



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 003**

51 Int. Cl.:

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 31/28 (2006.01)

A61K 31/663 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05706802 .5**

96 Fecha de presentación : **28.02.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1732575**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54

Título: **Compuestos que contienen estroncio para uso en la prevención o el tratamiento de afecciones necróticas óseas.**

30

Prioridad: **26.02.2004 DK 2004 00313**
26.02.2004 US 548529 P

73

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

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.05.2011

72

Inventor/es: **Hansen, Christian;**
Nilsson, Henrik;
Christgau, Stephan y
Bone, Henry, G., III

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.05.2011

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 359 003 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

Compuestos que contienen estroncio para uso en la prevención o el tratamiento de afecciones necróticas óseas.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a métodos para el tratamiento y/o la profilaxis de condiciones necróticas óseas y composiciones farmacéuticas para uso en dichos tratamientos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Las afecciones necróticas óseas, tales como osteonecrosis idiopática o secundaria, necrosis ósea avascular, isquemia ósea/osteonecrosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Legg-Calve-Perthes y necrosis de la cabeza del fémur son afecciones debilitantes graves. Estas afecciones pueden estar asociadas con intervenciones médicas tales como terapia con glucocorticoides a dosis elevada y diversos tratamientos para HIV/SIDA, o pueden presentarse espontáneamente en individuos sensibles o como consecuencia de otras enfermedades tales como el síndrome de Cushing, enfermedades de almacenamiento (a saber la enfermedad de Gauchers), hemoglobinopatías (v.g. enfermedad de células falciformes), pancreatitis, condiciones disbáricas o traumatismos (v.g. dislocación o fractura).

15 La osteonecrosis se caracteriza por rasgos histopatológicos diferenciados evidentes en las radiografías o escáneres de los huesos. Aunque los métodos diagnósticos para su identificación han mejorado en los últimos años con la introducción de nuevas técnicas MRI sensibles de alta resolución y otras técnicas de obtención de imágenes, no se ha desarrollado todavía ningún agente terapéutico o intervención médica eficaz para prevenir y/o tratar esta afección.

20 Varias situaciones patológicas pueden inducir afecciones osteonecróticas, pero entre las situaciones clínicas más comunes se encuentran el uso de glucocorticoides a dosis altas y tratamientos con compuestos inductores de apoptosis, tales como los tratamientos anti-retrovirales a dosis altas administrados a los pacientes infectados por HIV.

Brousse, en XP008040683 describe tratamientos de varias complicaciones osteoarticulares para corticoterapia. La única mención del estroncio aparece en conexión con el desarrollo de productos que contienen estroncio para el tratamiento de la osteoporosis.

25 Aunque la mayoría de los sitios esqueléticos pueden verse afectados por osteonecrosis, la afección se encuentra más comúnmente en el hueso de la cabeza del fémur por debajo de la superficie articular de la articulación de la cadera. La intervención médica de elección sigue siendo la cirugía ortopédica, donde el área necrótica ósea y las estructuras afectadas de la articulación se eliminan y reemplazan con un implante adecuado. En algunos pacientes con enfermedad necrótica ósea, tales como jóvenes o pacientes con afecciones médicas graves, puede ser muy problemático realizar este tipo de cirugía ortopédica, y por consiguiente existe una necesidad médica no satisfecha de nuevas terapias médicas para profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad necrótica ósea.

SUMARIO DE LA INVENCION

35 De acuerdo con ello, la presente invención se refiere a un tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad ósea osteonecrótica en un mamífero que se encuentra en necesidad de ello, tal como, v.g., osteonecrosis idiopática o secundaria, necrosis ósea avascular, isquemia ósea/osteonecrosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Legg-Calve-Perthes y necrosis de la cabeza del fémur, comprendiendo el método administrar al mamífero una dosis eficaz de un compuesto que contiene estroncio (a).

40 Como se ha descrito arriba, una de las causas comunes de enfermedades osteonecróticas óseas es el tratamiento con agentes terapéuticos que se sabe o se sospecha inducen apoptosis y/o necrosis de las células óseas, conduciendo con ello a una enfermedad ósea osteonecrótica. De acuerdo con ello, la presente invención se refiere también a un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad ósea osteonecrótica, tal como, v.g., osteonecrosis idiopática o secundaria, necrosis ósea avascular, isquemia ósea/osteonecrosis inducida por glucocorticoides y necrosis de la cabeza del fémur, en un mamífero que va a ser o está siendo tratado con un agente terapéutico (b) que se sabe o se sospecha induce apoptosis y/o necrosis de las células óseas, comprendiendo el método administrar un compuesto que contiene estroncio (a) en combinación con (b).

45 La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones osteonecróticas óseas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

50 La osteonecrosis es distinta de la mayoría de las restantes enfermedades metabólicas óseas, en el sentido de que la patofisiología de la enfermedad implica un elemento vascular y una regulación del metabolismo esquelético, distinta de la observada en, v.g., la osteoporosis. Se ha comunicado que algunas terapias de la osteoporosis, tales como, v.g., la administración de bisfosfonatos, pueden estar asociadas de hecho con un riesgo incrementado de desarrollo de osteonecrosis (Robinson NA & Yeo JF. Ann Acad Med Singapore. 2004; 33 (4 Suppl):48-9; Greenberg, MS. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004;98:259-60). De acuerdo con ello, no parece que la totalidad de las terapias de la osteoporosis utilizadas comúnmente puedan ser útiles en el tratamiento de la osteonecrosis.

Sin embargo, los autores de la presente invención han demostrado la eficacia terapéutica de una sal de estroncio no radiactiva en un modelo de osteonecrosis, y de acuerdo con ello, la administración de un compuesto no radiactivo que contiene estroncio puede representar de hecho un enfoque nuevo e importante para la profilaxis así como para el tratamiento de una enfermedad ósea osteonecrótica en un mamífero que se encuentra en necesidad de ello, tal como, v.g., osteonecrosis idiopática o secundaria, necrosis ósea avascular, isquemia ósea/osteonecrosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Legg-Calve-Perthes y necrosis de la cabeza del fémur.

Estudios previos han indicado que diversos compuestos de estroncio modulan la pérdida ósea en la osteoporosis. Estudios *in vitro* han demostrado que el estroncio tiene un efecto estimulador directo en la división y maduración de las células pre-osteoblásticas, y una inhibición directa o mediada por la matriz de la actividad de los osteoclastos (Reginster, JY, *Curr Pharm Des* 2002; 8 (21): 1907-16). Dicho de otro modo, los datos *in vitro* indican que el estroncio funciona a la vez como un agente anti-resorción y agente anabólico. Se conocen por la técnica anterior diversas sales de estroncio, tales como, v.g., lactato de estroncio, cloruro de estroncio y ranelato de estroncio (sal diestrónica del ácido 2-[N,N-di(carboximetil)amino]-3-ciano-4-carboximetiltiofeno-5-carboxílico) descritas en EP-B 0415850. Otras sales de estroncio conocidas son v.g., tartrato de estroncio, lactato de estroncio, fosfato de estroncio, carbonato de estroncio, nitrato de estroncio y sulfato de estroncio.

El hueso está constituido por una matriz orgánica que comprende predominantemente colágeno tipo I, y una fase inorgánica que comprende fosfato de calcio y carbonato de calcio. Las proteínas de la matriz ósea son sintetizadas por los osteoblastos. La formación de la matriz orgánica ósea sirve a su vez como un entramado para precipitación de las sales inorgánicas de calcio de la matriz ósea mineral, y da al hueso su resistencia estructural. La degradación del hueso está mediada casi exclusivamente por los osteoclastos multinucleares, que secretan ácidos responsables de la disolución de la matriz inorgánica ósea y enzimas responsables de la degradación de las proteínas de matriz orgánica ósea.

Normalmente, los procesos de resorción ósea y formación de hueso están íntimamente acoplados. Así, cuando se reduce la resorción ósea, v.g., por un agente anti-resorción, tal como un bisfosfonato, la formación de hueso se reducirá también en una proporción prácticamente similar. Inversamente, si se incrementa la formación de hueso v.g. por un tratamiento anabólico tal como la hormona PTH, el reclutamiento y la actividad de los osteoclastos se regularán también en sentido creciente. Se ha comunicado que el estroncio tiene capacidad para desacoplar los procesos de formación y resorción ósea, dando así como resultado un balance óseo positivo neto sostenido. Esto es debido a las acciones combinadas del ion estroncio para reducir la resorción ósea y para aumentar o estabilizar la formación de hueso.

De acuerdo con observaciones realizadas por los autores de la presente invención, puede considerarse que el efecto anabólico del estroncio sobre el hueso tiene una relevancia particular para el tratamiento de las lesiones osteonecróticas, y esta propiedad permite que el estroncio promueva el crecimiento interno de hueso de nueva mineralización en las regiones necróticas y conduzca así a la reparación de la afección. Además de este efecto beneficioso del estroncio, los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que el ion estroncio tiene un efecto anti-apoptótico sobre las células óseas, que puede proteger dichas células contra afecciones que inducen apoptosis tales como, v.g. tratamiento con glucocorticoides a dosis elevada o administración sistémica de fármacos pro-apoptóticos tales como, v.g. algunas formas de tratamiento anti-retroviral o anti-neoplástico. Dado que muchas de las afecciones necróticas óseas pueden estar asociadas con apoptosis de los osteocitos y/u osteoblastos, la administración de un compuesto que tiene un efecto anti-apoptótico, puede ser de valor terapéutico en el tratamiento y/o la profilaxis de dichas afecciones. De acuerdo con ello, para las afecciones necróticas óseas inducidas por la administración de agentes terapéuticos como se han descrito arriba, la administración de compuestos que contienen estroncio puede presentar un efecto dual en el sentido de que los mismos previenen la apoptosis y/o la necrosis de las células óseas que conducen finalmente a una enfermedad ósea osteonecrótica, y promueven también el crecimiento interno de hueso nuevo en el caso de que se hayan producido ya lesiones necróticas óseas causadas por la apoptosis/necrosis de las células óseas.

Para mamíferos que se encuentran en necesidad de o en tratamiento ya con un agente terapéutico conocido que se sabe o se sospecha induce apoptosis y/o necrosis de las células óseas, puede ser útil por consiguiente recibir una cantidad eficaz de un compuesto que contiene estroncio (a) como parte del mismo régimen de tratamiento que la administración del agente terapéutico (b).

De acuerdo con ello, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad ósea osteonecrótica, tal como, v.g., osteonecrosis idiopática o secundaria, necrosis ósea avascular, isquemia ósea/osteonecrosis inducida por glucocorticoides y necrosis de la cabeza del fémur, en un mamífero que va a ser tratado o está siendo tratado ya con un agente terapéutico (b) que se sabe o se sospecha induce apoptosis y/o necrosis de las células óseas, comprendiendo el método administrar una dosis eficaz de un compuesto que contiene estroncio (a) en combinación con (b).

Los autores de la presente invención han encontrado que la administración de un compuesto que contiene estroncio (a) en combinación con un agente terapéutico (b) tiene valor profiláctico y/o terapéutico en el sentido de que pueden obtenerse uno o más de los efectos beneficiosos siguientes: i) reducción de la incidencia o gravedad de la enfermedad ósea osteonecrótica, en donde la incidencia o gravedad de la enfermedad ósea osteonecrótica se reduce al menos en un 5%, tal como, v.g., al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, o al menos 50% en los pacientes tratados con (a) y (b) en combinación, comparada con los pacientes tratados con (b) solo en la misma dosis que (b) en el tratamiento de combinación, y/o

ii) reducción de la frecuencia y/o magnitud de los efectos secundarios de (b), en donde los efectos secundarios se definen como cualquier observación clínica relevante referente a la enfermedad o afección en el paciente, tal como dolor de huesos, dolor de articulaciones, inmovilidad, deterioro funcional, pérdida ósea o disminución de la densidad ósea mineral (BMD), y en donde la frecuencia y/o magnitud de los efectos secundarios se reduce al menos en un 5%, tal como, v.g., al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40% o al menos 50% en los pacientes tratados con (a) y (b) en combinación, comparada con los pacientes tratados con (b) solo en la misma dosis que (b) en el tratamiento de combinación.

Como se ha mencionado arriba, los glucocorticoides en dosis elevadas son uno de los agentes terapéuticos (b) que se sabe inducen enfermedades osteonecróticas óseas por apoptosis de las células óseas. Los glucocorticoides, así como otras hormonas esteroidales afines, se administran en dosis altas para modular las respuestas del sistema inmunitario en varias situaciones clínicas, tales como trasplantes de órganos o de médula ósea, enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes y algunos estados inflamatorios crónicos persistentes. Se ha estimado que la incidencia de necrosis avascular de los huesos entre los receptores de trasplantes de médula ósea excede de 8% en 5 años (Socie G et al. *Br J Haematol.* 1994; 86(3): 624-628). De acuerdo con ello, el agente terapéutico (b) puede ser un glucocorticoide y/u otra hormona esteroideal.

Ejemplos de otros agentes terapéuticos que se sabe o se sospecha poseen una función en la inducción de apoptosis/necrosis de las células óseas, conduciendo finalmente a enfermedades osteonecróticas óseas, son compuestos anti-retrovirales, tales como, v.g., efavirenz (Sustiva®), zidovudina (Retrovir®), lamivodina (Epivir®), abacavir (Ziagen®), zalcitabina (Hivid®), didanosina (Videx®), stavudina (Zerit®), tenofovir-disoproxil-fumarato (Viread®), emtricitabina (Emtriva®), fosamprenavir (Lexiva®), nevirapina (Viramune®), delavirdina (Rescriptor®), capravirina, enfuvirtida (Fuzeon®), saquinavir (Invirase®, Fortovase®), ritonavir (Norvir®), indinavir (Crixivan®), tipranavir, amdoxovir, elvucitabina, atazanavir (Reyataz®), nelfinavir (Viracept®), amprenavir (Agenerase®), PRO-542, TMC-114, TMC-125, BMS-56190, DPC-0830.

Otros tratamientos pro-apoptóticos asociados con osteonecrosis son agentes citostáticos y neoplásticos utilizados para prevención y tratamiento del cáncer.

Se sabe también que algunos de los agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis inducen osteonecrosis. Un ejemplo de dichas clases de agentes terapéuticos es el de los bisfosfonatos.

En una realización específica de la invención, el compuesto que contiene estroncio (a) y el agente terapéutico (b) se administran como composiciones separadas. La administración de (a) y (b) puede tener lugar simultánea o secuencialmente, dependiendo del tipo de agente terapéutico (b), el régimen de tratamiento de (b), la naturaleza de la enfermedad para la que se administra (b), y el impacto de (b) sobre las células óseas del mamífero que recibe (b).

En una situación, se sabe que el agente terapéutico (b) induce apoptosis y/o necrosis de las células óseas y se administra de acuerdo con el régimen de tratamiento normal de (b) para la enfermedad específica para la que se administra (b). En una situación de este tipo, el compuesto que contiene estroncio (a) puede administrarse antes de la administración de (b) o simultáneamente con (b). En el caso de que se administre (a) antes que (b), la administración de (a) puede tener lugar v.g. varias horas, días o semanas o más antes de la administración de (b).

En el caso del tratamiento con glucocorticoides a dosis elevadas para, v.g., una enfermedad autoinmune tal como el lupus eritematoso sistémico (SLE), la administración de un compuesto de estroncio (a) puede iniciarse simultáneamente con el glucocorticoide (b) a dosis elevada. En situaciones en las cuales el tratamiento con glucocorticoides puede preverse anticipadamente, tal como v.g. en el tratamiento de pacientes que reciben un trasplante renal, el compuesto de estroncio (a) puede administrarse antes del glucocorticoide (b), tal como v.g. un mes, dos semanas o una semana o más antes.

En otra situación, se sospecha únicamente que el agente terapéutico (b) induce apoptosis y/o necrosis de las células óseas. En esta situación, la administración del compuesto que contiene estroncio no puede iniciarse hasta que se pueden demostrar los efectos de (b) sobre las células óseas. De acuerdo con ello, en una situación de este tipo, la administración de (a) puede iniciarse con un retardo temporal sustancial a la iniciación de la administración de (b), tal como, v.g. varios días o semanas.

Un ejemplo de esto es la osteonecrosis asociada con terapia antirretroviral (b) en HIV, donde la longitud de duración del tratamiento es un importante factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis; el tratamiento con un compuesto de estroncio (a) puede iniciarse hasta cinco años o más después de iniciarse el tratamiento con la terapia antirretroviral (b).

Aun cuando el compuesto que contiene estroncio (a) y el agente terapéutico (b) se administren secuencialmente, v.g. dentro de un intervalo de tiempo de varias horas, días, semanas, meses o incluso años, se considera sin embargo que los mismos forman parte del mismo tratamiento.

La administración del compuesto que contiene estroncio (a) puede tener lugar una o más veces al día, tal como, v.g., de dos a cinco veces al día. La administración puede tener lugar también una o más veces a la semana, tal como de una a tres veces a la semana.

El compuesto que contiene estroncio (a) puede administrarse el mismo número de veces al día o v.g. a la semana que (b), o (a) puede administrarse menos veces al día o v.g. a la semana que (b) o más veces al día o v.g. a la semana que (b), dependiendo de la dosis diaria o semanal total de (a) necesaria. Aun cuando (a) y (b) no se administren el mismo número de veces al día o v.g. a la semana, se considera sin embargo que los mismos forman parte del mismo tratamiento.

La administración del compuesto que contiene estroncio (a) puede realizarse por la vía enteral o parenteral o por administración tópica. En una realización específica de la invención, la administración tiene lugar por la vía oral.

En un método específico de acuerdo con la invención, el compuesto que contiene estroncio (a) y el agente terapéutico (b) se administran como una sola composición.

Con indiferencia del método utilizado para el tratamiento y/o profilaxis de las condiciones osteonecróticas óseas, es decir de si el compuesto que contiene estroncio se administra solo o se utiliza en un tratamiento de combinación junto con un agente terapéutico (b) como se ha descrito arriba, se aplica lo siguiente:

El compuesto que contiene estroncio (a) puede seleccionarse del grupo constituido por sales de estroncio de un ácido orgánico o inorgánico, y las sales pueden encontrarse en forma hidratada, anhidra, solvatada, polimorfa, amorfa, cristalina, microcristalina o polímera. En una realización de la invención, se utilizan únicamente isótopos de estroncio no radiactivos.

El ácido inorgánico para fabricación de las sales de estroncio puede seleccionarse del grupo constituido por ácido bórico, ácido bromoso, ácido carbónico, ácido clórico, ácido difosfórico, ácido disulfúrico, ácido ditiónico, ácido ditionoso, ácido fulmínico, ácido hidrazoico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido yodhídrico, sulfuro de hidrógeno, ácido hipofosfórico, ácido hipofosforoso, ácido yódico, ácido yodoso, ácido metabórico, ácido metafosfórico, ácido metafosforoso, ácido metasilícico, ácido nítrico, ácido nitroso, ácido ortofosfórico, ácido ortofosforoso, ácido ortosilícico, ácido fosfórico, ácido fosfínico, ácido fosfónico, ácido fosforoso, ácido pirofosforoso, ácido selénico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido tiocianico y ácido tiosulfúrico.

El ácido orgánico puede seleccionarse del grupo constituido por ácido acético, C_2H_5COOH , C_3H_7COOH , C_4H_9COOH , $(COOH)_2$, $CH_2(COOH)_2$, $C_2H_4(COOH)_2$, $C_3H_6(COOH)_2$, $C_4H_8(COOH)_2$, $C_5H_{10}(COOH)_2$, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido pirúvico, ácido L- y D-aspartico, ácido ftálico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido canfórico, ácido glucónico, ácido L- y D-glutámico, ácido trifluoroacético, ácido ranélico, ácido 2,3,5,6-tetrabromobenzoico, ácido 2,3,5,6-tetraclorobenzoico, ácido 2,3,6-tribromobenzoico, ácido 2,3,6-triclorobenzoico, ácido 2,4-diclorobenzoico, ácido 2,4-dihidroxibenzoico, ácido 2,6-dinitrobenzoico, ácido 3,4-dimetoxibenzoico, ácido abiético, ácido acetoacético, ácido acetoadicarboxílico, ácido aconítico, ácido acrílico, ácido adipico, alanina, ácido alfa-cetoglutarico, ácido antranílico, ácido bencílico, ácido araquídico, arginina, ácido aspártico, asparagina, ácido aze-laico, ácido behénico, ácido bencenosulfónico, ácido beta-hidroxibutírico, ácido brasídico, ácido cáprico, ácido cloroacrílico, ácido cinámico, ácido citracónico, ácido crotónico, ácido ciclopentano-1,2-dicarboxílico, ácido ciclopentanocarboxílico, cistationina, ácido ranélico, ácido decanoico, ácido erúxico, ácido etilenodiaminatetraacético, ácido fúlvico, ácido fumárico, ácido gálico, ácido glutacónico, ácido glutámico, glutamina, ácido glutárico, ácido gulónico, glicina, ácido heptanoico, ácido hexanoico, histidina, ácido húmico, ácido hidroxiesteárico, isoleucina, ácido isoaltálico, ácido itacónico, lantionina, ácido láurico (ácido dodecanoico), leucina, ácido levulínico, ácido linoleico (ácido cis,cis-9,12-octadecadienoico), lisina, ácido málico, ácido m-clorobenzoico, ácido melísico, ácido mesacónico, ácido metacrílico, ácido monocloroacético, ácido mirístico, (ácido tetradecanoico), ácido nonanoico, norvalina, ácido octanoico, ácido oleico (ácido cis-9-octadecenoico), ornitina, ácido oxaloacético, ácido palmítico (ácido hexadecanoico), ácido p-aminobenzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido petrosélico, ácido fenilacético, fenilalanina, ácido p-hidroxibenzoico, ácido pimélico, ácido propiólico, ácido propiónico, prolina, serina, ácido p-terc-butilbenzoico, ácido p-toluenosulfónico, treonina, triptófano, tirosina, ácido pirúvico, sarcosina, ácido sebácico, serina, ácido sórbico, ácido esteárico (ácido octadecanoico), ácido subérico, ácido succínico, ácido tereftálico, ácido tetróico, treonina, tironina, ácido tricarbalílico, ácido tricloroacético, ácido trimelítico, ácido trimésico, tirosina, ácido úlmico, valina y ácido ciclohexanocarboxílico.

Todos los ácidos que han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) como seguros para uso en composiciones para ingestión oral pueden utilizarse en la presente invención. En una realización de la invención, el ácido puede ser un ácido monoprótico o diprótico. En otra realización adicional de la invención, el ácido puede ser un aminoácido en cualquiera de las formas L o D o cualquier mezcla de las mismas.

Ejemplos específicos de sales de estroncio para uso de acuerdo con la invención son cloruro de estroncio, cloruro de estroncio hexahidratado, citrato de estroncio, malonato de estroncio, succinato de estroncio, fumarato de estroncio, ascorbato de estroncio, aspartato de estroncio en forma L y/o D, glutamato de estroncio en forma L y/o D, alfa-cetoglutarato de estroncio, piruvato de estroncio, tartrato de estroncio, glutarato de estroncio, maleato de estroncio, metanosulfonato de estroncio, bencenosulfonato de estroncio, ranelato de estroncio y mezclas de los mismos.

En una realización específica de la invención, la sal de estroncio está compuesta por un ion estroncio complejoado con un ácido orgánico dicarboxílico. Una sal de este tipo puede ser también una sal de una amina o un aminoácido o mezclas de las mismas. Una sal de estroncio de un ácido dicarboxílico puede seleccionarse de tal modo que el resto del

ácido dicarboxílico de la composición tenga una constante de disolución mayor para los iones estroncio comparada con los iones calcio en condiciones fisiológicas. De este modo, la sal disuelta proporcionará una solución con fijación preferencial de los iones calcio libres, lo que puede proporcionar una ventaja para promover la absorción intestinal del ion estroncio y mejorar así el efecto terapéutico y/o reducir la dosis requerida necesaria para conseguir el efecto profiláctico y/o terapéutico en la afección osteonecrótica.

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

En el caso en que el compuesto que contiene estroncio es malonato de estroncio, el mismo puede administrarse en una dosis correspondiente a desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 g al día, calculada como sal anhidra. De modo más específico, la sal puede administrarse en una dosis correspondiente a desde aproximadamente 0,2 a aproximadamente 8 g al día tal como, v.g., desde aproximadamente 0,4 a aproximadamente 5 g al día, desde aproximadamente 0,6 a aproximadamente 3 g al día o desde aproximadamente 0,7 a aproximadamente 2 g al día, calculada como sal anhidra.

En el caso de que se utilice otra sal de estroncio, la persona experta en la técnica podrá calcular las dosis diarias totales de sal de estroncio dependiendo del contraion y la dosis diaria deseada de estroncio iónico.

Como se ha mencionado arriba, la administración del compuesto que contiene estroncio (a) puede tener lugar una o más veces al día, tal como de 2 a 5 veces al día. La administración puede tener lugar una o más veces a la semana, tal como de 1 a 3 veces a la semana.

La administración de (a) puede realizarse por la vía enteral o parenteral o por administración tópica. En una realización preferida, la administración se realiza por vía oral.

El mamífero a tratar en un método de acuerdo con la invención puede ser un humano o un animal doméstico, tal como, v.g. un gato, un perro, un caballo, una vaca o una oveja. En una realización preferida, el individuo a tratar es un humano tal como, v.g., una hembra o un varón humano adulto, adolescente o niño.

El mamífero en necesidad de tratamiento puede identificarse y/o monitorizarse por técnicas de obtención de imágenes tales como, v.g., rayos X, ultrasonidos, imágenes de resonancia magnética del sitio del esqueleto sospechoso de encontrarse en riesgo de osteonecrosis y/o por evaluación de la renovación ósea alterada por el uso de marcadores bioquímicos específicos de renovación ósea.

Los detalles y particularidades arriba descritos se aplican, *mutatis mutandis*, a lo siguiente:

Además de los métodos arriba descritos, la invención se refiere también al uso de un compuesto que contiene estroncio (a) para la fabricación de un medicamento para tratamiento y/o prevención de una afección ósea osteonecrótica, tal como, v.g. osteonecrosis idiopática o secundaria, necrosis ósea avascular, isquemia ósea/osteonecrosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Legg-Calve-Perthes y necrosis de la cabeza del fémur, en un mamífero.

La invención se refiere también al uso de un compuesto que contiene estroncio (a) y un agente terapéutico (b) para la fabricación de un medicamento para tratamiento y/o prevención de una afección ósea osteonecrótica en un mamífero, en donde se sabe o se sospecha que (b) induce apoptosis y/o necrosis de las células óseas, conduciendo a una afección ósea osteonecrótica.

La invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto que contiene estroncio (a), y un agente terapéutico (b) que se sabe o se sospecha induce apoptosis y/o necrosis de las células óseas, conduciendo a una afección ósea osteonecrótica, opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, es decir, una sustancia terapéuticamente inerte o vehículo.

El vehículo puede adoptar una gran diversidad de formas, dependiendo de la forma de dosificación deseada y la vía de administración.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser v.g. cargas, aglutinantes, desintegrantes, diluyentes, deslizantes, disolventes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, estabilizadores, intensificadores, saborizantes, colorantes, agentes de ajuste del pH, agentes retardantes, agentes humectantes, agentes tensioactivos, conservantes, antioxidantes, etc. Pueden encontrarse detalles en manuales farmacéuticos tales como, v.g. Remington's Pharmaceutical Science o Pharmaceutical Excipient Handbook.

Se han mencionado anteriormente ejemplos específicos de las cantidades de compuestos administradas. Sin embargo, se comprenderá que la cantidad de los compuestos administrada realmente será determinada por un médico teniendo

en cuenta las circunstancias relevantes que incluyen la afección a tratar, la elección de los compuestos a administrar, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y la vía de administración seleccionada. Si bien las presentes composiciones se administran preferiblemente por vía oral, los compuestos pueden administrarse también por cualquier otra vía adecuada.

5 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede encontrarse en la forma de una composición sólida, semisólida o fluida. En una realización de la invención, la composición farmacéutica puede encontrarse en la forma de una tableta. La tableta puede estar recubierta con un recubrimiento que permita la liberación de al menos parte de la sal en la parte proximal del intestino delgado, tal como v.g. el duodeno y/o el yeyuno proximal, tal como al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 65% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p o al menos 90% p/p de la cantidad total de la sal contenida en la tableta.

10 En otra realización de la invención, puede seleccionarse de un compuesto que tenga una solubilidad completa o predominante en el ventrículo tal como al menos 50% p/p, al menos 60% p/p, al menos 65% p/p, al menos 70% p/p, al menos 80% p/p, o al menos 90% p/p de la cantidad total de la sal contenida en la tableta.

15 La tableta puede tener una forma que haga fácil y cómodo que un paciente la trague. Así, la tableta puede tener, v.g. una forma redondeada o semejante a una varilla sin borde agudo alguno. Adicionalmente, la tableta puede estar diseñada de modo que pueda dividirse en dos o más partes.

Una forma semisólida de la composición puede ser una pasta, un gel o un hidrogel.

La forma fluida de la composición puede ser una solución, una emulsión con inclusión de nanoemulsiones, una suspensión, una dispersión, una composición de liposomas, una pulverización, una mixtura, un jarabe o un elixir.

20 Otras formas de dosificación adecuadas de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser cápsulas, bolsitas, trociscos, dispositivos, etc.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos por las personas expertas en la formulación farmacéutica.

25 La invención se refiere también a un kit que comprende dos o más componentes, comprendiendo el primer componente un compuesto que contiene estroncio (a) y comprendiendo el segundo componente un agente terapéutico (b) que se sabe o se sospecha induce apoptosis y/o necrosis de las células óseas, conduciendo a una afección ósea osteonecrótica.

30 En ciertos casos puede ser beneficioso incluir una o más sustancias activas adicionales en un método, una composición farmacéutica o un kit de acuerdo con la invención. Las una o más sustancias activas adicionales pueden tener un efecto terapéutico y/o profiláctico sobre una enfermedad ósea osteonecrótica, tal como, v.g. osteonecrosis. El término "sustancia activa que tiene un efecto terapéutico y/o profiláctico sobre una enfermedad ósea osteonecrótica" incluye sustancias activas que pueden lograr un resultado médico particular, tal como, v.g. reducir la incidencia de osteonecrosis, reducir el dolor óseo asociado con la lesión osteonecrótica, aumentar la densidad ósea y/o mejorar la curación del hueso o prevenir la aparición de fracturas en un individuo que se encuentra en riesgo de desarrollar una afección osteonecrótica.

35 Ejemplos de tales sustancias son agentes anti-resorción y/o anabólicos óseos. Sin embargo, una o más sustancias activas que tengan otros efectos distintos de los arriba mencionados pueden incluirse también en un método o una composición farmacéutica de la invención. Tales sustancias activas podrían ser, v.g. mitigantes del dolor (agentes analgésicos), agentes anti-inflamatorios, agentes anti-retrovirales, agentes anti-neoplásicos, agentes anti-reumáticos modificadores de la enfermedad, u otros fármacos anti-reumáticos).

40 Ejemplos específicos de sustancias activas, que pueden utilizarse en un método o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención son alfa-cetoglutarato de calcio, calcio y/o sales del mismo, vitamina D tal como, v.g., vitamina D3 y/o equivalentes funcionales de vitamina D3, péptido-2 afín a glucagón, composiciones liberadoras de péptido-2 afín a glucagón, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, agentes mitigantes del dolor, inhibidores del factor alfa (TNF- α) de necrosis tumoral, inhibidores de la liberación o función de IL-15 e inhibidores de la liberación o función de IL-1.

45 Los ejemplos siguientes tienen por objeto ilustrar la invención sin limitarla en modo alguno.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Efecto del malonato de estroncio en un modelo de osteonecrosis animal

50 La base racional para el estudio fue evaluar la capacidad del estroncio para actuar como agente terapéutico y promotor del crecimiento óseo (es decir pro-anabólico) en un modelo de osteonecrosis animal. En este modelo, se implantó un injerto óseo necrótico singénico en el fémur de una rata receptora. El injerto necrótico se degradó, mientras que se produjo el crecimiento interno de hueso nuevo. Al final del experimento, se retiraron los injertos estructurales y se analizaron por histología para cuantificar tanto la degradación del injerto necrótico como el crecimiento interno de hueso nuevo. El tratamiento concomitante con agentes anabólicos y/o anti-resorción puede administrarse después de la inserción del

injerto necrótico, y el efecto monitorizarse después de la terminación del experimento. Este modelo de rata ha sido descrito previamente (Astrand J. Aspenberg P. *BMC Musculoskelet Disord.* 2002; 3(1): 19).

Materiales y métodos

Los compuestos (artículo de test de estroncio activo: malonato de Sr, 189,6 g/mol; sustancia placebo, malonato de calcio, 142,1 g/mol) se suspendieron en agua de bebida para las ratas. Las sales se prepararon en una solución de 1,6 g/l, que está próxima a la saturación (22-25°C). Por tanto, se requirió agitación intensa para disolver por completo las sustancias. Se preparó un nuevo lote de agua de bebida fresca cada semana durante toda la duración del experimento. Cuando no estaba en uso, la solución se guardó a la temperatura ambiente en un recipiente cerrado. Los experimentos preliminares demostraron que los animales beben cada día entre 60 y 90 ml/24 h, dando como resultado una dosificación aproximada de estroncio de 120 mg de malonato de estroncio/día, igual a 55,4 mg de estroncio iónico.

El estudio se realizó en 20 ratas macho Sprague-Dawley de un peso aprox. de 350 g (correspondiente a una edad de 9-10 semanas), Taconic M&B, Lille Skensved, Dinamarca. Se dejó que los animales se aclimataran durante dos semanas antes de la iniciación del experimento, y por tanto tenían aproximadamente 12 semanas en el momento del implante del injerto necrótico óseo (semana 0).

El estudio se componía de dos grupos de 10 ratas cada uno. Las ratas se asignaron aleatoriamente a los grupos antes de la iniciación del estudio. Como en estudios previos con intervenciones terapéuticas en este modelo de osteonecrosis (Astrand J. Aspenberg P. *BMC Musculoskelet Disord.* 2002; 3(1): 19) el estudio duró 6 semanas. En la semana 0 se sometieron los animales a una operación con inserción de un injerto necrótico óseo, con injertos de hueso esponjoso (trabeculares) derivados de ratas hembra Sprague-Dawley. El injerto óseo se extirpó de las ratas hembra después de necropsia, y se congeló a -80°C para destruir todas las células en el interior del injerto óseo. El injerto se puso luego en una cámara de titanio localizada en la tibia de la pata posterior derecha, durante una operación con anestesia total. El tratamiento con malonato de estroncio o control (malonato de calcio) se inició a partir de la semana 0. Se administraron discrecionalmente alimento y agua que contenía la sustancia de test suspendida. Las ratas se sacrificaron por eutanasia al cabo de seis semanas, y las cámaras de titanio que contenían los injertos de hueso necrótico se retiraron y se procesaron para evaluación histológica.

Después de retirada cuidadosa de la cámara de titanio, los injertos se descalcificaron en ácido fórmico al 10% y formaldehído al 2% durante 14 días. El tejido esquelético descalcificado se incrustó en parafina y se cortó en secciones de 1 µm paralelamente al eje largo del injerto. Cada sección se tiñó subsiguientemente con hematoxilina y eosina, y se registró visualmente en cuanto a apariencia de degradación del injerto necrótico así como a crecimiento interno de hueso nuevo.

Resultados

Los 20 animales completaron el periodo de estudio de 6 semanas, y se encontraban disponibles para análisis histológico. El análisis histológico demostró que en todas las ratas, el tejido blando había invadido los injertos. El hueso nuevo había formado una frontera ósea interna. El parámetro principal de análisis fue la medida de esta distancia de crecimiento interno. Los dos grupos de animales demostraron diferencias significativas en la extensión de crecimiento interno de hueso nuevo. El grupo tratado con malonato de estroncio tenía un crecimiento interno medio de 3,43 (±1,35 (SD)) mm comparado con un crecimiento interno medio de 2,24 (±1,00), $p = 0,038$. Esto demuestra que el malonato de estroncio tenía un efecto anabólico importante, e indica por tanto el uso potencial de este compuesto tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la osteonecrosis.

El malonato de estroncio utilizado en los ejemplos de esta memoria se ha preparado como se describe a continuación:

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

Inicialmente, se preparó una suspensión de ácido malónico (de color blanco) por adición de 100 ml de agua Millipore a 10,406 g (0,1 moles) de ácido malónico sólido (Fluka, MW 104,6 g/mol, CAS No. 141-82-2, lote No. 449503/1, código de carga 44903076) en un vaso de precipitados de 250 ml. Se añadieron a esta suspensión 26,571 g (0,1 moles) de hidróxido de estroncio 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 añadió una varilla de agitación magnética y se iniciaron la agitación y el calentamiento hasta el punto de ebullición de la suspensión. La suspensión final era también de color blanco, y la agitación se continuó manteniendo una tasa media de rotación del aparato agitador. Con objeto de prevenir la entrada de dióxido de carbono en la solución, el vaso de precipitados se cubrió por una cubierta de vidrio.

Después de algunos minutos de ebullición y agitación, se clarificó la solución y se disolvió todo el material sólido. Se mantuvo la ebullición, y se añadió agua adicional en caso requerido, a fin de reemplazar el agua perdida por ebullición. Después de 3 horas de ebullición, se filtró la solución mientras hervía en un embudo Büchner. Quedaron cantidades muy pequeñas de impurezas en el filtro. El filtrado se dejó enfriar subsiguientemente a la temperatura ambiente, lo cual dio como resultado el crecimiento de cristales finamente pulverizados de malonato de estroncio. La precipitación del producto final progresó rápidamente durante la filtración, y la mayor parte del producto se encontraba en el filtro (sin calentar). Únicamente en raros momentos, la precipitación progresaba en el filtrado. El producto se filtró y se secó a 110°C en un horno durante media hora, seguido por 12 horas de secado en un desecador sobre sílice naranja. Antes

del análisis por cristalografía de rayos X y por Espectrometría de Afección Atómica a la Llama (F-AAS), las sales se trituraron mediante un mortero hasta obtener un polvo fino.

El rendimiento total de malonato de estroncio era aproximadamente 98% antes de la recrystalización, y la mayoría de las impurezas estaban constituidas por trazas de los reactivos y de carbonato de estroncio. El producto se identificó inequívocamente como malonato de estroncio (anhidro) por cristalografía de rayos X y por comparación de los datos con los resultados de la Base de Datos Cristalográfica Cambridge.

En una mejora adicional de la síntesis, se produjo malonato de estroncio anhidro en una escala de 10 kg en un método de acuerdo con la presente invención, indicativo de la aplicabilidad del método para la síntesis en mayor escala. Se disolvieron 15,80 kg de $\text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ en 63,2 l de agua purificada y se calentaron a 95-100°C. Se disolvieron 5,63 kg de ácido malónico en 4,1 l de agua purificada, se filtraron, se añadió después una cantidad adicional de 1,4 l de agua y la solución se calentó a 95-100°C. Las dos soluciones se mezclaron en un recipiente de reacción cerrado bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y se agitaron a reflujo durante 20 min. Subsiguientemente, se suprimió el calentamiento y se dejó enfriar la solución a 40-50°C durante 2-4 horas, dejando que precipitara mientras tanto el malonato de estroncio. Se filtró el precipitado y se lavó la sal con 13,2 l adicionales de agua, seguido por secado hasta sequedad total a vacío a una temperatura de 70°C. Se obtuvieron 9,4kg de malonato de estroncio anhidro muy puro como un polvo blanco microcristalino uniforme, correspondiente a un rendimiento de 94%. El producto se identificó inequívocamente como malonato de estroncio (anhidro) por cristalografía de rayos X y comparación de los datos con los resultados de la Base de Datos Cristalográfica Cambridge.

La tableta para uso en un método de acuerdo con la invención puede prepararse como sigue:

Formulación de malonato de estroncio en tabletas

El malonato de estroncio puede formularse para uso farmacéutico en tabletas convenientes para administración oral. Las tabletas deberían prepararse con malonato de estroncio microcristalino fabricado como se ha descrito arriba. Para la producción de las tabletas, puede seguirse el procedimiento siguiente, que dará como resultado aproximadamente 12.000 tabletas.

Se mezclan 3600 g de malonato de estroncio, preparado como se ha descrito arriba, con 180 g de Avicel PH102 (celulosa microcristalina) Ph. Eur. Después de mezclar, se añaden 144 g de Polyvidona A Ph. Eur. y se añaden a la mixtura 450 g de agua purificada Ph. Eur.

El peso de la mixtura se controla (peso teórico 3924 g). Una vez completado el proceso de mezcla, el material granulado se tamiza a través de un tul con un tamaño de poro de 1,2 mm y se seca a 40°C en bandejas en un horno de secado adecuado. Se añaden al granulado 23 g de Sílice Coloidal Anhidra (Aerosil 200) Ph. Eur., 284 g de Avicel PH102 (celulosa microcristalina) Ph. Eur. y 23 g de estearato de magnesio Ph. Eur. Se realiza una mezcladura concienzuda, y el material se tamiza a través de un tul con un tamaño de poro de 0,7 mm. Este material se carga en una máquina de prensado en tabletas.

Se fabrican tabletas redondas blancas de 9 mm (Ø 9 mm) sin línea de ranura alguna, conteniendo cada una los siguientes ingredientes:

Malonato de estroncio	300 mg
Celulosa microcristalina Ph. Eur.	43,5 mg
Polyvidona Ph. Eur.	12 mg
Sílice anhidra coloidal Ph. Eur.	2,25 mg
Estearato de magnesio Ph. Eur.	2,25 mg

En uso farmacéutico para administración de una dosis de 1,2 g de malonato de estroncio, pueden administrarse 4 tabletas a un individuo que se encuentra en necesidad de ello. De ello se sigue que una persona experta en la técnica, por empleo de una máquina de prensado en tabletas con cabezas de prensado mayores puede producir tabletas mayores que contienen una mayor cantidad de los ingredientes indicados pero con la misma abundancia relativa.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto que contiene estroncio (a) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad ósea osteonecrótica en un mamífero.
- 5 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la enfermedad ósea osteonecrótica es osteonecrosis idiopática o secundaria, necrosis ósea avascular, isquemia ósea/osteonecrosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Legg-Calve-Perthes o necrosis de la cabeza del fémur.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el cual la dosis diaria de estroncio es al menos 0,01 g.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual la dosis diaria de estroncio es al menos 0,025 g, al menos 0,050 g, al menos 0,075 g, al menos 0,1 g, al menos 0,2 g, al menos 0,3 g, al menos 0,4 g o al menos 0,5 g.
- 10 5. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual la dosis diaria de estroncio es de 0,01 a 2 g tal como desde 0,1 a 2 g, desde 0,1 a 1 g, desde 0,15 a 0,5 g, desde 0,3 a 2 g o desde 0,5 a 2 g.
6. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para administración una o más veces al día.
7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6 para la administración de 2 a 5 veces al día.
- 15 8. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para administración por la vía enteral o parenteral o por administración tópica.
9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8 para administración por la vía oral.
10. Uso de un compuesto que contiene estroncio (a) en combinación con un agente terapéutico (b) que se sabe o se sospecha induce apoptosis y/o necrosis de las células óseas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad ósea osteonecrótica.
- 20 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el cual la enfermedad ósea osteonecrótica es osteonecrosis idiopática o secundaria, necrosis ósea avascular, isquemia ósea/osteonecrosis inducida por glucocorticoides o necrosis de la cabeza del fémur.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la apoptosis y/o necrosis de las células óseas conducen a una enfermedad ósea osteonecrótica.
- 25 13. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en el cual el tratamiento y/o la profilaxis conducen al menos a una de las condiciones siguientes:
 - i) reducción de la incidencia o gravedad de la enfermedad ósea osteonecrótica, en donde la incidencia o gravedad de la enfermedad osteonecrótica ósea se reduce al menos en un 5%, tal como, v.g., al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, o al menos 50% en los pacientes tratados con (a) y (b) en combinación, comparada con los pacientes tratados con (b) solo en la misma dosis que (b) en el tratamiento de combinación,
 - 30 ii) reducción de la frecuencia y/o magnitud de los efectos secundarios de (b), en donde los efectos secundarios se definen como cualquier observación clínica relevante concerniente a la enfermedad o afección en el paciente, tal como dolor de huesos, dolor de articulaciones, inmovilidad, deterioro funcional, pérdida ósea o disminución de la densidad ósea mineral (BMD), y en donde la frecuencia y/o magnitud de los efectos secundarios se reduce al menos en un 5%, tal como, v.g., al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40% o al menos 50% en los pacientes tratados con (a) y (b) en combinación, comparada con los pacientes tratados con (b) solo en la misma dosis que (b) en el tratamiento de combinación.
- 35 14. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en donde el agente terapéutico (b) es un glucocorticoide y/u otra hormona esteroideal.
- 40 15. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en donde el agente terapéutico (b) es un compuesto anti-retroviral, tal como, v.g., efavirenz, efavirenz (Sustiva®), zidovudina (Retrovir®), lamivodina (Epivir®), abacavir (Ziagen®), zalcitabina (Hivid®), didanosina (Videx®), stavudina (Zerit®), tenofovir-disoproxil-fumarato (Viread®), emtricitabina (Emtriva®), fosamprenavir (Lexiva®), nevirapina (Viramune®), delavirdina (Rescriptor®), capravirina, enfuvirtida (Fuzeon®), saquinavir (Invirase®, Fortovase®), ritonavir (Norvir®), indinavir (Crixivan®), tipranavir, amdoxovir, elvucitabina, atazanavir (Reyataz®), nelfinavir (Viracept®), amprenavir (Agenerase®), PRO-542, TMC-114, TMC-125, BMS-56190, DPC-0830.
- 45 16. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en el cual el agente terapéutico (b) es un bisfosfonato.
17. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en el cual la dosis diaria de estroncio es al menos 0,01 g, tal como al menos 0,025 g, al menos 0,050 g, al menos 0,075 g, al menos 0,1 g, al menos 0,2 g, al menos 0,3 g, al menos 0,4 g o al menos 0,5 g o desde 0,01 a 2 g tal como desde 0,1 a 2 g, desde 0,1 a 1 g, desde 0,15 a 0,5 g,
- 50

desde 0,3 a 2 g o desde 1 a 2 g.

18. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-17, en el cual (a) y (b) están contenidos en una sola composición.
- 5 19. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-17, en el cual (a) y (b) están contenidos en composiciones separadas.
20. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-19 para administración de (a) y (b) simultánea o secuencialmente.
21. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el compuesto que contiene estroncio (a) se selecciona del grupo constituido por sales de estroncio de un ácido orgánico o inorgánico.
- 10 22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el cual la sal se encuentra en forma hidratada, anhidra, solvatada, polimorfa, amorfa, cristalina, microcristalina o polímera.
- 15 23. Uso de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22, en el cual la sal se selecciona del grupo que comprende cloruro de estroncio, carbonato de estroncio, citrato de estroncio, malonato de estroncio, succinato de estroncio, fumarato de estroncio, ascorbato de estroncio, piruvato de estroncio, L-glutamato de estroncio, D-glutamato de estroncio, L-aspartato de estroncio D-aspartato de estroncio, alfa-cetoglutarato de estroncio, lactato de estroncio, tartrato de estroncio, glutarato de estroncio, maleato de estroncio, metanosulfonato de estroncio, bencenosulfonato de estroncio, ranelato de estroncio y mixturas de los mismos.