

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 425**

51 Int. Cl.:
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03750546 .8**
96 Fecha de presentación: **15.09.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1542700**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

54 Título: **ÁCIDO ZOLEDRÓNICO PARA PREVENIR O REDUCIR FRACTURAS SECUNDARIAS TRAS FRACTURA DE CADERA.**

30 Prioridad:
16.09.2002 US 411067 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.03.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH;
NOVARTIS PHARMA GMBH y
KENNETH, W., LYLES**

72 Inventor/es:
**LYLES, Kenneth, W. y
HOROWITZ, Zebulun, David**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 376 425 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

Ácido zoledrónico para prevenir o reducir fracturas secundarias tras fractura de cadera

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere a nuevos usos terapéuticos de ácido zoledrónico o sales o hidratos del mismo, según las reivindicaciones.

Descripción de la técnica relacionada

10 Los bisfosfonatos son análogos de pirofosfato y presentan efectos marcados sobre el metabolismo óseo. El enlace fósforo-carbono-fósforo (P-C-P) característico de los bisfosfonatos hace a esta clase resistente a la hidrólisis por fosfatasas y permite que estas moléculas se unan fuertemente a la matriz ósea calcificada. Son inhibidores muy eficaces de la resorción ósea osteoclástica y se han usado clínicamente en la enfermedad de Paget del hueso, osteoporosis, hipercalcemia de tumores malignos y metástasis óseas. El ácido zoledrónico, es decir, ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico, es un bisfosfonato que contiene nitrógeno (tercera generación). En una variedad de ensayos de hueso que contiene metabolismo, se ha demostrado que el ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea *in vitro* a concentraciones de 0,3-30 nM, e *in vivo* a dosis de 0,3-30 µg/kg sin ejercer ningún efecto no deseado sobre o bien la formación de hueso o bien la mineralización.

15 Las fracturas de cadera son las más devastadoras de las fracturas osteoporóticas. Los pacientes con fracturas de cadera pierden masa ósea y masa muscular en el año tras la fractura. Hay un riesgo muy alto de fracturas posteriores tras la fractura de cadera tanto en hombres como mujeres. Estas fracturas secundarias tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes que ya están luchando para recuperarse de su fractura de cadera inicial. Los pacientes con fractura de cadera, hombres y mujeres, tienen mucho que ganar con el desarrollo de una intervención de prevención de fracturas secundarias eficaz.

20 Se ha encontrado ahora que la administración de un ácido zoledrónico o sales o hidratos del mismo a un paciente que se ha sometido recientemente a reparación quirúrgica de una fractura de cadera reduce significativamente la tasa de todas las fracturas esqueléticas osteoporóticas posteriores.

Sumario de la invención

25 Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de ácido zoledrónico o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de osteoporosis tras fractura de cadera caracterizado porque el tratamiento es para prevenir o reducir fracturas esqueléticas osteoporóticas posteriores en un paciente que necesita tal tratamiento, habiéndose sometido dicho paciente a reparación de una fractura de cadera en el plazo de los últimos 90 días, y en el que el medicamento se administra una vez al año.

30 La presente invención es particularmente aplicable a los pacientes que han tenido una reparación de una fractura de cadera en el plazo de los últimos tres meses, por ejemplo, los últimos 90 días, los últimos 60 días, los últimos 5-45 días, los últimos 1-42 días, los últimos 7-42 días o los últimos 1-7 días, preferiblemente en los que la reparación de la fractura de cadera fue en el plazo de los últimos 90 días.

35 El uso de la presente invención representa una mejora a la terapia existente de pacientes que han experimentado una fractura de cadera en los se usa ácido zoledrónico para prevenir o acortar la aparición de cualquier fractura esquelética osteoporótica posterior.

40 Descripción detallada de la invención

Así, en la presente descripción, los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren a tratamiento preventivo.

Ácido zoledrónico, tal como se usa en el presente documento, pretende incluir el propio ácido libre, es decir, ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico, así como cualquier sal e hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y solvatos del mismo que se forman a partir de otros disolventes usados para su cristalización.

45 El ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico y sus sales, hidratos y solvatos se conocen bien de la bibliografía. Pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, tal como se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 4.939.130. Véanse también las patentes estadounidenses n.ºs 4.777.163 y

4.687.767.

5 Sales farmacológicamente aceptables son preferiblemente sales con bases, convenientemente sales de metales derivadas de los grupos Ia, Ib, IIa y IIb de la tabla periódica de los elementos, incluyendo sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de potasio y especialmente de sodio, o sales de metales alcalinotérreos, preferiblemente sales de calcio o magnesio, y también sales de amonio con amoniaco o aminas orgánicas.

Sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas son aquéllas en las que uno, dos, tres o cuatro, en particular uno o dos, de los hidrógenos ácidos del ácido zoledrónico se reemplazan por un catión farmacéuticamente aceptable, en particular sodio, potasio o amonio, en el primer caso sodio.

10 Un grupo muy preferido de sales farmacéuticamente aceptables se caracteriza por tener un hidrógeno ácido y un catión farmacéuticamente aceptable, especialmente sodio, en cada uno de los grupos ácido fosfónico.

El ácido zoledrónico se usa preferiblemente en forma de composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de principio activo de ácido zoledrónico opcionalmente junto con o en mezcla con portadores farmacéuticamente aceptables orgánicos o inorgánicos, líquidos o sólidos que son adecuados para la administración.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, composiciones para administración enteral, tal como oral, rectal, por inhalación de aerosol o nasal, composiciones para administración parenteral, tal como intravenosa o subcutánea, o composiciones para administración transdérmica, por ejemplo, pasiva o iontoforética.

20 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas están adaptadas a administración oral o parenteral (especialmente intravenosa, intraarterial o transdérmica). La administración intravenosa y oral, ante todo intravenosa, se considera que es de particular importancia. Preferiblemente, el principio activo de ácido zoledrónico está en forma de una forma parenteral, lo más preferiblemente una forma intravenosa.

25 El modo de administración particular y la dosificación pueden seleccionarse por el médico encargado teniendo en cuenta los detalles del paciente, especialmente la edad, el peso, el estilo de vida, el nivel de actividad, el estado hormonal, por ejemplo, posmenopáusico, y la densidad mineral ósea según sea apropiado. Lo más preferiblemente, sin embargo, el ácido zoledrónico se administra por vía intravenosa.

La dosificación del ácido zoledrónico puede depender de diversos factores, el modo de administración, las especies de sangre caliente y/o el sexo, la edad, el peso y el estado individual del animal de sangre caliente.

30 Normalmente, la dosificación es tal que se administra una única dosis de ácido zoledrónico o sal o hidrato del mismo de 0,002-20,0 mg/kg, especialmente 0,01-10,0 mg/kg, a un animal de sangre caliente que pesa aproximadamente 75 kg. Si se desea, esta dosis también puede tomarse en varias dosis parciales, opcionalmente iguales. Pueden usarse dosis de ácido zoledrónico o sales o hidratos del mismo en el intervalo de desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 20 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 10 mg, más preferiblemente 5 mg, para el tratamiento de pacientes humanos.

35 Cuando el ácido zoledrónico o sal o hidrato del mismo se administra por vía intravenosa, la dosis de 5 mg se administra generalmente a lo largo de un periodo de 15 minutos aunque son posibles periodos más cortos o más largos.

“mg/kg” significa mg de fármaco por kg de peso corporal del mamífero, incluyendo el hombre, que va a tratarse.

Según la presente invención, el ácido zoledrónico se dosifica a intervalos de una vez al año, (véase la solicitud de patente internacional en tramitación junto con la presente WO 01/97788).

40 La dosis mencionada anteriormente, o bien administrada como una única dosis (lo que se prefiere) o bien en varias dosis parciales, se administra una vez al año (entendiéndose, por supuesto, que puede no ser exactamente un año hasta la fecha sino más bien en revisiones anuales).

45 Las formulaciones en forma unitaria de dosis única contienen preferiblemente desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 90%, y formulaciones que no están en forma unitaria de dosis única contienen preferiblemente desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 20% del principio activo de ácido zoledrónico. Formas unitarias de dosis única, tales como cápsulas, comprimidos o comprimidos recubiertos de azúcar contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 500 mg del principio activo de ácido zoledrónico.

Preparaciones farmacéuticas para administración enteral y parenteral son, por ejemplo, las que están en formas

unitarias de dosificación, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos o cápsulas y también ampollas. Se preparan de manera conocida *per se*, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezclado, granulación, confección, disolución o liofilización convencionales.

5 Por ejemplo, pueden obtenerse preparaciones farmacéuticas para administración oral combinando el principio activo con portadores sólidos, cuando sea apropiado granulando una mezcla resultante y procesando la mezcla o granulada, si se desea o es necesario tras la adición de coadyuvantes adecuados, para dar comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar. Portadores adecuados son especialmente cargas, tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato de tricalcio o hidrogenofosfato de calcio, y también aglutinantes, tales como pastas de almidón, usando, por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, disgregantes, tales como los almidones mencionados anteriormente, también carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los coadyuvantes son especialmente agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol. Se dota a los núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar de recubrimientos adecuados que pueden ser resistentes a los jugos gástricos, usándose, entre otros, disoluciones de azúcar concentradas que opcionalmente contienen goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o disoluciones de laca en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes o, para producir recubrimientos que son resistentes a los jugos gástricos, disoluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse sustancias colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos recubiertos de azúcar, por ejemplo para el fin de identificación o para indicar diferentes dosis de principio activo.

Otras preparaciones farmacéuticas que pueden administrarse por vía oral son cápsulas llenadas en seco hechas de gelatina, y también cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas llenadas en seco pueden contener el principio activo en forma de un granulado, por ejemplo, en mezcla con cargas, tales como lactosa; aglutinantes, tales como almidones; y/o deslizantes, tales como talco o estearato de magnesio y, cuando sea apropiado, estabilizantes. En cápsulas blandas, el principio activo se disuelve o suspende preferiblemente en líquidos adecuados, tales como ácidos grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, siendo posible también que se añadan estabilizantes.

30 Formulaciones parenterales son especialmente fluidos inyectables que son eficaces de diversas maneras, tal como por vía intramuscular, por vía intraperitoneal, por vía intranasal, por vía intradérmica, por vía subcutánea o preferiblemente por vía intravenosa. Tales fluidos son preferiblemente disoluciones o suspensiones acuosas isotónicas que pueden prepararse antes de su uso, por ejemplo, a partir de preparaciones liofilizadas que contienen el principio activo solo o junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes, por ejemplo conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones.

40 Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz del principio activo de ácido zoledrónico con un portador. Los portadores ventajosos incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar a pasar a través de la piel del huésped. De manera característica, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para administrar el principio activo a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, y medios para sujetar el dispositivo a la piel.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de cápsulas que contienen gránulos recubiertos de principio activo

Gránulo núcleo:	
Principio activo (molido)	197,3 mg
Celulosa microcristalina	52,7 mg
(Avicel® PH 105)	
	250,0 mg

(continuación)

+ Recubrimiento interno:	
Celulosa HP-M 603	10,0 mg
Polietilenglicol	2,0 mg
Talco	8,0 mg
	270,0 mg
+ Recubrimiento externo resistente a los jugos gástricos:	
Eudragit® L 30 D (sólido)	90,0 mg
Citrato de trietilo	21,0 mg
Antifoam® AF	2,0 mg
Agua	
Talco	7,0 mg
	390,0 mg

- 5 Se humedece una mezcla de principio activo con Avicel® PH 105 con agua y se amasa, se extruye y se conforma para dar esferas. Entonces se recubren sucesivamente los gránulos secados en el lecho fluidizado con un recubrimiento interno, que consiste en celulosa HP-M 603, polietilenglicol (PEG) 8000 y talco, y el recubrimiento resistente a los jugos gástricos, que consiste en Eudragit® L 30 D, citrato de trietilo y Antifoam® AF. Se pulverizan los gránulos recubiertos con talco y se llenan en cápsulas (tamaño de cápsula 0) por medio de una máquina de llenado de cápsulas comercial, por ejemplo, Höfliger and Karg.
- 10

Ejemplo 2. Sistema transdérmico adhesivo de monolito que contiene ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)-etano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico)

Composición:

Poliisobutileno (PIB) 300	5,0 g
(Oppanol B1, BASF)	
PIB 35000	3,0 g
(Oppanol B10, BASF)	
PIB 1200000	9,0 g
(Oppanol B100, BASF)	
Resina hidrocarbonada hidrogenada	43,0 g
(Scorez 5320, Exxon)	

(continuación)

1-dodecilazacicloheptan-2-ona	20,0 g
(Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	
Principio activo	20,0 g
Total	100,0 g

Preparación:

- 5 Se disuelven juntos los componentes anteriores en 150 g de una fracción de petróleo de punto de ebullición especial 100-125 haciéndolos rodar sobre una base de engranaje de rodillos. Se aplica la disolución a una película de poliéster (Hostaphan, Kalle) por medio de un dispositivo de esparcido usando una rasqueta de 300 mm, proporcionando un recubrimiento de aproximadamente 75 g/m². Tras secar (15 minutos a 60°C), se aplica una película de poliéster tratado con silicona (grosor de 75 mm, Laufenberg) como película desprendible. Se troquelan los sistemas acabados en tamaños de la forma deseada de desde 5-30 cm² usando una herramienta de troquelado. Se sellan individualmente los sistemas acabados en sobres de papel aluminizado.

Ejemplo 3: Vial que contiene 1,0 mg de ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico seco, liofilizado (mezclado con sales del mismo)

Tras la dilución con 1 ml de agua, se obtiene una disolución (concentración de 1 mg/ml) para infusión i.v.

- 15 Composición:

Principio activo (ácido difosfónico libre)	1,0 mg
Manitol	46,0 mg
Citrato de trisodio x 2 H ₂ O aprox.	3,0 mg
Agua	1 ml
Agua para inyección	1 ml

En 1 ml de agua, se valora el principio activo con citrato de trisodio x 2 H₂O hasta pH 6,0. Entonces, se añade el manitol y se liofiliza la disolución y se llena un vial con el liofilizado.

Ejemplo 4: Ampolla que contiene principio activo disuelto en agua

- 20 La disolución (concentración de 3 mg/ml) es para infusión i.v. tras dilución.

Composición:

Principio activo	19,73 mg
(≅ 5,0 mg de principio activo anhidro)	
Manitol	250 mg
Agua para inyección	5 ml

Ejemplo 5: Tratamiento de pacientes

Se emprende “un estudio multinacional, multicéntrico, de doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, de grupos paralelos que evalúa la eficacia del ácido zoledrónico intravenoso en la prevención de fracturas osteoporóticas posteriores tras una fractura de cadera”.

5 En el ensayo, se usa ácido zoledrónico en forma de ácido libre.

Objetivos del estudio

10 El objetivo primario es demostrar que el ácido zoledrónico, administrado anualmente (5 mg i.v. a lo largo de 15 minutos) más una dosis de carga de 75.000 - 125.000 unidades de vitamina D2 i.m. o por vía oral una vez o 50.000 - 75.000 unidades de vitamina D3 i.m. o por vía oral y una dosis de mantenimiento de 800 - 1200 UI de vitamina D p.o. al día y calcio elemental (1000 - 1500 mg p.o. al día en una dosis dividida) a hombres y mujeres tras reparación quirúrgica de fractura de cadera por bajo traumatismo reducirá significativamente la tasa de fractura clínica, definida como todas las fracturas osteoporóticas posteriores, en comparación con una dosis de carga de 75.000 - 125.000 unidades de vitamina D2 i.m. o por vía oral una vez o 50.000 - 75.000 unidades de vitamina D3 i.m. o por vía oral una vez y una dosis de mantenimiento de 800 - 1200 UI de vitamina D p.o. al día y calcio elemental (1000 - 1500 mg p.o. al día en una dosis dividida) sola.

El objetivo secundario es:

1. Demostrar un aumento en la densidad mineral ósea (DMO) en el cuello femoral y la cadera total, usando absorciometría de rayos X dual (DXA) de la cadera sin fractura a:

- los 12 meses en comparación con la aleatorización (nivel inicial)
- 20 • los 24 meses en comparación con la aleatorización (nivel inicial)
- Tras 24 meses, se comparará una DMO anual con la aleatorización (nivel inicial)

25 Se recogerán la DMO de la cadera total y la DMO del cuello femoral mediante DXA en cada centro de investigación y se notificarán en la página del CRF en la visita de aleatorización y cada visita a los 12 meses después. Se calculará el cambio en porcentaje desde el nivel inicial de la DMO de la cadera total y la DMO del cuello femoral para cada uno de esos pacientes, y se usará para el análisis.

Diseño del estudio global

30 Éste será un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos en hombres y mujeres. Pacientes que se han sometido a reparación quirúrgica reciente de una fractura de cadera por bajo traumatismo serán elegibles para su inclusión. Habrá al menos 3 contactos de estudio con los pacientes tras la aleatorización en el plazo de los primeros 24 meses. Los pacientes tendrán visitas adicionales anualmente hasta que 211 pacientes hayan alcanzado el criterio de valoración primario. La visita final para los pacientes dependerá de cuándo se logra este criterio de valoración. Una vez que se logra el criterio de valoración, será necesario que los pacientes vayan a una visita final. La visita final será no menos de 30 días a partir de la última dosis del paciente de medicación del estudio o no más de 90 días tras el día en que 211 pacientes han alcanzado el criterio de valoración primario. Todos los pacientes que firman el consentimiento informado en la selección recibirán una dosis de carga de 75.000 - 125.000 unidades de vitamina D2 o 50.000 - 75.000 unidades de vitamina D3 i.m. o por vía oral y luego comenzarán una dosis de mantenimiento de 800 - 1200 UI de vitamina D p.o al día y calcio elemental (1000 - 1500 mg p.o. al día en una dosis dividida). Los sujetos continuarán con su dosis de mantenimiento diaria de 800 - 1200 UI de vitamina D y calcio elemental (1000 - 1500 mg p.o. al día en una dosis dividida) al menos 14 días antes de recibir el fármaco del estudio (ácido zoledrónico 5 mg i.v. a lo largo de 15 minutos o placebo). Los sujetos pueden recibir su infusión de fármaco del estudio en cualquier momento entre el día 14 tras la administración de vitamina D2 o D3 y 90 días tras la reparación quirúrgica de su fractura de cadera por bajo traumatismo. En casos especiales en los que un paciente va a aleatorizarse en menos de 14 días, debe estar disponible un resultado del nivel de 25-OH vitamina D y debe ser mayor o igual a 15 ng/ml, de modo que el paciente puede dosificarse. Los pacientes recibirán el fármaco del estudio (ácido zoledrónico 5 mg i.v. a lo largo de 15 minutos o placebo) cada 12 meses hasta que 211 han alcanzado el criterio de valoración primario. El fármaco del estudio se preparará en el centro y se dispensará ácido zoledrónico o placebo según la aleatorización recibida a través de un sistema de respuesta por voz interactivo (IVRS).

50 Los criterios de valoración en vez de los pacientes dirigirán el estudio. El Comité Directivo, aunque es ciego para grupo de tratamiento, puede recomendar cambiar la inclusión objetivo o extender el tiempo de seguimiento basándose en la tasa de acontecimientos observada durante el transcurso de los análisis de la tasa de

acontecimientos. Se reclutarán aproximadamente 115 centros: aproximadamente 40 en los Estados Unidos, aproximadamente 10 en Canadá y aproximadamente 65 en el resto del mundo para incluir aproximadamente 1714 pacientes en los que se estima que se producen 211 acontecimientos de fractura clínica.

5 La aleatorización estará bloqueada dentro de los centros de modo que se logra casi el equilibrio en la asignación del fármaco y el placebo. Se contactará telefónicamente con los pacientes cada 3 meses comenzando tras la visita 3. Se contactará con los sujetos cada 3 meses entre visitas anuales. Se registrarán los autoinformes de fracturas en cada contacto del estudio y en cualquier momento identificado durante el estudio.

10 Se medirá la DMO de la cadera usando absorciometría de rayos X dual (DXA) de la cadera sin fractura en la aleatorización y cada 12 meses durante el estudio. Si el centro no puede medir la DMO de la cadera de la cadera sin fractura, entonces se medirá la DMO de la columna lumbar sólo por seguridad.

Tras la segunda dosis de la medicación del estudio, los pacientes volverán a la clínica una vez al año para su infusión anual. Es obligatorio realizar el seguimiento de los pacientes cada tres meses con una llamada telefónica durante todo el estudio. Los contactos telefónicos son un buen modo de solicitar información referente a mantener la retención del paciente. Este contacto telefónico es un modo de evaluar nuevas fracturas, AAG y AA.

15 Se registrarán las medicaciones concomitantes y las enfermedades comórbidas en cada visita del estudio y se medirán los signos vitales en la aleatorización. Se medirán la altura y el peso en la aleatorización, a los 12 meses y cada visita anual después. Se medirá un panel de química en la aleatorización, a los 12 meses y cada 12 meses después. También se determinará el aclaramiento de creatinina calculado en el plazo de 4 semanas de la aleatorización, en la visita a los 12 meses y cada 12 meses después. El aclaramiento de creatinina calculado debe conocerse en el plazo de 4 semanas antes de administrar el fármaco del estudio al paciente. Se realizará un CBC en la visita 1 para la evaluación de la seguridad inicial de la elegibilidad.

20 Se recogerán rayos X de la cadera y el pecho en la selección. Los rayos X de la cadera de la cadera con incidente se realizarán a los 6 meses. Se evaluará la curación de la fractura de cadera usando los signos y síntomas clínicos (dolor persistente y/o incapacidad para soportar peso en cadera índice) en la aleatorización, a los 6 y 12 meses tras la reparación de la fractura índice. Todos los sujetos que notifican estos signos o síntomas tendrán radiografías de la cadera revisadas por el CEC.

25 En los países, cuando sea aplicable, se recogerán datos sobre la utilización-uso de recursos en la selección, aleatorización, a los 6, 12 y 24 meses. Se administrará EQ-5D en la aleatorización, a los 6, 12 y 24 meses.

Población de pacientes

30 La población de estudio consistirá en hombres y mujeres de 50 años de edad y mayores que han padecido una fractura de cadera aguda por bajo traumatismo reciente y eran ambulatorios antes de la fractura. Se identificarán pacientes admitidos en servicios médicos o de cirugía ortopédica, instalaciones de cuidado adicional o rehabilitación y observados en la práctica clínica. Se determinarán los pacientes elegibles a partir de los registros de admisión de los hospitales, o los registros de los quirófanos, registros de rehabilitación/instalaciones de cuidado adicional y programas clínicos. En este momento, el fin del estudio se explicará al paciente y, si es necesario, sus responsables.

35 Si el paciente/responsable accede a participar, se firmará el consentimiento informado y se realizarán un panel de química, el aclaramiento de creatinina calculado y un CBC. Los pacientes recibirán instrucciones para tomar la dosis de carga de vitamina D, complementos de vitamina D y calcio elemental diariamente. Tras 14 días, si se determina que los resultados de las pruebas de laboratorio cumplen los criterios de inclusión/exclusión, se aleatorizarán los

40 pacientes a un grupo de tratamiento y recibirán su primera dosis de fármaco del estudio en la visita 2 (aleatorización). Se proporcionará un suministro de complementos de vitamina D y calcio elemental. Se incluirá un total estimado de 1714 pacientes en este ensayo (para proporcionar 211 acontecimientos de fractura).

45 Debido a la alta incidencia de delirio tras la cirugía de fractura de cadera, se evaluará cuidadosamente la capacidad del paciente para proporcionar su consentimiento informado. El personal del estudio que obtiene el consentimiento revisará el gráfico del paciente para la documentación de confusión intermitente, y buscará información sobre el estado cognitivo del médico primario/enfermera del paciente. Se usará el método de evaluación de la confusión (CAM) (u otra práctica habitual localmente adaptada para la evaluación del delirio) para examinar el delirio. A los

50 pacientes que el personal clínico o del estudio considera que carecen de capacidad para dar su consentimiento informado se les dará una breve explicación del estudio y se les pedirá su aprobación. Si la dan, se buscará el consentimiento informado completo del representante legalmente autorizado del paciente. El representante legal se determinará según las leyes nacionales o del estado que gobiernan el centro del estudio y según las directrices de ICH.

El investigador o delegado debe explicar a cada paciente o representante legalmente autorizado la naturaleza del estudio, su fin, los procedimientos implicados, la duración esperada, los posibles riesgos y beneficios implicados y

5 cualquier molestia que pueda suponer. Debe informarse a cada paciente que su participación en el estudio es voluntaria, que puede retirarse del estudio en cualquier momento y que la retirada del consentimiento no afectará a los tratamientos médicos posteriores o a sus relaciones con los médicos encargados. Se dará el consentimiento informado por medio de una declaración por escrito convencional, escrita en lenguaje no técnico. El paciente debe leer y considerar la declaración antes de firmar y ponerla fecha y se le dará una copia del documento firmado. Si no es posible el consentimiento por escrito, puede obtenerse el consentimiento oral si actúan como testigos una o más personas no implicadas en el estudio, y el motivo por el que el paciente no podía firmar el documento debe documentarse. Ningún paciente puede entrar en el estudio antes de haberse obtenido el consentimiento informado.

Criterios de inclusión

- 10 1. Paciente masculino o femenino con edad mayor o igual a 50 años.
2. El paciente puede aleatorizarse hasta 90 días tras la reparación quirúrgica de una fractura de cadera por bajo traumatismo.
3. El paciente era ambulatorio con o sin dispositivo de ayuda antes de la fractura de cadera.
4. El paciente debe tener intactas ambas extremidades (piernas), sin amputación.

15 Criterios de exclusión

1. El sujeto o su médico prefiere usar un bisfosfonato oral (nótese bien que la seguridad y eficacia del bisfosfonato oral no se ha estudiado en esta población).
2. Tratamiento con cualquier fármaco en investigación en el plazo de los últimos 30 días antes de la aleatorización.
3. Historia previa de reacción alérgica o hipersensibilidad a bisfosfonatos.
- 20 4. Historia de uveítis o iritis, excepto cuando es secundaria al traumatismo, y ésta debe haberse resuelto más de 2 años antes de la aleatorización.
5. Aclaramiento de creatinina calculado inferior o igual a 30,0 ml/min.
6. Calcio sérico superior a 2,75 mmoUL (11,0 mg/dl).
7. Fosfatasa alcalina sérica, superior a 2,5 X ULN
- 25 8. Hipocalcemia (calcio sérico corregido inferior a 8 mg/dl o 2,0 mmol/l en la selección y/o aleatorización).
9. Hiperparatiroidismo primario, hipoparatiroidismo, osteogénesis imperfecta, enfermedad de Paget o cualquier otra enfermedad ósea metabólica, excepto osteoporosis.
10. Exclusión por cáncer:
- 30 • Pacientes con un nuevo diagnóstico o tratamiento activo para cualquier tumor maligno menos de o igual a 12 meses antes de la aleatorización.
- Pacientes con metástasis conocidas (o por historia).
- Pueden incluirse pacientes con los siguientes: carcinoma de células escamosas o células basales de la piel, pólipos de colon con tumor maligno no invasivo que se han eliminado, carcinoma ductal *in situ* (CDIS) que se ha eliminado quirúrgicamente y carcinoma *in situ* (CIS) del cuello del útero que se ha eliminado quirúrgicamente).
- 35 11. Receptor de trasplante de órgano sólido principal anterior hace menos de 2 años, antes de la aleatorización o en una lista de espera de trasplante.
12. Cualquier uso anterior de bisfosfonato i.v. en el plazo de los últimos 2 años.
13. Periodo de lavado para cualquier bisfosfonato oral:
- 2 años (si se usa durante más de 48 semanas)

1 año (si se usa durante más de 8 semanas pero menos de 48 semanas)

6 meses (si se usa durante más de 2 semanas pero menos de o igual a 8 semanas).

5 14. Cualquier uso anterior de análogos de PTH y PTH durante más de 1 semana; si se usan durante menos de o igual a 1 semana, el periodo de lavado para los análogos de PTH y PTH es de 6 meses. El punto de referencia para el periodo de lavado debe ser la fecha de aleatorización.

15. Cualquier uso anterior de tratamiento con fluoruro de sodio para la osteoporosis.

16. Cualquier uso anterior de estroncio (todas formulaciones).

17. Fracturas de cadera que es poco probable que se deban a osteoporosis (fractura traumática, fractura maligna, fractura osteomielítica, fractura relacionada con implante).

10 18. Enfermedad grave y/o cualquier hallazgo de laboratorio clínicamente significativo que en opinión del investigador podría afectar gravemente a la capacidad de los pacientes para participar en el estudio o que puede limitar la esperanza de vida a menos de 6 meses.

19. Otros estados/circunstancias que probablemente conducen a escasa adherencia al tratamiento.

15 20. Embarazo, periodo de lactancia, o tiene la posibilidad de quedarse embarazada y no acepta usar un método anticonceptivo eficaz.

Interrupción o suspensión del tratamiento

20 Cualquier uso de bisfosfonatos (distinto de la terapia del estudio), análogos de PTH y PTH, fluoruro, estroncio o esteroides anabólicos, excepto testosterona en el caso de terapia sustitutiva con hormonas en hombres con hipogonadismo, durante más de dos semanas durante el estudio será la causa de la suspensión del paciente del tratamiento del estudio. Sin embargo, todos los pacientes permanecerán en el ensayo para su observación independientemente de la adherencia a la medicación del estudio.

Los pacientes que se han desenmascarado también deben suspender el tratamiento del estudio.

25 Se documentará si cada paciente completó o no el estudio clínico. Si se suspende el tratamiento del estudio o las observaciones para un paciente, se registrará el motivo. Se considera que los motivos para que un paciente pueda suspender la participación en un estudio clínico constituyen uno de los siguientes:

1. acontecimiento(s) adverso(s)

2. valor(es) de laboratorio anómalo(s)

3. resultado(s) del procedimiento de prueba anómalo(s)

4. efecto terapéutico insatisfactorio

30 5. el estado del paciente ya no requiere el tratamiento del estudio

6. violación del protocolo

7. retirada del consentimiento del sujeto

8. pérdida del seguimiento

9. problemas administrativos

35 10. muerte

También debe llamarse al IVRS y notificar la suspensión del paciente por consiguiente.

El seguimiento para los pacientes que ya no toman las medicaciones del estudio incluirá información de fracturas, AA graves y no graves y todas las otras mediciones del estudio regulares (laboratorios, DXA, rayos X). A estos

pacientes se les seguirá proporcionando complementos de calcio y vitamina D. Para pacientes que no desean continuar con las visitas de seguimiento o retiran el consentimiento, se completarán los CRF de visita final y los procedimientos. Sin embargo, la DXA y rayos X no deben realizarse si se realizaron en los 3 meses anteriores, a menos que haya una causa clínica para hacerlo.

5 Terapia en investigación y terapia de referencia

Se administrarán ácido zoledrónico o placebo (5,0 mg) en el plazo de 90 días de la reparación quirúrgica de la fractura de cadera, en la visita del estudio a los 12 meses y anualmente hasta que se complete el estudio, como resultado de que el número requerido de fracturas se han producido y se han adjudicado. El ácido zoledrónico o placebo (solución salina normal al 0,9% fisiológica) se proporciona por vía intravenosa a cada paciente como una infusión lenta a lo largo de 15 minutos. Se proporcionará un suministro para el paciente de vitamina D y calcio elemental para satisfacer el requisito del paciente hasta la siguiente visita programada.

Se prepararán kits de fármaco de doble ciego específicos para el paciente por los servicios de ensayos clínicos (CTS). Los kits de fármaco activo contendrán viales de ácido zoledrónico (5 mg en 5 ml de agua estéril para inyección) y 2 (10 ml) de solución salina normal fisiológica (0,9%) para la limpieza de la línea intravenosa. Los kits de placebo contendrán viales de placebo idénticos (excipientes en 5 ml de agua estéril) y 2 (10 ml) de solución salina normal fisiológica (0,9%) para la limpieza de la línea intravenosa. Los suministros a granel de solución salina normal fisiológica (0,9%) para un volumen de inyección total diluida de 105 ml se enviarán sólo a centros clínicos en los Estados Unidos y Canadá, otros países usarán su propio suministro. Los suministros a granel de vitamina D2, vitamina D y calcio elemental también se enviarán a los centros clínicos en los Estados Unidos y Canadá, otros países, según sea aplicable, usarán su propio suministro. El farmacéutico u otro profesional sanitario cualificado será responsable de la preparación del ácido zoledrónico i.v. y placebo i.v. La persona cualificada que prepara el fármaco que va a infundirse debe introducir la información de preparación del fármaco apropiada requerida en el registro de aprobación para la preparación del fármaco. Los centros estadounidenses y canadienses proporcionarán una etiqueta adhesiva (para indicar que el fármaco debe infundirse a lo largo de 15 minutos) que va a pegarse a cada bolsa i.v. de 105 ml de fármaco (activo o placebo) que se prepara. La documentación de administración del fármaco del ensayo (momento en el que la infusión comenzó y terminó) y la cantidad de infusión administrada se recogerán para cada paciente en el CRF.

El ácido zoledrónico no debe almacenarse por encima de 30°C.

El fármaco del estudio se almacenará a temperatura ambiente en una zona cerrada en cada centro hasta que se devuelvan a Novartis o su delegado al final del estudio. Las disoluciones para infusión de ácido zoledrónico diluido son estables durante al menos 24 horas a 2-8°C. El tiempo acumulativo entre la dilución con medios de infusión, el almacenamiento en un refrigerador y el final de la administración no debe ser superior a 24 horas. De manera ideal, las disoluciones de ácido zoledrónico diluido deben usarse inmediatamente. Sin embargo, si las disoluciones de ácido zoledrónico diluido no pueden usarse inmediatamente, las disoluciones deben refrigerarse a temperaturas entre 2-8°C. Antes de la administración, debe dejarse que la disolución se caliente lentamente hasta temperatura ambiente de nuevo.

Puesto que Novartis no suministrará la bolsa de infusión i.v. de plástico a países fuera de los Estados Unidos y Canadá, las disoluciones del fármaco del estudio deben prepararse en tubos y jeringas de plástico (poli(cloruro de vinilo), polietileno o polipropileno) y infundirse a partir de una bolsa de plástico o una botella de vidrio. El ácido zoledrónico o placebo va a administrarse por vía intravenosa a cada paciente como una infusión lenta a lo largo de 15 minutos. El volumen apropiado de ácido zoledrónico va a mezclarse con un volumen apropiado de solución salina normal fisiológica (0,9%) de manera que el volumen total de la disolución infundida es de 105 ml.

Debe animarse a los pacientes a que tengan una ingesta de líquidos y alimentos suficiente, en la dosificación y durante varios días tras la dosis ya que no se aplican restricciones dietéticas especiales.

45 Medicaciones concomitantes:

Debido a la edad de la población de pacientes estudiada, es probable que muchos pacientes tengan otros problemas médicos significativos que requieren medicaciones como terapia. Puesto que muchas medicaciones comunes afectan al metabolismo óseo, debe documentarse un informe preciso de estas medicaciones durante el periodo del estudio. Se preguntará a los pacientes sobre el uso de las medicaciones a continuación. El nombre del fármaco debe registrarse en la página de terapia/medicación concomitante en el CRF.

Las siguientes medicaciones no se permitirán durante el estudio:

- Bisfosfonatos distintos de la medicación del estudio

- Fluoruro de sodio
- Análogos de PTH y PTH
- Esteroides anabólicos excepto testosterona en el caso de terapia sustitutiva con hormonas en hombres con hipogonadismo

- 5
- Estroncio
 - cualquier terapia en investigación distinta de la medicación del estudio

10 En cada contacto con el paciente, se interrogará a los pacientes sobre el uso de medicaciones concomitantes. Puesto que este ensayo comparará la atención médica habitual para pacientes con fracturas de cadera frente a ácido zoledrónico, se permitirá a los pacientes recibir todas las terapias aprobadas para la osteoporosis excepto las mencionadas anteriormente. Puesto que menos del 10% de los pacientes con fractura de cadera reciben cualquier terapia para su osteoporosis, el uso de terapias para la osteoporosis concomitantes (calcitonina, SERM (por ejemplo raloxifeno), terapia sustitutiva con hormonas (TRH), tibolona, DHEA, ipriflavona y testosterona, como sustitución de hormonas en el caso de hombres con hipogonadismo), con la excepción de las enumerados anteriormente, no se prevé que afecten al resultado de este ensayo.

15 Criterio de valoración primario

Las fracturas clínicamente evidentes que se producen en el periodo de seguimiento son los criterios de valoración primarios. Fracturas faciales, craneales y digitales no están asociadas con la osteoporosis y no se calificarán como resultado. El coordinador del estudio del centro obtendrá copias de informes de radiología o documentación gráfica del médico de los resultados de rayos X para fracturas no vertebrales. Estos se presentarán al Comité de Criterios de Valoración Clínicos (CEC) en el plazo de 1 semana del informe por el paciente del acontecimiento. También se solicitarán radiografías para algunas fracturas que requieren confirmación adicional.

25 El diagnóstico de fractura vertebral clínicamente evidente requerirá lo siguiente: 1) empeoramiento del dolor de espalda o aparición aguda en una zona localizada de la columna tal como se desencadena en el CRF, y 2) películas de la columna lumbar lateral y PA (obtenidas durante la atención clínica de rutina) que muestran uno o más grados de pérdida de altura vertebral mediante la técnica semi-cuantitativa de Genant *et al.* en comparación con rayos X de nivel inicial. Para los hombres, se usará una modificación de los criterios de Genant para mejorar la especificidad para la fractura vertebral. Si no está disponible ninguna película de nivel inicial, se definirá una fractura incidente como una o más vértebras con deformidad de grado 2 o superior. Si se usan modalidades distintas de una simple película para diagnosticar la fractura vertebral, se define una fractura incidente como una deformidad significativa en una vértebra sin deformidad mayor de grado 1 en el nivel inicial.

Si un paciente padece más de una fractura tras la fractura de cadera, el primer acontecimiento de este tipo se contará como el criterio de valoración primario. Si un paciente padece más de una fractura al mismo tiempo, se contará la más grave clínicamente como el criterio de valoración primario en la siguiente jerarquía: cadera, hueso largo, vértebra, muñeca, otros.

35 Las fracturas tanto traumáticas como mínimamente traumáticas se considerarán criterios de valoración. Las nuevas fracturas asociadas con implante ortopédico son de importancia y también se considerarán criterios de valoración primarios. Las fracturas que el CEC considera que se deben a cáncer metastásico, osteomielitis o traumatismo de alta energía (por ejemplo colisión de vehículos a motor o caídas desde una altura superior a la propia) no se considerarán criterios de valoración.

40 Criterios de valoración secundarios

1. Demostrar un aumento en la densidad mineral ósea (DMO) de la DMO del cuello femoral y cadera total, usando absorciometría de rayos X dual (DXA) de la cadera sin fractura a:

- los 12 meses en comparación con la aleatorización (nivel inicial)
- los 24 meses en comparación con la aleatorización (nivel inicial)

- 45
- Tras 24 meses, se comparará una DMO anual con la aleatorización (nivel inicial)

La DMO de la cadera total y la DMO del cuello femoral se medirán mediante DXA en cada centro de investigación y se notificarán en la página del CRF en la visita de aleatorización y cada visita a los 12 meses después. Se calculará

el porcentaje de cambio de la DMO de la cadera total y la DMO del cuello femoral para cada uno de los pacientes, y se usarán para el análisis.

Métodos estadísticos

5 El estudio que se diseña muestra superioridad del ácido zoledrónico en comparación con placebo en la reducción de la tasa de fractura clínica tras la reparación quirúrgica de fractura de cadera por bajo traumatismo. El criterio de valoración primario es el “tiempo hasta el acontecimiento” (tiempo desde la aleatorización hasta la primera fractura clínica), y se usará la prueba de rangos logarítmicos en el análisis primario. La población de análisis primario es de intención de tratar. Este ensayo continuará hasta que 211 pacientes alcancen el criterio de valoración primario.

10 Se planea que los datos de todos los centros que participan en este protocolo se combinarán, de manera que un número de sujetos adecuado estará disponible para el análisis.

Las especificaciones descritas son las previstas en el momento de planeamiento del ensayo.

Poblaciones

Población de seguridad

Todos los sujetos aleatorizados para el tratamiento, y aquellos que se han expuesto al fármaco del estudio.

15 Población de intención de tratar (ITT)

El ajuste de datos de análisis de intención de tratar incluirá todos los sujetos aleatorizados.

Población por protocolo (PP)

El ajuste de los datos de análisis por protocolo incluirá todos los sujetos sin ninguna violación del protocolo importante. Las violaciones del protocolo se identificarán antes del desenmascaramiento.

20 Características demográficas y antecedentes

La estadística de resumen para variables demográficas y antecedentes se proporcionará por grupos de tratamiento. Además, se evaluará la comparabilidad de aleatorización entre grupos de tratamiento para las variables demográficas y antecedentes. Las variables categóricas se evaluarán usando la prueba exacta de Fisher, y se evaluarán las variables continuas usando un análisis unidireccional de modelo de varianza.

25 Obsérvese que estas pruebas de comparabilidad se realizan sólo para fines descriptivos, y no se considerará que definan ninguna base formal para determinar factores, que deben incluirse en modelos de análisis estadístico. Sin embargo, estas pruebas pueden usarse como información extra en la interpretación de los análisis estadísticos realizados sobre el criterio de valoración primario.

Medicación del estudio

30 La estadísticas de resumen para el número de infusiones se proporcionará por grupos de tratamiento.

Terapia concomitante

35 La estadística de resumen se proporcionará para la terapia concomitante tanto antes como después de iniciar la administración del fármaco del estudio. Se usará la prueba exacta de Fisher para someter a prueba la comparabilidad entre grupos de tratamiento con respecto a la proporción de sujetos que toman medicamentos para la osteoporosis concomitantes e inhibidores de ACE/AINE.

Evaluación de la eficacia

40 El análisis de la variable de eficacia primaria se realizará sobre las poblaciones de intención de tratar y por protocolo. La población de análisis primaria es la población de intención de tratar. El análisis de las variables de eficacia secundaria se realizará sobre la población de intención de tratar. Además, el ajuste para múltiples comparaciones no se realizará para cualquiera de las variables de eficacia secundaria.

Análisis de la eficacia primaria

5 Los criterios de valoración de la eficacia primaria son el tiempo hasta la primera fractura clínica. Las diferencias entre tratamientos se evaluarán usando una prueba de rangos logarítmicos para comparar el tiempo hasta la fractura clínica entre los dos grupos de tratamiento. Se representarán gráficamente las estimaciones de Kaplan-Meier del tiempo hasta la fractura clínica para cada tratamiento. Se presentarán las estimaciones de Kaplan-Meier de la incidencia de fracturas clínicas al final del estudio.

El cálculo del tiempo hasta el acontecimiento de fractura clínica se determinará basándose en los siguientes métodos:

- Si se ha producido una fractura clínica, el tiempo hasta el acontecimiento de fractura clínica se calculará desde la fecha de la primera infusión hasta la fecha de detección de la fractura.
- 10 • Si no se ha producido una fractura clínica y el sujeto completa el estudio, el tiempo de censura se calculará desde la fecha de la primera infusión hasta la fecha de la última vista del estudio.
- Si un sujeto muere sin una fractura clínica, entonces el tiempo de censura se calculará desde la fecha de la primera infusión hasta la fecha de la muerte.
- 15 • Si se pierde el seguimiento del sujeto sin una fractura clínica, entonces el tiempo de censura se calculará desde la fecha de la primera infusión hasta la fecha de la última visita disponible en la base de datos final.

20 Puesto que la tasa de fractura clínica en algunos centros/países puede ser muy pequeña o incluso cero, los centros/países se agruparán en regiones para evaluar cualquier diferencia geográfica que pueda existir entre tratamientos. Se decidirá un esquema de agrupamiento antes del desenmascaramiento. Se usarán métodos de tabulación y/o gráficos para evaluar la interacción del tratamiento por región según sea apropiado (análisis secundario en el criterio de valoración primario).

Puesto que un sujeto puede tener más de una fractura clínica (datos de acontecimientos múltiples), como análisis exploratorio, se usará el enfoque de tipo Anderson-Gill (18) para explorar las diferencias entre tratamientos con respecto a todas las tasas de fractura clínica.

Análisis de la eficacia secundaria

25 Los criterios de valoración de la eficacia secundaria son el porcentaje de cambio con respecto a la aleatorización de la DMO de la cadera total y la DMO del cuello femoral en los meses 12, 24 y cada 12 meses después.

El porcentaje de cambio desde la aleatorización en cada visita se analizará para las variables de eficacia de DMO. Las diferencias entre tratamientos se evaluarán usando un modelo de análisis bidireccional de la varianza (ANOVA) con el tratamiento y el centro como variables explicativas.

30 Se indica un resultado positivo para los resultados tanto a los 12 meses como a los 24 meses que muestran una reducción significativa en las fracturas osteoporóticas secundarias en pacientes que han experimentado recientemente reparación quirúrgica de una fractura de cadera cuando toman ácido zoledrónico una vez al año en combinación con vitamina D y terapia con calcio frente a aquellos pacientes que toman vitamina D y terapia con calcio sola.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de ácido zoledrónico o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de osteoporosis tras fractura de cadera caracterizado porque el tratamiento es para prevenir o reducir fracturas esqueléticas osteoporóticas posteriores en un paciente que necesita tal tratamiento, habiéndose sometido dicho pacientes a reparación de una fractura de cadera en el plazo de los últimos 90 días, y en el que el medicamento se administra una vez al año.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que la administración del medicamento es en el plazo de 60 días de la reparación de la fractura de cadera.
- 10 3. Uso según la reivindicación 1, en el que la administración del medicamento es en el plazo de 42 días de la reparación de la fractura de cadera.
4. Uso según la reivindicación 1, en el que la administración del medicamento es en el plazo de 1-7 días de la reparación de la fractura de cadera.
5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento es para administración intravenosa.
- 15 6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento está en una forma de dosis unitaria y la cantidad eficaz de ácido zoledrónico es de 5 mg.
7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido zoledrónico es el ácido libre.
8. Uso según la reivindicación 7, en el que la cantidad eficaz del ácido libre es de 5 mg para administración por vía intravenosa a lo largo de un periodo de 15 minutos.
- 20 9. Uso según la reivindicación 1, en el que a dicho paciente se le administra vitamina D2 antes de la administración del ácido zoledrónico.
10. Uso según la reivindicación 9, en el que la vitamina D2 se administra al menos 14 días antes de la administración del ácido zoledrónico.
- 25 11. Uso según la reivindicación 1, en el que al paciente se le administra un complemento de vitamina D en una base diaria.
12. Uso según la reivindicación 1, en el que al paciente se le administra un complemento de calcio en una base diaria.