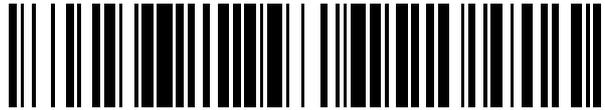


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 740**

51 Int. Cl.:

A61P 1/02 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 31/28 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2007 E 07817968 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2012 EP 2097137**

54 Título: **Composiciones que comprenden estroncio y usos de las mismas en el tratamiento o prevención de la gingivitis, la periodontitis, la periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas y las enfermedades peridontales necrotizantes**

30 Prioridad:

21.11.2006 DK 200601522

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

14.02.2013

73 Titular/es:

**STRONTIN APS (100.0%)
VASEVEJ 103
3460 BIRKER&OSLASH;D, DK**

72 Inventor/es:

CHRISTENSEN, JOHN NIKOLAJ HVARRE

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 395 740 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

Composiciones que comprenden estroncio y usos de las mismas en el tratamiento o prevención de la gingivitis, la periodontitis, la periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas y las enfermedades periodontales necrotizantes

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la fabricación de medicamentos útiles para el tratamiento de la gingivitis, la periodontitis (agresiva y crónica), la periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas y las enfermedades periodontales necrotizantes. La composición de acuerdo con la invención comprende al menos una sal de estroncio y puede comprender además ingredientes activos secundarios tales como un compuesto de vitamina D. Las composiciones se pueden usar en diferentes tipos de formulaciones. Las composiciones comprenden una gran cantidad de estroncio respecto a la cantidad total de sales de estroncio y por tanto, son muy útiles para la fabricación de medicamentos útiles para el tratamiento de la gingivitis, la periodontitis (agresiva y crónica), la periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas y las enfermedades periodontales necrotizantes.

15 Antecedentes de la invención

La periodontitis (periodontosis, paradentosis, piorrea) es un trastorno dental que es el resultado de la progresión de la gingivitis, que implica inflamación e infección de los ligamentos y los huesos que soportan los dientes.

Si se deja sin tratar durante años puede tener como resultado pérdida de hueso que soporta los dientes y al final la pérdida de los dientes. Las afecciones pueden afectar a uno o más dientes.

20 La gingivitis se asocia con pocas o ninguna molestia, aparte de enrojecimiento, inflamación y fácil sangrado de las encías. La gingivitis a menudo se debe a una inadecuada higiene oral que deja las bacterias en placas en los dientes y hace que las encías se inflamen. La gingivitis es reversible con tratamiento profesional y buenos cuidados orales en el domicilio. Si la gingivitis se deja sin tratar, la placa se puede extender y crecer por debajo de la línea de las encías y la afección puede progresar a periodontitis. Las toxinas liberadas por las bacterias de la placa inician una respuesta inflamatoria en las encías que se puede convertir en crónica y destruir el hueso que soporta los dientes. Las encías se separan de los dientes y forman bolsillos (espacios entre los dientes y las encías) que llegan a infectarse. A medida que la enfermedad progresa, los bolsillos se hacen más profundos y se destruye más tejido de la encía y hueso. A menudo este proceso destructivo tiene síntomas muy leves. En última instancia, los dientes se pueden soltar y puede que tengan que extraerse.

30 La periodontitis crónica es reconocida como la forma más frecuente de periodontitis. La periodontitis crónica tiene como resultado inflamación dentro de los tejidos de soporte de los dientes, pérdida progresiva de unión y de hueso y se caracteriza por la formación de bolsillos y/o recesión de las encías (gingiva). Prevalece en adultos y es una causa fundamental de pérdida de dientes en adultos, pero la enfermedad se puede producir a cualquier edad. La progresión de la pérdida de unión suele producirse lentamente, pero puede haber periodos de progresión rápida.

35 La periodontitis agresiva es una afección que afecta a un paciente que por lo demás está clínicamente sano. Las características frecuentes incluyen una rápida pérdida de unión y destrucción de hueso y agregación familiar. La periodontitis a menudo se inicia a una edad joven, asociada con una de varias enfermedades sistémicas, tales como diabetes u osteoporosis (periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas). Las enfermedades periodontales necrotizantes es otra forma de infección caracterizada por necrosis de tejidos gingivales, ligamento periodontal y hueso alveolar. Esta afección más a menudo se asocia con afecciones sistémicas incluidas, entre otras, infección por VIH, malnutrición e inmunosupresión.

Aparte de la placa bacteriana, otros factores que afectan a la salud de las encías incluyen: tabaquismo, genética, embarazo, pubertad, estrés, medicación, tensado/rechinamiento de los dientes, mala nutrición, diabetes y otras enfermedades sistémicas.

45 La gingivitis normalmente desaparece con buenos cuidados del propio paciente. Por el contrario, la periodontitis requiere repetida atención profesional. Una persona que tiene una buena higiene oral únicamente puede limpiar de 2 a 3 milímetros (1/12 pulgadas) por debajo de la línea gingival. Un dentista puede limpiar los bolsillos hasta una profundidad de 4 a 6 milímetros (1/5 pulgadas) usando raspado y alisado radicular, que eliminan completamente el sarro y la superficie enferma de la raíz. Para los bolsillos de 5 milímetros (1/4 pulgadas) o más, a menudo se requiere cirugía. Un dentista o periodontista puede acceder a los dientes por debajo de la línea gingival quirúrgicamente (cirugía de colgajo periodontal) para limpiar los dientes y corregir los defectos óseos causados por la infección. Un dentista o periodontista puede también eliminar parte de la encía infectada y separada (una gingivectomía) de modo que el resto de la encía se puede volver a unir estrechamente a los dientes y después, la persona puede eliminar la placa en su domicilio. Un dentista puede prescribir antibióticos (tales como tetraciclinas o metronidazol), especialmente si se ha producido un absceso. Un dentista puede también insertar materiales impregnados con antibiótico (filamentos o geles) en bolsillos profundos de la encía, de modo que altas concentraciones del fármaco puedan alcanzar el área enferma. Los abscesos periodontales producen una descarga

de destrucción ósea, pero el tratamiento inmediato con cirugía y antibióticos puede hacer que gran parte del hueso dañado crezca otra vez. Si la boca duele después de la cirugía, un colutorio de clorhexidina usado durante 1 minuto dos veces al día puede sustituir temporalmente al cepillado y al uso del hilo dental.

5 Si un paciente tiene bolsillos de 5 milímetros (1/4 pulgada) o más profundos alrededor de la mayoría de sus dientes, se arriesgaría a perder todos los dientes durante los años siguientes. Si esto no se identifica y el paciente sigue sin conocer la enfermedad periodontal progresiva, 15 años después se puede encontrar con la sorpresa de que de repente todos los dientes parecen estar sueltos y que puede tener que extraerse la mayoría o todos.

10 El tratamiento sistémico farmacéutico de la gingivitis, la periodontitis (agresiva y crónica), la periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas y las enfermedades periodontales necrotizantes usando tetraciclinas se asocia con una serie de desventajas, la rápida aparición de cepas bacterianas resistentes a tetraciclinas y la aparición de sobrecrecimiento de patógenos no susceptibles, tales como *Candida*, durante el tratamiento. El tratamiento a corto plazo de la infección periodontal con tetraciclinas suele ser ineficaz. Se ha demostrado que las penicilinas, que en general son composiciones antimicrobianas muy eficaces contra bacterias anaerobias, son ineficaces contra especies bacterianas importantes en infecciones periodontales (p. ej., *P. gingivalis*).

15 Las limitaciones y desventajas descritas en lo que antecede para las terapias quirúrgicas y no quirúrgicas usadas actualmente revelan la necesidad no satisfecha de un tratamiento eficaz de estas afecciones dentales.

20 La invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende al menos una sal de estroncio para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la periodontitis, en la que la periodontitis es agresiva o crónica y/o una manifestación de una enfermedad sistémica y/o enfermedad periodontal necrotizante y/o gingivitis y en la que el medicamento es para administración oral.

Descripción de las figuras

Figura 1. Análisis ICP-EM de ^{84}Sr en diferentes sales de estroncio.

Figura 2. Paciente que sufre periodontitis agresiva.

25 Figura 3. El mismo paciente de la Figura 2 tras un tratamiento de 3 meses con un medicamento que comprende una sal de estroncio.

Descripción detallada de la invención

30 La solicitud se refiere a una composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento y particularmente para la prevención o tratamiento de la gingivitis, la periodontitis (agresiva y crónica), la periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas y las enfermedades periodontales necrotizantes. Se ha descubierto que el medicamento de la invención es sorprendentemente eficiente para aliviar los síntomas de dichas afecciones. El medicamento es más eficaz y el uso se acompaña de menos efectos secundarios que los medicamentos descritos anteriormente para el tratamiento de la gingivitis, la periodontitis (agresiva y crónica), la periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas y las enfermedades periodontales necrotizantes.

35 Sin pretender ceñirnos a teoría alguna, se cree que la administración coordinada de estroncio y/o vitamina D y/o calcio contribuye a la mejora del efecto del medicamento. La administración coordinada de estroncio y/o vitamina D y/o calcio pueden sensibilizar al tejido óseo para la absorción de calcio de modo que se obtiene el efecto beneficioso sobre el tejido óseo.

40 Por tanto el estroncio y la vitamina D se administran preferentemente por separado del calcio, de modo que el estroncio (y la vitamina D) estimula y prepara la absorción del calcio y la formación de hueso. El estroncio (y la vitamina D) puede estimular la formación de hueso y la absorción de calcio, incluyendo el calcio obtenido de productos alimentarios así como el calcio obtenido de medicamentos y suplementos de la dieta.

Calcio

45 El calcio es necesario para varias funciones del organismo incluyendo el mantenimiento del tejido óseo. Especialmente los productos de la dieta son ricos en calcio que se puede absorber fácilmente por el organismo. Otros productos, tales como las hortalizas, también comprenden calcio, por lo que el suministro de calcio se puede aumentar alterando la dieta del sujeto. En situaciones en las que la dieta no suministra al organismo con suficiente calcio o en situaciones en las que el organismo no es capaz de usar el calcio de la dieta, pueden requerirse suplementos con calcio.

Estroncio

50 El estroncio es, como el calcio, un metal alcalinotérreo y como otros elementos alcalinotérreos, el estroncio tiene un número de oxidación de +2 lo que le hace muy reactivo. Existen cuatro isótopos estables del estroncio, 84, 86, 87 y 88, siendo este último el más prevalente. Los isótopos radioactivos 89 y 90 han adquirido anteriormente un considerable interés pero debido a su toxicidad estos isótopos no son relevantes para la invención.

Debido a las similitudes químicas del calcio y el estroncio ambos compuestos forman fácilmente sales con grupos aniónicos similares. El estroncio está presente en cantidades pequeñas en la dieta normal y en la mayoría de los productos que comprenden calcio debido a las similitudes de los dos elementos.

5 La invención se refiere al hallazgo de que para el tratamiento de la gingivitis, la periodontitis (agresiva y crónica), la periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas y las enfermedades periodontales necrotizantes, es ventajoso coordinar la administración de estroncio, vitamina D y calcio para estimular la captación de calcio y garantizar que el calcio está disponible para reconstruir los huesos o evitar más pérdidas de tejido óseo y/o densidad ósea. Para los pacientes que sufren gingivitis, periodontitis (agresiva o crónica), periodontitis como una
10 manifestación de enfermedades sistémicas o enfermedades periodontales necrotizantes, la cantidad de estroncio, vitamina D y calcio obtenida de los alimentos no es adecuada y los suplementos alimentarios ordinarios no proporcionan cantidades adecuadas del compuesto relevante.

Compuesto de vitamina D

15 La vitamina D₃ desempeña un papel esencial en el metabolismo del calcio y el fósforo en el organismo. Un suministro abundante de 7-dehidrocolesterol, el precursor de la vitamina D₃, existe en la piel humana y solo tiene que activarse por una cantidad moderada de luz ultravioleta. Las deficiencias en la vitamina D se pueden compensar por la ingesta de aditivos alimentarios de vitamina D₂ (que se encuentran en levaduras irradiadas y se usan en algunas preparaciones comerciales de la vitamina) o de vitamina D₃ (que se encuentra en aceites de hígado de
20 pescado y en leche enriquecida) o por exposición a luz ultravioleta.

El grupo de compuestos clasificado como vitaminas D consta de dos compuestos liposolubles; la vitamina D₂ (calciferol) y la vitamina D₃ (colecalfiferol). El colecalfiferol se convierte después en 25-hidroxicolecalciferol en el hígado, que más adelante en el riñón se altera a 1,25-dihidroxicolecalciferol, siendo las dos últimas formas de vitamina D₃ cinco y diez veces más eficaces, respectivamente, en términos de biodisponibilidad que el propio colecalfiferol.

Composición de estroncio

25 La invención se basa en el efecto mejorado del uso de una composición de estroncio que comprende al menos una sal de estroncio y el efecto de la administración coordinada de estroncio y/o vitamina D y/o calcio.

Sal(es) de estroncio

30 Un aspecto de la invención se refiere al uso de una composición de estroncio que comprende al menos una sal de estroncio para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la gingivitis, la periodontitis crónica o agresiva, la periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas o las enfermedades periodontales necrotizantes.

En una realización la invención se refiere al uso de una composición de estroncio que comprende al menos una sal de estroncio tal como al menos dos sales de estroncio para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de dichas enfermedades.

35 La cantidad de estroncio obtenida en 1 gramo de sal de estroncio depende del peso molecular del compuesto, respecto al número de moléculas de estroncio en el mismo, por tanto se puede preferir una sal con peso molecular bajo por molécula de estroncio.

Esto se puede expresar como la proporción efectiva de la sal. La proporción efectiva (R_e) se puede definir como

$$R_e = \frac{\text{Estroncio (mg)}}{\text{Sal de estroncio (mg)}}$$

40 Cuanto mayor es la proporción efectiva menor cantidad de la sal se requiere. Como se requiere una cantidad relativamente grande del ingrediente activo se prefiere una sal de estroncio con una proporción efectiva alta.

Se prefiere que la R_e de la sal de estroncio compuesta por la composición de estroncio sea más de 0,20, o más de 0,25 o 0,30, tal como más de 0,31 tal como más de 0,32, tal como más de 0,33, tal como más de 0,34, tal como más de 0,36, tal como más de 0,38 más preferentemente más de 0,40, o tal como más de 0,42, tal como más de 0,44 tal como más de 0,46, tal como más de 0,50, tal como más de 0,52, tal como más de 0,54, tal como más de 0,56, tal como más de 0,58 o tal como más de 0,60.
45

En una realización la R_e de la sal de estroncio compuesta por la composición de estroncio es más de 0,35 preferentemente más de 0,40 y lo más preferentemente al menos 0,45 o 0,5.

50 En una realización al menos una sal de estroncio se selecciona del grupo de alcanforato de estroncio, carbonato de estroncio, cloruro de estroncio, citrato de estroncio, etanosulfonato de estroncio, fumarato de estroncio, gluconato de estroncio, lactato de estroncio, malato de estroncio, maleato de estroncio, malonato de estroncio, metanosulfonato de estroncio, nitrato de estroncio, oxalato de estroncio, fosfato de estroncio, ranelato de estroncio, silicato de estroncio, succinato de estroncio, sulfato de estroncio y tartrato de estroncio.

ES 2 395 740 T3

En una segunda realización se selecciona al menos una sal(es) de estroncio del grupo de cloruros de estroncio, carbonato de estroncio y silicatos de estroncio.

Por tanto en una tercera realización se puede usar un silicato de estroncio para la invención, a saber, SrSiO_2 y SrSiO_4 .

- 5 En una cuarta realización preferida la sal de estroncio es un cloruro de estroncio seleccionado del grupo de SrCl_2 , $\text{SrCl}_2 \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{SrCl}_2 \cdot 6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ que difiere en la extensión de la hidratación. Más preferentemente, la sal de estroncio es cloruro de estroncio hexahidrato ($\text{SrCl}_2 \cdot 6 \cdot \text{H}_2\text{O}$).

10 La elevada R_e del carbonato de estroncio la hace una sal preferida ya que cantidades bajas de la sal proporcionan cantidades altas del ingrediente activo. Por tanto, en una quinta realización preferida la sal de estroncio es carbonato de estroncio.

En una realización preferida adicional la sal de estroncio es ranelato de estroncio.

La invención además se refiere al hallazgo de que se pueden formular composiciones de estroncio mejoradas usando al menos dos sales de estroncio.

15 La solubilidad o disponibilidad del estroncio en el estómago se puede mejorar combinando dos o más sales de estroncio. Por tanto en una realización, la composición de estroncio comprende al menos dos sales de estroncio o tres sales de estroncio tales, o más de tres sales de estroncio.

La proporción efectiva (R_e) descrita anteriormente también se puede considerar en relación con composiciones que comprenden al menos dos sales de estroncio. Después, la proporción se calcula como el peso total del estroncio dividido por el peso total de las al menos dos sales de sodio ("y").

20
$$R_e = \frac{\text{Estroncio (mg)}}{\text{Sal de estroncio' (mg) + Sal de estroncio'' (mg)}}$$

Se prefiere que la R_e de las al menos dos sales de estroncio sea más de 0,30, tal como más de 0,31 tal como más de 0,32, tal como más de 0,33, tal como más de 0,34, tal como más de 0,36, tal como más de 0,38, tal como más de 0,40, o tal como más de 0,42, tal como más de 0,44 tal como más de 0,46, tal como más de 0,50, tal como más de 0,52, tal como más de 0,54, tal como más de 0,56, tal como más de 0,58.

- 25 En una realización la R_e de las al menos dos sales de estroncio es 0,30-1,00, tal como 0,35-0,80, tal como 0,40-0,59, preferentemente 0,46-0,58 o más preferentemente 0,50-0,57.

En otra realización la R_e de la sal de estroncio compuesta por la composición de estroncio es más de 0,35 preferentemente más de 0,40 y más preferentemente al menos 0,45 o 0,5.

30 La combinación de al menos dos sales puede servir adicionalmente para optimizar el efecto de la composición y/o para minimizar el efecto indeseable de los compuestos usados. Por ejemplo la ingesta elevada de ciertos compuestos, tales como carbonatos, puede alterar el pH en el estómago y el intestino y de este modo afectar a la captación y secreción de otros compuestos de un modo desfavorable. En realizaciones alternativas esto puede ser una ventaja, ya que el carbonato puede neutralizar el jugo gástrico, esto puede ser particularmente favorable en situación de acidez del estómago o indigestión ácida.

- 35 Se puede obtener el efecto deseado por la combinación de dos o más sales de estroncio.

Las al menos dos sales de estroncio se pueden seleccionar del grupo de alcanforato de estroncio, carbonato de estroncio, cloruro de estroncio, citrato de estroncio, etanosulfonato de estroncio, fumarato de estroncio, gluconato de estroncio, lactato de estroncio, malato de estroncio, maleato de estroncio, malonato de estroncio, metanosulfonato de estroncio, nitrato de estroncio, oxalato de estroncio, fosfato de estroncio, ranelato de estroncio, silicato de estroncio, succinato de estroncio, sulfato de estroncio y tartrato de estroncio.

40 Preferentemente, las al menos dos sales de estroncio se seleccionan del grupo de carbonato de estroncio, cloruros de estroncio o silicatos de estroncio.

Más preferentemente las al menos dos sales de estroncio son carbonato de estroncio y un cloruro de estroncio, tales como carbonato de estroncio y especialmente cloruro de estroncio hexahidrato.

- 45 Se cree que el cloruro de estroncio tiene un efecto positivo sobre la capacidad de la composición para formar comprimidos estables. Especialmente el cloruro de estroncio hexahidrato permite la fácil humidificación de la composición y de este modo la formación de una mezcla adecuada para comprimir comprimidos.

50 Sin adherirnos a ninguna teoría, se cree además que el cloruro de estroncio, especialmente el cloruro de estroncio hexahidrato estimula la solubilización de las segundas sales de estroncio en el ambiente ácido en el estómago. De este modo el cloruro de estroncio potencia el efecto de la(s) otra(s) sal(es) de estroncio.

La elevada R_e del carbonato de estroncio la hace una sal preferida ya que cantidades bajas de la sal proporcionan cantidades altas del ingrediente activo.

5 La composición de estroncio de acuerdo con la invención puede comprender las dos sales de estroncio en porcentajes diferentes. Por tanto, el carbonato de estroncio puede contribuir con el 1-99,95 % de la cantidad total de estroncio comprendida en la composición.

10 En una realización la composición de estroncio comprende al menos el 50 % de carbonato de estroncio. La composición puede comprender preferentemente más estroncio en forma de carbonato de estroncio que en forma de cloruro de estroncio, con respecto a los porcentajes molares. En realizaciones preferidas las composiciones comprenden tal como el 55-99,95 % de estroncio en forma de carbonato de estroncio y el 0,05 al 45 % de estroncio en forma de cloruro de estroncio, o tal como el 60-95 % de estroncio en forma de carbonato de estroncio y 5-40 % de estroncio en forma de cloruro de estroncio, o tal como el 70-90 % de estroncio en forma de carbonato de estroncio y el 10-30 % de estroncio en forma de cloruro de estroncio, o tal como el 75 % de estroncio en forma de carbonato de estroncio y el 25 % de estroncio en forma de cloruro de estroncio.

15 En una composición farmacéutica eficiente la cantidad de cloruro de estroncio contribuye con tal como al menos el 0,05 % del estroncio de la composición, En otras realizaciones el cloruro de estroncio contribuye con al menos 0,1 %, tal como el 1 %, tal como al menos el 5 o el 10 %, incluso tal como al menos el 15 o el 20 % de estroncio. En realizaciones específicas, el cloruro de estroncio contribuye con al menos el 25 %, tal como el 30 % o alternativamente tal como el 40 o el 50 % del estroncio de la composición.

El mayor efecto de la composición de estroncio se refiere además a una solubilidad elevada de la composición.

20 Por tanto la(s) sal(es) de estroncio de acuerdo con la invención debería(n) ser fácilmente soluble(s) en agua o en el ambiente ácido del estómago. El pH del estómago es 4 aunque la ingesta de alimentos puede reducir el pH de 4 a 2.

La solubilidad de la composición de estroncio es importante para la disponibilidad de iones de estroncio. Además es importante evaluar la velocidad de solubilidad de la(s) sal(es) de estroncio para garantizar que el compuesto activo está disponible con el tiempo correcto tras la administración.

25 La velocidad de solubilidad de la(s) sal(es) de estroncio se puede medir por cualquier procedimiento conocido en la técnica. La velocidad de solubilidad de SrCO_3 y SrCl_2 y mezclas de los mismos se midió usando espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-EM) como se describe en el ejemplo 10.

Ingredientes activos secundarios

30 Un efecto mejorado de la composición farmacéutica se consigue por la administración coordinada de estroncio y/o vitamina D y/o calcio. Los ingredientes activos secundarios se pueden administrar por separado, secuencialmente y/o simultáneamente con la composición de estroncio. Por tanto los ingredientes activos secundarios se pueden administrar como un medicamento por separado o junto con estroncio en un medicamento combinado.

En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende al menos una sal de estroncio y uno o más ingredientes activos secundarios.

35 El metabolismo del calcio está regulado por la vitamina D y la invención describe además que mejoró el tratamiento de la gingivitis, la periodontitis crónica y agresiva, la periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas y las enfermedades periodontales necrotizantes por la administración coordinada de estroncio con un compuesto de vitamina D. El compuesto de vitamina D se puede administrar por separado, secuencialmente y/o simultáneamente con la composición de estroncio. Por tanto, de acuerdo con la invención el compuesto de vitamina D puede estar comprendido por un medicamento aparte y de este modo administrarse por separado o secuencialmente con la composición de estroncio o puede administrarse de forma simultánea con estroncio en un medicamento combinado.

45 De acuerdo con la invención la composición de estroncio puede comprender cualquier compuesto de vitamina D adecuado para la fabricación de un medicamento. El(los) compuesto(s) de vitamina D puede(n) ser uno o más de los compuestos de las vitaminas D_2 y D_3 que se dan en la naturaleza, uno o más análogos de las vitaminas D_2 y D_3 o cualquier alternativa sintética de la vitamina D capaz de ayudar en el metabolismo del calcio y del fosfato en el organismo. En concreto se prefiere un compuesto con la capacidad para incrementar la absorción de calcio.

50 En una realización la composición farmacéutica comprende uno o más análogos de la vitamina D. En una segunda realización preferida, la composición farmacéutica comprende vitamina D_2 en una forma adecuada para la preparación de un medicamento. En una tercera realización preferida la composición farmacéutica comprende vitamina D_3 en una forma adecuada para la preparación de un medicamento. En una realización preferida la composición farmacéutica comprende vitamina D_3 o un análogo de la vitamina D_3 , lo más preferentemente vitamina D_3 .

El éxito del tratamiento de la gingivitis, la periodontitis crónica y agresiva, la periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas y las enfermedades periodontales necrotizantes aumenta por la administración coordinada

de calcio. Por tanto de acuerdo con la invención el calcio puede estar comprendido por un medicamento aparte y de este modo administrarse por separado o secuencialmente con la composición de estroncio. Por tanto para un beneficio óptimo, la composición farmacéutica no debería comprender una cantidad grande de calcio. Sin adherirnos a ninguna teoría se cree que el efecto del estroncio se neutraliza si la composición comprende más calcio que estroncio. Por tanto la proporción en peso entre estroncio y calcio no deberá ser menor que 1. Además se considera que se obtiene un mayor efecto si la cantidad de estroncio supera la cantidad de calcio. Por tanto se prefiere que la proporción en peso entre estroncio y calcio sea más de 1, tal como más de 1,2, o tal como más de 1,5, o tal como más de 1,8, o tal como más de 2, o tal como más de 5, o tal como más de 10, o tal como más de 15, o tal como más de 20, o tal como más de 25.

Es más preferido que la composición farmacéutica que comprende estroncio comprenda una cantidad insignificante de calcio.

Aunque la composición que comprende estroncio puede comprender solo cantidades modestas de calcio, la invención se refiere además a una segunda composición farmacéutica que comprende calcio, para la administración coordinada con el medicamento que comprende estroncio. El medicamento puede comprender calcio en cualquier forma adecuada para la preparación de un medicamento.

Los compuestos de calcio útiles para la preparación de una composición farmacéutica incluyen los compuestos siguientes; acetato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio (o glubionato de calcio), gluceptato de calcio, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, lactato-gluconato de calcio, fosfato de calcio dibásico o tribásico.

De acuerdo con la invención, la composición de calcio comprende, preferentemente, calcio en forma de una sal de calcio, tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico (CaHPO_4) o fosfato de calcio tribásico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3/\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$) o un compuesto de calcio quelado, tal como citrato de calcio ($\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) o lactato de calcio ($\text{CaCH}_3\text{CHOHCOO})_2 \cdot 5 \cdot \text{H}_2\text{O}$).

De acuerdo con la invención la composición de calcio puede comprender calcio en una forma combinada con otras sustancias, tales como lactato de calcio o gluconato de calcio.

En una realización preferida la composición de calcio comprende una sal de calcio seleccionada del grupo de carbonato de calcio, fosfato de calcio y citrato de calcio.

En una segunda realización la composición de calcio comprende la sal de calcio citrato de calcio.

En una tercera realización preferida la composición de calcio comprende la sal de calcio carbonato de calcio.

Otros componentes capaces de mejorar el tratamiento se pueden añadir a la composición farmacéutica de acuerdo con la composición.

Para reforzar adicionalmente el tejido óseo se pueden añadir compuestos adicionales. Tales compuestos pueden seleccionarse, por ejemplo, de otros metales tales como silicio.

En una realización, la composición de acuerdo con la invención comprende adicionalmente silicio.

La invención se refiere al hallazgo de que el tratamiento más eficaz se obtiene por administración coordinada de al menos una sal de estroncio, vitamina D y una sal de calcio. Los tres componentes se pueden administrar por separado, secuencialmente y/o simultáneamente. Más importante, la sal de calcio se debería administrar por separado a partir de la al menos una sal de estroncio y el compuesto de vitamina D.

Composición farmacéutica

Se pueden preparar composiciones farmacéuticas de la presente invención por técnicas convencionales, por ejemplo como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pa. La prueba estándar de la variante de masas y el tiempo de desintegración se pueden medir como se describe en European Pharmacopoeia (Ph. Eur.).

Un aspecto de la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica para la preparación de un medicamento que comprende al menos una sal de estroncio para el tratamiento o la prevención de la gingivitis, la periodontitis crónica o agresiva, la periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas, o las enfermedades periodontales necrotizantes. En realización adicional la invención se refiere a una composición farmacéutica con cualquiera de las características de la composición de estroncio descrita anteriormente.

Sin adherirnos a ninguna teoría se cree que una composición con características farmacocinéticas favorables se obtiene por la combinación de al menos dos sales de estroncio, tales como carbonato de estroncio y cloruro de estroncio, especialmente cloruro de estroncio hexahidrato.

El medicamento se puede preparar para cualquier forma de administración, en concreto administración oral.

La administración oral es un modo preferido de administración de medicamentos que se van a absorber en el tracto gastrointestinal. Los comprimidos y cápsulas sólidos del medicamento se tragan y disuelven después en el estómago y el intestino. El(los) ingrediente(s) activos se absorbe(n) principalmente en el intestino delgado a través de un revestimiento mucoso absorbivo del intestino. Los medicamentos líquidos o como alternativa los medicamentos sólidos disueltos antes de usar se pueden tragar como una solución, de modo que el medicamento entra en el estómago y los ingredientes activos pueden absorberse después en el tracto gastrointestinal principalmente en el intestino delgado. De acuerdo con la invención la administración oral se refiere a la entrada de un medicamento en el sistema gastrointestinal por deglución. Dependiendo de la composición del medicamento, los ingredientes activos se pueden absorber en el estómago o durante el paso a través del tracto gastrointestinal. El/los ingrediente(s) activo(s) se transfiere(n) a la circulación sanguínea y alcanza(n) su lugar de acción a través de la circulación sanguínea.

En una realización preferida el medicamento es para administración oral.

El medicamento de la presente invención se puede formular para una amplia variedad de formas de dosificación para administración oral. El medicamento comprende al menos una sal de estroncio y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, que pueden ser sólidos o líquidos.

Para administración oral, dichos excipientes incluyen calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, dióxido de silicio, celulosa (preferentemente microcristalina), polividona, glucosa, gelatina, sacarosa, ultramil, carbonato de magnesio y similares, preferentemente talco y dióxido de silicio.

En una realización se prefiere manitol, adicionalmente se pueden preferir polividona (poli(1-vinil-2-pirrolidona)) y estearato de magnesio. En una realización adicional se prefiere que la composición comprenda ultramil.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está mezclado con los ingredientes activos finamente divididos de la invención. En los comprimidos, los ingredientes activos de la invención se mezclan con un vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compactan en la forma y el tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos contienen preferentemente del uno a aproximadamente el setenta por ciento de la composición de acuerdo con la invención. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de fusión baja, manteca de cacao y similares. Con la expresión "preparación" se pretende incluir la composición de la invención con material de encapsulación como vehículo que proporciona una cápsula en la que la composición de la invención, con o sin otros vehículos, está rodeada por un vehículo que está asociado con ella. De un modo similar, se incluyen pastillas y trociscos. Comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, pastillas y trociscos son adecuados para administración oral.

Las preparaciones para forma de administración sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas, supositorios y gránulos dispersables. Las preparaciones para forma de administración sólida pueden incluir una o más sustancias que pueden actuar como colorantes, agentes aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, diluyentes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes humectantes, agentes disgregantes de comprimidos y material de encapsulación.

El medicamento puede administrarse de acuerdo con la invención como comprimidos, cápsulas, polvos, comprimidos o polvos solubles o por cualquier otra forma adecuada para administración oral.

Una forma de preparación favorable es comprimidos. El procedimiento de fabricación puede ser completamente convencional, por ejemplo formación de un intermedio granulado que contiene algunos o todos de los componentes triturados, seguida por mezclar opcionalmente con los otros componentes y después prensarlos hasta formar comprimidos. Se prefiere una composición farmacéutica capaz de formar un comprimido estable usando un procedimiento de fabricación estándar de comprimidos como se describe más adelante. La estabilidad de los comprimidos se puede evaluar en base a los procedimientos conocidos en la técnica. En una realización preferida el medicamento es un comprimido.

Se contempla adicionalmente que la combinación de al menos dos sales de estroncio puede potenciar la capacidad de la composición para que se preñe en forma de comprimidos. Algunas sales de estroncio no forman fácilmente comprimidos estables usando excipientes farmacéuticos convencionales. Con el fin de facilitar la formación de comprimidos estables se usan al menos dos sales de estroncio de acuerdo con la invención.

Las pistas iniciales mostraron dificultades en la preparación de comprimidos, ya que algunos comprimidos se descomponían en pocos días, tal como en 4-5 días. De acuerdo con la invención la composición comprende al menos dos sales de estroncio que ayudan a la formación de comprimidos estables, tales como comprimidos que no se descomponen en 7 días, tal como en 2 semanas, preferentemente los comprimidos son estables durante al menos 3 o 4 semanas o más preferentemente 2 meses. Lo más preferentemente los comprimidos son estables durante al menos 3 meses, tal como al menos 4 o 5 meses preferentemente al menos 6 meses. Se experimentaron problemas adicionales en relación con la formación de comprimidos homogéneos con cantidades iguales de los ingredientes activos. Estos problemas se pueden reducir usando al menos dos sales de estroncio.

Otras formas adecuadas para administración oral incluyen preparaciones en forma líquida incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones de formas sólidas que se desean para convertirse poco antes de usar en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones se pueden preparar en soluciones de propilenglicol acuosas o pueden contener agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábica. Las soluciones acuosas se pueden preparar disolviendo la composición de la invención en agua y añadiendo agentes colorantes, de aromas, estabilizantes y espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas se pueden preparar dispersando la composición finamente dividida de la invención en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos. Estas preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y pueden contener, además de la composición de la invención, agentes colorantes, de aromas, estabilizantes, de tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

De acuerdo con la invención el medicamento se puede administrar como gotas. Las gotas pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles o no estériles y pueden prepararse disolviendo la composición en una solución acuosa adecuada, que opcionalmente incluye un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado y opcionalmente incluye un agente activo de superficie. Después la solución resultante se puede aclarar por filtración, se transfiere a un contenedor adecuado que después se sella y se esteriliza autoclavándose o manteniéndose a 98-100 °C durante media hora. Alternativamente, la solución se puede esterilizar por filtración y se transfiere al contenedor asépticamente. Ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para incluir en las gotas son nitrato o acetato fenilmercúrico (al 0,002 %), cloruro de benzalconio (al 0,01%) y acetato de clorhexidina (al 0,01 %). Disolventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

También se incluyen preparaciones de formas sólidas que se desean para convertirse, poco antes de usar, en preparaciones en forma líquida para administración oral, una preparación tal puede ser comprimidos solubles o polvos solubles. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además de los ingredientes activos de la invención, agentes colorantes, de aromas, estabilizantes, de tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

En una segunda realización preferida, el medicamento es un comprimido soluble.

En una tercera realización preferida, el medicamento es un polvo soluble.

Las preparaciones líquidas pueden ser adicionalmente una bebida, tal como un zumo de frutas, leche de cacao o composiciones de proteínas/vitaminas que comprenden al menos una sal de estroncio, tal como al menos dos sales de estroncio. Especialmente las personas ancianas con frecuencia tienen problemas tragando comprimidos u otro tipo de medicamento y pueden preferir bebidas con gustos más favorables. Se prefiere que la sal o sales de estroncio no cambien el sabor de la bebida de un modo intolerable. Se prefiere usar bebidas con un sabor fuerte para tapar el gusto de las sales de estroncio. En general, el sabor del cloruro de estroncio es más desagradable que el sabor del carbonato de estroncio y de otra(s) sal(es) de estroncio, por tanto la proporción molar del cloruro de estroncio es, preferentemente, inferior a 1, tal como inferior a 0,75, 0,5 o 0,25. La cantidad de sal(es) de estroncio añadida debería ajustarse de acuerdo con las necesidades.

Agentes solubilizantes

Para administración oral se prefieren las soluciones a las suspensiones, ya que los fármacos en solución se absorben con mayor rapidez. Además las soluciones son a menudo más aceptables para los pacientes, en términos de palatabilidad. Se ha propuesto preparar formulaciones efervescentes secas de medicamentos en las que, al añadir agua (u otro líquido), el medicamento se dispersa en el agua por la acción de efervescencia y se disuelve como resultado de la agitación o por la interacción con componentes de la formulación.

Para ayudar a la solubilización de una preparación en el medicamento se puede incluir un agente solubilizante. El agente solubilizante puede ser un par efervescente que comprende un componente ácido y un componente alcalino (un carbonato o un bicarbonato) que genera dióxido de carbono al contacto con el agua. El componente alcalino de la pareja está presente preferentemente en exceso del equivalente estequiométrico del componente ácido.

El ácido y el álcali son los componentes que proporcionan la efervescencia y la disgregación del comprimido o polvo cuando se pone en contacto con agua. Como componente ácido se puede usar ácido cítrico tanto en la forma hidratada como en la anhidra, pero también se pueden usar otros ácidos comestibles como ácido tartárico, fumárico, adipico, málico.

El carbonato, que representa la fuente del dióxido de carbono que genera la efervescencia, generalmente es un carbonato alcalino hidrosoluble tal como (bi)carbonato potásico o cálcico, carbonato sódico o carbonato sódico de glicina. La elección del carbonato es muy importante ya que, además de provocar la efervescencia, puede afectar a la solidez de medicamento. El bicarbonato sódico es uno de los carbonatos más usados porque es muy soluble y de bajo coste. Alternativamente, se puede usar bicarbonato sódico modificado, obtenido calentando el bicarbonato sódico común con el fin de convertir la superficie de sus partículas en carbonato sódico incrementando de este modo su estabilidad.

La pareja efervescente se proporciona en una cantidad suficiente para dispersar rápidamente y ayudar a la disolución de los componentes de la formulación.

En una realización, la composición farmacéutica o medicamento de acuerdo con la invención comprende uno o más agente(s) solubilizante(s).

- 5 El (los) agente(s) solubilizante(s) de la invención sirve(n) para potenciar la solubilidad de la sal de estroncio y de este modo para potenciar la absorción del ion de estroncio (Sr^{2+}) y de este modo para incrementar la cantidad de estroncio que entra en la circulación sanguínea.

El (los) agente(s) solubilizante(s) se puede(n) seleccionar del grupo de carbonato amónico y carbonato sódico.

- 10 El carbonato amónico $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ o, con más precisión $\text{CH}_2\text{O}_3 \cdot x\text{NH}_3$ como carbonato amónico consiste en bicarbonato amónico (CH_5NO_3) y carbamato amónico ($\text{CH}_6\text{N}_2\text{O}_2$) en proporciones variables.

En una realización el agente solubilizante es carbonato amónico.

En una realización el carbonato amónico tiene cantidades aproximadamente iguales de cada componente $\text{CH}_6\text{N}_2\text{O}_2$ y CH_5NO_3 .

En una realización el carbonato amónico tiene más $\text{CH}_6\text{N}_2\text{O}_2$ que CH_5NO_3 .

- 15 En una realización el carbonato amónico tiene menos $\text{CH}_6\text{N}_2\text{O}_2$ que CH_5NO_3 .

El carbonato sódico existe en forma no hidratada y en forma hidratada que comprende 10 moléculas de agua asociadas con cada molécula de carbonato sódico. Esto permite que el compuesto se disuelva rápidamente en agua.

En una realización el agente solubilizante es carbonato sódico.

- 20 En una realización el carbonato sódico es carbonato sódico decahidrato ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \cdot \text{H}_2\text{O}$).

En una realización el agente solubilizante es una pareja efervescente basada preferentemente en ácido cítrico y bicarbonato sódico (NaHCO_3) o carbonato sódico de glicina.

Lubricantes

- 25 Los comprimidos pueden contener lubricantes hidrosolubles convencionales tales como lauril sulfato sódico o benzoato sódico, normalmente de hasta aproximadamente 7,5 % o menos. Alternativamente los comprimidos se pueden fabricar usando lubricación externa en prensas lubricadas con líquido o en prensas de dos caras en las que los compactos de placebo lubricante sólido que contienen, por ejemplo, estearato de magnesio se fabrican en una cara, pre-lubricándose continuamente los moldes.

Tampones

- 30 La composición farmacéutica y el medicamento de acuerdo con la invención pueden comprender uno o más tampones útiles para estabilizar/neutralizar el pH. Un ejemplo de un tampón tal es cloruro amónico o ácido cítrico. Otros tampones pueden comprender acetato, carbonato, bicarbonato, fosfato, citrato, tris o hepes.

Material de encapsulación

- 35 Los medicamentos pueden comprender un material de encapsulación que rodea al medicamento. El material de encapsulación puede ser un revestimiento sobre la superficie del medicamento que proporciona los compuestos activos con una superficie adecuada para administración oral, adicionalmente el revestimiento puede evitar que los compuestos activos se liberen inmediatamente por el contacto con la saliva en la boca. El material de encapsulación puede servir de este modo para posponer la liberación de los compuestos activos hasta que se ha alcanzado un área específica del sistema gastrointestinal. Puede ser una ventaja evitar la liberación de los compuestos activos en el estómago, así los compuestos activos pueden encapsularse hasta que se ha alcanzado el intestino. En una realización se usa hipromelosa y Macrogol 6000 como agentes de revestimiento, véase más adelante.

Formulaciones de liberación controlada

- 45 Los siguientes términos se puede considerar que son sustancialmente equivalentes a la liberación controlada para las finalidades de la presente invención: liberación continua, liberación controlada, liberación retardada, depot, liberación gradual, liberación a largo plazo, liberación programada, liberación prolongada, liberación proporcionada, liberación extendida, depósito, retardo, liberación lenta, liberación espaciada, liberación sostenida, revestimiento en el tiempo, liberación controlada, acción retardada, acción extendida, acción controlada en el tiempo, actuación larga, acción prolongada, acción repetida, acción lenta, acción sostenida, medicamentos de acción sostenida y liberación extendida. Otras discusiones de estos términos se pueden encontrar en Lesczek Krowczynski, Extended-Release Dosage Forms, 1987 (CRC Press, Inc.).

50

Las diversas tecnologías de liberación controlada cubren a un espectro muy amplio de formas de dosificación farmacológica. Tecnologías de liberación controlada incluyen, entre otros, sistemas físicos y sistemas químicos.

5 Los sistemas físicos incluyen, pero no se limitan a, sistemas de depósito con membranas de control de la velocidad, tales como microencapsulación, macroencapsulación y sistemas de membrana; sistemas de depósito sin membranas de control de la velocidad, tales como fibras huecas, triacetato de celulosa ultramicroporosa y sustratos poliméricos porosos y espumas; sistemas monolíticos, incluidos los sistemas disueltos físicamente en matrices elastoméricas, o poliméricas, no porosas (p. ej., entrada de agente ambiental no erosionable, erosionable y degradable) y materiales físicamente dispersos en matrices elastoméricas o poliméricas no porosas (p. ej., entrada de agente ambiental no erosionable, erosionable y degradable); estructuras laminadas, incluidas capas de reservorio
10 químicamente similares o diferentes a las capas de control externas; y otros procedimientos físicos, tales como bombas osmóticas o adsorción sobre resinas de intercambio iónico.

15 Los sistemas químicos incluyen, entre otros, erosión química de matrices poliméricas (p.ej., erosión heterogénea, u homogénea) o erosión biológica de una matriz polimérica (p. ej., heterogénea, u homogénea). Se puede encontrar exposición detallada de categorías de sistemas para liberación controlada en Agis F. Kydonieus, Controlled Release Technologies: Methods, Theory and Applications, 1980 (CRC Press, Inc.).

Los sistemas de liberación de fármaco de liberación controlada también se pueden clasificar en sus áreas de tecnología básica, incluidos, entre otros, sistemas de liberación de fármaco de velocidad preprogramada, sistemas de liberación de fármaco modulados por activación, sistemas de liberación de fármaco regulados por retroalimentación y sistemas de liberación de fármaco dirigidos a sitio.

20 En los sistemas de liberación de fármaco de velocidad preprogramada, las moléculas de fármaco se liberan de los sistemas de liberación "preprogramada" a perfiles de velocidad específicos. Esto se puede conseguir por diseño de sistemas que controla la difusión molecular de moléculas de fármaco en y/o a través del medio de barrera dentro o que rodea al sistema de liberación. A menudo siguen las leyes de Fick de difusión.

25 En los sistemas de liberación de fármacos modulados por activación, la liberación de las moléculas de fármacos de los sistemas de liberación se activa por procedimientos físicos, químicos o bioquímicos y/o se facilita por energía suministrada externamente. La velocidad de liberación del fármaco se controla después regulando el procedimiento aplicado o la entrada de energía.

30 En los sistemas de liberación de fármaco regulados por retroalimentación, la liberación de las moléculas de fármaco de los sistemas de administración puede activarse por un acontecimiento desencadenante, tal como una sustancia bioquímica, en el organismo. La velocidad de liberación de fármacos se controla después por la concentración del agente desencadenante detectado por un sensor en el mecanismo regulado por retroalimentación.

35 En un sistema de liberación de fármaco de liberación controlada dirigida a sitio, el sistema de administración de fármaco dirige la molécula activa a un sitio específico o a un tejido o célula diana. Esto se puede conseguir, por ejemplo, por un conjugado que incluye un resto diana específico de sitio que conduce al sistema de administración de fármaco a la proximidad de un tejido (o célula) diana, un solubilizante que permite que el sistema de administración de fármacos se transporte a un tejido diana y preferentemente sea captado por este y un resto de fármaco que está unido covalentemente a la estructura polimérica por un espaciador y contiene un grupo escindible que solo se puede escindir mediante una enzima específica en el tejido diana.

40 Aunque un modo preferible de administración de fármaco de liberación controlada sea oral, se pueden usar otros modos de administración de composiciones de liberación controlada de acuerdo con esta invención. Estos incluyen administración mucosa, administración nasal, administración ocular, administración transdérmica, administración controlada parenteral, administración vaginal, administración rectal y administración intrauterina. Todas estas formas de dosificación se pueden fabricar usando técnicas convencionales junto con las técnicas que se discuten en el presente documento.

45 Existen numerosas formulaciones de fármacos de liberación controlada que se desarrollan preferentemente para administración oral. Estas incluyen, pero no están limitadas a, sistemas de administración gastrointestinal controlada por presión osmótica, sistemas de administración gastrointestinal controlada por presión hidrodinámica, sistemas de administración gastrointestinal controlada por permeación de membrana, que incluyen dispositivos de administración gastrointestinal controlada por permeación de membrana microporosa; dispositivos de administración gastrointestinal controlada dirigida al intestino resistentes a los fluidos gástricos; sistemas de administración gastrointestinal controlada por difusión en gel; y sistemas de administración gastrointestinal controlada por intercambio iónico, que incluyen fármacos catiónicos y aniónicos. Información adicional sobre los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada se pueden encontrar en Yie W. Chien, Novel Drug Delivery Systems, 1992 (Marcel Dekker, Inc.). Algunas de estas formulaciones se tratarán a continuación con más detalle.

55 Se pueden aplicar revestimientos entéricos a los comprimidos para evitar la liberación de fármacos en el estómago bien para reducir el riesgo de efectos secundarios desagradables o bien para mantener la estabilidad del fármaco que de otro modo podría ser objeto de degradación por la exposición al ambiente gástrico. La mayoría de los polímeros que se usan para este fin son poliácidos que funcionan en virtud del hecho de que su solubilidad en medio

acuoso depende del pH y requieren condiciones con un pH más alto del que normalmente se encuentra en el estómago.

Los revestimientos entéricos se pueden usar para revestir una forma de dosificación sólida o líquida de los compuestos de acuerdo con la invención. Los revestimientos entéricos estimulan que los compuestos de la invención permanezcan incorporados físicamente en la forma de dosificación durante un periodo especificado cuando se exponen al jugo gástrico. Aún los revestimientos entéricos se diseñan para disgregarse en el fluido intestinal para una absorción fácil. El retraso de la absorción de los compuestos depende de la velocidad de transferencia a través del tracto gastrointestinal y por tanto la velocidad del vaciado gástrico es un factor importante. Algunos investigadores han comunicado que una forma de dosificación de tipo unidad múltiple, tal como gránulos, puede ser superior a un tipo de unidad única. Por tanto, en una realización preferible, los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar contenidos en una forma de dosificación de unidad múltiple con revestimiento entérico. En una realización más preferible, la forma de dosificación de los compuestos de acuerdo con la invención se prepara por rociado de gránulos de una dispersión sólida de un agente de revestimiento entérico sobre un material central inerte. Estos gránulos pueden tener como resultado la absorción prolongada del fármaco con buena biodisponibilidad.

Los agentes de revestimiento entérico típicos incluyen, entre otros, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de éster de ácido metacrílico-ácido metacrílico, ftalato-acetato de polivinilo y ftalato acetato de celulosa. Akihiko Hasegawa, Application of solid dispersions of Nifedipine with enteric coating agent to prepare a sustained release dosage form, Chem. Pharm. Bull. 33: 1615-1619 (1985). Varios materiales de revestimiento entérico se pueden seleccionar en base al análisis para conseguir una forma de dosificación con revestimiento entérico diseñado desde el principio para tener una combinación preferible de tiempo de disolución, espesores de revestimiento y la fuerza de triturado diametral. S. C. Porter y cols., The Properties of Enteric Tablet Coatings Made From Polyvinyl Acetate-phthalate and Cellulose acetate Phthalate, J. Pharm. Pharmacol. 22:42p (1970). En una realización se usan hipromelosa y Macrogol 6000 como agentes de revestimiento.

En ocasiones, el funcionamiento de un revestimiento entérico puede residir en su permeabilidad. S. C. Porter y cols., The Permeability of Enteric Coatings and the Dissolution Rates of Coated Tablets, J. Pharm. Pharmacol. 34: 5-8 (1981). Con dichos sistemas de administración de fármaco oral, el proceso de liberación del fármaco se puede iniciar por difusión de fluidos acuosos a través del revestimiento entérico. Las investigaciones han sugerido que la rotura/conducción osmótica afecta como mecanismos de liberación importantes a partir de formas de dosificación con revestimiento entérico. Roland Bodmeier y cols., Mechanical Properties of Dry and Wet Cellulosic and Acrylic Films Prepared from Aqueous Colloidal Polymer Dispersions used in the Coating of Solid Dosage Forms, Pharmaceutical Research, 11: 882-888 (1994).

Otro tipo de estructura de liberación controlada oral útil es una dispersión sólida. Una dispersión sólida se puede definir como una dispersión de uno o más ingredientes activos en un vehículo inerte o matriz inerte en el estado sólido preparado por el procedimiento de derretido (fusión), de disolvente o de derretido-disolvente. Akihiko Hasegawa, Super Saturation Mechanism of Drugs from Solid Dispersions with Enteric Coating Agents, Chem. Pharm. Bull. 36: 49414950 (1998). Las dispersiones sólidas también se pueden denominar dispersiones en estado sólido. El término "coprecipita" también se puede usar para hacer referencia a las preparaciones obtenidas por los procedimientos del disolvente.

Las dispersiones sólidas se pueden usar para mejorar la solubilidad y/o la velocidad de disolución de compuestos de acuerdo con la invención que pueden ser poco hidrosolubles. Véase, en general, Hiroshi Yuasa y cols., Application of the Solid Dispersion Method to the Controlled Release Medicine. III. Control of the Release Rate of Slightly Water-Soluble Medicine From Solid Dispersion Granules, Chem. Pharm. Bull. 41: 397-399 (1993). El procedimiento de dispersión sólida se usó inicialmente para potenciar la velocidad de disolución de medicamentos ligeramente hidrosolubles por dispersión de los medicamentos en vehículos hidrosolubles tales como polietilenglicol o polivinilpirrolidona, Hiroshi Yuasa y cols., Application of the Solid Dispersion Method to the Controlled Release of Medicine. IV. Precise Control of the Release Rate of a Water-Soluble Medicine by Using the Solid Dispersion Method Applying the Difference in the Molecular Weight of a Polymer, Chem. Pharm. Bull. 41: 933-936 (1993).

La selección del vehículo puede tener una influencia sobre las características de la disolución del fármaco dispersado porque la velocidad de disolución de un componente de una superficie se puede ver afectada por otros componentes en una mezcla de múltiples componentes. Por ejemplo, un vehículo hidrosoluble puede tener como resultado una liberación rápida del fármaco desde la matriz, o un vehículo poco soluble o insoluble puede conducir a una liberación más lenta del fármaco desde la matriz. La solubilidad de los compuestos poco hidrosolubles de acuerdo con la invención también se puede incrementar debido a alguna interacción con los vehículos.

Ejemplos de vehículos útiles en dispersiones sólidas de acuerdo con la invención incluyen, entre otros, polímeros hidrosolubles tales como polietilenglicol, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa. Akihiko Hasegawa, Application of Solid Dispersions of Nifedipine with Enteric Coating Agent to Prepare a Sustained-release Dosage Form, Chem. Pharm. Bull. 33: 1615-1619 (1985).

Existen diversos procedimientos conocidos habitualmente para preparar dispersiones sólidas. Estos incluyen, entre otros, el procedimiento de fusión, el procedimiento del disolvente y el procedimiento fusión-disolvente.

En el procedimiento de fusión, la mezcla física de un fármaco en un vehículo hidrosoluble se calienta directamente hasta que se funde. La mezcla fundida se enfría después y se solidifica rápidamente mientras se agita enérgicamente. La masa sólida final se tritura, pulveriza y tamiza. Usando este procedimiento, a menudo se puede obtener una supersaturación de un soluto o fármaco en un sistema inactivando la fusión rápidamente a partir de una temperatura alta. En estas condiciones, la molécula de soluto se puede detener en la matriz de disolvente por el procedimiento de solidificación instantánea. Una desventaja es que muchas sustancias, fármacos o vehículos, se pueden descomponer o evaporar durante el procedimiento de fusión a temperaturas altas. No obstante, este problema de evaporación se puede evitar si la mezcla física se calienta en un contenedor sellado. Se puede usar fusión en un vacío o capa de un gas inerte tal como nitrógeno para evitar la oxidación del fármaco o vehículo.

El procedimiento del disolvente se ha usado en la preparación de soluciones sólidas o cristales mixtos de compuestos orgánicos o inorgánicos. Las dispersiones del procedimiento del disolvente se pueden preparar disolviendo una mezcla física de dos componentes sólidos en un disolvente común, seguido de evaporación del disolvente. La principal ventaja del procedimiento del disolvente es que la descomposición térmica de fármacos o vehículos se puede evitar por la temperatura baja requerida para la evaporación de disolventes orgánicos. No obstante, algunas desventajas asociadas con este procedimiento son los costes más elevados de preparación, la dificultad para eliminar completamente el disolvente líquido, el posible efecto adverso de su cantidad supuestamente despreciable del disolvente sobre la estabilidad química del fármaco.

Otro procedimiento de producir dispersiones sólidas es el procedimiento de fusión-disolvente. Es posible preparar dispersiones sólidas disolviendo primero un fármaco en un disolvente líquido adecuado y después incorporar la solución directamente en una fusión de polietilenglicol obtenible por debajo de 70 grados, sin eliminar el disolvente líquido. El disolvente seleccionado o los análogos de adenosina disueltos se pueden seleccionar de un modo tal que la solución no sea miscible con la fusión del polietilenglicol. La forma polimórfica de los análogos de adenosina puede precipitarse después en la fusión. Dicho procedimiento único posee las ventajas de los procedimientos de fusión y de disolvente. Win Loung Chiou y cols., *Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems*, J. Pharm. Sci. 60: 1281-1301 (1971).

Otra forma de dosificación de liberación controlada es un complejo entre una resina de intercambio iónico y los compuestos de acuerdo con la invención. Los complejos resina de intercambio iónico-fármaco se han usado para formular productos de liberación sostenida de fármacos ácidos y básicos. En una realización preferible se proporciona un revestimiento de película polimérica a las partículas del complejo resina de intercambio iónico-fármaco, lo que hace que la liberación del fármaco a partir de estas partículas sea una difusión controlada. Véase Y. Raghunathan y cols., *Sustained-released drug delivery system I: Coded ion-exchange resin systems for phenylpropanolamine and other drugs*, J. Pharm. Sciences 70: 379-384 (1981).

Las microesferas inyectables son otra forma de dosificación de liberación controlada. Las microesferas inyectables se pueden preparar por técnicas de separación de fase no acuosa y técnicas de secado por rociado. Las microesferas se pueden preparar usando ácido poliláctico o copoli(ácido láctico/glicólico). Shigeyuki Takada, *Utilization of an Amorphous Form of a Water-Soluble GPIIb/IIIa Antagonist for Controlled Release From Biodegradable Micro spheres*, Pharm. Res. 14: 1146-1150 (1997), y etilcelulosa, Yoshiyuki Koida, *Studies on Dissolution Mechanism of Drugs from Ethyl Cellulose Microcapsules*, Chem. Pharm. Bull. 35: 1538-1545 (1987).

Otras tecnologías de liberación controlada que se pueden usar en la práctica de esta invención son bastante variadas. Incluyen SODAS (Sistema de Absorción de Fármaco Oral Esferoideo), INDAS (Sistema de Absorción de Fármaco Insoluble), IPDAS (Sistema de Absorción de Fármaco de Protección Intestinal), MODAS (Sistema de Absorción de Fármaco Oral Multiporoso), EFVAS (Sistema de Absorción de Fármaco Efervescente), PRODAS (Sistema de Absorción de Fármaco Oral Programable) y DUREDAS (Sistema de Absorción de Fármaco de Liberación Doble) disponibles en Elan Pharmaceutical Technologies, Dublín, Irlanda. SODAS son formas de dosificación multiparticuladas que usan perlas de liberación controlada. INDAS son una familia de tecnologías de liberación de fármaco diseñadas para incrementar la solubilidad de fármacos poco solubles. IPDAS son formación de comprimidos multiparticulados que usan una combinación de perlas de liberación controlada de alta densidad y un granulado de liberación inmediata. MODAS son formas de dosificación de una unidad de liberación controlada. Cada comprimido consiste en un núcleo interno rodeado por una membrana multiporosa semipermeable que controla la velocidad de liberación del fármaco. EFVAS es un sistema de absorción de fármaco efervescente, PRODAS es una familia de formulaciones multiparticuladas que usa combinaciones de liberación inmediata y minicomprimidos de liberación controlada. DUREDAS es una formulación de comprimido bicapa que proporciona velocidades de liberación dual dentro de una forma de dosificación. Aunque estas formas de dosificación son conocidas para el experto, ciertas de estas formas de dosificación se tratarán a continuación con mayor detalle.

INDAS se desarrolló específicamente para mejorar las características solubilidad y absorción de fármacos poco hidrosolubles. La solubilidad y en concreto, la disolución dentro de los fluidos del tracto gastrointestinal es un factor clave en la determinación de la biodisponibilidad oral global de fármacos poco hidrosolubles. Potenciando la solubilidad se puede incrementar la biodisponibilidad global de un fármaco con las reducciones resultantes en la

dosificación. INDAS toma la forma de un comprimido de matriz de alta energía. En una realización preferida de la invención, la producción implica incluir análogos de adenosina en forma amorfa junto con una combinación de energía, excipientes y procedimientos únicos de procesamiento.

5 Una vez incluido en la forma física deseable, el complejo de alta energía resultante se puede estabilizar por un procedimiento de absorción que usa una nueva tecnología de polímero reticulado para evitar la recristalización. La combinación del cambio en el estado físico de los análogos de adenosina de acuerdo con la invención acoplada con las características de solubilización de los excipientes empleados potencia la solubilidad de los análogos de adenosina de acuerdo con la invención. El granulado complejo de fármaco amorfo absorbido resultante se puede formular con un sistema de comprimidos erosionables de formación de gel para estimular la absorción continua y
10 sustancialmente suave.

IPDAS es una tecnología de comprimidos multiparticulados que puede potenciar la tolerabilidad gastrointestinal del potencial irritante y los fármacos ulcerogénicos. La protección intestinal se ve facilitada por la naturaleza multiparticulada de la formulación del IPDAS que estimula la dispersión de un análogo irritante de la adenosina de acuerdo con la invención a lo largo del tracto gastrointestinal. Las características de liberación controlada de las
15 perlas individuales pueden evitar que una concentración elevada del fármaco se libere localmente y se absorba sistémicamente. La combinación de ambos enfoques sirve para minimizar el potencial daño del análogo de adenosina de acuerdo con la invención con los beneficios resultantes para los pacientes.

IPDAS está compuesto por numerosas perlas de liberación controlada de alta densidad. Cada perla se puede fabricar por un procedimiento de dos etapas que implica la producción inicial de una micromatriz con análogos de adenosina incluidos de acuerdo con la invención y el posterior revestimiento de esta micromatriz con soluciones poliméricas que forman *in vivo* una membrana semipermeable limitante de la velocidad. Una vez que se ingiere un comprimido IPDAS, puede disgregarse y liberar las perlas en el estómago. Estas perlas pueden pasar después al duodeno y a lo largo del tracto gastrointestinal, preferentemente de un modo controlado y gradual, con independencia del estado de alimentación. La liberación del análogo de adenosina se produce por un procedimiento de difusión a través de la micromatriz y subsiguientemente a través de los poros en la membrana semipermeable que controla la velocidad. La velocidad de liberación desde el comprimido IPDAS se puede adaptar para liberar un perfil de absorción específico del fármaco asociado con un beneficio clínico optimizado. Si se necesita un inicio rápido de la actividad, el granulado de liberación inmediata se puede incluir en el comprimido. El comprimido se puede romper antes de la administración, sin que ello comprometa sustancialmente la liberación del fármaco, si se requiere una dosis menor para titulación individual.
20
25
30

MODAS es un sistema de administración de fármaco que se puede usar para controlar la absorción de análogos de adenosina hidrosolubles de acuerdo con la invención. Físicamente MODAS es una formulación de comprimido no disgregante que manipula la liberación de fármaco por un procedimiento de difusión limitante de la velocidad por una membrana semipermeable formada *in vivo*. El proceso de difusión dicta esencialmente la velocidad de presentación de un fármaco en los fluidos gastrointestinales, de modo que se controla la captación por el organismo. Debido al uso mínimo de excipientes, MODAS puede acomodar fácilmente formas de dosificación de tamaño pequeño. Cada comprimido de MODAS comienza como un núcleo que contiene fármaco activo más excipientes. Este núcleo está revestido por una solución de polímeros insolubles y excipientes solubles. Una vez que se ingiere el comprimido, el fluido del tracto gastrointestinal puede disolver los excipientes solubles en el revestimiento externo dejando sustancialmente el polímero insoluble. Lo que tiene como resultado es una red de canales diminutos, estrechos que conectan el fluido del tracto gastrointestinal con el núcleo interno del fármaco de fármaco hidrosoluble. Este fluido atraviesa estos canales, dentro del núcleo, disolviendo el fármaco y la solución resultante de fármaco puede difundir hacia fuera de un modo controlado. Esto puede permitir tanto la disolución como la absorción controladas. Una ventaja de este sistema es que los poros de liberación del fármaco del comprimido se distribuyen sobre sustancialmente la superficie total del comprimido. Esto facilita una absorción uniforme del fármaco y reduce la administración del fármaco unidireccional agresiva. MODAS representa una forma de dosificación muy flexible en cuanto a que el núcleo interno y la membrana semipermeable externa pueden alterarse para adaptarse a los requisitos individuales de administración de un fármaco. En concreto, la adición de excipientes al núcleo interno puede ayudar a producir un microambiente dentro del comprimido que facilita velocidades de absorción y liberación más predecibles. La adición de un revestimiento externo de liberación inmediata puede permitir el desarrollo de productos de combinación.
35
40
45
50

Adicionalmente se puede usar PRODAS para liberar análogos de adenosina de acuerdo con la invención. PRODAS es una tecnología de administración de fármaco multiparticulado basada en la producción de minicompriados de liberación controlada en el intervalo de tamaño de 1,5 a 4 mm de diámetro. La tecnología PRODAS es un híbrido de enfoques de multiparticulado y comprimido de matriz hidrófila y puede incorporar, en una forma de dosificación, los beneficios de ambos de estos sistemas de liberación de fármaco.
55

En su forma más básica, PRODAS implica la compresión directa de un granulado de liberación inmediata para producir minicompriados individuales que contienen análogos de adenosina de acuerdo con la invención. Estos minicompriados se incorporan después en geles y cápsulas duras que representan la forma de dosificación final. Un uso más beneficioso de esta tecnología está en la producción de formulaciones de liberación controlada. En este caso, la incorporación de varias combinaciones poliméricas dentro del granulado puede retrasar la velocidad de
60

5 liberación de fármacos a partir de cada uno de los minicomprimidos individuales. Estos minicomprimidos pueden revestirse después con soluciones poliméricas de liberación controlada para proporcionar propiedades de liberación retardada adicionales. El revestimiento adicional puede ser necesario en el caso de fármacos muy hidrosolubles o de fármacos que son, quizá, gastroirritantes cuando la liberación se puede retrasar hasta que la formulación alcanza regiones más distales del tracto gastrointestinal.

Envases

10 Los comprimidos y los comprimidos solubles se envasan, preferentemente, convencionalmente en contenedores protectores, tales como botellas con tapas de rosca, sobres de papel de aluminio, tubos de plástico o de metal o envases de aluminio de tipo blíster. Los polvos o gránulos solubles se envasan preferentemente convencionalmente en envases individuales tales como bolsas, sacos, sobres o sáculos, conteniendo cada uno de ellos una dosis del medicamento. Las bolsas pueden estar hechas de materiales resistentes al agua o a prueba de humedad, tales como papel de aluminio. Puede ser adecuado incorporar en los envases un desecante.

15 Los envases pueden comprender medicamentos separados de estroncio, vitamina D y calcio, o un medicamento combinado que comprende estroncio y vitamina D y un medicamento separado que comprende calcio. Dichos envases pueden estar en forma de envases de tipo blíster que incluyen comprimidos de estroncio (incluyendo o excluyendo vitamina D) y comprimidos de calcio unos al lado de los otros. Por la presente el paciente obtiene la posibilidad de administrar los diferentes medicamentos de forma independiente al tiempo que evita las dificultades asociadas con la manipulación de múltiples envases de medicamentos. Los envases pueden además incluir información sobre el momento de la administración de los diferentes medicamentos.

20 Solubilidad

Un medicamento eficaz de administración oral se deberá disolver fácilmente. La disgregación del medicamento potencia la solubilidad y por tanto la disgregación rápida es importante para la solubilidad y tras la absorción del medicamento. Está bien experimentado que para las sustancias de administración oral, a menos que la sustancia tenga una solubilidad acuosa por encima de 10 mg/ml sobre el intervalo de pH de 1–7, se pueden producir posibles problemas de absorción. Una solubilidad inferior a 1 mg/ml es probable que dé una absorción limitada por la velocidad de disolución porque la solubilidad y la velocidad de disolución están interrelacionadas.

La composición farmacéutica y el medicamento de acuerdo con la invención se disuelven fácilmente en agua o en el entorno ácido del estómago.

30 Con el fin de evaluar una composición farmacéutica es importante confirmar la solubilidad de los ingredientes activos. Dado que el entorno del intestino y del estómago es ácido, la solubilidad de las composiciones farmacéuticas para administración oral se mide, preferentemente, en un entorno similar con un pH inferior a 5, tal como inferior a 4 o pH inferior a 3, preferentemente pH inferior a 2.

35 La liberación de los ingredientes activos de la composición farmacéutica se puede medir como se describe en el ejemplo 15, en el que se mide la liberación de estroncio de un medicamento formulado como un comprimido. La cantidad de estroncio liberado se mide tras 15, 30, 45 y 60 minutos. En una realización, la cantidad de estroncio liberado es al menos del 40 % en 45 minutos o al menos el 50 % se libera en 45 minutos, preferentemente al menos el 55 % o más preferentemente el 60 % se libera en 45 minutos. En realizaciones alternativas se libera al menos el 35 % en 30 minutos, preferentemente el 40 %, más preferentemente al menos el 45 y más preferentemente el 50 % se libera en 30 minutos.

40 Disgregación

Para medicamentos sólidos, la disgregación aumenta con el área de superficie del medicamento y por tanto, potencia la solubilidad, de modo que se prefiere que la disgregación del medicamento sea rápida.

45 Para un uso fácil de un medicamento soluble, se prefiere que el medicamento tenga un tiempo de disgregación corto, de modo que el tiempo desde la inmersión del medicamento en agua hasta que la solución está lista no debería ser muy largo. Al mismo tiempo, el medicamento debe tener una solidez razonable que permita al paciente manipular, enviar y transportar el medicamento.

El tiempo de disgregación se puede caracterizar por pruebas tanto *in vivo* como *in vitro*. El tiempo de disgregación del medicamento soluble de la invención tiene un intervalo de tiempo deseado de 0–300 segundos, un intervalo de 0–240 segundos, un intervalo preferido de 0–120 segundos, más preferible un intervalo de 1–60 segundos o de 1–39 segundos o un intervalo más preferido de 0–20 segundos.

El tiempo de disgregación de los comprimidos con revestimiento se puede medir como en la Ph. Eur. en agua y no deberá superar los 60 minutos, preferentemente el tiempo de disgregación es, como máximo 45 minutos tal como como máximo 30 minutos y más preferentemente menos de 30 minutos.

La presente invención describe composiciones farmacéuticas y medicamentos que están compuestos por un comprimido de dispersión rápida altamente compactable y uno o más ingredientes activos que se pueden comprimir directamente para formar comprimidos de dispersión rápida con una dureza práctica y resistencia al astillado y la abrasión.

- 5 La invención además se refiere a composiciones farmacéuticas y medicamentos que están compuestos por polvos de dispersión altamente y rápidamente compactables que comprenden uno o más ingredientes activos.

Volumen de disgregación de medicamentos solubles

- 10 El comprimido o polvo soluble deberá disgregarse fácilmente en un volumen de agua (u otro líquido) adecuado para consumo por el paciente. La solución obtenida deberá ser de una consistencia, color y gusto que no sean desagradables para el paciente. En una realización, el volumen de disgregación de una dosificación es inferior a 250 ml, tal como inferior a 200 ml, tal como inferior a 150 ml, tal como inferior a 100 ml.

Dosificaciones

- 15 Los requisitos de dosificación variarán con la composición concreta del fármaco empleada, la vía de administración y el sujeto concreto que está siendo tratado. Idealmente, un paciente que se va a tratar por el presente procedimiento recibirá una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto no superior a la dosis máxima tolerada (DMT), que generalmente no es superior a lo requerido antes de que se desarrolle resistencia a fármacos.

- 20 Regímenes de dosificación adecuados se determinan preferentemente teniendo en cuenta factores bien conocidos en la técnica incluyendo el tipo de sujeto al que se le está administrando la dosis; la edad, el peso, el sexo y la afección médica del sujeto, la vía de administración, la función renal y hepática del sujeto, el efecto deseado y el compuesto particular empleado.

- 25 La dosificación puede además variar en función del tratamiento. Por ejemplo el tratamiento preventivo y el tratamiento de mantenimiento pueden incluir dosis que comprenden aproximadamente la mitad de las cantidades de ingredientes activos. Un periodo de tratamiento de mantenimiento puede seguir a un tratamiento normal con el fin de mantener los huesos sanos y/o fuertes o de evitar la reaparición de la enfermedad. El tratamiento preventivo puede realizarse durante un periodo de tiempo limitado o un tratamiento prolongado.

Estroncio

- Una dosificación eficaz de estroncio incluye al menos 300 mg de estroncio que equivalen a 3,5 mmol de estroncio. Por tanto las dosificaciones de estroncio deberán estar en las cantidades de 3,5 mmol a 15 mmol de la(s) sal(es) de estroncio.

- 30 En realizaciones preferidas, una dosificación del medicamento comprende 3,0-15 mmol de estroncio o tal como 4-12 mmol, o tal como 5-10 mmol de estroncio, o tal como 6-8 mmol de estroncio, o tal como 6,5-7,5 de estroncio.

El estroncio se administra de acuerdo con la invención administrado como al menos una sal de estroncio tal como al menos dos sales de estroncio, tal como por ejemplo, carbonato de estroncio, cloruro de estroncio y silicato de estroncio.

- 35 Una dosificación puede incluir varias cantidades de las sales de estroncio dependiendo de las sales de estroncio comprendidas por la composición farmacéutica. Una dosificación puede comprender de 0,5 g a 2,2 g de carbonato de estroncio, o tal como 0,57 g a 2,7 g de silicato de estroncio o tal como 0,5 a 4 g de cloruro de estroncio, dependiendo también del nivel de hidratación.

En una realización preferida, una dosis comprende de 0,9 g a 4,0 g de cloruro de estroncio hexahidrato.

- 40 En realizaciones que comprenden dos sales de estroncio una dosificación puede comprender diversas cantidades de las sales de estroncio como se describe en la sección relacionada con las sales de estroncio.

Calcio

De acuerdo con la invención, una dosificación del medicamento comprende 5 a 50 mmol, o tal como 10 a 40 mmol, o tal como 12,5 a 37,5 mmol, o tal como 15 a 35 mmol, o tal como 20 a 30 mmol o tal como 22,5 a 28 mmol de calcio.

En una realización, una dosificación comprende 10 a 50 mmol de calcio.

- 45 Dosificación equivalente del medicamento de acuerdo con la invención comprende de 200 a 2.000 mg de calcio, o tal como 400 mg a 1.600 mg, o tal como 500 mg a 1500 mg, o tal como 600 mg a 1400 mg, o tal como 800 mg a 1.200 mg, o tal como 900 mg a 1.100 mg de calcio por dosificación.

- 50 De acuerdo con la invención, el medicamento comprende preferentemente 500 mg a 1.500 mg de calcio, o tal como 750 mg a 1.225 mg de calcio por dosificación, o tal como 900 mg a 1.100 mg de calcio tal como aproximadamente 1.000 mg de calcio por dosificación.

Dependiendo del compuesto de calcio, diversas cantidades de la sal o sales de calcio, tal como 0,5 g a 5,0 g de carbonato de calcio y 0,95 g a 9,5 g de citrato de calcio y 0,8 mg a 8,5 mg de fosfato de calcio dibásico y 0,5 g a 8 g de fosfato de calcio tribásico.

Vitamina D

5 La cantidad del compuesto de vitamina D puede variar de acuerdo con las necesidades. Como se menciona más adelante, pocos subgrupos de pacientes no pueden tolerar los compuestos de vitamina D y por tanto un medicamento con cantidades insignificantes de vitamina D puede ser útil. En otras realizaciones el medicamento puede comprender vitamina D. De acuerdo con la invención, se deberán administrar al menos 25, tal como al menos 50, tal como al menos 100, tal como al menos 200, tal como al menos 400 UI de vitamina D por dosificación.

10 De acuerdo con la invención se deberán administrar hasta 1.000, tal como hasta 800, tal como hasta 600, tal como hasta 400, tal como hasta 200 UI de vitamina D por dosificación. Como se ha descrito anteriormente, se puede usar cualquier compuesto que tenga un efecto de vitamina D adecuado para la fabricación de un medicamento, incluyendo vitamina D₂, vitamina D₃ y análogos de las mismas.

En una realización, una dosificación del medicamento comprende 100-800 UI de un compuesto de vitamina D.

15 En una realización preferida, una dosificación del medicamento comprende 200-400 UI de un compuesto de vitamina D.

En una realización preferida, una dosificación del medicamento comprende 200-400 UI o de 5 a 12 microgramos de vitamina D₃ (colecalfiferol).

20 La dosis precisa puede depender de la edad, la evaluación clínica, la dieta, el estado nutricional y la disponibilidad de la luz solar.

También se contempla que un subgrupo de pacientes puede no tolerar los compuestos de vitamina D. Un ejemplo de dicho subgrupo lo constituyen los pacientes que sufren sarcoidosis o enfermedad de Boeck, por tanto en tales casos particulares se debería omitir el compuesto de vitamina D. Además, la vitamina D₃ (colecalfiferol) no debe administrarse a pacientes con la función renal reducida debido al metabolismo alterado del colecalfiferol en estos pacientes.

25 Las infecciones sin tratar de las encías tienen como resultado pérdida de tejido conjuntivo y del hueso que soporta los dientes y por último pérdida de los dientes mediadas por inflamación. Dichas afecciones incluyen gingivitis, periodontitis (agresiva y crónica), periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas, enfermedades periodontales necrotizantes y pueden implicar a uno o más dientes.

30 Tratamiento

El medicamento de acuerdo con la invención se puede usar para el tratamiento o prevención de la gingivitis, la periodontitis (agresiva y crónica), la periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas, las enfermedades periodontales necrotizantes y puede implicar a uno o más dientes.

35 En un aspecto de la presente invención la composición farmacéutica de la invención se usa para la preparación de un medicamento para el tratamiento y prevención de la periodontitis agresiva y crónica.

En un segundo aspecto de la presente invención la composición farmacéutica de la invención se usa para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas.

40 En un tercer aspecto de la presente invención la composición farmacéutica de la invención se usa para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades periodontales necrotizantes.

En un cuarto aspecto de la presente invención la composición farmacéutica de la invención se usa para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la gingivitis.

Procedimiento de prevención y tratamiento.

45 Un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento o prevención de la periodontitis que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéutica eficaz de un medicamento que comprende al menos una sal de estroncio tal como al menos dos sales de estroncio. La prevención puede referirse a disminuir el riesgo de adquirir periodontitis en cualquiera de las formas mencionadas en el presente documento. La prevención puede además referirse a la inhibición de la progresión de la periodontitis o a la inhibición del desarrollo de la enfermedad, tal como la transición de un estado al siguiente que se diferencian entre sí por la gravedad de los síntomas.

50 En una realización la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento que comprende administrar una cantidad farmacéutica eficaz de una composición farmacéutica o medicamento de acuerdo con la invención.

En una realización adicional el procedimiento de tratamiento es para la prevención o tratamiento de la periodontitis agresiva o crónica.

En una segunda realización el procedimiento de tratamiento es para la prevención o tratamiento de la periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas.

- 5 En una tercera realización el procedimiento de tratamiento es para la prevención o tratamiento de enfermedades periodontales necrotizantes.

En una cuarta realización el procedimiento de tratamiento es para la prevención o tratamiento de la gingivitis.

En una realización preferida el procedimiento de tratamiento incluye la administración de 3,5-15 mmol de estroncio por dosis.

- 10 El procedimiento de acuerdo con la invención incluye además la administración coordinada de medicamentos de acuerdo con la invención que comprenden al menos una sal de estroncio (tal como al menos dos sales de estroncio) y/o vitamina D y/o calcio. Por administración coordinada se quiere decir que los medicamentos pueden administrarse por separado, secuencialmente o simultáneamente.

- 15 En una realización, el procedimiento incluye la administración de un medicamento que comprende calcio, en el que la administración de calcio se realiza aparte de la administración de estroncio.

- 20 En una realización el medicamento que comprende estroncio se administra antes, tal como al menos 30 minutos antes, tal como al menos 45 minutos antes, tal como al menos 60 minutos antes, tal como al menos 90 minutos antes, tal como al menos 120 minutos antes, tal como al menos 180 minutos antes, tal como al menos 240 minutos antes, tal como al menos 300 minutos antes, tal como al menos 360 minutos antes del medicamento que comprende calcio. En realizaciones preferidas el medicamento que comprende estroncio se administra al menos 7 o más preferentemente al menos 8 horas antes del medicamento que comprende calcio.

- 25 En una segunda realización el medicamento que comprende estroncio se administra antes, tal como hasta 360 minutos antes, tal como hasta 300 minutos antes, tal como hasta 240 minutos antes, tal como hasta 180 minutos antes, tal como hasta 120 minutos antes, tal como hasta 90 minutos antes, tal como hasta 60 minutos antes, tal como hasta 45 minutos antes, tal como hasta 30 minutos antes del medicamento que comprende calcio. Preferentemente, el estroncio se administra hasta 10 horas, tal como 9 u 8 horas antes del medicamento que comprende calcio.

En una realización adicional el medicamento que comprende estroncio se administra simultáneamente con un compuesto de vitamina D como un medicamento aparte o como un medicamento combinado.

- 30 **Descripción detallada de las figuras**

Figura 1.

La señal de ⁸⁴Sr obtenida por análisis ICP-EM de una composición de carbonato de estroncio y de cloruro de estroncio como se describe en el ejemplo 10.

Las flechas apuntan a las curvas frontales y el valor superior se usa para calcular la velocidad de solubilidad.

- 35 **Figura 2.**

Paciente que sufre periodontitis agresiva. (A) 13 de agosto de 2003, (B) 6 de diciembre de 2004, (C) 9 de mayo de 2005 que muestra periodontitis progresiva (Ejemplo 19).

Figura 3.

- 40 El mismo paciente tras un tratamiento de 3 meses con un medicamento que comprende una sal de estroncio (Ejemplo 19). Se observa una mejora de la densidad mandibular y los tejidos de soporte de los dientes junto con acortamiento de los bolsillos gingivales. El cuadro clínico ha mejorado, ya que los bolsillos gingivales se han desgrasado, la presencia de infecciones se ha disminuido y especialmente, se ha mejorado la unión de los dientes en la boca.

Ejemplos

- 45 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla a ellos.

Ejemplo 1

100 % de carbonato de estroncio

R_e = 0,59

1038 g de carbonato de estroncio (7 mmol)

Ejemplo 2

75 % de carbonato de estroncio

25 % de cloruro de estroncio

5 $R_e = 0,52$

778,50 g de carbonato de estroncio (5,3 mmol)

469,25 g de cloruro de estroncio (1,7 mmol)

Ejemplo 3

50 % de carbonato de estroncio

10 50 % de cloruro de estroncio

$R_e = 0,46$

519 g de carbonato de estroncio (3,5 mmol)

938,5 g de cloruro de estroncio (3,5 mmol)

Ejemplo 4

15 75 % de cloruro de estroncio

25 % de carbonato de estroncio

$R_e = 0,39$

1.410 g de cloruro de estroncio (5,3 mmol)

250 g de carbonato de estroncio (1,7 mmol)

20 **Ejemplo 5**

100 % de cloruro de estroncio

$R_e = 0,325$

1,866 g de cloruro de estroncio (7 mmol)

Ejemplo 6

25 1,33 g de cloruro de estroncio (5 mmol)

0,74 g de carbonato de estroncio (5 mmol)

Ejemplo 7

1,33 g de cloruro de estroncio hexahidrato (5 mmol)

0,74 g de carbonato de estroncio (5 mmol)

30 20 µg de vitamina D₃ (colecalfiferol)

Ejemplo 8

Cloruro de estroncio solubilizado con carbonato amónico.

2,66 g de cloruro de estroncio (10 mmol)

Carbonato amónico (agente solubilizante)

35 **Ejemplo 9**

Carbonato de estroncio solubilizado con carbonato sódico

1,48 g de carbonato de estroncio (10 mmol)

20 µg de vitamina D₃ (colecalfiferol)

Carbonato sódico decahidrato (agente solubilizante)

Ejemplo 10

5 Determinación de velocidad de solubilidad por espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-EM).

La solubilidad se mide como las señales de estroncio en el tiempo usando ICP-EM. Usando esta técnica es posible seguir los múltiples isótopos del elemento, en el presente documento ⁸⁴Sr, ⁸⁶Sr, ⁸⁷Sr y ⁸⁸Sr.

10 La medición se realizó con sales de estroncio, como se indica en la tabla 1, siguiendo los ejemplos a 1 a 3 en lo que antecede. A la muestra se añadió solución de clorhidrato (0,1 M) y la muestra entra inmediatamente por medio de una bomba peristáltica, el atomizador del aparato para ICP-EM. La velocidad de la bomba es de 4,4 ml/min. La concentración del clorhidrato de 0,1 M equivale a la concentración de HCl en el estómago. La temperatura de la solución de HCl fue de 37 °C.

Experimento	Masa de SrCO ₃ (mg)	Masa de SrC ₁₂ * 6H ₂ O (mg)	Masa de Sr (mg)
1	1039	0	617
2A	779,1	476,0	619
2B	780,9	466,1	617
3	522,4	941,5	620

Resultados

15 Se siguió la señal relacionada con el isótopo ⁸⁴Sr. La señal obtenida en el experimento 3 se muestra en la Figura 1.

La velocidad de solubilidad del compuesto se obtiene analizando las pendientes de las curvas delanteras. La primera curva representa el experimento y la segunda curva el aparato, por lo que la diferencia entre las pendientes de las dos curvas se usan calculando la velocidad de solubilidad por división con el valor superior. Se halló que la velocidad de solubilidad del estroncio no era significativamente diferente en los tres experimentos.

20 La velocidad de solubilidad para el carbonato de estroncio y para el cloruro de estroncio en clorhidrato es muy elevada. Se determinó la solubilidad media de 240 +/- 165 mg de estroncio por segundo.

Ejemplo 11

El medicamento se formuló como un comprimido

El estroncio del cloruro de estroncio proporciona el 0,06 % de todo el estroncio

25 $R_e = \frac{10000+20 \text{ mg}}{511285 \text{ mg}} = 0,05872$

Se pueden formular 1.000 comprimidos usando los ingredientes siguientes.

Ingredientes

Carbonato de estroncio (58,75 % de Sr)	510,64 g	3,46 mol
Cloruro de estroncio (32,5 % de Sr)	615,38 mg	2,3 mmol
30 Vitamina D ₃ * 100.000 EI/G	1,1 g (+10 % OD)	
Celulosa (microcristalina) (Ph Eur)	52 g	
Manitol (Ph Eur)	510,64 g	
Polividona (Ph Eur)	25,60	
Estearato de magnesio (Ph Eur)	5,50 g	

ES 2 395 740 T3

Peso del comprimido:	1.106 mg/comprimido.
Contenido en estroncio	3,46 mmol/comprimido

Para producción también se usa

Etanol al 96 % (Ph Eur) 230,40 g

5 *Revestimiento*

Hipromelosa (Ph Eur) 8,84 g

Macrogol 600 (Ph Eur) 883 mg

Para revestimiento también se usa

Etanol al 96 % (Ph Eur) 81,37 g

10 Agua (¿purificada?) 19,53 g

* La composición de vitamina D₃ consiste en (medida de acuerdo con la actividad):

Colecalciferol (Ph Eur) 2,9 mg

Gelatina (Ph Eur) 0,26 g

Sacarosa (Ph Eur) 0,39 g

15 Almidón modificado (FCC) 0,20 g

Triglicérido de cadena media (Ph Eur) 0,21 g

Silicato de aluminio sodio (E 554) 2,9 mg

Butilhidroxitolueno (Ph Eur) 10,5 mg

Agua 27,6 mg

20 Total 1.104 mg

Ph Eur (Farmacopea Europea)

FCC (Código sobre productos químicos alimentarios)

Ejemplo 12

Como el ejemplo 11 a excepción de que la composición además comprende ultramil al 2 %.

25 **Ejemplo 13**

Como los ejemplos 11 y 12 a excepción de que las composiciones comprenden 2 veces la cantidad de vitamina D₃, por ejemplo 2,2 g (+ 10 % OD).

Ejemplo 14

Medición cuantitativa de estroncio por espectroscopia de absorción atómica (AAS)

30 Longitud de onda: 460,7 nm

Llama: Acetileno-óxido de dinitrógeno

Solución de lantano: 29,3 g de La₂O₃ + 50 ml de HCl conc. + H₂O hasta 500 ml

Patrones: Soluciones patrón de estroncio de 1, 2, 3, 4, 5 ppm como soluciones de 50 ml que incluyen 10 ml de la solución de La.

35 Se pesan 10 comprimidos y se determina el peso medio (W_a). Los comprimidos se trituran y se pesan 1.200 gramos (por duplicado). El material de comprimido triturado se transfiere a un matraz de 100 ml (por duplicado) y a cada matraz se añaden 10 ml de H₂O y 10 ml de HCl 6 M. Las suspensiones se calientan sobre una llama de gas. Tras 30 minutos de calentamiento se añade H₂O hasta 100 ml. La solución se filtra y se prepara una dilución de 2:100 en H₂O. A un matraz de 50 ml se añaden 2 ml de esta solución y se añaden 10 ml de una solución de lantano y se añade H₂O hasta 50 ml.

40

Cálculo:

$$\text{Estroncio disuelto (mg)} = \frac{\text{ppm medidas} \times 50 \times 100 \times 100 \times W_a \text{ (mg)}}{\text{Masa de peso (mg)} \times 2 \times 2 \times 1000}$$

5 Ejemplo 15

Solubilidad de los comprimidos de estroncio

Material

Aparato 2 de la USP, paletas, 50 rpm

900 ml de HCl 0,1 N

10 37 °C

Altura 2,5 cm por encima del fondo

Solución de lantano: 29,3 g de La₂O₃ + 50 ml de HCl conc. + H₂O hasta 500 ml

15 Las determinaciones se realizan con 6 experimentos independientes. Los comprimidos se sumergen en 5 ml de HCl 0,1 N a 37 °C, tras 15 minutos se tomó una muestra de 5 ml de cada tubo, la muestra se filtra inmediatamente. Los 5 ml se sustituyen por HCl 0,1 N, 37 °C. 1 ml de la muestra filtrada se transfiere a un matraz de 50 ml y se añaden 10 ml de la solución de La(II) y HCl 0,1 hasta 50 ml. El procedimiento se repite a 30, 45 y 60 minutos desde el principio del experimento. El contenido de estroncio se mide usando espectroscopia de absorción atómica (AAS) como se describe en el ejemplo 14.

Longitud de onda: 460,7 nm

20 Llama: Acetileno-óxido de dinitrógeno

Patrones: Soluciones patrón de estroncio de 1, 2, 3, 4, 5 ppm como soluciones de 50 ml que incluyen 10 ml de la solución de La.

Cálculo:

$$25 \text{ Estroncio disuelto (\%)} = \frac{\text{ppm medidas} \times 50 \times 0,9 \times W_a \text{ (mg)} \times 100}{\text{Masa de peso (mg)} \times 1 \times 300}$$

Ejemplo 16

La solubilidad de los comprimidos descritos en el ejemplo 11 medida como se describe en el ejemplo 15.

Resultados

30 Se proporciona el porcentaje de estroncio disuelto; las cifras entre paréntesis son el valor más alto y más bajo obtenidos)

El estroncio disuelto a 15 minutos es 32,7 % (25,5-38,4).

El estroncio disuelto a 30 minutos es 41,7 % (36,4-49,7).

El estroncio disuelto a 45 minutos es 51,6 % (44,3-58,8).

35 El estroncio disuelto a 60 minutos es 60,7 % (55,0-70,7).

Ejemplo 17

Ejemplo de comprimido que comprende estroncio 3,5 mmol

463 mg de carbonato de estroncio

93 mg de cloruro de estroncio

40 297 mg de MCC

100 mg de manitol

12 mg de dióxido de silicio

5 mg de estearato de magnesio

Ejemplo 18

- 5 Los comprimidos se formulan como en los ejemplos 11 o 17, pero con diferentes cantidades de carbonato de estroncio y cloruro de estroncio. La Tabla 1 más adelante muestra el porcentaje de estroncio contribuido por SrCO₃ y SrCl₂ y las cantidades molares de cada componente en un comprimido que comprende 3,5 mol de estroncio.

	SrCO ₃ /SrCl ₂ (%)	SrCO ₃ (mmol)	SrCl ₂ (mmol)
A	1/99	0,035	3,465
B	2/98	0,070	3,430
C	5/95	0,175	3,325
D	7/93	0,245	3,255
E	10/90	0,350	3,150
F	15/85	0,525	2,975
G	20/90	0,700	2,800
H	25/75	0,875	2,625
I	30/70	1,050	2,450
J	40/60	1,400	2,100
K	50/50	1,750	1,750

Tabla 1.

- 10 En ejemplos adicionales, las composiciones pueden además comprender los componentes como se describe en los ejemplos 12 y 13.

La solubilidad de los comprimidos se analiza como en el ejemplo 15

Ejemplo 19

- 15 La Figura 2 muestra la progresión de la periodontitis agresiva en un paciente de sexo femenino durante un periodo de aproximadamente dos años. La Figura 3 muestra el resultado del tratamiento de 3 meses con un medicamento que comprende sales de estroncio. La afección clínica mejora significativamente, incluida la formación estimulada del tejido conjuntivo y óseo de soporte.

Ejemplo 20

Protocolo clínico para la periodontitis

En el estudio se incluyen 20 sujetos que cumplen los criterios de periodontitis.

- 20 Los síntomas pueden incluir uno o más de: inflamación dentro de los tejidos de soporte de los dientes, desprendimiento progresivo, pérdida ósea, formación de bolsillos y recesión de las encías. Los sujetos pueden tener periodontitis y osteoporosis. La periodontitis es, preferentemente, agresiva.

Los sujetos se dividen en dos grupos (n = 10 en cada uno), grupo A y B.

- 25 Se realiza una evaluación clínica al principio del periodo de evaluación, en el que se recogen imágenes de los dientes y se prepara un resumen de los síntomas.

Posología: los sujetos del grupo A reciben un producto que contiene estroncio administrado a diario.

Los sujetos del grupo B reciben tratamiento con placebo.

La progresión/estabilización de la enfermedad se monitoriza a intervalos regulares durante hasta 1 año.

Ejemplo 21

En el estudio se incluyen 20 sujetos que cumplen los criterios de periodontitis y osteoporosis.

5 Los síntomas relacionados con periodontitis pueden incluir uno o más de: inflamación dentro de los tejidos de soporte de los dientes, desprendimiento progresivo, pérdida ósea, formación de bolsillos y recesión de las encías. La periodontitis es preferentemente agresiva.

Los sujetos se dividen en dos grupos (n = 10 en cada uno), grupo A y B. El estudio se realiza en un modo de doble ciego y controlado con placebo.

Los sujetos del grupo A reciben un producto que contiene estroncio administrado a diario.

Los sujetos del grupo B reciben tratamiento con placebo y/o tratamiento estándar para la osteoporosis.

10 Se prepara una evaluación clínica (recolección de imágenes y un resumen de los síntomas) al principio del periodo de evaluación y a intervalos regulares durante un periodo de 1 año.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende al menos una sal de estroncio para usar en el tratamiento o prevención de la periodontitis, en la que la periodontitis es:
- 5 a. agresiva o crónica y/o
- b. una manifestación de una enfermedad sistémica y/o
- c. una enfermedad periodontal necrotizante y/o
- d. gingivitis
- y en la que el medicamento es para administración oral.
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho medicamento comprende al menos dos sales de estroncio.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en la que la composición comprende al menos un compuesto de vitamina D, preferentemente al menos un compuesto de vitamina D es vitamina D₃.
- 15 4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la(s) sal(es) de estroncio se seleccionan del grupo de alcanforato de estroncio, carbonato de estroncio, cloruro de estroncio, citrato de estroncio, etanosulfonato de estroncio, fumarato de estroncio, gluconato de estroncio, lactato de estroncio, malato de estroncio, maleato de estroncio, malonato de estroncio, metanosulfonato de estroncio, nitrato de estroncio, oxalato de estroncio, fosfato de estroncio, ranelato de estroncio, silicato de estroncio, succinato de estroncio, sulfato de estroncio y tartrato de estroncio.
- 20
5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la(s) sal(es) de estroncio se seleccionan del grupo de carbonato de estroncio, cloruros de estroncio y silicatos de estroncio.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la composición comprende carbonato de estroncio.
- 25 7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la composición comprende cloruro de estroncio seleccionado del grupo SrCl₂, SrCl₂ · 2 · H₂O , SrCl₂ · 6 · H₂O.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la cloruro de estroncio es SrCl₂ · 6 · H₂O.
- 30 9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la composición comprende cloruro de estroncio hexahidrato y carbonato de estroncio.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la composición comprende ranelato de estroncio.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que la composición comprende un agente de solubilización.
- 35 12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cantidad de estroncio liberado es al menos el 40 % en 45 minutos.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el medicamento se formula como un comprimido, preferentemente un comprimido revestido, y/o
- el medicamento se formula para liberación controlada y/o
- 40 el medicamento se formula como un medicamento soluble.
- 14 .La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que una dosis comprende 3,0-15 mmol de estroncio.

Fig. 1

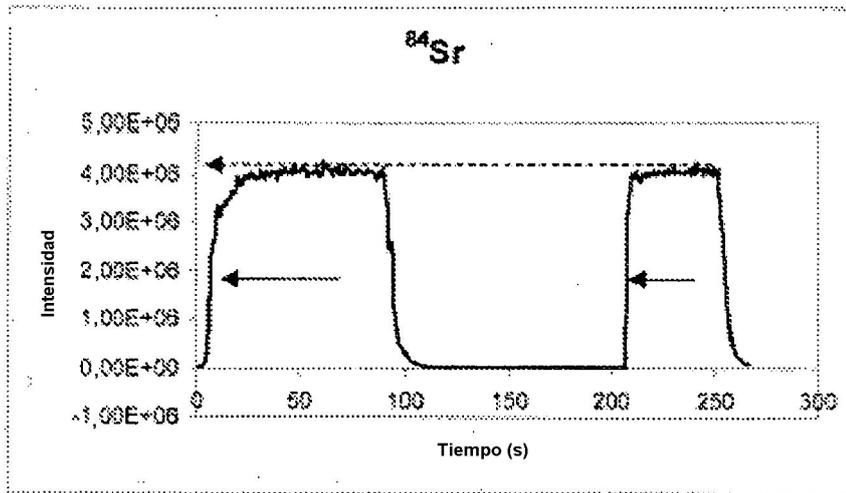


Fig. 2

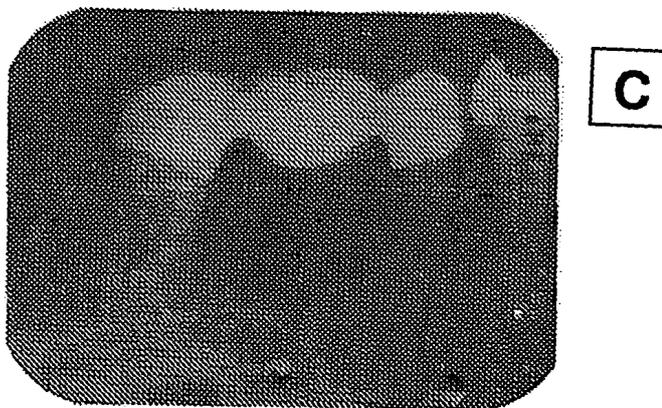
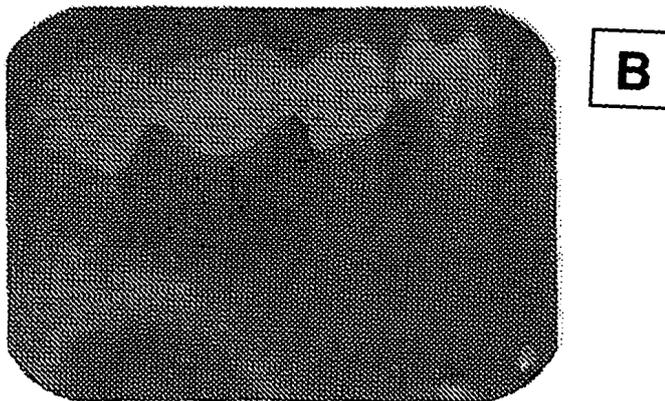
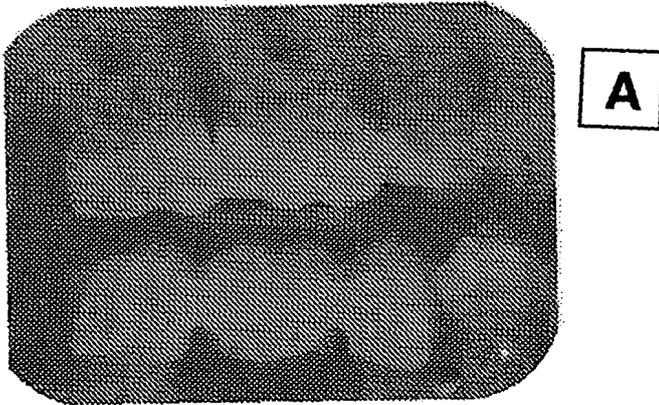


Fig. 3

