

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 782**

51 Int. Cl.:

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 31/592 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2004 E 10185878 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **29.12.2010 EP 2266584**

54 Título: **Composición con estroncio y vitamina D para la profilaxis y/o tratamiento de afecciones de cartílagos y/o huesos**

30 Prioridad:

07.05.2003 DK 200300691

20.06.2003 DK 200300931

09.12.2003 DK 200301819

09.12.2003 US 528548 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.02.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CHRISTGAU, STEPHAN;
HANSEN, CHRISTIAN y
NILSSON, HENRIK

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 394 782 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición con estroncio y vitamina D para la profilaxis y/o tratamiento de afecciones de cartílagos y/o huesos

Campo de la invención

5 La presente solicitud se refiere a un tratamiento de combinación en el que un compuesto que contiene estroncio junto con uno o más principios activos capaces de reducir la incidencia de fracturas óseas y/o incrementar la densidad ósea y/o mejorar la cicatrización de huesos fracturados y/o mejorar la calidad del hueso se administran para usar en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones de cartílagos y/o huesos.

Antecedentes de la invención

10 La osteoporosis es la forma más habitual de enfermedad ósea metabólica en los seres humanos. Se trata de una afección 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. La 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.

15 En general, existen 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 puede clasificar como osteoporosis primaria idiopática. Este tipo de osteoporosis primaria abarca la osteoporosis posmenopáusica, la osteoporosis asociada con la edad (afecta a la mayoría de las personas de entre 20 70 y 80 años de edad) y la osteoporosis idiopática, que afecta a hombres y mujeres jóvenes o de edad media.

25 Se cree que el mecanismo de pérdida ósea en la osteoporosis implica un desequilibrio en el proceso de remodelado del hueso. El hueso se va remodelando a lo largo de la vida, renovando así el esqueleto y manteniendo la fuerza del hueso. Este remodelado lo realizan células especializadas del tejido óseo denominadas "osteoclastos" y "osteoblastos". Los osteoclastos (células encargadas de la disolución o 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.

30 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.

35 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 que 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.

50 Sorbera y col. "Drugs of the future", vol. 28, No. 4, 01.04.2003 divulgan una combinación de ranelato de estroncio/vitamina D.

Descripción de la invención

Como permite la presente invención, para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad de cartílagos y/o de huesos que produce la alteración de la regulación del metabolismo de cartílagos y/o huesos en un mamífero, tal como, por ejemplo, un adulto, adolescente o niño de sexo masculino o femenino, tales como osteoporosis, osteoartritis, osteopetrosis, osteopenia y enfermedad de Paget, hipercalcemia de neoplasia maligna, enfermedad periodontal, hiperparatiroidismo, erosiones periarticulares en la artritis reumatoide, osteodistrofia, miositis osificante, enfermedad de Bechterew, hipercalcemia maligna, lesiones osteolíticas producidas por metástasis ósea, dolor óseo debido a metástasis ósea, pérdida ósea debido a deficiencia de las hormonas esteroides sexuales, anomalías óseas por tratamiento con hormonas esteroides, anomalías óseas producidas por terapias contra el cáncer, osteomalacia, enfermedad de Bechet, hiperostosis, enfermedad ósea metastásica, osteopenia u osteoporosis inducidas por inmovilización, osteopenia u osteoporosis inducidas por glucocorticoides, síndrome de pseudoglioma por osteoporosis, osteoporosis juvenil idiopática, para la mejora de la cicatrización de fracturas tras una fractura traumática o no traumática, los presentes inventores han encontrado que la administración de a) un compuesto que contiene estroncio y b) una vitamina D capaz de reducir la incidencia de fracturas óseas y/o incrementar la densidad mineral ósea y/o mejorar la cicatrización de hueso fracturado tiene valor profiláctico y/o terapéutico en cuanto a que se pueden obtener uno o más de los siguientes efectos beneficiosos:

i) Una mejora de la biodisponibilidad de a) y/o b) en comparación con la administración de a) solo o b) solo a las mismas dosis,

ii) Una mejora de uno o más parámetros farmacocinéticos de a) y/o b) en comparación con la administración de a) solo o b) solo a las mismas dosis,

iii) obtención de un efecto aditivo o sinérgico de a) y b) en comparación con la administración de a) solo o b) solo a las mismas dosis,

En consecuencia, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto que contiene estroncio y b) una vitamina D junto con uno o más excipientes fisiológicamente aceptables, en la que el compuesto que contiene estroncio se selecciona del grupo que comprende succinato de estroncio, L-aspartato de estroncio, L-glutamato de estroncio, piruvato de estroncio, α -cetoglutaratato de estroncio, maleato de estroncio y mezclas de los mismos.

La presente invención también se refiere a un compuesto que contiene estroncio y una vitamina D para usar en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad de cartílagos y/o de huesos y/o afecciones que tienen como resultado una alteración de la regulación del metabolismo de cartílagos y/o huesos en un mamífero, en el que el mamífero se selecciona de un adulto, adolescente o niño de sexo masculino o femenino, y en el que la enfermedad y/o afección de cartílagos y/o huesos se selecciona de osteoporosis, osteoartritis, osteopetrosis, osteopenia y enfermedad de Paget, hipercalcemia de neoplasia maligna, enfermedad periodontal, hiperparatiroidismo, erosiones periarticulares en la artritis reumatoide, osteodistrofia, miositis osificante, enfermedad de Bechterew, hipercalcemia maligna, lesiones osteolíticas producidas por metástasis ósea, dolor óseo debido a metástasis ósea, pérdida ósea debido a deficiencia de las hormonas esteroides sexuales, anomalías óseas por tratamiento con hormonas esteroides, anomalías óseas producidas por terapias contra el cáncer, osteomalacia, enfermedad de Bechet, hiperostosis, enfermedad ósea metastásica, osteopenia u osteoporosis inducidas por inmovilización, osteopenia u osteoporosis inducidas por glucocorticoides, síndrome de pseudoglioma por osteoporosis, osteoporosis juvenil idiopática, para la mejora de la cicatrización de fracturas tras una fractura traumática o no traumática, y para el mantenimiento o incremento del nivel de energía, para generar o reforzar los tejidos musculares y para ganancia de peso, en el que el compuesto que contiene estroncio se selecciona del grupo que comprende succinato de estroncio, L-aspartato de estroncio, L-glutamato de estroncio, piruvato de estroncio, α -cetoglutaratato de estroncio, maleato de estroncio y mezclas de los mismos.

En el presente contexto, el término "biodisponibilidad" es una medida de cuanto de una sustancia activa individual entra en la circulación sistémica de una composición específica administrada por una vía de administración específica. En la práctica, la biodisponibilidad se determina como el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo tras la administración a un sujeto. La mejora de la biodisponibilidad en el presente contexto significa que la biodisponibilidad (es decir, el área bajo la curva) aumenta.

En un procedimiento de acuerdo con la invención, la administración de a) y b) en combinación puede conducir a una mejora de la biodisponibilidad de a) y/o b) del 10 % o mayor, tal como, por ejemplo, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 30 % o más, el 40 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más o el 80 % o más, en comparación con la administración de a) solo o b) solo a las mismas dosis.

En el presente contexto, la expresión "parámetros farmacocinéticos" incluye parámetros relevantes para la curva de la concentración frente al tiempo, tal como, la concentración máxima (C_{ax}), la absorción (p. ej, la tasa de absorción),

el tiempo hasta obtener la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$), la distribución (p. ej., el volumen de distribución o la distribución a tejidos específicos), el metabolismo (p. ej., el metabolismo de primer paso), la eliminación (p. ej., la tasa de eliminación) y la excreción. En el presente contexto, una mejora en uno o más parámetros farmacocinéticos significa cualquier cambio que conduce a la mejora de la profilaxis y/o tratamiento de un sujeto. Por ejemplo, si se desea un efecto rápido para una sustancia activa específica y la tasa de absorción de esta sustancia activa es muy baja (lo que significa que el efecto se ejerce un tiempo relativamente largo tras la ingesta del fármaco), entonces una mejora sería incrementar la tasa de absorción.

En un procedimiento permitido por la presente invención, la administración de a) y b) en combinación puede conducir a una mejora en al menos un parámetro seleccionado del grupo constituido por la velocidad de absorción, el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$), la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), la curva de la concentración frente al tiempo, el volumen de distribución o la distribución en tejidos específicos, el índice metabólico, la velocidad de eliminación y la velocidad de excreción.

En el presente contexto, la expresión "reducción de la frecuencia de efectos secundarios" significa que los efectos secundarios dañinos observados en ensayos clínicos usando tratamiento con los compuestos a) y b) son menos frecuentes que si el tratamiento se llevara a cabo usando el compuesto a) o b) solo.

Un "efecto secundario dañino" es una respuesta a un fármaco que es nociva e imprevista y que se produce a las dosis usadas normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o terapia de enfermedad, o para la modificación de la función fisiológica.

En el presente contexto, la expresión "reducción de la magnitud de los efectos secundarios" significa que se reduce la magnitud medida y/o la frecuencia de cualquier efecto secundario mensurable.

Como se ha mencionado anteriormente, la administración de a) y b) pueden conducir a un efecto aditivo o sinérgico. Típicamente, un efecto aditivo está presente si el efecto obtenido corresponde a "la suma de los efectos obtenidos si a) y b) se administran solos, mientras que un efecto sinérgico está presente si el efecto obtenido es mayor que la "suma" de los efectos obtenidos si a) y b) se administran solos. Ambas situaciones son ventajosas en cuanto a que puede ser posible obtener un efecto suficiente usando una cantidad menor de a) y/o b).

De acuerdo con esto, en un procedimiento permitido de acuerdo con la invención, la administración de a) y b) en combinación puede conducir a una reducción de la dosis diaria de a) y/o b) requerida para obtener un efecto terapéutico o profiláctico en comparación con las dosis diaria de a) o b), que son necesarias para obtener el mismo o casi el mismo efecto.

Más específicamente, en un procedimiento permitido de acuerdo con la invención, la cantidad de a) y/o b) administrada en combinación se puede reducir en un 10 % o más, tal como, por ejemplo, un 15 % o más, un 20 % o más, un 25 % o más, un 30 % o más, un 40 % o más, un 50 % o más, un 60 % o más o un 75 % o más.

El componente de estroncio a) y las sustancias de vitamina D b) se pueden administrar mediante cualquier pauta posológica adecuada ajustada a las sustancias activas usadas y la afección que se va a prevenir y/o tratar.

La invención también permite un procedimiento en el que a) y b) se pueden administrar como una única composición. La invención también se refiere a otro procedimiento en el que a) y b) se pueden administrar como composiciones distintas. Si se administra más de una sustancia activa b), estas se pueden administrar como una única composición o como composiciones separadas.

La invención también permite un procedimiento en el que la administración de a) y b) tiene lugar de forma simultánea o secuencial.

Incluso cuando el estroncio y la una o más sustancias activas adicionales se pueden administrar secuencialmente, por ejemplo dentro de un intervalo de tiempo de varias horas, todavía se consideran parte del mismo tratamiento.

Estroncio

En estudios previos se ha demostrado que diversos compuestos de estroncio modulan la pérdida ósea en la osteoporosis cuando está presente a niveles mayores que los requeridos para la fisiología celular normal. Se cree que el efecto se debe a un efecto estimulador del estroncio sobre la maduración celular preosteoblástica, la migración y la actividad, y una inhibición directa o mediada por la matriz de la actividad de los osteoclastos por el estroncio (Reginster, JY, Curr pharm Des 2002:8 (21):1907-16). Dicho de otro modo, el estroncio funciona como antiresortivo y también como agente anabólico. Se conocen diversas sales de estroncio del tipo anterior, como por ejemplo, el ranelato de estroncio sal de diestroncio del ácido 2-[N,N-di(carboximetil)amino]-3-ciano-4-carboximetiltiofeno-5-carboxílico) descrito en el documento 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 afecciones de cartílagos u óseas per se. 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.

5 Las siguientes sales de estroncio de ácidos orgánicos o inorgánicos se pueden usar en un procedimiento como el descrito anteriormente. Las sales puede estar en forma de hidrato, anhidra, solvato, polimorfa, amorfa, cristalina, microcristalina o polimérica. En una realización de la invención solo se usan isótopos no radioactivos de estroncio.

10 Algunas de las sales de estroncio conocidas (p. ej., clorhidrato de estroncio) tienen una solubilidad en agua muy elevada. Con independencia de su solubilidad en agua, dichas sales de estroncio se pueden usar en el tratamiento de combinación de la invención. No obstante, en una realización específica de la invención, la solubilidad en agua de la sal de estroncio es, como máximo, de aproximadamente 200 g/l, tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 150 g/l, como máximo aproximadamente 100 g/l, como máximo aproximadamente 75 g/l, como máximo aproximadamente 50 g/l, como máximo aproximadamente 25 g/l, como máximo aproximadamente 10 g/l, como máximo aproximadamente 5 g/l, como máximo aproximadamente 2,5 g/l o como máximo aproximadamente 1 g/l a temperatura ambiente (20-25 °C).

15 En los casos en los que, por ejemplo, una sal de estroncio que tiene una solubilidad en agua de cómo máximo aproximadamente 1 g/l, los presentes inventores han demostrado que es posible retrasar la aparición de la concentración máxima, es decir la propia sustancia activa puede contribuir a una liberación retardada del ion de estroncio. Esto puede proporcionar una intervención terapéutica y/o profiláctica en una enfermedad ósea metabólica de acuerdo con la invención, ya que proporcionará un efecto fisiológico sostenido. Especialmente, si el tratamiento se administra por la noche, puede ser ventajoso tener una liberación sostenida del ion estroncio activo, ya que esto permitirá que el estroncio ejerza su efecto antiresorción durante la noche, cuando se sabe que la resorción ósea es más activa. Por tanto, cabe esperar que una liberación sostenida de iones de estroncio durante la noche proporcione el mayor efecto fisiológico.

25 Además, en una realización específica de la invención, la sal de estroncio para usar de acuerdo con la invención puede ser hidrosoluble, que tenga una solubilidad en agua de al menos 1 g/l, tal como, por ejemplo, al menos 5 g/l, al menos 10 g/l, al menos 20 g/l, al menos 30 g/l, al menos 40 g/l, al menos 50 g/l, al menos 60 g/l, al menos 70 g/l, al menos 80 g/l, al menos 90 g/l o al menos 100 g/l, medida a temperatura ambiente, es decir a una temperatura de 20-25 °C. Una sal de carboxilato de estroncio orgánico soluble en agua puede proporcionar beneficios fisiológicos significativos para un uso médico de acuerdo con la invención. En primer lugar, los inventores han descubierto que dichas sales, debido a las propiedades alcalinas intrínsecas del estroncio iónico eleva el pH cuando se solubiliza en el medio acuoso, tal como el jugo gástrico del estómago. Por tanto, cuando se administra en combinación con otros agentes médicos de acuerdo con la presente invención, tal como bisfosfonatos, que se sabe que están asociados con acontecimientos adversos gastrointestinales (GI) significativos, la sal de estroncio tendrá un efecto beneficioso y servirá para prevenir o reducir la aparición de acontecimientos adversos GI. En segundo lugar, una solubilidad más rápida del ion de estroncio puede proporcionar más disponibilidad del la forma iónica libre del estroncio para captación mediante el mecanismo de transporte activo presente en la parte superior del sistema intestinal. Se sabe que el estroncio es captado mediante los mismos dos mecanismos distintos que el calcio, un mecanismo de transporte activo en el duodeno y el yeyuno superior, que se produce a través de las células epiteliales cuando los canales iónicos median la captación. La forma de transporte activo es saturable y este mecanismo domina cuando se administran dosis de estroncio de 0,5 g o inferiores a un sujeto humano adulto. Este proceso implica 3 etapas principales: La entrada a través del borde en cepillo mediada por una estructura molecular denominada CaT1; la difusión intracelular, mediada en gran medida por la proteína de unión a calcio citosólico calbindina D (o CaBP); y la extrusión en la circulación está mediada en gran medida por la ATPasa de calcio. El mecanismo de transporte activo solo puede captar estroncio iónico en forma libre no complejada. El mecanismo de transporte pasivo del estroncio, que se produce a lo largo del tracto digestivo, es paracelular. El mecanismo de transporte pasivo es básicamente insaturable. Por tanto, el uso de sales de estroncio más hidrosolubles de acuerdo con la presente invención puede tener como resultado una biodisponibilidad mayor del estroncio ya que una fracción mayor de la forma iónica libre del estroncio puede ser captada rápidamente si la sal ya está completamente disociada en el estómago.

50 El ácido orgánico para preparar sales de estroncio se puede seleccionar del grupo constituido por ácido maleico, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico, ácido alfa-cetoglutarico, ácido piruvico, ácido succínico.

55 Por tanto, ejemplos específicos de sales de estroncio para usar de acuerdo con la invención son succinato de estroncio, aspartato de estroncio en forma L, glutamato de estroncio en forma L, piruvato de estroncio, maleato de estroncio y mezclas de los mismos. Todas las demás sales de estroncio tratadas en el presente documento son solo ejemplos de referencia.

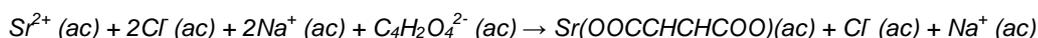
Síntesis de sales de estroncio

Las sales de estroncio orgánicas de aniones de ácido carboxílico se pueden sintetizar mediante diferentes rutas. Un procedimiento 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 de neutralización, por ejemplo, de ácido fumárico e hidróxido de estroncio, presenta el siguiente esquema:



La suspensión de fumarato de estroncio disuelto se puede inducir entonces a precipitar mediante sublimación del agua y aumentando por consiguiente la concentración de la sal. Los cristales se formarán poco a poco y precipitarán en la solución.

10 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 precipitará, dejando NaCl y un exceso de SrCl₂ en la solución. La siguiente ecuación ejemplifica este esquema de reacción poniendo como ejemplo la reacción entre SrCl₂ y fumarato de sodio.



15 Los presentes inventores han observado que las distintas sales de estroncio requieren rutas de síntesis diferentes y para algunas sales de estroncio han identificado procedimientos óptimos de síntesis y fabricación. De particular importancia para la presente invención se ha encontrado que la síntesis de sales de estroncio de los aminoácidos dicarboxílicos aspartato y glutamato (tanto en forma D como L) resulta muy difícil si se siguen estas rutas de reacción convencionales, y, en general, da lugar a rendimientos y pureza bajos de la sal cristalina obtenida. A fin de
20 facilitar la fabricación a gran escala de sales de estroncio puras a partir de aminoácidos dicarboxílicos para llevar a cabo el uso farmacéutico de acuerdo con la presente invención, los presentes inventores han estudiado varias rutas de síntesis de estas sales de estroncio concretas. Así, sorprendentemente, se ha descubierto 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, tales como temperaturas superiores a 80 °C o, más preferentemente de 100 °C o incluso de 120 °C, o lo más preferente de más de 130 °C (véanse los ejemplos 4-6). Además, los inventores han encontrado que la adición de volúmenes pequeños de alcohol puede acelerar la formación de cristales de sales de estroncio orgánicas disueltas en agua. Ejemplos de estos procedimientos de síntesis para sales de estroncio orgánicas de relevancia para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades óseas se proporcionan en los ejemplos del presente documento.

30 *Calcio*

Un ejemplo de otra sustancia activa que se puede administrar como parte del mismo tratamiento y/o profilaxis como estroncio es el calcio. 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
35 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 un participante importante en muchos procesos del organismo y la administración de calcio puede tener un efecto terapéutico y/o profiláctico sobre muchas de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

40 De acuerdo con esto, la presente invención se refiere a un procedimiento en el que una cantidad de estroncio y una cantidad de calcio se pueden administrar a un sujeto que lo necesite y en el que la proporción en peso entre la cantidad de estroncio y la cantidad de calcio es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 4, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1, de aproximadamente
45 0,3 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 y de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1.

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

La dosis diaria de calcio puede ser de al menos aproximadamente 0,01 g, tal como, por ejemplo, al menos

aproximadamente 0,025 g, al menos aproximadamente 0,050 g, al menos aproximadamente 0,075 g, al menos aproximadamente 0,1 g, al menos aproximadamente 0,2 g, al menos aproximadamente 0,3 g, al menos aproximadamente 0,4 g o al menos aproximadamente 0,5 g o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 g tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 g, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 g, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 g o de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 g.

La administración del componente de estroncio y calcio puede tener lugar de forma simultánea, bien en una sola forma de administración o en formas de administración separadas para administración simultánea como se ha descrito anteriormente.

Como alternativa, el componente de estroncio y el calcio se pueden administrar secuencialmente.

En los estudios se ha mostrado 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. Además, se sabe que el estroncio y el calcio son captados desde la luz intestinal mediante los mismos mecanismos de transporte, de los cuales el mecanismo de transporte activo encontrado en el duodeno y el yeyuno superior tiene la mayor importancia. Dado que este mecanismo de transporte es saturable y tiene preferencia por calcio respecto al estroncio, la captación del estroncio desde la luz intestinal se reducirá si hay calcio presente al mismo tiempo.

De acuerdo con esto puede ser beneficioso no administrar el componente que contiene estroncio y el calcio al mismo tiempo.

En un aspecto de la presente invención, el calcio se puede administrar después de administrar el estroncio, es decir, la invención se refiere a un procedimiento en el que el calcio se administra al menos 0,5 h, tal como, al menos, 1 hora, al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas, al menos 10 horas, al menos 11 horas, al menos 12 horas, tras la administración del componente de estroncio.

En otro aspecto, el calcio se puede administrar antes de administrar el estroncio, es decir, la invención se refiere a un procedimiento en el que el calcio se administra al menos 0,5 h, tal como, al menos, 1 hora, al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas, al menos 10 horas, al menos 11 horas, al menos 12 horas, antes de la administración del componente de estroncio.

Vitamina D

Otro ejemplo de una sustancia activa adicional que se va a administrar como parte de la misma profilaxis y/o tratamiento como estroncio es la vitamina D. La vitamina D desempeña un papel principal en la absorción de calcio, ya que la vitamina D3 activada (1,25-dihidroxicolecalciferol) y, en menor medida, otras formas activas de la vitamina D, aumenta la absorción de calcio en el intestino delgado. La vitamina D3 aumenta la entrada de calcio a través de la membrana plasmática al interior de los enterocitos y es capaz de reducir la excreción de calcio en orina aumentando la reabsorción del calcio en los riñones. Muy probablemente, la vitamina D tiene el mismo efecto sobre la absorción de estroncio que sobre la absorción de calcio.

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

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

De acuerdo con esto, la invención se refiere a un procedimiento de acuerdo con la invención que comprende administrar una cantidad de estroncio y una cantidad de vitamina D a un sujeto que lo necesite.

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

Se sabe que la vitamina D₃ es activa en la profilaxis y/o tratamiento de afecciones de los cartílagos y/o los huesos. De acuerdo con esto, en un procedimiento de acuerdo con la invención, la vitamina D es vitamina D₃ y la proporción

5 en peso entre la cantidad de estroncio y la cantidad de vitamina D₃ es de aproximadamente 200 a aproximadamente 2.000.000, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.500.000, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1.000.000, de aproximadamente 500 a aproximadamente 750.000, de aproximadamente 500 a aproximadamente 500.000, de aproximadamente 500 a aproximadamente 200.000, de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 100.000, de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 60.000, de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 50.000, de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 30.000, de aproximadamente 7.500 a aproximadamente 25.000, de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 20.000 o de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 15.000.

10 La dosis diaria de vitamina D₃ puede ser de al menos aproximadamente 1 µg, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 1,25 µg, al menos aproximadamente 1,50 µg, al menos aproximadamente 2 µg, al menos aproximadamente 3 µg, al menos aproximadamente 4 µg, al menos aproximadamente 5 µg, al menos aproximadamente 10 µg, al menos aproximadamente 15 µg, al menos aproximadamente 20 µg, al menos aproximadamente 25 µg, al menos aproximadamente 30 µg, al menos aproximadamente 40 µg o al menos aproximadamente 50 µg, o de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 50 µg, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1,50 µg a aproximadamente 40 µg, de aproximadamente 2 µg a aproximadamente 30 µg, de aproximadamente 3 µg a aproximadamente 30 µg, de aproximadamente 4 µg a aproximadamente 30 µg, de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 30 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 30 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 20 µg o de aproximadamente 15 µg a aproximadamente 25 µg.

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

25 Otra forma activa de vitamina D que se va a usar en un procedimiento de acuerdo con la invención es la vitamina D₂. La dosis diaria de vitamina D₂ puede ser de al menos aproximadamente 1 µg, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 1,50 µg, al menos aproximadamente 2 µg, al menos aproximadamente 3 µg, al menos aproximadamente 4 µg, al menos aproximadamente 5 µg, al menos aproximadamente 10 µg, al menos aproximadamente 15 µg, al menos aproximadamente 20 µg, al menos aproximadamente 25 µg, al menos aproximadamente 30 µg, al menos aproximadamente 40 µg, al menos aproximadamente 50 µg, al menos aproximadamente 60 µg, al menos aproximadamente 70 µg, al menos aproximadamente 80 µg, al menos aproximadamente 90 µg, al menos aproximadamente 100 µg, al menos aproximadamente 110 µg, al menos aproximadamente 120 µg o al menos aproximadamente 125 µg o de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 125 µg, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1,50 µg a aproximadamente 120 µg, de aproximadamente 2 µg a aproximadamente 110 µg, de aproximadamente 3 µg a aproximadamente 100 µg, de aproximadamente 4 µg a aproximadamente 90 µg, de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 80 µg, de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 125 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 70 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 60 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 50 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 40 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 30 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 20 µg, o de aproximadamente 15 µg a aproximadamente 25 µg.

35 Más específicamente, la dosis diaria de vitamina D₃ es de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 125 µg, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 20 µg.

40 Otros equivalentes funcionales de la vitamina D₃ y D₂, tales como alfa-calcidol, calcitriol y dihidrotaquisterol, también se pueden administrar de acuerdo con la invención. El alfa-calcidol, el calcitriol y el dihidrotaquisterol se pueden administrar en cantidades de 0,2-3 µg/día, preferentemente 0,25-2 µg/día. El calcitriol, 1,25-dihidroxicolecalciferol, se puede administrar en cantidades de 0,1-10 µg/día, preferentemente 0,125-2 µg/día, y el dihidrotaquisterol, un análogo de la vitamina D₂, se puede administrar en cantidades de 0,1-3 mg/día, preferentemente 0,2-0,6 mg/día.

45 En un procedimiento permitido de acuerdo con la invención, la administración del componente de estroncio y el componente de vitamina D puede tener lugar de forma simultánea, bien en una sola forma de administración o en formas de administración separadas para administración simultánea.

50 La invención también se refiere al uso de un compuesto que contiene estroncio junto con una o más sustancias de vitamina D capaces de reducir la incidencia de fracturas óseas y/o incrementar la densidad ósea y/o mejorar la cicatrización de huesos fracturados y/o mejorar la calidad del hueso como se ha descrito anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad de cartílagos y/o huesos. El medicamento puede comprender una concentración de a) y b) que ser eficaz en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad de cartílagos y/o huesos.

55 La invención también se refiere al uso de un compuesto que contiene estroncio junto con una o más sustancias activas adicionales como se ha descrito anteriormente, en el que la profilaxis y/o el tratamiento conduce a al menos uno de los siguientes:

- i) Una mejora de la biodisponibilidad de a) y/o b) en comparación con la administración de a) solo o b) solo a las mismas dosis,
- ii) Una mejora de los parámetros farmacocinéticos de a) y/o b) en comparación con la administración de a) solo o b) solo a las mismas dosis,
- 5 iii) obtención de un efecto aditivo o sinérgico de a) y b) en comparación con la administración de a) solo o b) solo a las mismas dosis,

El medicamento puede estar constituido por uno o más contenedores para administración simultánea o secuencial del compuesto que contiene estroncio y la una o más sustancias de la vitamina D.

10 Como se ha mencionado anteriormente, el uso de una composición o kit de acuerdo con la invención puede dar lugar a una mejor cicatrización de fracturas tras una fractura traumática o no traumática, pudiendo ser la fractura, por ejemplo, una de las siguientes fracturas traumáticas o no traumáticas: fractura del radio distal, tal como, por ejemplo, una fractura de Colle o una fractura de Smiths, una fractura de fémur, tal como, por ejemplo, el fémur proximal, tal como, por ejemplo, una fractura cervicofemoral, una fractura del trocánter o una fractura subtrocantérica.

15 La mejora de la cicatrización de fracturas se puede definir en términos de reducción de tiempo que un paciente necesitará una escayola, la reducción del tiempo hasta la cicatrización como se define en los rayos X, la reducción de tiempo hasta la estabilidad de la fractura, la mejora de la formación del callo visto en rayos X, la reducción del tiempo antes de la aparición de la formación del callo, observado en rayos X y/o la reducción del tiempo para conseguir una movilidad o un nivel de actividad física completa o casi completa.

20 Otras realizaciones de la invención aparecen a partir de las reivindicaciones adjuntas. Los detalles y características descritos anteriormente y más adelante y en relación con los compuestos y composiciones de acuerdo con la invención se aplican *mutatis mutandis* a los demás aspectos de la invención.

Composiciones farmacéuticas

25 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto que contiene estroncio y b) una o más sustancias activas adicionales capaces de reducir la incidencia de fracturas óseas y/o incrementar la densidad ósea y/o mejorar la cicatrización de huesos fracturados, junto con uno o más excipientes fisiológicamente aceptables, en la que el compuesto de estroncio a) y la una o más sustancias activas b) se pueden elegir entre los compuestos y sustancias mencionados anteriormente.

Los excipientes fisiológicamente aceptables pueden ser una sustancia o vehículo terapéuticamente inertes.

30 El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas según la forma de dosificación deseada y la vía de administración.

35 Los excipientes aceptables farmacéuticamente pueden ser, por ejemplo, cargas, aglutinantes, disgregantes, diluyentes, deslizantes, disolventes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, estabilizantes, potenciadores, aromas, colores, agentes para ajustar el pH, agentes retardantes, agentes humectantes, agentes tensioactivos, conservantes, antioxidantes, etc. Se puede encontrar información detallada en manuales farmacéuticos, tales como, por ejemplo, Pharmaceutical Science de Remington o Pharmaceutical Excipient Handbook.

40 Anteriormente se mencionaron ejemplos específicos de las cantidades de compuestos administradas. No obstante, debe entenderse que la cantidad de los compuestos administrada realmente será determinada por un médico a la luz de las circunstancias correspondientes, incluida la afección a tratar, la elección de los compuestos a administrar, la edad, el peso, la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y la vía de administración elegida. Aunque los presentes compuestos se administran, preferentemente, por vía oral, los compuestos también se pueden administrar a través de cualquier otra vía adecuada.

La composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención puede estar en forma de una composición sólida, semisólida o fluida.

45 La composición sólida puede estar en forma de comprimidos, tales como, por ejemplo, comprimidos convencionales, comprimidos efervescentes, comprimidos recubiertos, comprimidos para chupar o comprimidos sublinguales, pellas, polvos, gránulos, granulados, material en partículas, dispersiones sólidas o soluciones sólidas.

50 En una realización de la invención, la composición farmacéutica puede estar en forma de un comprimido. El comprimido puede estar recubierto con un recubrimiento que permita liberar al menos parte de la sal en la parte proximal del intestino delgado, tal como, por ejemplo, el duodeno y/o el yeyuno proximal, tal como, al menos, del 50% g/g, al menos el 60% p/p, al menos el 65% p/p, al menos el 70% p/p, al menos el 80% p/p o al menos el 90%

p/p 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 fácil y cómodo. Por tanto, el comprimido puede tener una forma redondeada u ovalada, sin ángulos. Además, el comprimido puede diseñarse para dividirlo en dos o más partes.

- 5 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, incluidas nanoemulsiones, una suspensión, una dispersión, una composición liposómica, un pulverizador, una mezcla, un jarabe o un elixir.

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

- 10 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos conocidos por los expertos en la formulación farmacéutica, por ejemplo con referencia a un libro de texto o manual convencional dentro del campo farmacéutico, tal como Remington's Pharmaceutical Science or Handbook of Pharmaceutical Excipients

Leyendas de la figura

- 15 Figura 1: Difractogramas reanálisis de rayos X de dos sales de estroncio. El difractograma superior muestra el hexahidrato de glutamato de estroncio, sintetizado mediante hidróxido de estroncio y ácido L-glutámico a una temperatura elevada pero usando las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 2.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 20 **Procedimiento general para preparar sales cristalinas de estroncio mediante precipitación en cloruro de estroncio disuelto y sales de sodio disueltas de los aniones carboxílicos adecuados**

En un vaso de precipitados de cristal con una capacidad de 100 ml, se disolvieron 5 g de sal de sodio del ácido carboxílico en un pequeño volumen de agua levemente calentada a temperaturas no superiores a 30-50 °C. El volumen final fue de 25-50 ml. En otro vaso de precipitados se disolvieron 10 g de SrCl₂ (hexahidrato de SrCl₂, Sigma-Aldrich 43,966-5) en 100 ml de agua. Esta última solución se decantó lentamente en la primera solución de la sal de sodio disuelta. La transferencia continuó hasta que se observó 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.

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



35 Para acelerar la cristalización, los autores han descubierto que la adición de volúmenes pequeños de etanol, tal como de 5 - 10 vol/vol % al 50 - 60% vol/vol, induce una aceleración importante del precipitado de la sal de estroncio deseado. La adición 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) y, por lo tanto, proporcionará un beneficio sustancial para la síntesis de las sales de estroncio de L-aspartato, L-glutamato y lactato. Para alcanzar el producto deseado en periodo de tiempo corto, era esencial observar una cristalización inicial o una opacidad inicial en la solución justo desde la primera etapa.

45 Tras la precipitación, la solución se filtró por un embudo de Büchner usando un vaso de precipitados de succión y los cristales se lavaron con volúmenes pequeños de etanol. Los cristales de algunas de las sales eran muy solubles, por lo que con el fin de mejorar el rendimiento de los cristales se dejó reposar la solución más tiempo, tal como, al menos, 30-60 minutos. La repetición de la cristalización aportó rendimientos de aproximadamente 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 precipitaron en 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**Procedimiento general de preparación de sales cristalinas mediante neutralización de ácidos carboxílicos con hidróxido de estroncio**

5 Se disolvió una pequeña cantidad del ácido orgánico adecuado (0,75 - 3 g, véase la tabla siguiente) en agua calentando hasta temperaturas entre 30°C - 50°C. A continuación, lentamente se añadió hidróxido de estroncio (Sigma Aldrich, Sr(OH)₂*8H₂O, PM 265,71, N° CAS 1311-10-0, aprox. 10 g/l). Después se introdujo una varilla magnética y comenzó la agitación y el calentamiento suave (es decir, 30 - 50_C) de la suspensión. Después de cierto tiempo, la solución se aclaró 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.

10 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 fino de la sal de estroncio deseada. Las sales se pueden purificar aún más repitiendo las recristalizaciones (tabla 1).

15 Tabla 1: Cantidades de reactivo 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 de ácido libre del anión e hidróxido de estroncio

Sal de estroncio de (ácido libre utilizado):	Sr(OH) ₂ *8H ₂ O	Ácido libre	Cantidad obtenida	Recuperación*	Temp. fusión	Solubilidad	Estructura del cristal
Fumarato ¹	2,044 g	1,140 g	0,999 g	99 %	>380 °C	Si	No
α-Cetoglutarato ²	2,017 g	1,441 g	0,828 g	72%	>380 °C	Si	No
Succinato	2,098 g	1,177 g	0,958 g	92%	230 °C	Si	Si
L-Ascorbato ³	2,094 g	1,805 g	2,005 g	15 %	>380 °C	Si	No
L-Glutamato	2,017 g	1,453 g	0,175 g	15 %	>380 °C	Si	Si
Citrato	2,057 g	1,918 g	1,123 g	48 %	>380 °C	Si	Si
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	Si	Si

Notas

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

1) El ácido fumárico es insoluble en agua y se añade etanol a la suspensión hasta conseguir la solubilización. La síntesis continúa con este material.

2) Las sales de estroncio-AMG tienen un aspecto ligeramente parduzco.

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

Ejemplo 3**Determinaciones de la solubilidad de sales de estroncio orgánicas**20 *Síntesis de sales de estroncio*

La gran mayoría de las sales de estroncio se pudieron obtener mediante la reacción de la sal de sodio del ácido orgánico con cloruro de estroncio, siguiendo el procedimiento de síntesis general descrito en el ejemplo A. Sin embargo, el citrato de estroncio, el succinato de estroncio, el tartrato de sodio, el succinato de sodio y el α-cetoglutarato de estroncio para las investigaciones de solubilidad se obtuvieron mediante la síntesis a partir de las formas de ácido libre del ácido carboxílico y el hidróxido de estroncio, como se ha descrito en el ejemplo 2. El glutamato de estroncio se obtuvo como se ha descrito en el ejemplo 4 usando una temperatura de incubación de 100 °C y usando cloruro de estroncio y ácido L-glutámico para la síntesis para la obtención de cristales de hexahidrato puros y homogéneos de glutamato de estroncio. Como se ha descrito en el ejemplo 4, la sal de glutamato de estroncio obtenida mediante este procedimiento es distinta de la forma previamente descrita del L-glutamato de estroncio cristalino. Se realizaron estudios detallados de la solubilidad con las sales de estroncio que se indican en la tabla 2:

30

Tabla 2: Resumen de las sales de estroncio utilizadas en el estudio de la solubilidad. PM indica 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)	639,6	27,4
SrCl ₂ (*6H ₂ O)	266,6	32,9
Fumarato de Sr (6H ₂ O)	309,7	28,3
L-glutamato de Sr (6H ₂ O)	340,7	25,7
α-cetoglutarato de Sr (6H ₂ O)	339,7	25,8
Aspartato de Sr (3H ₂ O)	272,7	32,1
Succinato de Sr (6H ₂ O)	311,7	28,1
Ascorbato de Sr (6H ₂ O)	545,8	16,1
Malenato de Sr (6H ₂ O)	309,7	28,3
Malonato de Sr (1H ₂ O)	207,7	42,2
Piruvato de Sr (6H ₂ O)	369,7	23,7
Tartrato de Sr (6H ₂ O)	343,7	25,5
Citrato de Sr (6H ₂ O)	749,1	35,1

- 5 La solubilidad de las sales orgánicas de ácido carboxílico se midió en agua. La solubilidad de estas sales se midió también como función de la temperatura. Esto se realizó incubando 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.

- 10 Las soluciones tampón se sumergieron en un baño de agua a temperatura controlada: temperatura ambiente (22 - 24 °C), a 30°C o a 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 influencia reminiscente 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
- 15 de ensayo y se dejaron reposar 24 horas más. Las proporciones disueltas de la sal de estroncio se recogieron de estas soluciones en volúmenes de 1 ml a la temperatura especificada. Las soluciones se diluyeron hasta 50 ml antes de analizarlas por espectrometría de absorción atómica de 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 de llama F-AAS

- 20 Se utilizaron dos métodos para cuantificar el estroncio en las soluciones: espectrometría de absorción atómica de llama (F-AAS) y espectrometría de masas con fuente de ionización de plasma de acoplamiento inductivo (EM-PAI) que tiene una mayor sensibilidad. En la mayoría de los estudios, el método F-AAS tenía ya suficiente sensibilidad.

- 25 Antes del análisis de las sales de estroncio orgánicas sintetizadas, la solubilidad en agua de algunas sales de estroncio disponibles se determinó mediante el procedimiento F-AAS para verificar la precisión de las mediciones y comparar los resultados obtenidos con los valores de referencia para la solubilidad de las sales. Se obtuvieron las siguientes sales de estroncio: Oxalato de Sr ((Aldrich 57,416-3) SrSO₄ (Aldrich 45,129-0) SrHPO₄ (Aldrich 48,042-2) y SrCl₂ (Aldrich 43,966-5). Las solubilidades se investigaron como se ha descrito anteriormente y el contenido en estroncio en las soluciones saturadas se determinó como se describe más adelante en el presente documento.

- 30 Algunas de las sales de estroncio muy solubles se diluyeron adicionalmente antes del análisis mediante F-AAS. Las mediciones se realizaron usando 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 58 y una intensidad de 8 mA.

Las soluciones con un contenido en estroncio muy bajo (es decir, del análisis de solubilidad del carbonato de estroncio) se analizaron mediante el método de espectrometría de masas con fuente de ionización de plasma de acoplamiento inductivo (EM-PAI). Este análisis se realizó usando un sistema Perkin Elmer Elan 5000 equipado con un nebulizador de flujo cruzado. La potencia se fijó en 1.000 W y el flujo Argongas fue de 12 Umin y 0,8 Umin de la antorcha y el gas del plasma, respectivamente.

La solubilidad determinada para las sales de estroncio disponibles comercialmente correspondían bien con los valores de referencia. En la mayoría de los estudios, el método F-AAS tenía ya suficiente sensibilidad. En la Tabla 3 se presentan las solubilidades de cloruro de estroncio, fosfato, carbonato, oxalato y sulfato en agua a 22 °C. Es evidente que los valores determinados experimentalmente se corresponden con los valores de referencia indicados para estas sales. La desviación principal entre los valores de referencia y el experimento se obtuvo para cloruro de estroncio, en el que se obtuvo una solubilidad menor y, para el carbonato de estroncio, para el que se encontró una solubilidad significativamente mayor. Dado que la solubilidad del carbonato de estroncio es muy baja, fue necesario aplicar EM-PAI para la determinación del contenido en Sr en los sobrenadantes de estos experimentos. Además, la solubilidad de esta sal dependerá del contenido en dióxido de carbono en el aire ambiental, que no se controló en el presente experimento, de modo que se proporciona una posible explicación de las discrepancias entre la solubilidad determinada y el valor de referencia.

Tabla 3: Solubilidad relativa de sales de estroncio disponibles comercialmente en agua a temperatura ambiente (22-24 °C) determinada como se describe en el ejemplo 3. Los valores previstos hacen referencia a los valores indicados en la literatura científica o el material de referencia tal como en el "Beilstein compendium".

Sal	Procedimiento	Medido g/l	Valor previsto 18 °C (g/l)
SrCl ₂	F-AAS	240	538
SrHPO ₃	F-AAS	0.5	-
SrSO ₄	F-AAS	0,1	0,1
SrC ₂ O ₄	F-AAS	0,05	0,05
SrCO ₃	ICP-MS	0,00009	0,011

Influencia del pH y la temperatura 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 1, los cambios de la temperatura en el intervalo de 20-40°C tuvieron muy poca influencia sobre la solubilidad (tabla 4). No obstante, en el caso del L-glutamato de estroncio, se observó una influencia importante de la temperatura sobre la solubilidad entre 20°C y 40°C. La solubilidad de esta sal aumentó más del triple en el intervalo estudiado, en contraste con la mayoría de las sales. Cabe destacar que la solubilidad en 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 4). No obstante, se dieron algunas excepciones dignas de mención, como la del maleato de estroncio, cuya solubilidad disminuyó en la solución tampón. De acuerdo con esto se encontró más adecuado comparar la solubilidad de las sales de estroncio comparando los valores obtenidos en agua, como se muestra en la tabla 4.

Solubilidad relativa

Las solubilidades en agua de las sales de estroncio orgánicas a temperatura ambiente y a 40°C se detallan en la tabla 4. Las sales de estroncio de L-aspartato y lactato 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 precipitaron instantáneamente 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 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.

5 Tabla 4. 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)	
	En agua	pH 7,5	En agua	pH 7,5
Malonato**	1474	2816	1441	2127
L-Glutamato**	2111	3022	7093	7195
L-aspartato**	4200		7900	
Piruvato**	2204	1946	1929	1829
α -cetoglutarato**	1316	2252	3534	3809
Fumarato**	571	1215	444	977
Maleato**	3002	1680	2527	1457
Tartrato**	883	1831	1028	1400
Ranelato**	760	890	1450	1970
Succinato**	1137	926	1116	2233
Citrato**	107	388	147	430
*) Ácido monocarboxílico				
**) Ácido dicarboxílico				
***) Ácido tricarboxílico				

Ejemplo 4

Preparación de hexahidrato de glutamato de estroncio mediante síntesis a 100 °C

10 Inicialmente 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 (Sigma Aldrich, C₅H₉NO₄, PM187,14 g/mole, N° CAS 142-47-2, N° de lote 426560/1, código de presentación 43003336) en un vaso de precipitados de 250 ml. A esta suspensión se añadieron 26,66 g (0,1 mol) de SrCl₂ sólido (SrCl₂ hexahidrato, Sigma-Aldrich 43,966-5, PM 266,6). Después se introdujo una varilla magnética y comenzó la agitación y el calentamiento hasta el punto de ebullición de la suspensión. La suspensión final también fue de color blanco y se continuó agitando manteniendo una velocidad de rotación media del aparato de agitación. A fin de evitar que penetrara dióxido de carbono en la solución, el vaso de precipitados se cubrió con un cristal.

15 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, la solución se filtró, aún en ebullición, con un embudo Büchner. En el filtro quedaron cantidades muy pequeñas de impurezas. A continuación, se dejó enfriar el producto filtrado hasta temperatura ambiente, con lo cual se produjo un crecimiento de los cristales en polvo fino del glutamato de estroncio hexahidrato. La precipitación del producto final progresó en el filtrado durante una hora. El producto se filtró y se secó a 110°C en una estufa durante ½ hora, y luego se dejó secar durante 12 horas en un desecador con sílice naranja. Antes del análisis por cristalografía de RX y por FAAS, las sales se molieron en un mortero hasta conseguir un polvo fino.

25 El análisis cristalográfico con rayos X (figura 1) reveló que la sal glutamato de estroncio sintetizada era distinta de la sal L-glutamato de estroncio hexahidrato previamente descrita H. Schmidbaur, I. Bach, L. Wilkinson & G. Müller

(1989), Chem Ber. 122; 1433-1438) Esta sal y el difractograma resultante corresponde a la sal glutamato de estroncio hexahidrato descrita previamente (H. Schmidbaur, I. Bach, L. Wilkinson & G. Müller (1989), Chem Ber. 122; 1433-1438). La marca inferior muestra una sal glutamato de estroncio hexahidrato sintetizada a partir de cloruro de estroncio y ácido L-glutámico como se divulga en el presente ejemplo.

5 El rendimiento total del glutamato de estroncio hexahidrato fue de aproximadamente 92 % antes de la
recristalización y la mayoría de las impurezas eran reminiscencias de los reactivos y del carbonato de estroncio.
Este rendimiento es significativamente mayor que el rendimiento obtenido mediante la síntesis en condiciones
convencionales en las que solo se obtuvo un 15 % (véase el ejemplo 2). Por tanto, el procedimiento de alta
10 temperatura como se divulga en esta patente proporciona una ganancia de rendimiento significativa y una reducción
del tiempo de síntesis, lo que tiene como resultado una sal de glutamato de estroncio de mayor pureza. Además, la
sal glutamato de estroncio obtenida mediante el procedimiento de síntesis era distinta de la sal L-glutamato de
estroncio hexahidrato previamente descrita (H. Schmidbaur, I. Bach, L. Wilkinson & G. Müller (1989), Chem Ber.
122; 1433-1438). Se indicó que el glutamato de estroncio hexahidrato descrito anteriormente en la literatura por
Schmidbaur y col. tenía una solubilidad muy baja (0,023 g/l), mientras que la sal de glutamato de estroncio
15 preparada mediante el procedimiento divulgado en el presente ejemplo tenía una solubilidad superior a 2 g/l. Este
último parámetro es muy importante para el posible uso médico de la sal de estroncio, como se describe en la
presente invención.

Otras mejoras para la síntesis pueden incluir desgasificar el agua y todas las soluciones acuosas mediante
nitrógeno o mediante argón, lo que evitará el contacto con el dióxido de carbono que, en última instancia, puede
20 conducir a la formación de impurezas de carbonato de estroncio. Se deduce que un experto en la técnica podrá
adaptar fácilmente el procedimiento para proceder en una atmósfera de gas inerte.

Ejemplo 5

Preparación de aspartato de estroncio trihidrato mediante síntesis a 100 °C

Inicialmente se preparó una suspensión de ácido aspártico (de color blanco) añadiendo 100 ml de agua Millipore a
25 13,311 g (0,1 mol) de ácido L-aspártico (Fluka, C₅H₉NO₄, PM 133,11 g/mol, N° CAS 56-84-8, N° de lote 52603495)
en un vaso de precipitados de 250 ml. A esta suspensión se añadieron 26,571 g (0,1 mol) de hidróxido de estroncio
sólido (Sigma Aldrich, Sr(OH)₂*8H₂O PM 256,71, N° CAS 1311-10-0). Después se introdujo una varilla magnética y
comenzó la agitación y el calentamiento hasta el punto de ebullición de la suspensión. La suspensión final también
fue de color blanco y se continuó agitando manteniendo una velocidad de rotación media del aparato de agitación.
30 A fin de evitar que penetrara dióxido de carbono en la solución, el vaso de precipitados 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, la solución se filtró, aún en ebullición, con un embudo Büchner. En
el filtro quedaron cantidades muy pequeñas de impurezas. A continuación, se dejó enfriar el producto filtrado hasta
35 temperatura ambiente, con lo cual se produjo un crecimiento de los cristales en polvo fino del aspartato de estroncio
trihidrato. La precipitación del producto final progresó en el filtrado durante una hora. El producto se filtró y se secó
a 110°C en una estufa durante ½ hora, y luego se dejó secar durante 12 horas en un desecador con sílice naranja.
Antes del análisis por cristalografía de RX y por FAAS, las sales se molieron en un mortero hasta conseguir un
polvo fino.

40 El rendimiento total del aspartato de estroncio trihidrato fue de aproximadamente 98% antes de la recristalización y
la mayoría de las impurezas eran reminiscencias de los reactivos y del carbonato de estroncio. Este rendimiento es
significativamente mayor que el rendimiento obtenido mediante la síntesis en condiciones convencionales en las
que solo se obtuvo un 14 % (véase el ejemplo B). Por tanto, el procedimiento de alta temperatura como se divulga
en esta patente proporciona una ganancia de rendimiento significativa y una reducción del tiempo de síntesis, lo
45 que tiene como resultado una sal de aspartato de estroncio de mayor pureza. El producto se identificó
inequívocamente como aspartato de estroncio trihidrato mediante cristalografía de rayos X y comparación de los
datos con los resultados de la base de datos Cambridge Crystallographic Database e información de H.
Schmidbaur, P. Mikulcik & G. Müller (1990), Chem Ber. 123; 1599-1602.

Otras mejoras para la síntesis pueden incluir desgasificar el agua y todas las soluciones acuosas mediante
nitrógeno o mediante argón, lo que evitará el contacto con el dióxido de carbono que, en última instancia, puede
50 conducir a la formación de impurezas de carbonato de estroncio. Se deduce que un experto en la técnica podrá
adaptar fácilmente el procedimiento para proceder en una atmósfera de gas inerte.

Ejemplo de referencia 6

Preparación de malonato estroncio monohidrato mediante síntesis a 100 °C

5 Inicialmente 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, PM 104,06 g/mol, N° CAS 141-82-2, N° de lote449503/1, código de presentación 44903076) en un vaso de precipitados de 250 ml. A esta suspensión se añadieron 26,571 g (0,1 mol) de hidróxido de estroncio sólido (Sigma Aldrich, $\text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ PM 256,71, N° CAS 1311-10-0). Después se introdujo una varilla magnética y comenzó la agitación y el calentamiento hasta el punto de ebullición de la suspensión. La suspensión final también fue de color blanco y se continuó agitando manteniendo una velocidad de rotación media del aparato de agitación. A fin de evitar que penetrara dióxido de carbono en la solución, el vaso de precipitados se cubrió con un cristal.

10 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, la solución se filtró, aún en ebullición, con un embudo Büchner. En el filtro quedaron cantidades muy pequeñas de impurezas. A continuación, se dejó enfriar el producto filtrado hasta temperatura ambiente, con lo cual se produjo un crecimiento de los cristales en polvo fino del malonato de estroncio. La precipitación del producto final progresó rápidamente durante la filtración y la mayoría de producto se encontró en el filtro (sin calentar). Solo en ratos casos la precipitación progresó en el filtrado. El producto se filtró y se secó a 110°C en una estufa durante ½ hora, y luego se dejó secar durante 12 horas en un desecador con sílice naranja. Antes del análisis por cristalografía de RX y por FAAS, las sales se molieron en un mortero hasta conseguir un polvo fino.

20 El rendimiento total del malonato de estroncio fue de aproximadamente 98% antes de la recristalización y la mayoría de las impurezas eran reminiscencias de los reactivos y del carbonato de estroncio. El producto se identificó inequívocamente como malonato de estroncio mediante cristalografía de rayos X y comparación de los datos con los resultados de la base de datos Cambridge Crystallographic Database.

25 Otras mejoras para la síntesis pueden incluir desgasificar el agua y todas las soluciones acuosas mediante nitrógeno o mediante argón, lo que evitará el contacto con el dióxido de carbono que, en última instancia, puede conducir a la formación de impurezas de carbonato de estroncio. Se deduce que un experto en la técnica podrá adaptar fácilmente el procedimiento para progresar en una atmósfera de gas inerte.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto que contiene estroncio y b) una vitamina D junto con uno o más excipientes fisiológicamente aceptables, en la que el compuesto que contiene estroncio se selecciona del grupo que comprende succinato de estroncio, L-aspartato de estroncio, L-glutamato de estroncio, piruvato de estroncio, α -cetoglutarato de estroncio, maleato de estroncio y mezclas de los mismos.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal de estroncio es succinato de estroncio.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la vitamina D se selecciona de vitamina D₃ o vitamina D₂.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en la que la vitamina D es un equivalente funcional de la vitamina D₃ o vitamina D₂ seleccionado de alfa-calcidol, calcitriol, dihidrotaquisterol o 1- α -hidroxi-colecalciferol.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, comprendiendo la composición además calcio.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en la que la cantidad de estroncio es al menos 0,01 g, o al menos 0,025 g, al menos 0,050 g, al menos 0,075 g, al menos 0,1 g, al menos 0,2 g, al menos 0,3 g, al menos 0,4 g o al menos 0,5 g o de 0,01 a 2 g, tal como, por ejemplo, de 0,1 a 2 g, de 0,1 a 1 g, de 0,15 a 0,5 g, de 0,3 a 2 g o de 0,3 a 1g
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la cantidad de vitamina D₃ es al menos 1 μ g, o al menos 1.25 μ g, al menos 1,50 μ g, al menos 2 μ g, al menos 3 μ g, al menos 4 μ g, al menos 5 μ g, al menos 10 μ g, al menos 15 μ g, al menos 20 μ g, al menos 25 μ g, al menos 30 μ g, al menos 40 μ g o al menos 50 μ g o de 1 μ g a 50 μ g o de 1,50 μ g a 40 μ g, de 2 μ g a 30 μ g, de 3 μ g a 30 μ g, de 4 μ g a 30 μ g, de 5 μ g a 30 μ g, de 10 μ g a 30 μ g, de 10 μ g a 20 μ g o de 15 μ g a 25 μ g.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la cantidad de vitamina D₂ es al menos 1 μ g, o al menos 1,50 μ g, al menos 2 μ g, al menos 3 μ g, al menos 4 μ g, al menos 5 μ g, al menos 10 μ g, al menos 15 μ g, al menos 20 μ g, al menos 25 μ g, al menos 30 μ g, al menos 40 μ g, al menos 50 μ g, al menos 60 μ g, al menos 70 μ g, al menos 80 μ g, al menos 90 μ g, al menos 100 μ g, al menos 110 μ g, al menos 120 μ g o al menos 125 μ g o de 1 μ g a 125 μ g o de 1,50 a 120 μ g, de 2 μ g a 110 μ g, de 3 μ g a 100 μ g, de 4 μ g a 90 μ g, de 5 μ g a 80 μ g, de 5 μ g a 125 μ g, de 10 μ g a 70 μ g, de 10 μ g a 60 μ g, de 10 μ g a 50 μ g, de 10 μ g a 40 μ g, de 10 μ g a 30 μ g, de 10 μ g a 20 μ g, o de 15 μ g a 25 μ g.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la cantidad de calcio es al menos 0,01 g, o al menos 0,025 g, al menos 0,050 g, al menos 0,075 g, al menos 0,1 g, al menos 0,2 g, al menos 0,3 g, al menos 0,4 g o al menos 0,5 g o de 0,01 a 2 g tal como, por ejemplo, de 0,1 a 2 g, de 0,5 a 2 g, de 0,5 a 1 g o de 1 a 1,5 g.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, estando la composición en una composición sólida, semisólida o fluida.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 en forma de un comprimido, seleccionado de comprimidos convencionales, comprimidos efervescentes, comprimidos recubiertos, comprimidos fundidos o comprimidos sublinguales, pellas, polvos, gránulos, granulados, material en partículas, dispersiones sólidas o soluciones sólidas, una pasta, un gel o un hidrogel, una solución, una emulsión, incluidas nanoemulsiones, una suspensión, una dispersión, una composición liposómica, un pulverizador, una mezcla, un jarabe o un elixir, cápsulas, sobres, trociscos y dispositivos.
12. Un compuesto que contiene estroncio y una vitamina D para usar en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad de cartílagos y/o de huesos y/o afecciones que tienen como resultado una alteración de la regulación del metabolismo de cartílagos y/o huesos en un mamífero, en el que el mamífero se selecciona de un adulto, adolescente o niño de sexo masculino o femenino, y en el que la enfermedad y/o afección de cartílagos y/o huesos se selecciona de osteoporosis, osteoartritis, osteopetrosis, osteopenia y enfermedad de Paget, hipercalcemia de neoplasia maligna, enfermedad periodontal, hiperparatiroidismo, erosiones periarticulares en la artritis reumatoide, osteodistrofia, miositis osificante, enfermedad de Bechterew, hipercalcemia maligna, lesiones osteolíticas producidas por metástasis ósea, dolor óseo debido a metastásis ósea, pérdida ósea debido a deficiencia de las hormonas esteroides sexuales, anomalías óseas por tratamiento con hormonas esteroides, anomalías óseas producidas por terapias contra el cáncer, osteomalacia, enfermedad de Bechet, hiperostosis, enfermedad ósea metastásica, osteopenia u osteoporosis inducidas por inmovilización, u osteopenia u osteoporosis inducidas por

- glucocorticoides, síndrome de pseudoglioma por osteoporosis, osteoporosis juvenil idiopática, para la mejora de la cicatrización de fracturas tras una fractura traumática o no traumática, y para el mantenimiento o incremento del nivel de energía, para generar o reforzar los tejidos musculares y para ganancia de peso, en el que el compuesto que contiene estroncio se selecciona del grupo que comprende succinato de estroncio, L-aspartato de estroncio, L-glutamato de estroncio, piruvato de estroncio, α -cetoglutarato de estroncio, maleato de estroncio y mezclas de los mismos.
- 5 13. Un compuesto que contiene estroncio y una vitamina D para usar de acuerdo con la reivindicación 12, siendo la sal de estroncio succinato de estroncio.
- 10 14. Un compuesto que contiene estroncio y una vitamina D para usar de acuerdo con las reivindicaciones 12-13, seleccionándose la vitamina D de vitamina D₃ o vitamina D₂.
- 15 15. Un compuesto que contiene estroncio y una vitamina D para usar de acuerdo con las reivindicaciones 12 - 13, siendo la vitamina D un equivalente funcional de la vitamina D₃ o la vitamina D₂ seleccionado de alfacalcidol, calcitriol, dihidrotaquisterol o 1- α -hidroxi-colecalciferol.
- 15 16. Un compuesto que contiene estroncio y una vitamina D para usar de acuerdo con las reivindicaciones 12-15, comprendiendo la composición además calcio.
- 20 17. Un compuesto que contiene estroncio y una vitamina D para usar de acuerdo con las reivindicaciones 12-16, siendo la dosis diaria de estroncio de al menos 0,01 g, o al menos 0,025 g, al menos 0,050 g, al menos 0,075 g, al menos 0,1 g, al menos 0,2 g, al menos 0,3 g, al menos 0,4 g o al menos 0,5 g o de 0,01 a 2 g, tal como, por ejemplo, de 0,1 a 2 g, de 0,1 a 1 g, de 0,15 a 0,5 g, de 0,3 a 2 g o de 0,3 a 1 g
- 20 18. Un compuesto que contiene estroncio y una vitamina D₃ para usar de acuerdo con la reivindicación 14, siendo la dosis diaria de vitamina D₃ de al menos 1 μ g o de al menos 1,25 μ g, al menos 1,50 μ g, al menos 2 μ g, al menos 3 μ g, al menos 4 μ g, al menos 5 μ g, al menos 10 μ g, al menos 15 μ g, al menos 20 μ g, al menos 25 μ g, al menos 30 μ g, al menos 40 μ g o al menos 50 μ g o de 1 μ g a 50 μ g, tal como, por ejemplo de 1,50 μ g a 40 μ g, de 2 μ g a 30 μ g, de 3 μ g a 30 μ g, de 4 μ g a 30 μ g, de 5 μ g a 30 μ g, de 10 μ g a 30 μ g, de 10 μ g a 20 μ g o de 15 μ g a 25 μ g.
- 25 19. Un compuesto que contiene estroncio y una vitamina D₂ para usar de acuerdo con la reivindicación 14, siendo la dosis diaria de la vitamina D₂ de al menos 1 μ g, o al menos 1,50 μ g, al menos 2 μ g, al menos 3 μ g, al menos 4 μ g, al menos 5 μ g, al menos 10 μ g, al menos 15 μ g, al menos 20 μ g, al menos 25 μ g, al menos 30 μ g, al menos 40 μ g, al menos 50 μ g, al menos 60 μ g, al menos 70 μ g, al menos 80 μ g, al menos 90 μ g, al menos 100 μ g, al menos 110 μ g, al menos 120 μ g o al menos 125 μ g o de 1 μ g a 125 μ g o de 1,50 a 120 μ g, de 2 μ g a 110 μ g, de 3 μ g a 100 μ g, de 4 μ g a 90 μ g, de 5 μ g a 80 μ g, de 5 μ g a 125 μ g, de 10 μ g a 70 μ g, de 10 μ g a 60 μ g, de 10 μ g a 50 μ g, de 10 μ g a 40 μ g, de 10 μ g a 30 μ g, de 10 μ g a 20 μ g, o de 15 μ g a 25 μ g.
- 30 20. Un compuesto que contiene estroncio y una vitamina D para usar de acuerdo con la reivindicación 16, siendo la dosis diaria de calcio de al menos 0,01 g, o al menos 0,025 g, al menos 0,050 g, al menos 0,075 g, al menos 0,1 g, al menos 0,2 g, al menos 0,3 g, al menos 0,4 g o al menos 0,5 g o de 0,01 a 2 g, tal como, por ejemplo, de 0,1 a 2 g, de 0,5 a 2 g, de 0,5 a 1 g o de 1 a 1,5 g.
- 35 21. Un compuesto que contiene estroncio y una vitamina D para usar de acuerdo con las reivindicaciones 12-20, teniendo lugar la administración del componente de estroncio y el componente de vitamina D de forma simultánea, bien en una sola forma de administración o en formas de administración separadas para administración simultánea.
- 40 22. Un compuesto que contiene estroncio y una vitamina D para usar de acuerdo con las reivindicaciones 16 o 20, teniendo lugar la administración del componente de estroncio y el calcio de forma simultánea, bien en una sola forma de administración o en formas de administración separadas para administración simultánea.

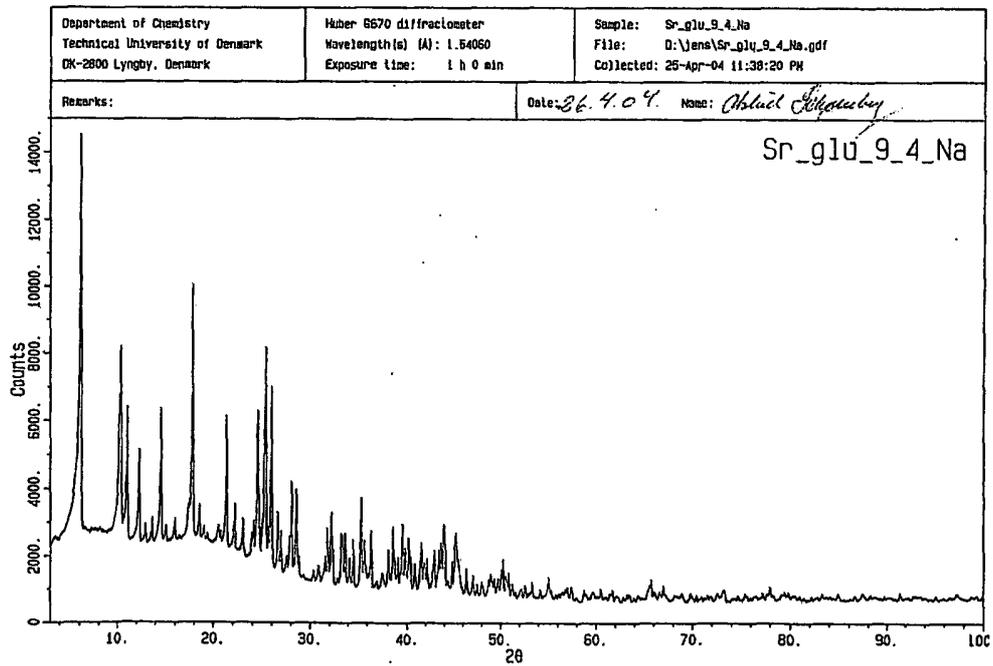
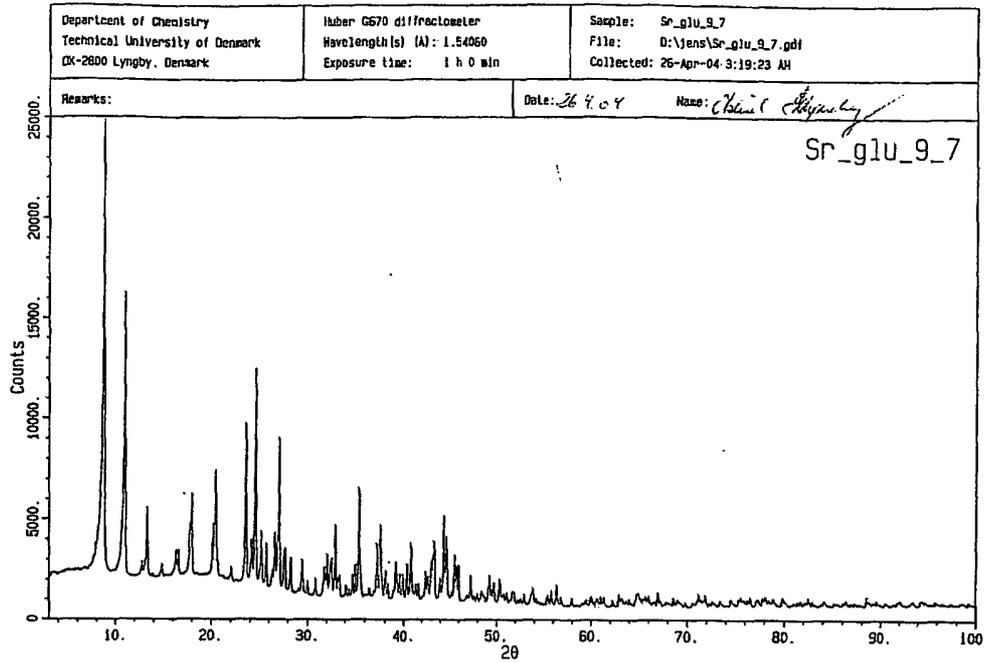


Fig. 1