excipiente (0,5% carboximetilcelulosa, CMC). El excipiente se preparó con agua desionizada para todos los grupos de tratamiento, incluido el de control. Las sustancias de ensayo (sales de estroncio) se solubilizaron/suspendieron en un volumen correspondiente a 5 ml/kg de peso corporal. A fin de mantener los compuestos en suspensión, las formulaciones se mantuvieron en un agitador magnético antes y durante la dosificación.

Muestras de sangre para toxicocinética

El día de tratamiento (día 1), se tomaron muestras de sangre de todos los animales. Se tomaron muestras de sangre de 3 animales de cada grupo en los momentos siguientes: pretratamiento y 30 min, 1, 1,5, 2, 4, 8 y 24 horas después del tratamiento, es decir, se tomaron muestras de tres animales de cada grupo a las 0, 1,5 y 6 horas, de otras 3 ratas a las 0,5, 2 y 8 horas, y de los tres animales restantes del grupo a las 1, 4 y 24 horas.

Aproximadamente se extrajeron 0,5 - 0,6 ml de sangre del plexo venoso orbital en cada toma; la sangre se tomó con tubos normales para sangre. La sangre se conservó a temperatura ambiente entre 30 y 60 minutos, hasta el centrifugado (10 min, 1.270 G, +20°C). El suero sanguíneo se transfirió a criotubos Nunc (Nunc, Dinamarca) y se congeló a -18°C para el análisis posterior del contenido de estroncio por espectrometría de absorción atómica en horno de grafito (GF-AAS).

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

El HCl concentrado se agregó a las muestras séricas hasta obtener una concentración final de 0,2% HCl. Luego se analizaron con un Perkin-Elmer 2100 equipado con lámpara de hidrógeno para corregir la señal de fondo. El estroncio se midió en una ranura de 0,2 nm, la longitud de onda fue de 460,8 nm, con una energía de servicio de 58 y una corriente de 8 mA.

Resultados del estudio farmacocinético de absorción de la sal de estroncio

En la figura 4, se traza la concentración sérica medida en los seis grupos tratados con sales de estroncio como una función del tiempo después de la administración de los compuestos. Es evidente que la administración de sales de estroncio dio lugar a un aumento rápido y muy importante de las concentraciones séricas de estroncio. Al comparar las propiedades farmacocinéticas de diferentes sales, se observó que tanto el cloruro de estroncio de alta solubilidad como el ranelato de estroncio de relativa mala solubilidad (véase el ejemplo 3) fueron absorbidos rápidamente hasta alcanzar una concentración sérica máxima 2 horas después.

Los ácidos dicarboxílicos con mayor solubilidad, y en especial las sales de estroncio de referencia de los aminoácidos L-aspartato y L-glutamato, alcanzaron la concentración sérica máxima a una menor velocidad cinética, aproximadamente 8 horas después. Además, la concentración sérica de estroncio en el intervalo de tiempo comprendido entre las 0 y las 8 horas después de la administración de la sustancia de ensayo parece ser más estable, como mínimo en el caso de algunos de los ácidos dicarboxílicos, como las sales de estroncio de aspartato y malonato. Este patrón con dos picos distintos de concentración sérica máxima se observó también en el grupo tratado con malonato de estroncio. Probablemente indica que el ión de estroncio es captado por dos mecanismos de absorción distintos, y que las sales de estroncio de gran solubilidad podrían tener un especial potencial, de acuerdo con este invento, para explotar la naturaleza bifásica del mecanismo de captación del estroncio, probando así que existe un aparente beneficio general debido a la mayor biodisponibilidad del estroncio.

Cuando se calculó el AUC, el trazo general de las curvas, como demuestran los valores promedio de la fig. 4, se describió mejor modelando las curvas de respuesta/farmacocinéticas en un modelo matemático desarrollado especialmente para ello. En el paso inicial, se supuso que el estroncio no se había metabolizado, sino que simplemente había sido transferido desde el estómago/tubo digestivo superior de la rata a las células epiteliales mediante un mecanismo de transporte activo. Además, sin metabolismo, el ión de estroncio fue transportado desde el estómago/tubo digestivo superior, donde se liberó simultáneamente a los vasos sanguíneos. Sólo durante la circulación del estroncio por las venas se dispersó el estroncio, que fue metabolizado por el tejido del organismo. Esta descripción, creíble aunque simplificada, incluye por lo tanto un mecanismo de absorción en dos pasos del estroncio iónico después de las administraciones por vía oral de iones de estroncio. Después de administrar la dosis de estroncio a las ratas, se observó un tiempo característico hasta la captación de $t = 12$ min. El contenido máximo de estroncio en el suero sanguíneo se observó aproximadamente después de 30 min. El valor de tiempo característico de 12 min se interpretó como el tiempo transcurrido entre la captación de los iones de estroncio por el mecanismo de transporte activo en la luz del intestino y su segregación en el sistema circulatorio. La transferencia entre el estómago y los vasos sanguíneos dio comienzo casi instantáneamente, mientras que la transferencia entre los intestinos y los vasos sanguíneos se produjo más tarde, en función del tipo de sal estudiada. El malonato, concretamente, presentó un pico en la captación en comparación con el tiempo que tarda la transferencia de los intestinos a los vasos sanguíneos. Este pico se produjo cuando $t = 360$ min, como se observa en la fig. 4. Así pues, el organismo tardó mucho tiempo en metabolizar el malonato en comparación con otras sales. En cualquier caso, el contenido de estroncio de todas las sales después de unos 1.750 min (29 horas) se aproximó al nivel natural correspondiente al nivel previo a la dosis.

Se aplicaron los cálculos del modelo (no representados) para determinar las áreas debajo de la curva que se muestran en la tabla 6. Las desviaciones estándar de los valores AUC corresponden a la incertidumbre general sobre las mediciones de la fig. 4, y su magnitud no permitió establecer una diferenciación relevante entre las sales. Los valores de AUC de las sales fueron mucho más altos que el valor AUC de las muestras antes de la dosis.

TABLA 6

Determinación del área bajo la curva (AUC) de acuerdo con los cálculos del modelo

ANIÓN DE SAL DE Sr	AUC $mg / L \cdot min$	STDDEV $mg / L \cdot min$
α -quetoglutarato: compuesto de referencia	9000	1600
Aspartato: compuesto de referencia	7000	1700
Cloruro: compuesto de referencia	7300	2000
Glutamato: compuesto de referencia	10100	3100
Malonato	15000	8500
Antes de la dosis	168	67
Promedio	6800	5400

Estos efectos de la captación retrasada del estroncio y los niveles séricos en un nivel sostenido a lo largo de períodos prolongados de tiempo que se observó en las sales de estroncio con aniones orgánicos dicarboxílicos podrían potenciar las propiedades farmacológicas de los compuestos. La consecución retrasada de la $C_{m\acute{a}x}$ podría resultar ventajosa si

ES 2 275 218 T3

se utiliza el compuesto de estroncio para tratar enfermedades y trastornos que afectan al metabolismo óseo. En estos casos, a menudo resulta ventajoso administrar el compuesto por la noche, antes de que el paciente se vaya a dormir, ya que así el compuesto puede actuar durante la noche, que es cuando la reabsorción ósea es más rápida. Además, la administración antes de ir a dormir reduce al mínimo la potencial interferencia del calcio contenido en la dieta normal, ya que la preparación farmacéutica de la sal de estroncio sería captada después de la última comida. Esto contrasta con la administración durante el día, cuando el contenido de calcio en las comidas normales podría interferir y reducir la captación de estroncio. El incremento gradual de la concentración sérica de estroncio a lo largo de las 4 - 8 horas posteriores a la administración del compuesto concordaría satisfactoriamente con la administración del compuesto por la noche, y parece ser idónea para maximizar el efecto terapéutico del compuesto de estroncio en el metabolismo óseo.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso del malonato de estroncio con una solubilidad en agua de entre 1 g/l y 100 g/l a temperatura ambiente para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de la osteoporosis, la osteopenia, la enfermedad de Paget, las lesiones osteolíticas producidas por metástasis ósea, la pérdida ósea debida a la deficiencia de la hormona sexual esteroidea, anomalías óseas provocadas por el tratamiento del cáncer, osteopenia u osteoporosis provocadas por inmovilidad, osteopenia u osteoporosis inducidas por glucocorticoides, o la mejora de la cura de fracturas después de la fractura traumática o atraumática en un mamífero.
- 10 2. El uso conforme a la reivindicación 1, siendo la dosis diaria de estroncio que se debe administrar al mamífero durante un día como mínimo de 0,01 g, 0,025 g, 0,050 g, 0,075 g, 0,1 g, 0,2 g, 0,3 g, 0,4 g o 0,5 g, o de entre 0,01 g y 2 g, por ejemplo, entre 0,1 g y 2 g, entre 0,3 g y 2 g, o entre 0,3 g y 1 g.
- 15 3. El uso conforme a la reivindicación 1 ó 2, donde la composición farmacéutica ha sido diseñada para la administración por vía oral o parenteral.
- 20 4. El uso conforme a la reivindicación 3, donde la composición farmacéutica ha sido diseñada para la administración por vía oral y la concentración pico de estroncio se alcanza como mínimo 2,5 horas después de la administración por vía oral.
- 25 5. El uso conforme a la reivindicación 3 ó 4, donde la composición farmacéutica se presenta en forma de comprimidos, cápsulas, sobres, polvos, píldoras, gránulos, granulados, mezclas, jarabes, soluciones, suspensiones, emulsiones o similares, para su administración por vía oral.
6. El uso conforme a la reivindicación 3, donde la composición farmacéutica se presenta en forma de solución, suspensión, emulsión o similar, para inyección intravenosa, intramuscular, intraarticular o subcutánea.
- 30 7. El uso conforme a la reivindicación 3 ó 4, donde la composición farmacéutica se presenta en forma de pasta de dientes o enjuague bucal, para aplicación en los dientes o la mucosa bucal.
8. El uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo el mamífero un ser humano, por ejemplo, un adulto, adolescente o niño de cualquiera de los dos sexos.
- 35 9. El uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el mamífero es un animal doméstico, por ejemplo, un gato, un perro, un caballo, una vaca o una oveja.

ES 2 275 218 T3

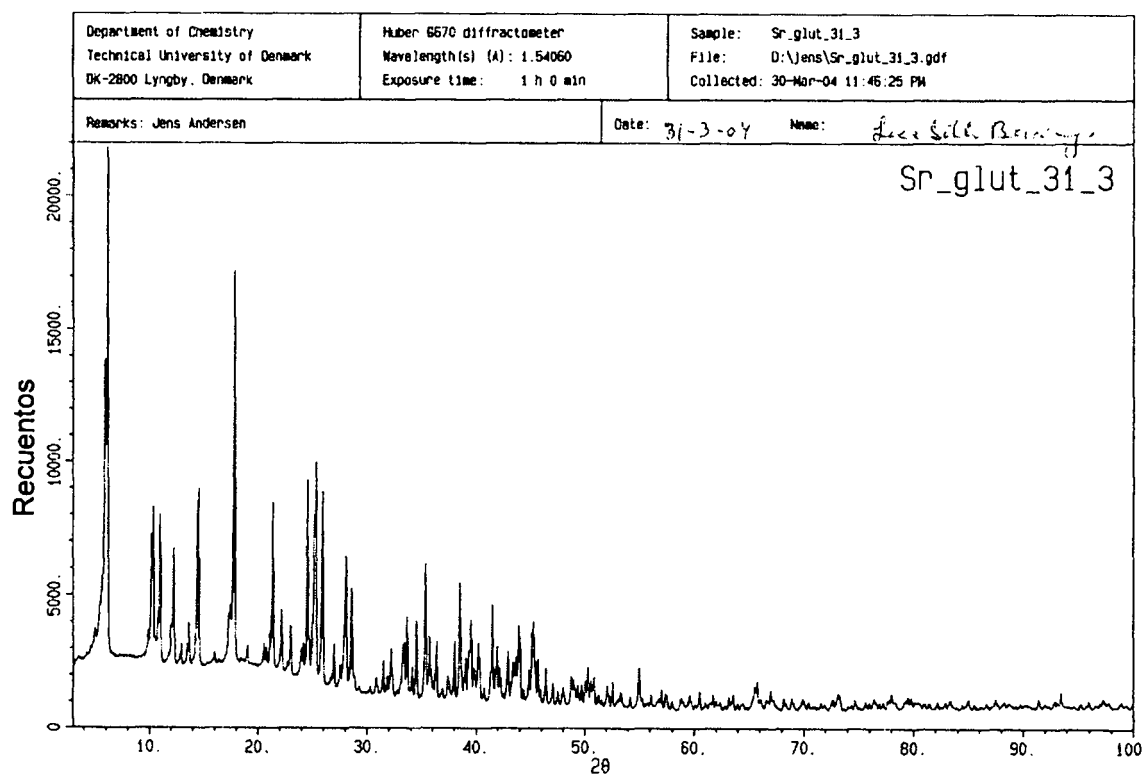


Fig. 1 (referencia)

ES 2 275 218 T3

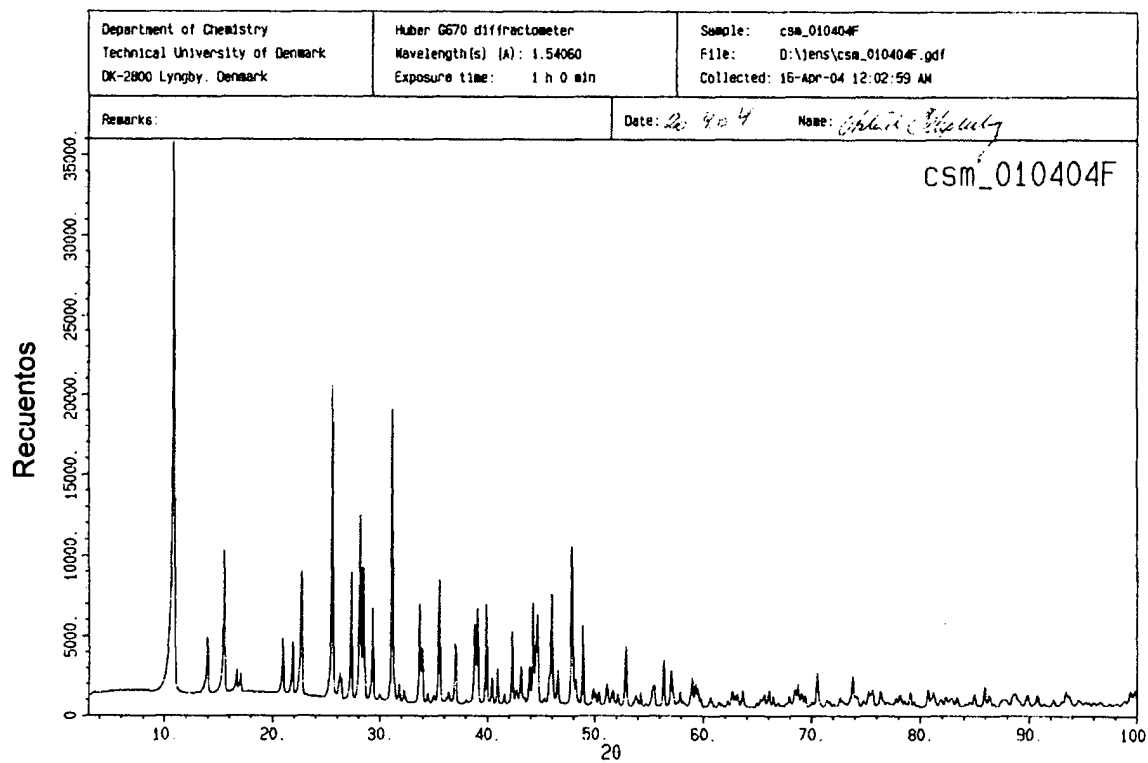


Fig. 2

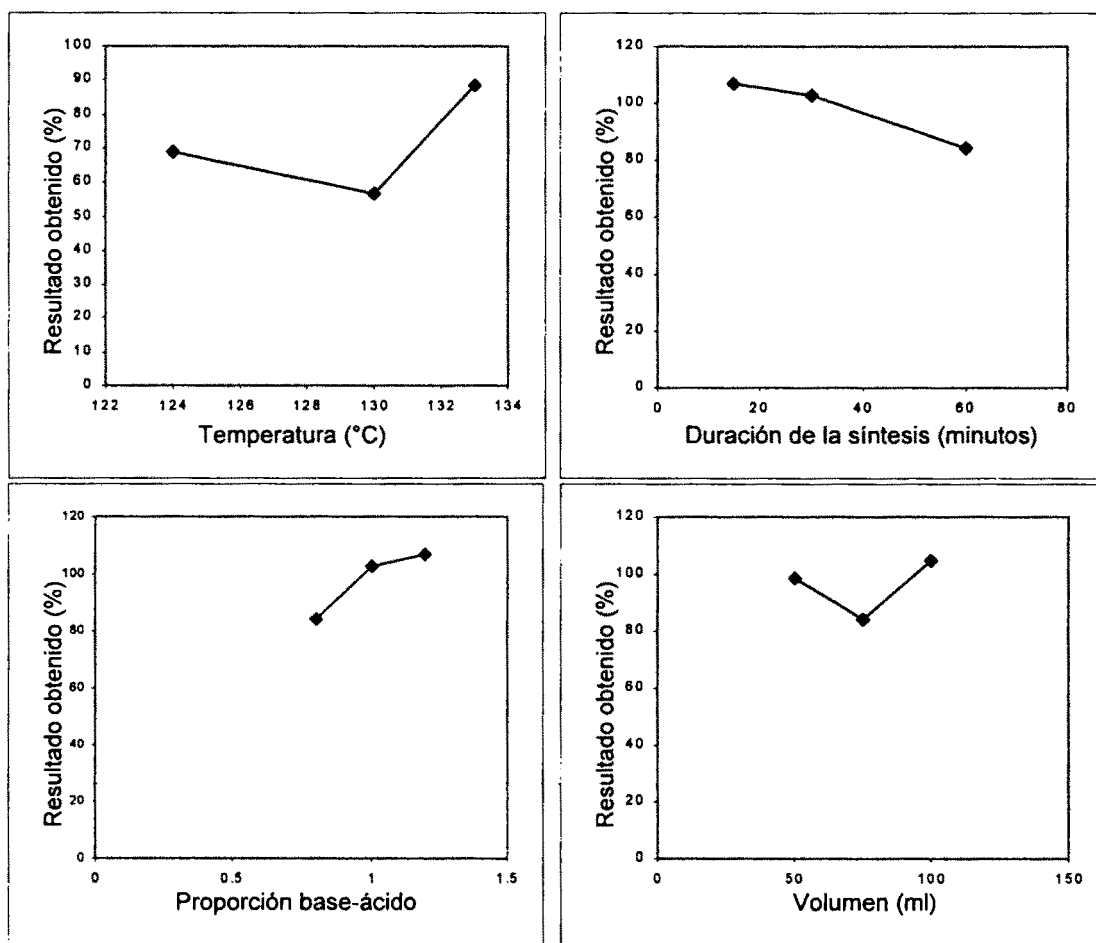


Fig. 3 (referencia)

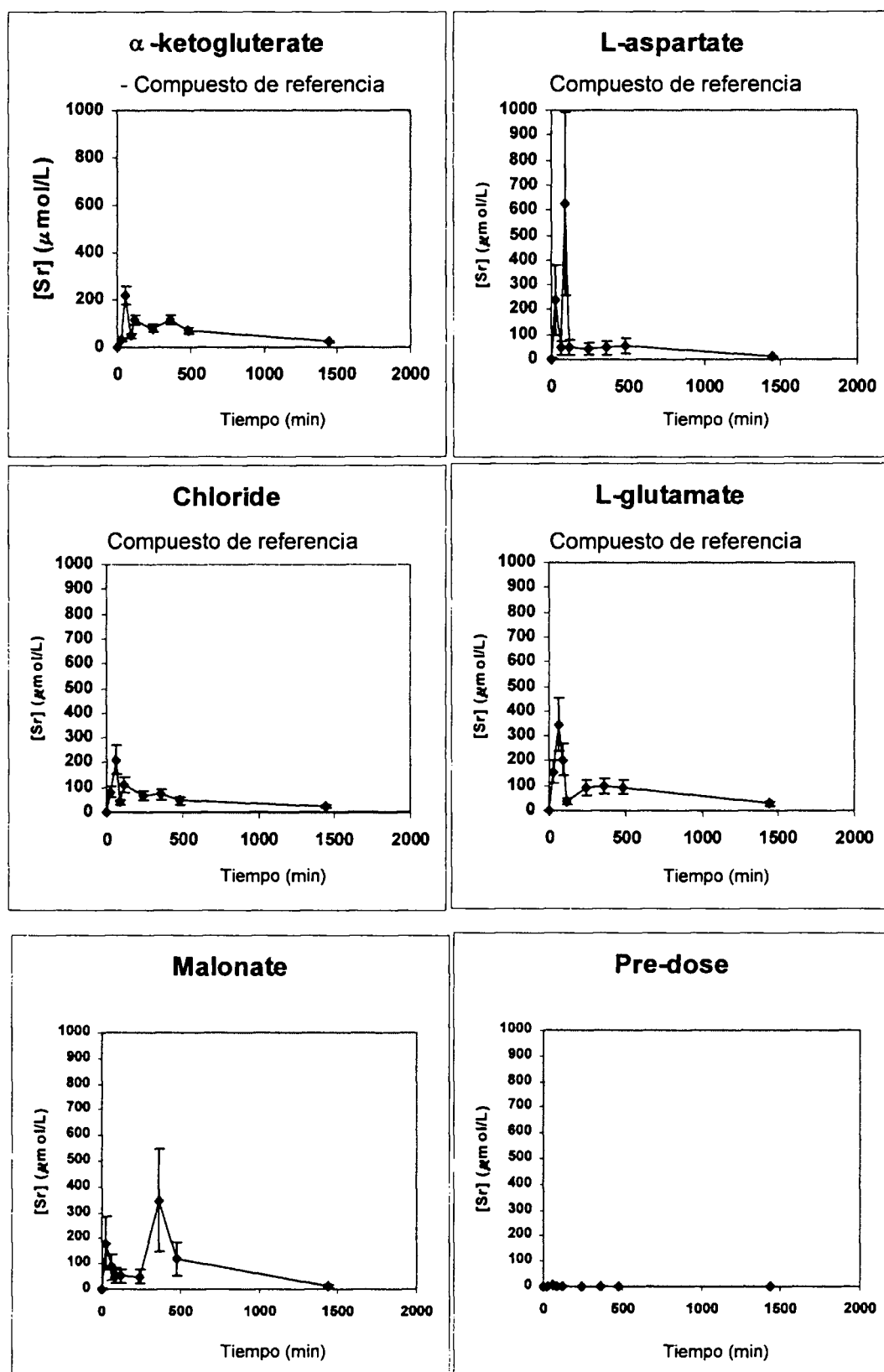


Fig. 4