

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 925 861**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/05</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/192</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/198</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 33/18</b>	(2006.01)
<b>A61K 33/24</b>	(2009.01)
<b>A61K 33/38</b>	(2006.01)
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2017** E 17156555 (9)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2022** EP 3284462

54 Título: **Composiciones y formulaciones a base de estroncio para dolor, prurito e inflamación**

30 Prioridad:

**17.08.2016 US 201615239171**

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

**20.10.2022**

73 Titular/es:

**GALLEON LABS LLC (100.0%)  
9663 Mashie Court  
Naples, FL 34108, US**

72 Inventor/es:

**HAHN, GARY S. y  
GUDI, SIVA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 925 861 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 y formulaciones a base de estroncio para dolor, prurito e inflamación

### 5 INCORPORACIÓN POR REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

10 Todas y cada una de las reivindicaciones de prioridad identificadas en la Hoja de datos de la solicitud, o cualquier corrección de la misma, se incorporan en el presente documento por referencia conforme a 37 CFR 1.57. Esta solicitud es una continuación en parte del número de serie de Estados Unidos 15/239.171, presentada el 17 de agosto de 2016, que reivindica el beneficio sobre el número de serie de Estados Unidos 62/208.249, presentada el 21 de agosto de 2015. Cada una de las solicitudes mencionadas anteriormente se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad y cada una de ellas se hace expresamente parte de la presente memoria descriptiva.

### 15 **Campo técnico**

15 La divulgación del presente documento se refiere a composiciones y formulaciones terapéuticamente activas para tratar el dolor, el prurito, la irritación, la inflamación y el daño tisular debido a la irritación e inflamación. La divulgación en el presente documento también se refiere a composiciones y formulaciones terapéuticamente activas para el tratamiento de heridas, incluyendo heridas que tienen un alto riesgo de infección. En una realización, la divulgación se refiere a composiciones y formulaciones a base de estroncio y beta hidroxibutirato que se pueden aplicar tópicamente. En otra realización, la divulgación se refiere a composiciones y formulaciones a base de estroncio y yodo o estroncio y plata que se pueden aplicar tópicamente.

### 25 **Antecedentes**

25 El estroncio de aplicación tópica, en forma iónica divalente, tiene la capacidad de suprimir rápidamente la irritación sensorial aguda (por ejemplo, escozor, ardor, dolor y/o picazón) y la inflamación que lo acompaña debido a irritantes químicos, radiación electromagnética, "irritantes ambientales", alergias y enfermedades. Si bien no está sujeto ni limitado de otro modo por ningún mecanismo bioquímico en particular, se ha planteado la teoría de que la actividad antiirritante del estroncio se debía a la capacidad del estroncio para suprimir selectivamente la activación de los nociceptores de tipo C (TCN), los únicos nervios sensoriales que producen y transmiten sensación de escozor, ardor, dolor y picazón y la respuesta inflamatoria neurogénica que puede acompañar a la activación de TCN.

35 En comparación con los fármacos tópicos existentes capaces de suprimir la irritación sensorial, como la lidocaína o NOVOCAIN®, el anestésico local que suelen utilizar los dentistas durante los procedimientos dentales, el estroncio tiene una propiedad única: es altamente selectivo solo para los TCN y no afecta significativamente a los muchos otros nervios sensoriales que brindan sensaciones táctiles normales y "conciencia cutánea". Dado que la lidocaína y otros anestésicos locales tópicos carecen de esta especificidad para los NTC, pueden causar entumecimiento y pérdida de la función.

### 40 **Sumario**

45 El sumario simplificado siguiente proporciona una comprensión básica de algunos aspectos de la materia objeto reivindicada. Este sumario no es una descripción general extensa y no tiene la intención de identificar elementos clave/críticos o delinear el alcance de la materia objeto reivindicada. Su finalidad es presentar algunos conceptos en una forma simplificada como preludeo a la descripción más detallada que se presenta más adelante.

50 En una realización, la divulgación del presente documento se refiere a composiciones y formulaciones que comprenden un componente que contiene estroncio y beta hidroxibutirato. En otra realización, la divulgación del presente documento se refiere a composiciones y formulaciones que comprenden un componente que contiene estroncio y yodo. En otra realización, la divulgación del presente documento se refiere a composiciones y formulaciones que comprenden un componente que contiene estroncio y plata. Para cualquiera de las composiciones y formulaciones a base de estroncio desveladas en el presente documento, el componente que contiene estroncio puede ser cloruro de estroncio, sulfato de estroncio, carbonato de estroncio, nitrato de estroncio, hidróxido de estroncio, hidrosulfuro de estroncio, óxido de estroncio, acetato de estroncio, glutamato de estroncio, aspartato de estroncio, malonato de estroncio, maleato de estroncio, citrato de estroncio, treonato de estroncio, lactato de estroncio, piruvato de estroncio, ascorbato de estroncio, alfa-cetoglutarato de estroncio o succinato de estroncio, carbonato de estroncio, bicarbonato de estroncio, hidróxido de estroncio, fosfato de estroncio o citrato de estroncio.

60 En otra realización, cualquiera de las composiciones y formulaciones descritas anteriormente incluye además al menos un polihidroxifenol. El polihidroxifenol puede ser ácido gálico, ácido cafeico, ácido tánico, epicatequina, galato de epigalocatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina, ácido elágico, miricetina, luteolina, naringenina, genisteína, apagenina, ácido nordihidroguaiarético, ésteres de los mismos o una combinación de dos o más de estos agentes.

65 En otra realización, cualquiera de las composiciones y formulaciones descritas anteriormente incluye además al menos

un antioxidante basado en cisteína. El antioxidante basado en cisteína puede ser cisteína, cistina, acetilcisteína, diacetilcisteína, ésteres de los mismos o una combinación de dos o más de estos agentes.

5 En otra realización, cualquiera de las composiciones y formulaciones descritas anteriormente incluye además al menos un agente beneficioso. El agente beneficioso puede ser acetato de aluminio, aspartamo, avena coloidal, un corticoesteroide, alquitrán, un antidepresivo, un antihistamínico, un extracto de plantas, un anestésico local, una vitamina, una ceramida, un hidratante, un polímero o una combinación de dos o más de estos agentes. Cuando el agente beneficioso es un corticoesteroide, a menudo se selecciona entre dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de betametasona, propionato de clobetasol, desonida, desoximetasona, diacetato de diflorasona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, flurandrenolida, propionato de fluticasona, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, furoato de mometasona, prednisona, acetónido de triamcinolona o una combinación de dos o más de estos agentes.

15 Cuando el agente beneficioso es un antidepresivo, a menudo se selecciona entre amitriptilina, paroxetina, doxepina, hidroxizina, mirtazapina o una combinación de dos o más de estos agentes. Cuando el agente beneficioso es un antihistamínico, a menudo se selecciona entre acrivastina, azelastina, bilastina, bromfeniramina, buclizina, bromodifenhidramina, carbinoxamina, cetirizina, clorpromazina, ciclicina, clorfeniramina, clorodifenhidramina, clemastina, ciproheptadina, desloratadina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, dimetindeno, difenhidramina, doxilamina, ebastina, embramina, fexofenadina, hidroxizina, levocetirizina, loratadina, meclozina, mirtazapina, olopatadina, orfenadrina, fenindamina, feniramina, feniltoloxamina, prometacina, pirilamina, quetiapina, rupatadina, tripelenamina, triprolidina o una combinación de dos o más de estos agentes. Cuando el agente beneficioso es un extracto vegetal, a menudo se selecciona entre "no me toques", aceite de semilla de casis, jengibre, aceite de árbol del té, menta, tomillo, mentol, alcanfor, camomila, consuelda (alotonina), lavanda, aloe, matricaria, soja, perejil rojo (*Boerhavia diffusa*), caléndula (*Calendula officinalis*), regaliz, corteza de sauce blanco, miel, té verde, olíbano, hamamelis, clavos, *Arnica montana*, albahaca o una combinación de dos o más de estos agentes. Cuando el agente beneficioso es un anestésico local, a menudo se selecciona entre benzocaína, butambeno, dibucaína, lidocaína, oxibuprocaína, pramoxina, proparacaína, proximetacaína o tetracaína o una combinación de dos o más de estos agentes.

30 Cuando el agente beneficioso es una vitamina, a menudo se selecciona entre vitamina B, vitamina B3 (niacina) vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tocoferol, ácido ascórbico o una combinación de dos o más de estos agentes. Cuando el agente beneficioso es un hidratante, a menudo se selecciona entre lípidos, grasas, aceites, ceras, manteca de karité, lanolina, humectantes, glicerol, miel, ácido hialurónico, a base de silicona, alantoína, dimeticona o ceramidas o una combinación de dos o más de estos agentes. Cuando el agente beneficioso es un polímero, a menudo se selecciona entre polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), ciclodextrinas, carrageninos, carragenina iota, ácido algínico, goma xantana, goma guar, polisacáridos sulfatados, tal como carragenina, sulfato de dextrano, polisulfato de pentosán, condroitín sulfato, heparín sulfato o una combinación de dos o más de estos agentes.

40 En otra realización, el agente beneficioso es corticoesteroide. En otra realización, el agente beneficioso es un antidepresivo. En otra realización, el agente beneficioso es un antihistamínico. En otra realización, el agente beneficioso es un extracto vegetal. En otra realización, el agente beneficioso es un anestésico local. En otra realización, el agente beneficioso es una vitamina. En otra realización, el agente beneficioso es un hidratante. En una realización, el agente beneficioso es aspartamo. En otra realización, el agente beneficioso es avena coloidal. En otra realización, el agente beneficioso es alquitrán de hulla. En otra realización, el agente beneficioso es ceramida. En otra realización, el agente beneficioso es acetato de aluminio. En otra realización, el agente beneficioso es ácido hialurónico. En otra realización, el agente beneficioso es dimeticona. En otra realización, el agente beneficioso es un polímero.

50 En otra realización, el agente beneficioso es una combinación de al menos dos de los agentes beneficiosos mencionados anteriormente. En otra realización, el agente beneficioso es una combinación de al menos tres de los agentes beneficiosos mencionados anteriormente. En otra realización, el agente beneficioso es una combinación de al menos cuatro de los agentes beneficiosos mencionados anteriormente.

55 En otra realización, la composición o formulación comprende un componente que contiene estroncio, beta hidroxibutirato y acetilcisteína en un vehículo farmacéutico. En otra realización, la composición o formulación comprende un componente que contiene estroncio, beta hidroxibutirato y yodo en un vehículo farmacéutico. En otra realización, la composición o formulación comprende un componente que contiene estroncio, beta hidroxibutirato y plata en un vehículo farmacéutico.

60 En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente incluyen además un potenciador de la penetración en la piel. Con frecuencia, el potenciador de la penetración en la piel es un sulfóxido, un dimetilsulfóxido, una azona, un derivado de azona, una pirrolidona, un ácido graso, un aceite esencial, un terpeno, un terpenoide, una oxazolidinona, una urea, un derivado de urea, un alcohol, un glicol, una enzima, un tensioactivo, una monooleína, un iminosulfurano o un fosfolípido.

65 En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente incluyen además un excipiente, tal

como los que se usan para aumentar la estabilidad, aumentar la disgregación de comprimidos sólidos o aumentar el atractivo para el cliente. Con frecuencia el excipiente es un conservante, un aglutinante, un agente espesante, un diluyente, un edulcorante, una fragancia, un saborizante, un lubricante o un colorante.

5 En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente están diseñadas para aplicarse tópicamente al tejido epitelial, tal como la piel o las membranas mucosas. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente pueden diseñarse para que tengan un pH inferior a 5. De manera alternativa, el pH puede ser inferior a 4. De manera alternativa, el pH puede ser inferior a 3. En determinadas realizaciones, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente están diseñadas para tener una osmolaridad superior a 10  
300 mOsm. De manera alternativa, la osmolaridad suele ser superior a 350 mOsm.

En determinadas realizaciones, la osmolaridad es superior a 400 mOsm. En determinadas realizaciones, la osmolaridad es superior a 500 mOsm. En determinadas realizaciones, la osmolaridad es superior a 600 mOsm. En determinadas realizaciones, la osmolaridad es superior a 700 mOsm. En determinadas realizaciones, la osmolaridad es superior a 800 mOsm. En determinadas realizaciones, la osmolaridad es superior a 900 mOsm. En determinadas realizaciones, la osmolaridad es superior a 1000 mOsm.

En otra realización, las composiciones o formulaciones descritas en el presente documento se formulan para su liberación en diversos tejidos epiteliales. En algunos casos, las composiciones y formulaciones se formulan como un tópico que se aplica a la piel queratinizada o a las membranas mucosas de los ojos o del tracto genitourinario. Los ejemplos no limitantes incluyen polvos, gotas, vapores, brumas, pulverizadores, espumas, geles, emulsiones, lociones, cremas, pomadas, pastas, polvos líquidos, semisólidos y sólidos.

En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se usan para tratar el prurito agudo, el dolor o la inflamación en un sujeto que lo necesite administrando las composiciones o formulaciones al sujeto. En algunos casos, el prurito agudo, el dolor o la inflamación se deben o están asociados a alergias, picaduras de insectos, exposición a veneno, hiedra venenosa, dermatitis atópica, psoriasis, quemaduras térmicas, radiación ionizante, exposición a sustancias químicas, traumatismo, cirugía, compresión neural, úlceras orales o de garganta, infecciones bacterianas o infecciones víricas.

En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se usan para tratar el prurito crónico, el dolor o la inflamación en un sujeto que lo necesite administrando las composiciones o formulaciones al sujeto. En algunos casos, el prurito crónico, el dolor o la inflamación se deben o están asociados a dermatitis atópica, psoriasis, infecciones víricas, compresión neural, dolor de espalda, amputación o traumatismo.

En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se usan para tratar el prurito neuropático, el dolor o la inflamación en un sujeto que lo necesite administrando las composiciones o formulaciones al sujeto. En algunos casos, el prurito neuropático, el dolor o la inflamación se deben o están asociados a neuralgia postherpética, dolor de espalda, compresión neural, infecciones víricas, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, diabetes, traumatismo, amputación o uso de drogas.

En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se usan para tratar, prevenir o revertir una afección neuropática en un sujeto que lo necesite mediante la administración de las composiciones o formulaciones al sujeto. En algunos casos, la afección neuropática se debe a compresión del nervio, hipersensibilización neural, dolor del muñón, neuralgia postherpética, culebrilla, neuropatía diabética, artritis, infecciones bacterianas, infecciones víricas o uso de drogas.

En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se usan para tratar una herida epitelial en un sujeto que lo necesite mediante la administración de las composiciones o formulaciones al sujeto. En algunos casos, la herida epitelial son placas de piel, dermatosis, escaras, úlceras, erupciones, quemaduras, acné, calenturas, habones, aftas, ampollas, culebrilla, verrugas o forúnculos. En algunos casos, la herida se debe a psoriasis, dermatitis atópica, eccema, bacterias, virus, hipersensibilidad de tipo retardado o alergias.

En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se usan para tratar, prevenir o reducir daños en el tejido epitelial en un sujeto que lo necesite mediante la administración de las composiciones o formulaciones al sujeto. En algunos casos, el daño se presenta como una ampolla, una verruga, una erupción o un habón. En algunos casos, el daño se debe a un virus, una quemadura, un alérgeno, una picadura de insecto o un bicho que pica.

En otra realización, se usa una formulación tópica que incluye, como mínimo, estroncio y un vehículo para tratar la neuralgia postherpética en un sujeto que lo necesita. En otra realización, se usa una formulación tópica que incluye, como mínimo, estroncio y un vehículo para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o inflamación asociados a neuralgia postherpética en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se utilizan para tratar la neuralgia postherpética en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se utilizan para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o inflamación asociados a neuralgia postherpética en un sujeto que lo necesite.

- 5 En otra realización, se usa una formulación tópica que incluye, como mínimo, estroncio y un vehículo para tratar la psoriasis en un sujeto que lo necesita. En otra realización, se usa una formulación tópica que incluye, como mínimo, estroncio y un vehículo para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o inflamación asociados a psoriasis en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se usan para tratar la psoriasis en un sujeto que lo necesita. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se utilizan para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o inflamación asociados a psoriasis en un sujeto que lo necesite.
- 10 En otra realización, se usa una formulación tópica que incluye, como mínimo, estroncio y un vehículo para tratar la neuropatía diabética en un sujeto que lo necesita. En otra realización, se usa una formulación tópica que incluye, como mínimo, estroncio y un vehículo para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o inflamación asociados a neuropatía diabética en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se usan para tratar la neuropatía diabética en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se utilizan para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o inflamación asociados a neuropatía diabética en un sujeto que lo necesite.
- 20 En otra realización, se usa una formulación tópica que incluye, como mínimo, estroncio y un vehículo para tratar la dermatitis por radiación en un sujeto que lo necesita. En otra realización, se usa una formulación tópica que incluye, como mínimo, estroncio y un vehículo para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o inflamación asociados a dermatitis por radiación en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se usan para tratar la dermatitis por radiación en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se utilizan para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o inflamación asociados a dermatitis por radiación en un sujeto que lo necesite.
- 25 En otra realización, se usa una formulación tópica que incluye, como mínimo, estroncio y un vehículo para tratar la dermatitis atópica en un sujeto que lo necesita. En otra realización, se usa una formulación tópica que incluye, como mínimo, estroncio y un vehículo para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o inflamación asociados a dermatitis atópica en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se usan para tratar la dermatitis atópica en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se utilizan para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o inflamación asociados a dermatitis atópica en un sujeto que lo necesite.
- 30 En otra realización, se usa una formulación tópica que incluye, como mínimo, estroncio y un vehículo para tratar el síndrome de las piernas inquietas en un sujeto que lo necesita. En otra realización, se usa una formulación tópica que incluye, como mínimo, estroncio y un vehículo para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o irritación asociados al síndrome de piernas inquietas en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se utilizan para tratar el síndrome de piernas inquietas en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se utilizan para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o irritación asociados al síndrome de piernas inquietas en un sujeto que lo necesite.
- 40 En otra realización, se usa una formulación tópica que incluye, como mínimo, estroncio y un vehículo para tratar el dolor articular en un sujeto que lo necesita. En otra realización, se usa una formulación tópica que incluye, como mínimo, estroncio y un vehículo para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o inflamación asociados a dolor articular en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se utilizan para tratar el dolor articular en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se utilizan para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o inflamación asociados a dolor articular en un sujeto que lo necesite. En una realización, el dolor articular está en los dedos de las manos, las muñecas, los codos, los hombros, el cuello, las rodillas, los tobillos o los dedos de los pies.
- 45 En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se utilizan para tratar una quemadura térmica, por radiación o química en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se utilizan para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o inflamación asociados a una quemadura térmica, por radiación o química en un sujeto que lo necesite. En otra realización, la quemadura es una quemadura menor. En otra realización, la quemadura es una quemadura importante. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente son parte de un apósito utilizado para cubrir quemaduras térmicas, por radiación o químicas en un sujeto que lo necesite.
- 50 En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se usan para tratar una herida cerrada quirúrgicamente o un muñón por amputación en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se utilizan para tratar, reducir o prevenir dolor, picor o inflamación asociados a una herida cerrada quirúrgicamente o un muñón por amputación en un sujeto que lo necesite. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente son parte de un apósito utilizado para cubrir la herida cerrada quirúrgicamente o el muñón por amputación en un sujeto que lo necesite.
- 60 De acuerdo con las enseñanzas en el presente documento, la presente divulgación se refiere en general a composiciones de complejos que contienen estroncio en un vehículo portador adecuado. Los complejos son de
- 65

naturaleza bipartita o tripartita, en que incluyen al menos uno o dos componentes diferentes: estroncio catiónico divalente y al menos un contraión, tal como un beta hidroxibutirato. En forma de una composición tripartita, los complejos incluyen estroncio catiónico divalente, beta hidroxibutirato y al menos un antioxidante basado en cisteína.

- 5 El antioxidante a base de cisteína puede seleccionarse entre el grupo que consiste en: cisteína, cistina, N-acetilcisteína (NAC), N-acetilcisteinato, N-acetilcistina y N,S-diacetilcisteína o mezclas de los mismos.

Los complejos bipartitos o tripartitos también pueden formar un complejo con un polímero, tal como un polímero polianiónico. Este polímero puede seleccionarse entre el grupo que consiste en: polivinilpirrolidona (PVP),  
10 ciclodextrinas, carrageninos, ácido algínico, goma xantana, polisacáridos sulfatados, polisulfato de pentosán, condroitín sulfato, sulfato de dextrano y sulfato de heparina.

La osmolaridad de las composiciones puede tener beneficiosamente una alta actividad osmótica, tal como tener una osmolaridad igual o superior a 400 mOsm o entre 400 y 2000 mOsm.

15 En una realización alternativa de una composición tripartita, el al menos un antioxidante basado en cisteína y un hidroxilácido alifático (por ejemplo, ácido 2-hidroxibutanoico, que produce un resto beta hidroxibutirato) se conjugan entre sí mediante un enlace escindible, tal como un enlace peptídico, un enlace éster, un enlace tioéster, un enlace escindible enzimáticamente, un enlace disulfuro o un enlace dependiente del pH.

20 En una realización alternativa de una composición bipartita, el estroncio catiónico divalente forma un complejo con un hidroxilácido alifático (por ejemplo, ácido 2-hidroxibutanoico, que produce un resto beta hidroxibutirato) y el complejo se coloca en un vehículo de transporte adecuado antes de la administración.

25 Las composiciones que contienen complejos bipartitos también pueden incluir otros constituyentes, tal como cualquiera de los contraiones de estroncio mencionados anteriormente.

En otra realización, se proporciona una composición que comprende un complejo de: un resto de estroncio catiónico divalente; un resto basado en cisteína seleccionado entre el grupo que consiste en cistina, N-acetilcisteína, N-acetilcisteinato, N-acetilcistina, N,S-diacetilcisteína y ésteres de los mismos; y un resto beta hidroxibutirato; en el que el antioxidante basado en cisteína y un resto de hidroxilácido alifático (por ejemplo, beta hidroxibutirato) se conjugan entre sí mediante un enlace escindible. El resto antioxidante basado en cisteína puede ser N-acetilcisteína o un éster de la misma. El resto de estroncio puede ser una sal de estroncio seleccionada entre el grupo que consiste en cloruro de estroncio, cloruro de estroncio hexahidratado, sulfato de estroncio, carbonato de estroncio, nitrato de estroncio, hidróxido de estroncio, hidrosulfuro de estroncio, óxido de estroncio, acetato de estroncio, glutamato de estroncio, aspartato de estroncio, malonato de estroncio, maleato de estroncio, citrato de estroncio, treonato de estroncio, lactato de estroncio, piruvato de estroncio, ascorbato de estroncio, alfa-cetoglutarato de estroncio y succinato de estroncio. El enlace escindible se puede seleccionar entre el grupo que consiste en un enlace peptídico, un enlace éster, un enlace tioéster, un enlace escindible enzimáticamente, un enlace disulfuro y un enlace dependiente de pH. El enlace escindible puede ser un enlace tioéster. La composición puede comprender además un polímero. El polímero se puede seleccionar entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, ciclodextrinas, carragenina, ácido algínico, goma xantana, polisacáridos sulfatados, polisulfato de pentosán, condroitín sulfato, sulfato de dextrano y sulfato de heparina. La composición puede ser un complejo de estroncio catiónico divalente, N-acetilcisteína o un éster de la misma y beta hidroxibutirato, en el que la N-acetilcisteína o un éster de la misma y el beta hidroxibutirato están conjugados entre sí por un enlace tioéster formado por un grupo sulfhidrido de la N-acetilcisteína o un éster de la misma y un grupo carboxilo del resto beta hidroxibutirato.

En otra realización, se proporciona una formulación que comprende un complejo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que el complejo es un resto de estroncio catiónico divalente; un resto basado en cisteína seleccionado entre el grupo que consiste en cistina, N-acetilcisteína, N-acetilcisteinato, N-acetilcistina, N,S-diacetilcisteína y ésteres de los mismos; y un resto beta hidroxibutirato; en el que el antioxidante basado en cisteína y el resto beta hidroxibutirato están conjugados entre sí mediante un enlace escindible. La formulación se puede configurar para administración tópica. La formulación se puede configurar para administración oral o sistémica. La formulación se puede configurar para ingestión oral. La formulación puede comprender además un polímero. El polímero puede ser un polímero neutro o aniónico. El polímero neutro puede ser polivinilpirrolidona. La polivinilpirrolidona se puede modificar químicamente mediante derivatización y/o reticulación. El polímero se puede configurar para la asociación iónica con el complejo y facilita la liberación controlada del estroncio catiónico divalente. El polímero se puede configurar para minimizar la osmolaridad. La formulación puede comprender además al menos un aminoácido aromático seleccionado entre el grupo que consiste en histidina, tirosina, fenilalanina y triptófano. El al menos un aminoácido aromático puede ser un isómero L.

En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar tópicamente al paciente una composición que comprende un complejo de: un resto de estroncio catiónico divalente; un resto basado en cisteína seleccionado entre el grupo que consiste en cistina, N-acetilcisteína, N-acetilcisteinato, N-acetilcistina, N,S-diacetilcisteína y ésteres de los mismos; y un resto de hidroxilácido alifático tal como beta hidroxibutirato o un resto similar; en el que el antioxidante basado en cisteína y el resto beta

hidroxibutirato están conjugados entre sí mediante un enlace escindible.

5 En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento del prurito en un paciente que lo necesite, que comprende administrar tópicamente al paciente una composición que comprende un complejo de: un resto de estroncio catiónico divalente; un resto basado en cisteína seleccionado entre el grupo que consiste en cistina, N-acetilcisteína, N-acetilcisteinato, N-acetilcistina, N,S-diacetilcisteína y ésteres de los mismos; y un resto beta hidroxibutirato; en el que el antioxidante basado en cisteína y un resto de hidroxíácido alifático (por ejemplo, beta hidroxibutirato) se conjugan entre sí mediante un enlace escindible.

10 En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se aplican después del incidente o después del desarrollo de la afección. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se usan de forma preventiva. En otra realización, las composiciones y formulaciones descritas anteriormente se aplican de forma continua.

15 Para cada uno de los tratamientos descritos anteriormente, las composiciones o formulaciones se administran tópicamente al tejido epitelial. El tejido epitelial es piel queratinizada o membranas mucosas en el ojo, la boca, la garganta, el esófago, el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio o el tracto genitourinario. En algunas realizaciones, las composiciones o formulaciones se administran utilizando un dispositivo aplicador. A menudo, el dispositivo es un parche, rodillo, jeringa, gotero, pulverizador, bruma o vendaje.

20

### Descripción detallada

25 La presente divulgación se refiere a composiciones terapéuticamente activas que combinan estroncio con un segundo compuesto que aumenta sinérgicamente la potencia terapéutica global de la combinación más allá de la potencia de cualquiera de los constituyentes por separado. Específicamente, las combinaciones descritas en el presente documento aumentan la capacidad del estroncio para (1) inhibir el prurito sensorial agudo, el dolor, el enrojecimiento, la hinchazón y la inflamación (definidos colectivamente para los fines de la presente descripción, "irritación"), (2) inhibir la irritación crónica que puede contribuir al desarrollo y mantenimiento de afecciones neuropáticas dolorosas o pruriginosas, (3) inhibir la irritación neuropática que puede contribuir a aumentar la sensibilidad o reactividad nerviosa, (4) romper el ciclo de retroalimentación positiva neuropática que contribuye al dolor neuropático o picor, (5) estimular la cicatrización en el tejido epitelial dañado y/o (6) minimizar la infección en una herida.

30

### Definiciones

35 En la siguiente descripción, se usan de forma extensa diversos términos. Las siguientes definiciones no limitantes proporcionan una comprensión clara y coherente de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, incluyendo el alcance de ejemplo para recibir tales términos. A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la materia a la cual pertenece la presente invención.

40

Se entiende que las expresiones "invención" o "presente invención", tal como se usan en el presente documento, no son limitantes y no se pretende que hagan referencia a ninguna realización individual de la invención en particular, sino que abarcan todas las realizaciones posibles, tal como se describe en las reivindicaciones.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "y/o" puede significar "y", puede significar "o", puede significar "exclusivo-o", puede significar "uno", puede significar "algunos, pero no todos", puede significar "ninguno", y/o puede significar "ambos".

50 El término "epitelial" o "epitelio", como se usa en el presente documento, se refiere a las superficies externas del cuerpo en el sentido más amplio de la palabra y, por lo tanto, incluye implícitamente todo el tejido queratinizado, así como las membranas mucosas, por ejemplo, la boca, la garganta, las superficies del ojo, el tracto respiratorio, el tracto gastrointestinal y el tracto genitourinario, incluyendo el cuello uterino y la vagina.

55 La expresión "agente beneficioso", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una sustancia química, compuesto o ingrediente que ayuda a reducir el dolor, el prurito o la inflamación y/o promueve la cicatrización en el tejido epitelial y/o mejora las afecciones fibróticas. Los agentes beneficiosos pueden ser sustancias químicas o compuestos generalmente reconocidos como seguros, aprobados por la Food and Drug Administration de Estados Unidos (o una agencia equivalente en otros países) o reconocidos por los expertos en la materia como beneficiosos. En el presente documento se describen y enumeran ejemplos no limitantes de agentes beneficiosos, incluyendo analgésicos, antihistamínicos, antibacterianos, corticosteroides, hidratantes, vitaminas, sustancias biológicas, extractos vegetales y polímeros.

60

Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento" significa cualquier forma en que los síntomas de una afección, trastorno o enfermedad se mejoran o se modifican beneficiosamente. El tratamiento también abarca cualquier uso farmacéutico de las composiciones del presente documento.

65

Tal como se usa en el presente documento, "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, aunque no de forma limitativa, un primate (por ejemplo, ser humano). Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "componente que contiene estroncio" se refiere al estroncio elemental o a una sal de estroncio. Las expresiones "estroncio elemental" y "catión de estroncio" se usan indistintamente en el presente documento.

- 10 Tal como se usa en el presente documento, el término "hidratante" y la expresión "protector de la piel" se usan indistintamente a menos que se indique lo contrario.

- 15 El término "complejo", como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación del catión de estroncio y otras dos moléculas polares o cargadas negativamente (contraiones de estroncio) a través de fuerzas electrostáticas (por ejemplo, debido a los electrones pi en las estructuras del anillo fenólico) o asociación con una carga negativa parcial u otras cargas intermoleculares. Además del estroncio y los dos contraiones de estroncio, el complejo también puede contener sustancias poliméricas como polivinilpirrolidonas, poli(acrilamidas), polímeros polianiónicos como ácido algínico, carrageninas o polímeros de carbohidratos que tienen una capacidad inherente para unirse reversiblemente y formar complejos con moléculas que contienen tiol como N-acetil-L-cisteína (NAC) o hidroxiaácidos alifáticos tal como un beta hidroxiaácido (por ejemplo, ácido beta-hidroxibutanoico o ácido 3-hidroxibutanoico), compuestos polihidroxifenólicos como ácido gálico, quercetina, luteolina, miricetina y otras moléculas similares.
- 20

La expresión antioxidante "basado en cisteína" como se usa en el presente documento se refiere a cisteína, derivados de cisteína, péptidos pequeños (menos de cuatro aminoácidos) que contienen cisteína y precursores de cisteína.

- 25 El término "escindible" significa un enlace químico covalente que se puede romper. "Escindible" solo requiere que una fracción de los enlaces químicos se escindan, es decir, los enlaces químicos son escindibles si se escinde una parte de los enlaces. En un caso, el enlace se puede romper dentro de la piel después de la administración.

- 30 El término "conjugado" significa un compuesto en el que al menos dos de los componentes se unen con un enlace escindible.

- 35 Tal como se usa en el presente documento, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos, son, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas o la Comisión IUPAC-IUB sobre nomenclatura bioquímica (véase, Biochem. 11:942-944 (1972)).

- 40 Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en el presente documento que tenga uno o más centros quirales, si una estereoquímica absoluta no está indicada expresamente, cada centro puede ser independientemente de configuración R o configuración S o una mezcla de las mismas. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, mezcla racémica, diastereoméricamente puros, diastereoméricamente enriquecidos o una mezcla estereoisomérica. Además se entiende que, en cualquier compuesto descrito en el presente documento que tenga uno o más dobles enlaces o enlaces que generen isómeros geométricos que se puedan definir como E o Z, cada doble enlace puede ser independientemente E o Z o una mezcla de los mismos.

- 45 Del mismo modo, se entiende que, en cualquier compuesto descrito, también se tiene por objeto que se incluyan todas las formas tautoméricas. Por ejemplo, se tiene por objeto que se incluyan todos los tautómeros de los grupos fosfato. Adicionalmente, se tiene por objeto que se incluyan todos los tautómeros de bases heterocíclicas conocidos en la técnica, incluyendo tautómeros de bases de purina y bases de pirimidina naturales y no naturales.

- 50 A menos que se definan de otra manera, todos los términos y expresiones (incluidos los términos técnicos y científicos) deben tener su significado ordinario y habitual para un experto en la técnica y no deben limitarse a un significado especial o personalizado a menos que se defina expresamente en el presente documento. Debe tenerse en cuenta que el uso de una terminología particular al describir ciertas características o aspectos de la divulgación no debe interpretarse como que la terminología se está redefiniendo en el presente documento para restringirse a incluir características específicas de las características o aspectos de la divulgación con los que se asocia esa terminología.
- 55 Los términos y expresiones usados en la presente solicitud, y variaciones de los mismos, especialmente en las reivindicaciones adjuntas, a menos que expresamente se indique otra cosa, se deberían interpretar como abiertos, en contraposición a limitantes. Como ejemplos de lo anterior, se debería interpretar que el término "incluyendo/incluidos" significa "incluyendo/incluidos, sin limitación", "incluyendo/incluidos pero sin limitación", o similares; el término "que comprende" tal como se usa en el presente documento es sinónimo de "incluyendo" "que contiene", o "caracterizado por", y es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas de métodos adicionales, no citados; el término "que tiene" se debería interpretar como "que tiene al menos"; el término "incluye" se debería interpretar como "incluye, pero sin limitación;" el término "ejemplo" se usa para proporcionar casos a modo de ejemplo del elemento que se está analizando, no una lista exhaustiva o limitante de los mismos; adjetivos tales como "conocido/a", "normal", "estándar"
- 60
- 65 y los términos de significado similar no deben interpretarse como una limitación del artículo descrito a un momento dado o a un artículo disponible en un momento dado, sino que debe leerse que abarcar tecnologías conocidas,

normales o estándar que pueden estar disponibles o conocidas ahora o en cualquier momento en el futuro; y el uso de términos como "preferentemente", "preferido", "deseado", o "deseable", y palabras de significado similar no se deberían entender como que impliquen que determinadas características sean críticas, esenciales o siquiera importantes para la estructura o función de la invención, sino, en su lugar, como meramente destinadas a resaltar características alternativas o adicionales que se pueden utilizar, o no, en una realización particular de la invención. Del mismo modo, un grupo de elementos unidos con la conjunción "y" no debería interpretarse como que requiera que todos y cada uno de esos elementos se encuentren presentes en el agrupamiento, sino que más bien se debería interpretar como "y/o" a menos que expresamente se indique otra cosa. De manera similar, un grupo de elementos unidos con la conjunción "o" no debería interpretarse como que requiera una exclusividad mutua dentro de ese grupo, sino que más bien se debería interpretar como "y/o" a menos que expresamente se indique otra cosa.

Con respecto al uso de sustancialmente cualquier término plural y/o singular en el presente documento, los expertos en la materia pueden traducir del plural al singular y/o del singular al plural según sea apropiado al contexto y/o la aplicación. Las diversas permutaciones singular/plural se pueden exponer expresamente en el presente documento por razones de claridad. El artículo indefinido "un" o "una" no excluye una pluralidad. Un único procesador u otra unidad puede cumplir las funciones de varios elementos enunciados en las reivindicaciones. El mero hecho de que ciertas medidas se citen en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que no pueda aprovecharse una combinación de estas medidas. No se debería interpretar ningún signo de referencia en las reivindicaciones como limitante del alcance.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del intervalo, está englobado dentro de las realizaciones.

Los especialistas en la técnica comprenderán además que si se pretende un número específico de una citación de reivindicación introducida, dicha intención se mencionará explícitamente en la reivindicación y, en ausencia de dicha mención, no existirá dicha intención. Por ejemplo, como ayuda para la comprensión, las siguientes reivindicaciones adjuntas pueden contener el uso de las expresiones introductorias "al menos una" y "una o más" para introducir citaciones de las reivindicaciones. No obstante, el uso de tales expresiones no debe interpretarse en el sentido de que la introducción de una mención de reivindicación por los artículos indefinidos "un" o "uno/a" limita cualquier reivindicación particular que contenga dicha mención de reivindicación introducida a las realizaciones que contengan solo una mención de este tipo, incluso cuando la misma reivindicación incluye las expresiones introductorias "uno/a o más" o "al menos uno/a" y artículos indefinidos tales como "un" o "uno/a" (por ejemplo, "un" y/o "uno/a" normalmente debe interpretarse como "al menos uno/a" o "uno/a o más"); lo mismo se aplica al uso de artículos definidos para introducir menciones de reivindicaciones. Además, incluso si se menciona explícitamente un número específico de una mención de reivindicación introducida, los expertos en la materia reconocerán que dicha mención normalmente debe interpretarse en el sentido de *al menos* el número mencionado (por ejemplo, la simple mención de "dos menciones", sin otros modificadores, generalmente significa *al menos* dos menciones o *dos o más* menciones). Adicionalmente, en los casos en que se usa una convención análoga a "al menos uno de A, B y C, etc.", en general, tal construcción está pensada en el sentido de que un experto en la técnica entendería la convención (por ejemplo, "un sistema que tiene al menos uno de A, B y C" incluiría, aunque sin limitación, sistemas que tienen A solo, B solo, C solo, A y B juntos, A y C juntos, B y C juntos, y/o A, B y C juntos, etc.). En los casos en que se usa una convención análoga a "al menos uno de A, B y C, etc.", en general, tal construcción está pensada en el sentido de que un experto en la técnica entendería la convención (por ejemplo, "un sistema que tiene al menos uno de A, B o C" incluiría, aunque sin limitación, sistemas que tienen A solo, B solo, C solo, A y B juntos, A y C juntos, B y C juntos, y/o A, B y C juntos, etc.). Los expertos en la técnica comprenderán además que prácticamente cualquier palabra y/o expresión disyuntiva que presente dos o más términos alternativos, ya sea en la descripción, en las reivindicaciones o en los dibujos, debe entenderse que se contemplan las posibilidades de incluir uno de los términos o expresiones, cualquiera de los términos o expresiones o ambos términos o expresiones. Por ejemplo, se entenderá que la expresión "A o B" incluye las posibilidades de "A" o "B" o "A y B".

Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc. utilizadas en la memoria descriptiva deben entenderse modificadas en todos los casos por el término "aproximadamente". En consecuencia, salvo que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en el presente documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener.

Al final, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de cualquier reivindicación en cualquier solicitud que reivindique la prioridad de la presente solicitud, cada parámetro numérico debe interpretarse a la luz del número de dígitos significativos y enfoques de redondeo ordinarios.

Se entiende que los compuestos descritos en el presente documento se pueden marcar isotópicamente. La sustitución con isótopos tales como deuterio pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, tales como, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Cada elemento químico en un compuesto puede ser cualquier isótopo de dicho elemento. Por lo tanto, la referencia en el presente documento a un compuesto engloba todas las formas isotópicas potenciales a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

- Se entiende que los métodos y combinaciones descritos en el presente documento incluyen formas cristalinas (también conocidas como polimorfos, que incluyen las diferentes disposiciones de apilamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorfas, sales, solvatos e hidratos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol o similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en una forma no solvatada. Los solvatos contienen cantidades tanto estequiométricas como no estequiométricas de un disolvente, y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol o similares.
- Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden existir en formas sin solvatar, así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas sin solvatar para los propósitos de los compuestos y métodos proporcionados en el presente documento.
- El término "sal" tal como se usa en el presente documento es un término amplio e incluye, aunque sin limitación, sales farmacéuticamente aceptables tales como una sal de un compuesto que no causa un daño significativo a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto con un ácido inorgánico, un ácido orgánico o una base. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales metálicas, las sales orgánicas, sales de ácidos y bases libres, sales inorgánicas y otras sales que actualmente tienen un uso farmacéutico generalizado y se enumeran en fuentes bien conocidas por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, El Merck Index.

#### Rutas de nocicepción e inflamación

- La nocicepción implica los procesos neuronales de codificación y procesamiento de estímulos que tienen el potencial de dañar el tejido. Los nociceptores son nervios especializados ubicados en todo el cuerpo que detectan cambios mecánicos, térmicos o químicos. Hay dos clases de nociceptores, la primera clase son los nervios "A-delta", que responden al traumatismo físico transmitiendo una sensación de dolor con una calidad de pinchazo agudo. La segunda clase son los nervios de "Tipo C" (TCN), que son sensores químicos que responden a los irritantes de nuestro entorno, tales como microbios, temperaturas extremas y radiaciones ionizantes, y transmiten sensaciones difusas de dolor ardiente, dolor punzante o picor ("irritación"). Cuando se estimulan en exceso, los TCN también pueden liberar neuropéptidos (por ejemplo, sustancia P) que activan directamente los mastocitos que contienen histamina y atraen y activan otras células del sistema inmunitario, tal como los neutrófilos que causan enrojecimiento, hinchazón e incluso daño tisular local. Después de la activación por un estímulo, los nociceptores hacen sinapsis cerca de la médula espinal en los ganglios de la raíz dorsal (DRG) y liberan neurotransmisores que activan las rutas nerviosas que transmiten señales al cerebro. El cerebro interpreta las señales como varios tipos de dolor o picor.

#### A. El dolor crónico agudo y neuropático y el prurito se producen tras la activación de los nociceptores

- La exposición a estímulos activa los nociceptores. Dependiendo de los estímulos, ambos tipos de nociceptores pueden activarse o, en muchos casos, se activan preferentemente los A-delta o los TCN. Dado que solo los TCN se extienden a las partes más externas del cuerpo, tal como la piel, la boca, la nariz, la garganta, los ojos, etc. (en adelante denominados "epitelio" o "epidermis") y pueden ser activados por prácticamente cualquier proceso que cambie la bioquímica local de la epidermis, Los TCN se activan preferentemente en respuesta a la mayoría de los estímulos irritantes. Tras la activación de los TCN en la piel, los TCN transmiten una señal a la médula espinal y desencadenan la liberación de neurotransmisores en la DRG que activan los nervios en la médula espinal que transmiten las señales de dolor y picor al cerebro.
- La activación aguda de los TCN que está causada por la exposición a un irritante químico, un traumatismo o una quemadura de sol generalmente causan sensaciones dolorosas o pruriginosas que duran solo varios días y se denominan "dolor nociceptivo". Cuando el estímulo es prolongado o excesivamente severo, como puede ocurrir después de una enfermedad vírica como el herpes zóster o el VIH, o los nervios están dañados por un traumatismo en los nervios debido a la presión física, quemaduras térmicas, diabetes o traumatismo físico extenso en una extremidad, las sensaciones dolorosas o el prurito pueden continuar durante muchos años. Tal dolor crónico o prurito causado por una activación o daño excesivo de los nociceptores se denomina "neuropático" y se encuentra entre una de las afecciones más difíciles de tratar. Incluso los mejores fármacos orales o tópicos tienen un beneficio terapéutico muy limitado y muchos tienen efectos secundarios importantes que limitan su uso.

- B. Las señales nociceptivas generalmente se codifican como cambios en el tiempo preciso de la concentración de calcio intracelular que viajan como "ondas de calcio" dentro de los nociceptores

- No importa cuál sea la causa de la activación de los nociceptores, el evento está codificado en un código universal; un cambio complejo en la concentración de calcio intracelular que, a su vez, se transmite a través del nociceptor. El calcio actúa así como un "segundo mensajero" universal y la información transmitida por un nociceptor, incluyendo la intensidad y la calidad del dolor o el prurito, se convierte en un lenguaje compuesto por concentraciones de calcio que

cambian rápidamente. Dado que los nervios en general y los nociceptores en particular transmiten su código de calcio normalmente en un plazo de aproximadamente  $1/1000^a$  de segundo, el tiempo y la distribución espacial del calcio deben estar exquisitamente regulados para transmitir con precisión la información codificada. En prácticamente todos los nervios, incluidos los nociceptores, la intensidad de la señal (por ejemplo, la gravedad del dolor o el prurito) se codifica como un cambio en la frecuencia de las ondas de calcio que activan los neurotransmisores que se liberan en la sinapsis y activan los nervios postsinápticos que finalmente transmiten la información al cerebro. Cuanto mayor sea la frecuencia, más intensa es la sensación percibida. Cuando se activa un nociceptor, la señal de calcio se transmite a través de múltiples rutas bioquímicas, muchas de las cuales operan en secuencia de modo que la salida de una vía se convierte en la entrada de la siguiente.

La activación del nociceptor desencadena la liberación de neurotransmisores, a saber, ácido glutámico, sustancia P y adenosín trifosfato (ATP). La frecuencia de activación de los nociceptores determina qué neurotransmisor libera el TCN. A baja frecuencia, solo se libera ácido glutámico. A alta frecuencia, se liberan tanto ácido glutámico como sustancia P. El ácido glutámico y la sustancia P tienen un efecto sinérgico para aumentar el dolor, el picor e inflamación.

El ácido glutámico es el neurotransmisor excitatorio más utilizado en el sistema nervioso central y periférico y es un activador del dolor y el picor. El ácido glutámico funciona como neurotransmisor de dos maneras distintas. El primero es como un transmisor de punto a punto y el segundo es a través de la diafonía sináptica indirecta entre las sinapsis. Cuando se produce diafonía sináptica, la cantidad combinada de ácido glutámico liberado de la sinapsis vecina crea una transmisión de volumen/señalización extrasináptica. El ácido glutámico se almacena en vesículas cerca de la unión sináptica. Como se ha mencionado anteriormente, la activación del nociceptor desencadena la liberación de ácido glutámico donde actúa sobre los receptores ionotrópicos y metabotrópicos (acoplados a proteína G). Una vez liberado el ácido glutámico, varios transportadores de ácido glutámico diferentes eliminan rápidamente el ácido glutámico del espacio extracelular, poniendo así fin a la transmisión sináptica. Los principales transportadores de ácido glutámico son los transportadores de aminoácidos excitadores (EAAT 1-5), los transportadores vesiculares de glutamato (VGLUT 1-3) y el antiporte de cistina-glutamato (xCT). Los EAAT dependen de los gradientes electroquímicos de iones tales como sodio, potasio o hidrógeno mientras que VGLUT y xCT no lo son. xCT se localiza en la membrana plasmática de las células, mientras que VGLUT se encuentra en la membrana de las vesículas sinápticas que contienen glutamato. Los VGLUT vuelven a empaquetar el ácido glutámico en vesículas utilizando un gradiente de ácido (iones de hidrógeno). La ATPasa vesicular usa ATP para acidificar la vesícula. El gradiente de pH resultante se usa luego para impulsar un antiporte de hidrógeno calcio (Ca/H), que transporta el ácido glutámico al interior de la vesícula.

La sustancia P es parte de una familia de neuropeptidos que normalmente se denominan taquiquininas o neuroquininas. La liberación de sustancia P es un proceso complejo en el que intervienen varios efectores intracelulares, tales como la entrada de calcio extracelular, la liberación de calcio inducida por 1,4,5-inositol trifosfato, activación de la quinasa regulada por señal extracelular (ERK), ciclooxigenasas (COX), prostaglandinas y proteína quinasa A dependiente de AMP cíclico (PKA). La sustancia P se une a receptores acoplados a proteína G, neuroquinina 1, 2 y 3 (NK). La activación de los receptores NK activó varios sistemas de mensajería, incluidas fosfolipasa C (PLC), adenilato ciclasa, ERK1/2, p38, proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAP), factor nuclear-kappa B (NFkB) y proteína quinasa C (PKC). La activación de los sistemas de mensajeros secundarios da como resultado un aumento de 1,4,5-inositol trifosfato, AMP cíclico, prostaglandina E2 y COX-2. La sustancia P también activó varias células inmunitarias, incluidos queratinocitos, neutrófilos, linfocitos B, linfocitos T y otros. La sustancia P también sensibilizó a otras células para liberar y activar la interleucina 8 (IL-8) y el leucotrieno B4, ambos activan los neutrófilos y comienzan el ciclo de retroalimentación de los neutrófilos, ya que los neutrófilos también liberan leucotrieno B4.

Como se ha mencionado anteriormente, la sustancia P solo se libera con estimulación nerviosa de alta frecuencia. La cantidad de sustancia P liberada es proporcional a la intensidad y la frecuencia de la estimulación. Cuando se libera en grandes cantidades, la sustancia P tiene la capacidad de difundirse y unirse a los receptores NK1 en las neuronas cercanas. La sustancia P también es secretada por células inflamatorias, tales como macrófagos, eosinófilos, linfocitos y células dendríticas.

Al unirse la sustancia P, el receptor NK1 sufre una endocitosis mediada por clatrina en la que el receptor unido y otras moléculas de señalización se encapsulan en un endosoma lipídico. El endosoma de señalización resultante activa aún más otras rutas, incluidas las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK). Las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) participan en la dirección de las respuestas celulares a una amplia gama de estímulos, tales como mitógenos, tensión osmótica, choque térmico e inflamación. La familia MAPK consiste en tres miembros principales: quinasas 1 y 2 reguladas por señales extracelulares (ERK-1/2), p38 y c-Jun N-terminal quinasa (JNK), cada una de las cuales representa una ruta de señalización separada. La evidencia acumulada muestra que las tres rutas MAPK pueden contribuir a la sensibilización al dolor después de una lesión tisular y nerviosa a través de distintos mecanismos moleculares y celulares. La activación de ERK-1/2, p38, y JNK conduce a la síntesis de mediadores proinflamatorios y/o pronociceptivos, lo que puede dar como resultado un dolor aumentado y prolongado.

Las MAPK pueden activarse en la membrana celular o en el citosol. Una vez activadas, las MAPK pueden fosforilar proteínas tanto en el citosol como en el núcleo. Por lo tanto, las MAPK pueden transmitir estímulos extracelulares

desde la membrana plasmática a objetivos celulares distantes de la membrana, tales como factores de transcripción, iniciando diversas respuestas celulares. En algunas rutas, se cree que las MAPK activadas se someten a endocitosis para permitir un transporte rápido a ubicaciones remotas (por ejemplo, nucleasa) para facilitar la propagación de señales a ubicaciones celulares remotas.

5 El ATP es un neurotransmisor en el sistema nervioso periférico. Similar al ácido glutámico y la sustancia P, también se almacena en vesículas. Con frecuencia, el ATP también se encuentra coalmacenado en una sola vesícula con otros neurotransmisores, de modo que posiblemente sirve como neurotransmisor y/o fuente de energía tras la exocitosis de vesículas. Similar al ácido glutámico, el ATP se carga en las vesículas utilizando un gradiente de iones de hidrógeno.

10 El transportador vesicular de nucleótidos (VNUT) utiliza el gradiente de iones de hidrógeno para mover el ATP hacia la vesícula. También similar al ácido glutámico, el gradiente de iones de hidrógeno se crea utilizando un antiporte de calcio/hidrógeno.

15 C. Las señales nociceptivas y las rutas bioquímicas que codifican las señales tienen una salida relacionada logarítmicamente con la entrada

Las numerosas rutas de los nociceptores, así como la liberación global de neurotransmisores por parte de un nociceptor, suelen estar relacionadas logarítmicamente con la intensidad del estímulo. Por ejemplo, si el irritante hizo que la activación del nociceptor aumentara su frecuencia de activación, también llamado despolarización, de 10 a 50 por segundo, la frecuencia de la liberación del neurotransmisor resultante solo puede aumentar en un factor de 1,7 (Log 10=1,0; Log 50=1,7). Este hecho es particularmente relevante ya que indica que una cantidad relativamente pequeña de inhibición de la activación de un nociceptor puede causar una gran reducción en la intensidad percibida del estímulo doloroso o pruriginoso. Dado que hay muchas rutas separadas en los nociceptores que actúan en secuencia para codificar y transmitir un estímulo irritante, la inhibición de cada una de las rutas secuenciales en una o más de las etapas de una ruta tiene el potencial de producir una gran reducción acumulativa de la sensación de dolor o prurito.

30 D. El desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático o prurito requiere una activación excesiva y continua de los nociceptores

Para que se desarrolle una afección neuropática, los nociceptores deben estar continuamente activados por un estímulo potente. La duración de la activación requerida puede variar sustancialmente según la lesión nerviosa específica o el estimulante. Cuando ocurre tal activación, los nociceptores periféricos que inervan la piel y las membranas mucosas pueden sensibilizarse en cuestión de horas y pueden seguir aumentando su sensibilidad a los irritantes e incluso activarse ante estímulos que normalmente no son irritantes. Las infecciones tales como VIH o virus del herpes, o la colonización crónica por bacterias tales como *Staphylococcus aureus* que está presente en niveles excesivos en la piel de los pacientes con dermatitis atópica, los pacientes quemados y los pacientes que sufren daños por radiación ionizante o traumático en un nervio son sensibilizadores de nociceptores especialmente potentes. La liberación de múltiples mediadores inflamatorios que acompañan a cualquier traumatismo o inflamación también contribuye de manera importante a la sensibilización.

Para establecer un estado neuropático, los nervios sensoriales en el DRG que reciben información sensorial del TCN también deben sensibilizarse ("sensibilización central"). En cuanto al TCN periférico, las neuronas centrales requieren activación sostenida de alta intensidad durante un período prolongado de tiempo que puede ser tan corto como de varios días o mucho más largos. La presencia de inflamación, agentes infecciosos o traumatismos puede acelerar la afección neuropática sensibilizado. Debido a la "diafonía" neuronal, es común que inicialmente una pequeña porción dolorosa de tejido sensibilizado, por ejemplo, como ocurre en la neuralgia postherpética, se expanda al tejido adyacente a través de nociceptores que no estaban dañados, incluidos los nociceptores A-delta. El tejido neuropático sensibilizado también puede generar estímulos dolorosos en respuesta a la presión mecánica, por ejemplo, tos o deglución, o cambios de temperatura, una afección conocida como alodinia.

El estado sensibilizado tanto en los nociceptores periféricos como en sus homólogos centrales es una forma de plasticidad dependiente de la actividad que es muy similar a las neuronas del SNC que forman los recuerdos. En el caso de dolor neuropático o prurito, la respuesta nociceptiva produce un "recuerdo de dolor o prurito". Las moléculas y rutas que producen la sensibilización neuronal de larga duración están razonablemente bien definidas. En particular, la activación de quinasas intracelulares. De particular importancia son las proteína quinasas A y C (PKA y PKC, respectivamente), cada una de las cuales existe en varias formas diferentes y las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) que incluyen p38 MAPK, ERK-1/2 MAPK y JNK MAPK. Estas quinasas son activadas por una amplia gama de "señales de peligro" ambientales y citocinas internas y exposiciones a factores de crecimiento, incluida la radiación ionizante, las especies reactivas de oxígeno (ROS) siempre acompañan a la infección y al traumatismo. Cuando se activan, estas quinasas se activan en múltiples rutas y dan lugar a cascadas secuenciales que dan como resultado la regulación y la activación de genes que regulan más de 100 moléculas diferentes que activan las células inmunitarias, producen inflamación y moléculas que influyen en los canales iónicos y sensores moleculares que provocan la sensibilización de los nociceptores periféricos y centrales que provoca dolor neuropático y prurito. Entre estos genes que activan la inflamación y el sistema inmunitario, el más importante se llama Factor Nuclear Potenciador de las Cadenas Ligeras Kappa de los Linfocitos B, abreviado a NF-Kappa B, llamado el "gen maestro regulador de la

inflamación". Adicionalmente, algunas de estas quinasas, como la PKC, pueden sensibilizar y activar directamente los nociceptores que provocan la entrada de calcio e interfieren con la capacidad del estroncio para alterar la dinámica del calcio que se produce en los estados neuropáticos.

- 5 Hay muchas causas de neuropatías, algunas de las cuales son muy comunes. Por ejemplo, las neuropatías comunes incluyen infección vírica (por ejemplo, VIH, el virus Herpes varicela zóster (VZV) que causa la varicela y en años posteriores, o secundaria a inmunosupresión, culebrilla y para muchos, neuralgia postherpética, una afección  
10 intensamente dolorosa que normalmente ocurre en la edad avanzada). La diabetes es la causa más común del típico dolor ardiente debido al daño nervioso inducido por glucosa, quemaduras graves, traumatismo severo o amputación y una serie de fármacos, especialmente algunos que se usan para tratar el VIH. Si bien hay fármacos orales disponibles como la gabapentina (por ejemplo, NEURONTIN®) y la pregabalina (por ejemplo, LYRICA®) que pueden proporcionar un alivio significativo de los síntomas neuropáticos, todos tienen efectos secundarios potencialmente significativos, tales como somnolencia, mareos y cambios en la actividad mental en más del 25 % de los pacientes. Dado que muchos  
15 pacientes neuropáticos tienen entre 70 y 80 años y ya tienen limitaciones de salud, estos efectos secundarios pueden ser particularmente problemáticos y potencialmente peligrosos. Esto conduce con frecuencia a un menor cumplimiento del programa de dosificación requerido y, por lo tanto, a un menor beneficio para el paciente.

#### E. Los estímulos que oxidan el glutatión intracelular desencadenan múltiples rutas activadoras de nociceptores

- 20 De las muchas afecciones que pueden causar la activación de los nociceptores durante el desarrollo de afecciones neuropáticas, el estado redox de un nociceptor puede producir algunos de los estímulos activadores de nociceptores agudos y crónicos más potentes que existen. Una de las señales reguladoras más importantes que hacen que una célula se convierta en un estado defensivo en el que se activan múltiples activadores inmunitarios inflamatorios y de  
25 protección celular es la proporción intracelular de glutatión reducido (GSH) a glutatión oxidado (GSSG). El glutatión es el tiol antioxidante intracelular más abundante y se encuentra entre los generadores de señales más importantes que activan una célula para sintetizar potentes mediadores inflamatorios y activar genes que, a su vez, activan prácticamente todas las células inflamatorias del sistema inmunitario. La proporción de glutatión reducido, GSH, respecto a la forma oxidada, GSSG, normalmente es de 9 a 1 o más. Cuando las células están expuestas a un  
30 traumatismo, infección, inflamación o mediadores inflamatorios, radiación ionizante o "estrés celular" general la cantidad de glutatión reducido cae en picado y desencadena directamente múltiples cascadas de activación de genes que finalmente conducen a la síntesis de más de 100 mediadores inflamatorios, citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF-alfa, IL-1, IL-6 y muchos otros), y citocinas que atraen y activan células inmunitarias inflamatorias, todos los cuales sensibilizan y activan nociceptores que transmiten señales de dolor y prurito, y a su vez amplifican estas  
35 cascadas inflamatorias por rutas inflamatorias neurogénicas. Muchos de los reguladores celulares más importantes de la inflamación y la defensa inmunitaria son muy sensibles a una reducción en la concentración de GSH de una célula y se activan directamente por una proporción baja de GSH/GSSG, lo que indica que una célula se encuentra en un estado redox oxidativo.

- 40 Quizás la más importante de estas rutas reguladoras sensibles a redox es NF-Kappa B. Esta molécula es responsable de inducir directa o indirectamente la síntesis de los activadores de inflamación más importantes y potentes, incluido el TNF-alfa y muchas de las interleucinas y quimiocinas inflamatorias que atraen a las células inflamatorias que secretan mediadores que activan directamente los nociceptores y, por lo tanto, aumentan su sensibilización a largo  
plazo y su conversión a un estado neuropático.

- 45 Dado que el NF-Kappa B actúa como una "ruta final común" para la activación de múltiples rutas inflamatorias, las sustancias que reducen o bloquean la activación de NF-Kappa B tendrán una actividad antiinflamatoria sustancial y amplia y bloquearán muchas formas de activación de rutas inflamatorias mediada por el sistema inmunitario. El NF-Kappa B es también una de las muchas moléculas reguladoras que se activa directamente por un entorno intracelular oxidativo, uno en el que se minimiza la proporción de glutatión reducido (GSH) a glutatión oxidado (GSSG). Este  
50 entorno oxidativo activa directamente NF-Kappa B que aumenta en gran medida la síntesis de mediadores y citocinas activadores de nociceptores.

- Dado que tanto los nociceptores periféricos con terminaciones en el epitelio como los nociceptores centrales en el DRG y la médula espinal se sensibilizan con la activación continua, la activación de NF-Kappa B es un estimulador  
55 importante y crítico de la sensibilización neuropática.

#### F. Activación de receptores de tipo Toll por microbios activan la transcripción de genes por NF-Kappa B que sensibiliza y activa los nociceptores

- 60 Las células epidérmicas (por ejemplo, queratinocitos), las células mucosas y prácticamente todas las células inmunitarias inflamatorias tienen muchos receptores que pueden provocar la activación de los nociceptores. Entre los más importantes se encuentran los receptores de tipo Toll (TLR), las moléculas que reconocen estructuras moleculares conservadas de bacterias, hongos y virus. Los TLR se unen a estructuras moleculares llamadas patrones moleculares  
65 asociados a patógenos (PAMP) que están presentes en bacterias, protozoos, hongos y virus. Tras su activación, los TLR desencadenan múltiples rutas inflamatorias y de activación de nociceptores, todo lo cual conduce a la activación de NF-Kappa B.

La presente divulgación se basa en la creencia de que ciertas afecciones exhiben mayores niveles de bacterias en la piel. Por ejemplo, los pacientes con dermatitis atópica o eccema tienen un nivel 100 veces mayor de *Staphylococcus aureus* en la piel en comparación con los pacientes sin dermatitis atópica. De manera similar, los pacientes diabéticos también tienden a experimentar un crecimiento excesivo de bacterias en la piel. Los altos niveles de bacterias de la piel activan los TLR, que a su vez activan múltiples rutas inflamatorias y nociceptoras y dan como resultado que el paciente experimente dolor, picor e irritación.

#### G. Activación de rutas de inflamación por virus

La presente divulgación también se basa en la creencia de que muchos virus, incluyendo los virus del herpes simple (VHS), VIH, hepatitis, Epstein Barr, gripe, adenovirus y citomegalovirus requieren la activación de NF-Kappa B para infectar las células huésped. Tras la infección, algunos virus también utilizan la ruta del NF-Kappa B por sus propiedades antiapoptóticas para evadir los mecanismos de defensa del huésped o para desencadenar la apoptosis como mecanismo de propagación del virus. Por ejemplo, El VHS activa el NF-Kappa B en dos fases distintas; la fase inicial es durante la absorción viral y la segunda fase es durante la síntesis *de novo* de proteínas víricas.

#### H. La activación de NF-Kappa B produce quimiocinas que atraen células inflamatorias

Una de las consecuencias más importantes de NF-Kappa B es estimular la producción de quimiocinas, incluyendo IL-8, que atraen y activan los neutrófilos, un glóbulo blanco (WBC) de la sangre que normalmente constituye más del 50 % de todos los WBC en la sangre.

Los neutrófilos son los primeros en responder a cualquier tipo de traumatismo, infección o proceso inflamatorio, y se acumulan en el sitio desencadenante en cantidades masivas. Tras la activación por IL-8 y otros mediadores inflamatorios, los neutrófilos producen niveles masivos de oxidantes potentes, las especies reactivas de oxígeno (ROS; por ejemplo, superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico y ácido hipocloroso) que agotan rápidamente el GSH de las células, incluidos los nociceptores, promoviendo así la activación oxidativa de NF-Kappa B y la activación de muchas quinasas, incluyendo proteína quinasa A, proteína quinasa C y proteínas quinasas activadas por mitógenos que actúan amplificando prácticamente todas las rutas inflamatorias que activan directamente los nociceptores.

La activación de estas múltiples rutas inflamatorias independientes y células inflamatorias da como resultado una intensa activación de los nociceptores que contribuyen al desarrollo de sensibilización neuropática y dolor y prurito neuropáticos.

Tal activación de los nociceptores también hace que liberen sustancia P, que desencadena directamente la activación de los mastocitos y la liberación de histamina, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 y muchas más sustancias inflamatorias que activan aún más los nociceptores. Debido a la activación simultánea de múltiples rutas inflamatorias y de activación de nociceptores, hay una amplificación neta de la activación de los nociceptores que se sabe que no produce directamente dolor neuropático ni prurito.

#### El estroncio afecta a las rutas de nocicepción e inflamación

Las propiedades terapéuticas únicas del estroncio se deben a su parecido químico con el calcio, el "segundo mensajero" más importante y universal en los nervios y en todas las demás células que regulan prácticamente todas las funciones celulares. El ion calcio siempre tiene dos cargas positivas y su radio iónico es de 0,99 angstroms, aproximadamente del tamaño de un átomo de hidrógeno. De todos los elementos, el estroncio se parece más al calcio, ya que también solo existe como un ion divalente con carga positiva y tiene un radio iónico de 1,13 angstroms. Por esta razón, el estroncio generalmente se une a los sitios de unión del calcio e imita la actividad del calcio. La mayoría de las veces, una respuesta inducida por estroncio es menos potente y puede ser tan baja como  $1/1000^a$  de la actividad del calcio, pero para ciertas actividades dependientes del calcio, el estroncio tiene una actividad casi igual a la del calcio o en el intervalo de  $1/10^a$  a  $1/30^{avo}$  de la actividad del calcio. En otras actividades dependientes del calcio, el estroncio puede ser más activo que el calcio. Es la actividad mimética del calcio del estroncio lo que permite que el estroncio produzca sus muchas y variadas actividades. Dado que el calcio es crítico para tantas funciones celulares, si estuviera fuertemente inhibido, los efectos serían tóxicos para una célula. Por el contrario, dado que el estroncio normalmente puede sustituir al calcio, aunque con menor actividad, la actividad de la ruta dependiente del calcio no se cerrará. En cambio, la actividad de la ruta se reducirá, similar a bajar el control de volumen de una radio. Dado que el estroncio, en un sentido metafórico, solo reduce el control de volumen de las rutas dependientes del calcio en lugar de cerrar dichas rutas, las posibilidades de reacciones adversas significativas o toxicidad se reducen mucho en comparación con un fármaco que bloquea completamente una ruta.

#### A. El estroncio altera la dinámica y la distribución espacial de las ondas de calcio

Cuando los irritantes de las sustancias químicas, enfermedad, traumatismo u otras exposiciones activan receptores en la superficie de los TCN que codifican la intensidad de su respuesta como cambios rápidos en las concentraciones de calcio intracelular, estos cambios pueden ocurrir en menos de  $1/1000^a$  de segundo y producir "ondas" muy

complejas de concentración cambiante de calcio que se propagan a través del nervio y activan la mayoría, si no todas, las rutas que causan irritación aguda, crónica y neuropática. Además de la frecuencia de las ondas de calcio, las alteraciones en la dinámica de la concentración de calcio cambian la duración, la magnitud y la forma precisa de la forma de onda de calcio que altera el campo electrostático coexistente que es un regulador crítico de la actividad de TCN. Estos cambios activan de forma independiente la liberación de múltiples mediadores inflamatorios, incluyendo prostaglandinas (por ejemplo, PGE2), leucotrienos (por ejemplo, LTB4, C4, D4 y E4) y especies reactivas de oxígeno (ROS), incluidos superóxido, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo, ácido hipocloroso y peroxinitrito.

El estroncio, por lo tanto, altera significativamente las sensaciones de dolor y picor codificadas dentro de las ondas de calcio presentes en afecciones neuropáticas dolorosas y pruriginosas, y tiene el efecto de distorsionar la señal y reducir su intensidad percibida por el cerebro. Debido a la unión del estroncio a múltiples rutas de señalización dependientes de calcio, el estroncio altera significativamente las señales codificadas por calcio mediante múltiples mecanismos independientes. Se sabe que algunas de las quinasas dependientes del calcio son esenciales para el desarrollo de afecciones neuropáticas, ya que su inhibición en modelos animales puede prevenir y/o revertir afecciones neuropáticas establecidas.

El estroncio no puede unirse de manera efectiva a las proteínas de unión al calcio dentro del interior citoplásmico de los nociceptores que normalmente eliminan el calcio en menos de un milisegundo después de que el calcio entra en el nociceptor, produciendo así un aumento transitorio en la concentración de calcio que contribuye a las ondas de calcio sincronizadas con precisión. El estroncio también se bombea y libera de manera mucho menos efectiva desde el sitio principal de almacenamiento de calcio de un nociceptor, el retículo endoplásmico (RE). Cuando se recibe una señal de activación del nociceptor, el estroncio inhibe la ruta de liberación de calcio inducida por calcio (CICR) que amplifica la señal de calcio y el estroncio no tiene la capacidad de regular la liberación de calcio inducida por inositol trifosfato (IP3) actuando para inhibir la liberación adicional de calcio si la concentración de calcio en el citoplasma es demasiado alto.

Una vez que el calcio entra en un nociceptor durante su activación y despolarización, activa la liberación de una cantidad masiva de calcio que se almacena en el RE por la ruta CICR. Este mecanismo tiene el efecto de amplificar en gran medida la cantidad de calcio disponible para formar una onda y regular las rutas dependientes del calcio. El estroncio es cien veces menos activo que el calcio en su capacidad para inducir CICR y, por lo tanto, altera significativamente los cambios de concentración de calcio que normalmente ocurren en respuesta a los irritantes. Cuando está en el RE, el estroncio también se une con mucha menos avidéz a las proteínas de unión al calcio del RE que actúan como amortiguadores y secuestran el calcio libre hasta que es liberado por CICR u otros mecanismos similares. Como resultado, el estroncio alcanza una concentración de más de un 150 % mayor que el calcio y desplaza al calcio de realizar su función amplificadora durante la CICR. El estroncio también es mucho menos activo que el calcio en la regulación de un segundo mecanismo importante de amplificación del calcio desencadenado por IP3, una sustancia ubicua que también activa la liberación de calcio del RE por un receptor específico de IP3. A bajas concentraciones de calcio, el IP3 actúa como potente estimulador de la liberación de calcio que actúa para amplificar la entrada de calcio mucho menor durante la despolarización. Cuando la concentración de calcio es lo suficientemente elevada, el calcio actúa inhibiendo una mayor liberación de calcio, manteniendo así la concentración de calcio dentro de un intervalo de concentración limitado. Cuando el estroncio está presente, puede imitar al calcio en su capacidad para activar la liberación de calcio inducida por IP3, pero el estroncio no puede inhibir la liberación excesiva de calcio, lo que hace que tanto el calcio como el estroncio alcancen concentraciones más altas durante un tiempo prolongado. La capacidad del estroncio para inhibir sustancialmente la liberación inducida por calcio debido a IP3 es particularmente importante, ya que se sabe que la liberación de calcio inducida por IP3 es responsable de la generación de ondas de calcio. Estos tipos de efectos del estroncio cambian significativamente la dinámica del calcio y las formas de onda del calcio asociadas a las afecciones neuropáticas y, por lo tanto, contribuyen a los efectos supresores del estroncio sobre el dolor y el prurito.

#### B. El estroncio inhibe la liberación de neurotransmisores dependientes de calcio

Si bien el estroncio también afecta a rutas adicionales que controlan la dinámica del calcio dentro de los nociceptores, existe una interferencia inducida por el estroncio con la transmisión del dolor dependiente del calcio y las ondas de calcio codificadas por el prurito que es de importancia crítica para la supresión de afecciones agudas, crónicas y neuropáticas. Esto es, la capacidad del estroncio para unirse e inactivar la sinaptotagmina-1, una molécula que es principalmente responsable de la liberación de neurotransmisores en el DRG. Otros miembros de la superfamilia molecular de la sinaptotagmina y moléculas relacionadas reguladas por calcio regulan la liberación de neuropéptidos inflamatorios, incluyendo la sustancia P de la porción periférica de un TCN en el epitelio. Se sabe que la sustancia P es el neuropéptido inflamatorio más importante liberado por los TCN que activa prácticamente todos los "glóbulos blancos" (WBC) inmunitarios inflamatorios, incluyendo mastocitos que contienen histamina y más de 50 sustancias químicas inflamatorias diferentes, incluyendo factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina 1 alfa y beta (IL-1 alfa y beta) e IL-6. Se cree que estas tres citocinas proinflamatorias son los "primeros en responder" que activan directamente los TCN para causar dolor y/o picor y se cree que contribuyen significativamente al desarrollo y mantenimiento de las afecciones neuropáticas, así como la mayoría de las afecciones de la piel asociadas a la inflamación, el dolor o prurito.

La sinaptotagmina-1 es una proteína presente en la superficie de las vesículas que contienen y finalmente liberan neurotransmisores que se unen a las neuronas postsinápticas en el DRG y las terminaciones periféricas de los TCN en el epitelio que transmiten las señales codificadas de dolor y picor al cerebro. Normalmente, la frecuencia de la liberación de neurotransmisores presinápticos desde los nociceptores se ajusta con precisión para que la intensidad, la sincronización y otras propiedades de la señal original de dolor o picor codificada en la onda de calcio se transmite con precisión al cerebro. El retraso entre la llegada de la onda de calcio, la liberación de neurotransmisores y la activación postsináptica suele ser de aproximadamente 1/1000 de segundo y la cantidad liberada está relacionada con la intensidad de la señal original del TCN. Este tipo de neurotransmisión se denomina "liberación sincrónica". ya que el momento de la llegada de la onda de calcio está estrechamente sincronizado con la liberación de neurotransmisores que desencadenan la activación postsináptica del nervio DRG. Sin este acoplamiento preciso, la señal de dolor o picor codificada en frecuencia se distorsiona.

Cuando el estroncio sustituye al calcio, la amplitud de la liberación sincrónica de neurotransmisores en respuesta a la activación de los TCN generalmente se reduce en más del 90 %. El estroncio tiene un efecto adicional de distorsión de la señal que distorsiona significativamente el momento de la liberación del neurotransmisor llamado "liberación asincrónica". A diferencia de la liberación sincrónica que está estrechamente acoplada a la señal estimulante, la liberación asincrónica puede extenderse a varios cientos de milisegundos. Con estroncio, la cantidad total de neurotransmisor que se libera puede ser la misma que con el calcio, sin embargo, la fuerza de la liberación sincrónica que contiene la información codificada sobre la intensidad del dolor o el picor se reduce considerablemente, y la información de sincronización crítica se destruye esencialmente. Este mecanismo de estroncio no solo reduce la gravedad percibida de una señal de dolor o picor, pero también suprime la liberación de sustancia P en el extremo proximal del TCN en el epitelio en el sitio original de activación del TCN. La capacidad del estroncio para inhibir la liberación de TNF-alfa, IL-1alfa e IL-6 probablemente se deba a una interferencia similar de la sinaptotagmina o mecanismos de liberación de calcio relacionados, ya que es el mecanismo secretor utilizado por prácticamente todas las células. La supresión de la liberación sincrónica de neurotransmisores también tiene un importante beneficio terapéutico para el tratamiento del dolor neuropático o del prurito.

En consecuencia, en una realización, por lo tanto, es deseable alterar aún más la dinámica del calcio de los nociceptores suprimiendo aún más la liberación de calcio o interfiriendo con las rutas críticas dependientes del calcio que están parcialmente inhibidas por el estroncio.

#### C. El estroncio se une a un receptor sensible al calcio en los nociceptores que suprime la activación de los nociceptores

La mayor parte, si no todas, las células tienen un receptor de superficie recientemente identificado (CaSR) que detecta la concentración de calcio extracelular. El estroncio también se une y activa el receptor CaSR tan eficientemente como el calcio, pero desencadena actividades adicionales. En vista de esto, se desarrolló comercialmente una sal de estroncio simple, ranelato de estroncio, que es un fármaco de venta con receta administrado por vía oral para el tratamiento de la osteoporosis en más de 100 países. Debido a la capacidad única del estroncio para imitar la capacidad del calcio para activar el CaSR y, adicionalmente, para activar rutas adicionales vinculadas al CaSR, el ranelato de estroncio es el único fármaco conocido para la osteoporosis que tiene dos mecanismos terapéuticos independientes para la osteoporosis: el estroncio inhibe la pérdida ósea al inhibir los osteoclastos que reabsorben el hueso y, al mismo tiempo, estimula los osteoblastos que producen hueso nuevo.

Los nociceptores también tienen un CaSR que inhibe la activación de los nociceptores cuando la concentración extracelular de calcio se eleva por encima de lo normal o si se administra una concentración similar de estroncio. Sin pretender ceñirse a ninguna teoría particular de funcionamiento, se cree que este mecanismo contribuye a la capacidad del estroncio para inhibir rápidamente la activación de TCN por, por ejemplo, pelados químicos muy ácidos, tales como el ácido glicólico al 70 %, pH 0,6, que causan dolor ardiente segundos después de la aplicación. Cuando el estroncio se mezcla con el ácido, se suprime el ardor y el escozor se suprimen en un 80 % o más, de modo que cualquier irritación sensorial restante no es molesta.

La activación del CaSR también provoca la activación de varias rutas que se sabe que aumentan tanto el dolor agudo, crónico y neuropático como el prurito y la inflamación. Dado que en el uso en el mundo real, el estroncio normalmente inhibe el dolor y el prurito, es probable que el efecto de aumento del dolor y el picor causados por la activación del CaSR por el estroncio sea, en efecto, negado por otros mecanismos anti-irritantes de estroncio. Sin embargo, incluso un dolor "subclínico" de nivel bajo y un efecto potenciador del picor reduce la capacidad del estroncio para tratar eficazmente, prevenir o revertir afecciones neuropáticas para las que se sabe que cualquier exceso de activación de TCN promueve la afección neuropática.

De particular interés es la capacidad conocida del estroncio para unirse al CaSR y activar rápidamente dos de las moléculas MAPK, p38 y ERK-1/2, que se sabe que se encuentran entre los principales contribuyentes a la sensibilización de los nociceptores periféricos y centrales. También se ha indicado que la unión de estroncio al CaSR activa una enzima importante, fosfolipasa C, que produce dos importantes moléculas reguladoras, el mencionado IP3, y diacilglicerol (DAG), los cuales contribuyen ambos a la activación y sensibilización de los nociceptores y a la inflamación. El IP3 es una de las moléculas liberadoras de calcio más importantes y potentes que desencadenan directamente la liberación de calcio de las reservas del RE. Muchas de las sustancias químicas que producen dolor y

picor que se producen durante la inflamación, la infección o el traumatismo utilizan la ruta del IP3 para activar los nociceptores y producir las ondas de calcio que transmiten las sensaciones de dolor y picor. El DAG es el principal activador de la proteína quinasa C (PKC), una familia de moléculas que activa directamente los nociceptores y muchas de las rutas que producen el dolor y el picor y los mediadores inflamatorios. También se sabe que la PKC es un importante sensibilizador de los nociceptores, ya que la inhibición de PKC puede prevenir o revertir el dolor neuropático en modelos animales. La PKC también activa el NF-Kappa B, uno de los más importantes estimuladores de moléculas que desencadenan dolor, prurito e inflamación y se cree que pueden causar directamente sensibilización neuropática. Debe enfatizarse que el reconocimiento de que el estroncio produce sus beneficios terapéuticos para la osteoporosis al unirse al CaSR es muy reciente y es probable que se identifiquen rutas adicionales sensibles al estroncio. El hecho de que los nociceptores humanos tienen el CaSR que regula la activación de los nociceptores sugiere que la activación del CaSR por el estroncio aplicado tópicamente puede estar funcionando a un nivel reducido debido a la capacidad del estroncio para inhibir rutas importantes del dolor y picor, al mismo tiempo que activa rutas a través del CaSR que se conocen para desencadenar rutas de dolor y picor. Lo más importante, dado que se sabe que la activación de estas rutas de CaSR contribuye al desarrollo de afecciones neuropáticas, el potencial terapéutico del estroncio puede verse sustancialmente comprometido.

En consecuencia, en una realización, por lo tanto, es deseable crear formulaciones a base de estroncio, por ejemplo, sales o complejos, que tienen componentes moleculares que inhiben específicamente las rutas de CaSR conocidas por mejorar el dolor neuropático, el prurito y la inflamación.

Es un objetivo de la presente divulgación inhibir múltiples rutas de nociceptores mediante la combinación de estroncio con otras moléculas que se dirigen específicamente a rutas que están reguladas por estroncio y producen una reducción general del dolor o el prurito u otros beneficios para un paciente, tales como prevenir o revertir un dolor neuropático o una afección pruriginosa. Es otro objetivo de la presente divulgación combinar estroncio con otras moléculas que también provoquen inhibición o estimulación de rutas reguladas por estroncio, pero con etapas diferentes a las reguladas por el estroncio. Es importante tener en cuenta que algunas rutas de los nociceptores son inherentemente inhibitorias y, si se inhiben, el resultado general puede ser la estimulación del nociceptor. Por esta razón, la expresión "ruta regulada por estroncio" se utilizará para indicar el hecho de que el efecto global del estroncio o las moléculas que van a combinarse con el estroncio pueden estimular o inhibir una ruta nociceptora concreta. Es otro objetivo de la presente descripción combinar estroncio y moléculas adicionales de una manera química que haga que el estroncio y las moléculas se combinen químicamente como una "sal" o "complejo". por ejemplo, un polímero de alto peso molecular tales como los polímeros polianiónicos tal como ácido alginico, carragenina u otros polímeros que pueden formar una matriz con estroncio y las moléculas reguladoras de estroncio adicionales. Al crear sales o complejos de estroncio, la osmolaridad de una formulación se reducirá en comparación con tener un estroncio y dos contraiones inactivos para equilibrar las dos cargas positivas del estroncio.

#### D. El estroncio inhibe NF-Kappa B

Como se ha mencionado anteriormente, las bacterias y los virus en la piel activan varias rutas inflamatorias como los TLR. Los TLR finalmente activan NF-Kappa B. Al apagar NF-Kappa B, el estroncio puede prevenir la activación del sistema inmunológico

#### E. El estroncio bloquea el empaquetamiento y la endocitosis de vesículas

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que el estroncio afecta al empaquetamiento y la formación de vesículas endocíticas al bloquear o reducir la actividad de al menos dos mecanismos separados. El primer mecanismo es VGLUT-2, que se utiliza para empaquetar el ácido glutámico en vesículas y el segundo mecanismo es la dinamina, que se utiliza para pellizcar la vesícula endocitótica de la membrana. Cada mecanismo se analiza brevemente a continuación.

Como se ha mencionado anteriormente, el ácido glutámico y el ATP se empaquetan y almacenan en vesículas.

VGLUT y VNUT bombean ácido glutámico y ATP, respectivamente, al interior de la vesícula utilizando el gradiente de hidrógeno creado por un antiporte de calcio/hidrógeno. La capacidad del estroncio para imitar al calcio le permite unirse en lugar del calcio en el antiporte de calcio/hidrógeno. La unión de estroncio reduce la eficacia del antiporte, reduciendo así la cantidad de ácido glutámico que se puede cargar en una vesícula. Como se ha señalado anteriormente, la cantidad de ácido glutámico liberado se correlaciona con el nivel de dolor/picor percibido en una escala logarítmica. En consecuencia, pequeños cambios en la cantidad liberada se traducen en grandes cambios en la percepción del dolor/picor. La reducción de la cantidad de ácido glutámico empaquetado en las vesículas se traduce en una cantidad reducida de ácido glutámico liberado, lo que se traduce aún más en una percepción reducida del dolor/picor.

Como se ha mencionado anteriormente, la unión de la sustancia P al receptor NK1 induce la endocitosis del receptor unido junto con otras moléculas de señalización. La formación final de la vesícula implica dinamina, que gira en espiral alrededor del cuello de la vesícula endocitótica y se ajusta hasta que la vesícula se libera de la membrana. La dinamina es una fosfoproteína y una enzima GTPasa. La entrada de calcio que se produce tras la activación del TCN da como

resultado la desfosforilación de la dinamina y su reubicación del citosol a la membrana. La desfosforilación de la dinamina puede ocurrir a través de la fosfatasa dependiente de calcio, calcineurina. La actividad GTPasa genera la energía necesaria para accionar el mecanismo de ajuste. La capacidad del estroncio para imitar al calcio le permite unirse en lugar del calcio, bloqueando o reduciendo así la eficacia de la dinamina 1.

5 Como se ha mencionado anteriormente, las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) participan en la dirección de las respuestas celulares a una amplia gama de estímulos, tales como mitógenos, tensión osmótica, choque térmico e inflamación. La familia MAPK consiste en tres miembros principales: quinasas 1 y 2 reguladas por señales extracelulares (ERK-1/2), p38 y c-Jun N-terminal quinasa (JNK), que representan tres rutas de señalización separadas. La evidencia acumulada muestra que las tres rutas MAPK pueden contribuir a la sensibilización al dolor después de una lesión tisular y nerviosa a través de distintos mecanismos moleculares y celulares. La activación de ERK-1/2, p38, y JNK conduce a la síntesis de mediadores proinflamatorios y/o pronociceptivos, lo que puede dar como resultado un dolor aumentado y prolongado. Las MAPK pueden activarse en la membrana celular o en el citosol. Una vez activadas, las MAPK pueden fosforilar proteínas tanto en el citosol como en el núcleo. Por lo tanto, las MAPK pueden transmitir estímulos extracelulares desde la membrana plasmática a objetivos celulares distantes de la membrana, tales como factores de transcripción, iniciando diversas respuestas celulares. En algunas rutas, se cree que las MAPK activadas se someten a endocitosis para permitir un transporte rápido a ubicaciones remotas (por ejemplo, nucleasa) para facilitar la propagación de señales a ubicaciones celulares remotas. En consecuencia, la capacidad del estroncio para bloquear la endocitosis puede evitar que las MAPK activen objetivos aguas abajo.

#### F. El estroncio bloquea la exocitosis de la sustancia P de los gránulos de núcleo denso

Los dos principales neurotransmisores implicados en la transmisión de TCN son el ácido glutámico y la sustancia P. El ácido glutámico y la sustancia P se empaquetan en vesículas y se liberan de las vesículas presinápticas por exocitosis. Como se ha mencionado anteriormente, el ácido glutámico se libera con la activación nerviosa de baja frecuencia, mientras que la sustancia P solo se libera con la activación nerviosa de alta frecuencia.

Los neurotransmisores se almacenan en vesículas al final de una neurona y se mantienen en su lugar mediante proteínas de membrana de vesículas sensibles al calcio (VAMP). La entrada de calcio en la terminal de la neurona desencadena la liberación de la vesícula del neurotransmisor. Una vez liberada, la vesícula viaja a la membrana presináptica. La fusión de la vesícula depende de una segunda onda de iones de calcio, que se unen a la sinaptotagmina. La sinaptotagmina funciona con el receptor de proteína de unión a NSF soluble (SNARE) para afectar a la exocitosis de la vesícula y la liberación de los neurotransmisores. El estroncio reduce o bloquea la exocitosis de las vesículas de neurotransmisores al unirse al receptor de calcio en la sinaptotagmina.

#### G. Limitaciones del estroncio sobre la nocicepción y las rutas inflamatorias

Se ha descubierto sorprendentemente que la razón por la que el estroncio a menudo no puede bloquear por completo el dolor, el picor o la inflamación se debe a dos factores: (1) la cantidad limitada de estroncio que se puede aplicar tópicamente, después de lo cual los efectos hiperosmóticos de las propias sales de estroncio comienzan a causar dolor, picor o inflamación; y (2) la capacidad del estroncio para estimular las rutas que pueden actuar para anular las actividades antiirritantes inherentes del estroncio, reduciendo así el beneficio terapéutico global.

En cuanto al primer factor, esto se debe al hecho de que el estroncio tiene una potencia relativamente baja en su capacidad para suprimir el dolor, el picor y la inflamación en comparación con muchos otros fármacos con objetivos terapéuticos similares (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos). Es esta baja potencia del estroncio lo que evita que bloquee el dolor cuando se ingiere por vía oral en forma de fármaco de venta con receta, ranelato de estroncio que está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en más de 100 países. En cuanto al segundo factor, el grado en que el estroncio anulará sus beneficios antiirritantes depende de muchos factores relacionados con el tipo de daño nervioso que provocó el desarrollo de la afección neuropática (por ejemplo, infección vírica, traumatismo físico, tal como amputación o compresión nerviosa, daño nervioso metabólico como ocurre en la diabetes, inflamación coexistente y otros factores).

#### El beta hidroxibutirato afecta a las rutas de nocicepción e inflamación

El beta-hidroxibutirato, (también conocido como ácido beta hidroxibutírico, ácido beta hidroxibutanoico, 3-hidroxibutirato, ácido 3-hidroxibutírico, ácido 3-hidroxibutanoico, D-3-hidroxibutirato, ácido R-3-hidroxibutírico, D,R (mezcla racémica de D y D) y su forma natural y denominados colectivamente "BHB") es un beta hidroxiaácido. El BHB actúa en diferentes etapas en las mismas rutas inflamatorias inhibidas por el estroncio y, por lo tanto, en efecto amplifica la actividad antiirritante y antidolor básica y las actividades protectoras de los nociceptores del estroncio. Los efectos de los BHB en algunas de las rutas inflamatorias y de nocicepción clave se analizan a continuación.

#### A. Receptor A acoplado a proteína G

El receptor acoplado a proteína G 109A (GPR109A) es un receptor para el ácido nicotínico, también conocido como niacina o vitamina B3 (denominadas colectivamente "niacina"). Las dosis altas de niacina se usan comúnmente para

tratar los niveles altos de colesterol en seres humanos. Un efecto secundario desagradable de las altas dosis de niacina es enrojecimiento/rubefacción, que es un enrojecimiento de la piel debido a la dilatación vascular, a menudo acompañado de una sensación de picor o ardor. El enrojecimiento/rubefacción ocurre debido a la activación de GRP109A con la unión de niacina. La activación de GPR109A aumenta los niveles de AMP cíclico (AMPc) y libera

- 5 ácido araquidónico de las membranas celulares. El ácido araquidónico se metaboliza para producir prostaglandinas (incluyendo D2 y E2), prostaciclina y tromboxano. La activación de los receptores de prostaglandina D2 y E2, receptores EP4 e IP pueden conducir a la vasodilatación de los vasos sanguíneos, lo que resulta en enrojecimiento/rubefacción de la piel.
- 10 El BHB también se une a GPR109A. La presente divulgación incluye el hallazgo inesperado de que el BHB no activa la respuesta de enrojecimiento/rubefacción como la niacina.

#### B. El BHB inhibe la carga de vesículas presinápticas

- 15 Similar al estroncio, el BHB también afecta al llenado vesicular de ácido glutámico (VGLUT2) y ATP (VNUT). No obstante, el BHB utiliza un mecanismo diferente al estroncio. Como se ha tratado anteriormente, la carga de vesículas utiliza un gradiente de hidrógeno creado por un antiporte de calcio/hidrógeno. El antiporte de calcio/hidrógeno tiene un sistema regulador único que requiere la presencia de cloruro para funcionar. El BHB bloquea el sitio de unión del cloruro, reduciendo así la eficacia o incluso cerrando el antiporte de calcio/hidrógeno.

20

#### C. Desgranulación de los mastocitos

- Los mastocitos forman parte del sistema inmunitario y contienen gránulos repletos de histamina, heparina, proteoglicanos, serotonina y proteasas. Los mastocitos pueden ser activados por muchos mecanismos diferentes. Una
- 25 vez activados, los mastocitos se desgranulan rápidamente para liberar el contenido de los gránulos, que activan diversas rutas inflamatorias.

#### Los polihidroxi fenoles afectan a las rutas de nocicepción e inflamación

- 30 Los polihidroxi fenoles son compuestos fenólicos que poseen al menos dos grupos hidroxilo. En una realización, los polihidroxi fenoles también presentan uno o más grupos carboxilo. La presente divulgación también contempla compuestos fenólicos poliméricos que tienen dos o más anillos aromáticos que normalmente, aunque no necesariamente, tienen la misma estructura.
- 35 Los polihidroxi fenoles actúan en diferentes etapas en las mismas rutas inflamatorias inhibidas por el estroncio y, por lo tanto, en efecto amplifica la actividad antiirritante y antidolor básica y las actividades protectoras de los nociceptores del estroncio. Los efectos de los polihidroxi fenoles en algunas de las rutas inflamatorias y de nocicepción clave se analizan a continuación.

#### A. Los polihidroxi fenoles inhiben múltiples rutas inflamatorias que activan los nociceptores

- Los polihidroxi fenoles son potentes antioxidantes que se unen directamente a los componentes de NF-Kappa B y provocan una inhibición directa de la activación. También inactivan directamente el superóxido, el peróxido de hidrógeno, los radicales hidroxilo y el ácido hipocloroso, evitando así que cambien la concentración de GSH intracelular
- 45 de ser reducida, que activa al NF-Kappa B y otras moléculas reguladoras inflamatorias activadas por redox y moléculas que activan directamente los nociceptores. Los polihidroxi fenoles también inhiben la expresión de múltiples moléculas de adhesión celular como ICAM-1, VCAM-1 y miembros de las moléculas de adhesión de selectina que permiten que los neutrófilos y los monocitos se extravasen de los vasos sanguíneos y se acumulen en los sitios de inflamación, contribuyendo así a la activación de los nociceptores.

50

Los polihidroxi fenoles también son inhibidores de las isoenzimas de la proteína quinasa C (PKC) y, en particular, PKC épsilon. (Véase, por ejemplo, Cancer Res. 70(6): 2415-2423 (2010); y Biochem. Pharmacol. 38: 1627-1634 (1989), ambos incorporados por referencia en el presente documento). También como se describe y demuestra en ambos artículos, los métodos para determinar el grado de inhibición de PKC por compuestos son conocidos en las técnicas

55 farmacéuticas. Esto es particularmente útil ya que el estroncio puede imitar los efectos del calcio como cofactor de la PKC. Tal como se usa en el presente documento, el polihidroxi fenol se considerará inhibidor de la PKC si suprime el 10 % o más de la actividad de la PKC.

- Los polihidroxi fenoles también son inhibidores conocidos de la calmodulina. Más particularmente, inhiben la actividad de la fosfodiesterasa estimulada por calmodulina. Véase, por ejemplo, Plant and Cell Physiol. 26(1) 201-209 (1985), que describe la inhibición de la actividad de la fosfodiesterasa estimulada por calmodulina por flavonoides, tales como catequina, epicatequina, quercetina, ácido cafeico y naringenina. Como se usa en el presente documento, el polihidroxi fenol se considerará un inhibidor de la calmodulina si suprime el 10 % o más de la actividad de la calmodulina

- 65 Los polihidroxi fenoles también se conocen como análogos del adenosín trifosfato (ATP).

El ATP es una molécula que se une a los sitios activos de quinasas como la proteína quinasa C y otras quinasas reguladoras que forman parte de las rutas de transducción de señales que activan múltiples rutas inflamatorias, activan el NF-Kappa B y activan directamente los nociceptores. También se sabe que estas quinasas son necesarias para el desarrollo de la sensibilización de los nociceptores neuropáticos y el dolor y el prurito neuropáticos. Los polihidroxfenoles que tienen grupos hidroxilo adyacentes entre sí en el resto fenólico en posiciones meta y para imitan la estructura tridimensional del ATP y compiten con el ATP por el sitio de unión del ATP a la proteína quinasa. La unión del polihidroxfenol al sitio de unión del ATP evita que la proteína quinasa sea activa. En la literatura se conocen estudios de las actividades de varios análogos de ATP, tales como flavonoides. (Véase, por ejemplo, *Phytochemistry Reviews* 1:325-332 (2002), en el que se estudia el efecto de los flavonoles sobre las actividades dependientes de ATP, incorporado por referencia en el presente documento).

Los polihidroxfenoles también poseen la capacidad de inhibir la reacción de Fenton mediante la cual bajas concentraciones de hierro ferroso ( $\text{Fe}_2^{++}$ ) y cobre ( $\text{Cu}^{++}$ ) producen catalíticamente el radical hidroxilo altamente tóxico e inflamatorio que es un potente activador de la inflamación.

Los polihidroxfenoles también son potentes inhibidores de las prostaglandinas y los leucotrienos, en particular, PGE2 y LTB4. La PGE2 es uno de los sensibilizadores de nociceptores más importantes que se sintetiza en prácticamente todas las afecciones inflamatorias. El LTB4 es uno de los atrayentes y activadores más importantes de los neutrófilos, que son las primeras células que se acumulan en grandes cantidades en los sitios de traumatismos, irritación, infección e inflamación, y se encuentran entre los desencadenantes más importantes de la activación de los nociceptores.

Los polihidroxfenoles también tienen potentes actividades inhibitorias sobre una de las moléculas inflamatorias más importantes, el mastocito. Los mastocitos están presentes en la dermis y los tejidos submucosos de todo el cuerpo y se encuentran entre las fuentes más importantes de mediadores inflamatorios preformados como histamina, TNF-alfa, IL-1 e IL-6. Los nociceptores son activados, directa o indirectamente, por TNF-alfa, IL-1, IL-6 y otros. La activación de nociceptores también es un importante estimulador de la liberación de sustancia P de TCN que activa directamente mastocitos, neutrófilos y cualquier otro tipo de glóbulo blanco inflamatorio.

Adicionalmente, los polihidroxfenoles también tienen una capacidad crítica para inhibir varias rutas inflamatorias y de activación de nociceptores que son estimuladas por el estroncio. En particular, se sabe que la capacidad del estroncio para activar el receptor sensible al calcio (CaSR) en las células, incluidos los nociceptores, activa la proteína quinasa A, la proteína quinasa C y el NF-Kappa B. Se sabe que la activación de cada una de estas moléculas contribuye a la activación de los nociceptores y al desarrollo de neuropatía. La combinación de estroncio con polihidroxfenoles limitaría dicha activación, negando así las actividades indeseables del estroncio.

Los polihidroxfenoles también tienen la capacidad de alterar la dinámica del calcio intracelular. Específicamente, reducen el aumento de calcio intracelular en respuesta a estímulos extracelulares desencadenantes de dolor e inflamación.

Combinando estroncio con los polihidroxfenoles como se describe en el presente documento, se obtienen complejos que son inhibidores más eficientes de muchas de las mismas rutas de activación de nociceptores que son inhibidas por el estroncio solo al tener múltiples mecanismos superpuestos y distintos. Adicionalmente, los polihidroxfenoles también inhiben las rutas activadas por estroncio que contribuyen al dolor, prurito y desarrollo de enfermedades neuropáticas.

#### B. Los polihidroxfenoles se unen a sitios hidrofóbicos conservados

Se sabe que los polihidroxfenoles se unen a aminoácidos hidrofobos, tales como fenilalanina, tirosina y triptófano, a través del apilamiento de enlaces pi-pi. Los grupos hidroxilo también son importantes ya que pueden formar puentes de hidrógeno con los grupos amida y carbonilo de un esqueleto peptídico en una proteína y para seleccionar cadenas laterales de aminoácidos. Entre los aminoácidos a los que se unen el ácido gálico y otros polihidroxfenoles, la prolina y otros aminoácidos aromáticos se encuentran entre los más importantes.

#### Los antioxidantes a base de cisteína afectan a las rutas de nocicepción e inflamación

La cisteína se abrevia con el código de aminoácidos de tres letras, Cys. La cisteína es un aminoácido natural que está presente en muchos alimentos y proteínas. La cisteína tiene una cadena lateral de tiol, que se oxida fácilmente. Debido a su alta reactividad, el grupo tiol de la cisteína tiene numerosas funciones biológicas. En un sentido amplio, la cisteína posee las siguientes actividades farmacológicas generales: (1) actividad antioxidante, (2) regulación directa de moléculas reguladoras sensibles a redox y (3) inhibición de los niveles de calcio intracelular que desencadenan dolor e inflamación, cada uno de los cuales se analiza a continuación.

#### A. Cisteína, cistina y glutatión

La cistina es un compuesto de aminoácidos formado por dos moléculas de cisteína unidas por un solo enlace disulfuro. En el medio extracelular, la cistina es la forma predominante y es la única forma transportada a las células por una

molécula específica de intercambio de aminoácidos, el sistema antiporte  $X_c^-$ . Esta proteína intercambia cistina extracelular por ácido glutámico intracelular utilizando el gradiente de concentración relativo entre los dos como fuente de energía de transporte. Dentro de las células, el enlace disulfuro de la cistina se reduce para formar dos moléculas de cisteína, cada una con un grupo sulfhidrilo libre. A continuación se incorpora cisteína libre al tripéptido, glutatión, gamma-Glu-Cys-Gly. El glutatión es el antioxidante tiol intracelular más prevalente e importante en todas las células y actúa como un interruptor 'redox' de reducción/oxidación que controla directa o indirectamente la expresión de cientos de moléculas reguladoras, muchas de las cuales son potentes inductores del dolor y la inflamación. La cisteína libre también puede inactivar directamente las especies reactivas de oxígeno (ROS) que pueden inactivar las proteínas reguladoras y, oxidar los lípidos y provocan directamente mutaciones en el ADN que pueden provocar un crecimiento celular anormal y cáncer.

La cisteína es el aminoácido limitante de la velocidad que controla la síntesis de glutatión reducido (GSH). En consecuencia, la administración de un antioxidante a base de cisteína aumenta la concentración de GSH y reduce la concentración intracelular de glutatión oxidado (GSSG), normalizando así el estado redox de un nociceptor. Esto tiene el efecto inmediato de inhibir la activación de NF-Kappa B y la activación de muchas otras rutas inflamatorias sensibles a redox, reduciendo así la activación de los nociceptores tanto por rutas directas como indirectas. Los antioxidantes a base de cisteína también tienen una actividad antioxidante única debido a su tiol (grupos SH) que suprimen la capacidad del óxido nítrico para unirse covalentemente y activar las quinasas inflamatorias que se sabe que contribuyen directamente a las afecciones neuropáticas. Los antioxidantes a base de cisteína también inactivan directamente otros oxidantes que activan las rutas inflamatorias y, lo más importante, inhiben la activación de los nociceptores.

#### B. Los antioxidantes a base de cisteína inhiben múltiples rutas inflamatorias reguladas por estroncio que activan los nociceptores

Debido a su grupo tiol, los antioxidantes a base de cisteína también tienen la capacidad de unirse directamente a los grupos tiol de los residuos de cisteína dentro de las moléculas que forman parte de las rutas inflamatorias que contribuyen a la activación de los nociceptores. Dado que hay muchas moléculas reguladoras sensibles al tiol, los antioxidantes a base de cisteína tienen la capacidad de bloquear la oxidación de cisteínas críticas en tales moléculas y, por lo tanto, bloquear la activación que conduce a un aumento de la inflamación y la activación de los nociceptores. Para muchas rutas reguladas por cisteína sensibles a redox, la concentración de calcio dentro de los nociceptores aumenta y, como para muchos otros activadores de nociceptores, el dolor y el prurito resultantes codificados por la concentración de calcio y las señales de activación contribuyen a la formación y la continuación a largo plazo de las afecciones neuropáticas.

Una molécula inductora de dolor e inflamación sensible al tiol particularmente importante presente en los nociceptores y las células inflamatorias es el potencial receptor transitorio anquirina, subtipo 1 (TRPA1), que es altamente sensible a la oxidación de sus aminoácidos de cisteína libres que desencadenan dolor, picor y respuestas inflamatorias. TRPA1 es único entre los canales iónicos sensibles a la oxidación conocidos por su sensibilidad a una amplia gama de irritantes químicos que se encuentran en el medio ambiente, sustancias químicas inflamatorias liberadas en reacciones inflamatorias como peróxido de hidrógeno y metabolitos de prostaglandina y sustancias químicas en alimentos pungentes picantes. Se considera que es uno de los "quimiosensores" más importantes presentes en las neuronas nociceptivas, las células inmunitarias y las células epiteliales. Los antioxidantes tiólicos simples, como los de la presente divulgación, pueden prevenir o revertir la oxidación de cisteínas en TRPA1 y, por lo tanto, pueden prevenir su activación y la generación de dolor y respuestas inflamatorias debido a sustancias químicas irritantes en el contenido del estómago y reacciones inflamatorias en la mucosa esofágica.

Los antioxidantes a base de cisteína también tienen la capacidad de alterar la dinámica del calcio intracelular. Específicamente, reducen las proteínas reguladoras oxidadas que regulan los niveles de calcio intracelular. Cuando las células están expuestas a mediadores inflamatorios, las especies reactivas de oxígeno oxidan moléculas en el retículo endoplásmico que almacena calcio y lo libera en el citoplasma en respuesta a una señal mediada por calcio inicial. Estas moléculas oxidadas aumentan la sensibilidad del mecanismo de liberación de calcio y aumentan la magnitud de la señal, aumentando potencialmente tanto el dolor como las respuestas inflamatorias.

#### C Limitaciones de los antioxidantes a base de cisteína en la nocicepción y las rutas inflamatorias

En ciertas situaciones, los antioxidantes a base de cisteína pueden causar más daño que beneficio. Se cree que en situaciones de pH bajo (por ejemplo, estados ácidos) y alta osmolaridad (por ejemplo, altas concentraciones de antioxidantes a base de cisteína), la presencia de antioxidantes a base de cisteína aumentará el daño en el tejido en lugar de disminuirlo. Cada uno se trata brevemente a continuación.

Las condiciones ácidas pueden inducir dolor a través de la activación de canales iónicos sensibles al ácido, los más notables son los canales iónicos de detección de ácido (ASIC) y el receptor de potencial transitorio vanilloide 1 (TRPV1). Los ASIC son una familia de canales catiónicos insensibles al voltaje que se activan en presencia de un exceso de iones de hidrógeno (es decir, entornos ácidos). Todos los ASIC están presentes en el sistema nervioso periférico con ASIC3 expresado específicamente en los nociceptores.

La activación de los ASIC conduce a la percepción del dolor. TRPV1, también conocido como receptor de capsaicina y receptor vanilloide 1, puede ser activado por una amplia variedad de estímulos físicos y químicos exógenos y endógenos tales como altas temperaturas, condiciones ácidas, capsaicina e isotiocianato de alilo. TRPV1 es un integrador central de dolor, picor y la inflamación. La activación de TRPV1 sensibilizó directamente otras moléculas, tal como la abertura de los canales de iones de calcio y la liberación de sustancia P, lo que da como resultado una sensación de ardor dolorosa.

Se cree que algunos agentes reductores (por ejemplo, antioxidantes, antioxidantes basados en cisteína) también pueden activar los ASIC. Adicionalmente, los antioxidantes basados en cisteína también pueden activar los canales de iones de calcio y, por tanto, actúan de forma sinérgica con ASIC1a y TRPV1 para intensificar la percepción del dolor, picor e inflamación.

Se cree que las moléculas con grupos tiol libres (-SH) pueden activar y abrir canales iónicos en los nociceptores, lo que da como resultado la transmisión de señales de dolor, picor e inflamación. Adicionalmente, esta activación se produce a concentraciones bajas de milimolares a micromolares. Adicionalmente, la liberación de cisteína del citoplasma desencadena la activación de los nociceptores. En función de lo anterior, las composiciones y formulaciones que contienen altas concentraciones de antioxidantes basados en cisteína pueden (1) activar los nociceptores y (2) imitar los altos niveles extracelulares de cisteína que también activan la nocicepción.

De manera inesperada, se ha descubierto que al combinar antioxidantes basados en cisteína con estroncio, incluso a pH bajo o altas concentraciones de antioxidantes a base de cisteína en realidad reduce el dolor, picor e inflamación. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que la apertura de canales iónicos en presencia de estroncio permite que entre en el nociceptor niveles más altos de estroncio y cierren o disminuyan su actividad. Esto se debe a que (1) el estroncio tiene una mayor afinidad que el calcio para fluir hacia los canales iónicos y (2) la cantidad excesiva de iones de estroncio presentes en comparación con los niveles fisiológicos de calcio presentes. Adicionalmente, los antioxidantes basados en cisteína y el estroncio tienen como objetivo diferentes mecanismos para bloquear la nocicepción. La combinación da como resultado un efecto sinérgico

que proporciona un sorprendente nivel de alivio de dolor, picor e inflamación en comparación con los compuestos individuales.

#### Psoriasis

La psoriasis es una afección de la piel inmunomediada caracterizada por lesiones. Hay cinco tipos principales de psoriasis, en placas, guttata, inversa, pustular y eritrodérmica, de las cuales, la psoriasis en placas es la más común. Las lesiones cutáneas asociadas a la psoriasis generalmente se deben al crecimiento anormalmente excesivo y rápido de las células de la piel, lo que da como resultado acumulación y parches gruesos denominados placas. Las células de la piel se reemplazan cada 3-5 días en lugar de los 28-30 días habituales. El rápido crecimiento de la piel se mantiene a través de un círculo vicioso del sistema inflamatorio que desencadena el crecimiento celular, que a su vez desencadena el sistema inflamatorio.

Se cree que el ciclo psoriásico comienza con un evento desencadenante tal como un traumatismo, infección o estrés que hace que los queratinocitos se estresen y activen las células dendríticas. Las células dendríticas liberan IL-12 e IL-23, que a su vez estimulan las células Th17 y Th1 respectivamente. Th17 libera TNF-alfa interferón-gamma que estimula la inflamación. De manera similar, las células Th1 liberan IL-17 que estimula la inflamación. Las células Th1 también estimulan la división de los queratinocitos, lo que conduce a la formación de placas. La activación de las células inmunitarias libera citocinas que también activan los queratinocitos. La interacción entre el sistema inmunitario y la activación de los queratinocitos se convierte en un ciclo de autoalimentación.

Las investigaciones preliminares indican que el estroncio puede romper el ciclo inflamatorio/queratinocitos de la psoriasis, específicamente bloqueando la IL-17 y el TNF-alfa. Al atacar y bloquear las dos rutas principales que utilizan las células dendríticas activadas para desencadenar un episodio de psoriasis, el estroncio tiene un inmenso potencial como agente terapéutico para la psoriasis.

#### Dermatitis atópica

La dermatitis atópica, también conocida como eccema, es una afección que se presenta como piel seca, con picor e inflamada. La afección también puede manifestarse como lesiones con elevación que supuran, se agrietan, se hinchan y forman una costra. Las lesiones presentan un mayor riesgo de infecciones bacterianas, fúngicas o víricas. Si bien se desconoce la causa de la dermatitis atópica, se cree que muchos factores contribuyen a las afecciones que incluyen, aunque no de forma limitativa, genéticos, microbianos y ambientales.

Se cree que las personas con dermatitis atópica tienen niveles más altos de *Staphylococcus aureus* en la piel. Los niveles bacterianos más altos desencadenan una respuesta inmunitaria a través de los receptores de tipo toll, en particular el receptor 4 de tipo Toll (TLR-4). También se cree que la activación continua de TLR-4 contribuye a la

naturaleza crónica de la dermatitis atópica.

Otras rutas moleculares que se activan en la dermatitis atópica incluyen las metaloproteinasas de la matriz (MMP). Las MMP son una familia de enzimas capaces de descomponer las proteínas de la matriz extracelular, incluidos los tejidos conectivos.

Los datos preliminares indican que el estroncio puede bloquear la actividad de TLR-4 y MMP.

#### Herpesviridae, culebrilla y neuralgia postherpética

Herpesviridae es una gran familia de virus que causan enfermedades en personas y animales. La familia incluye el virus del herpes simple 1 y 2 (VHS1, VHS2), el virus de la varicela zóster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, roseolovirus y el virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi. Después de que se resuelve la infección inicial, muchos de los virus del herpes permanecen latentes en los cuerpos de las células nerviosas. El virus se puede reactivar días, meses, años o incluso décadas después. Tras su activación, el virus viaja por los axones de los nervios para causar una infección vírica de la piel (por ejemplo, eritema con ampollas) en la región del nervio.

El herpes simple causa varios trastornos médicos distintos según el sitio de la infección. Los sitios de infección comunes incluyen la cara/boca (herpes orofacial), anogenital (herpes genital), manos (panadizo herpético), ojos (queratitis herpética) y sistema nervioso central (encefalitis por herpes). Los VHS 1 y 2 generalmente se presentan como pequeñas protuberancias rojas dolorosas y/o con picor que se convierten en ampollas llenas de líquido. Las ampollas se rompen y dejan una úlcera que se endurece y finalmente cicatriza. Los tratamientos van desde antivíricos hasta analgésicos y suplementos dietéticos.

El virus de la varicela zóster (VZV) se presenta inicialmente como varicela en los niños. Una vez que la infección inicial se ha resuelto, el virus puede permanecer inactivo durante décadas. La activación del virus da como resultado una afección comúnmente conocida como culebrilla o zóster. La culebrilla se presenta inicialmente con síntomas similares a los de la gripe, tal como dolor de cabeza, fiebre y malestar, seguido de dolor ardiente y sensaciones de picor. Una erupción generalmente se desarrolla uno o dos días después de los síntomas iniciales, pero puede durar hasta tres semanas después. La erupción se presenta como ampollas rojas llenas de líquido que se rompen y forman costras. La erupción generalmente aparece en un lado del cuerpo en un patrón similar a un cinturón. La erupción generalmente se cura en un plazo de dos a cuatro semanas. En adultos mayores, la erupción puede ser más grave y durar más tiempo.

La neuralgia postherpética (NPH) es una afección en la que el paciente experimenta dolor continuo durante meses o años después de que se haya resuelto la erupción. La NPH ocurre en aproximadamente el 2-20 % de los pacientes con culebrilla. El dolor generalmente ocurre en la misma área afectada por la culebrilla, puede ser intermitente o constante y puede imitar el amplio espectro de sensaciones de dolor asociadas a culebrilla. La NPH puede dar como resultado una mayor sensibilización de la piel, una afección conocida como alodinia. La causa real de la NPH es desconocida; sin embargo, se cree que se debe a inflamación o daño en el nervio afectado. La neuralgia postherpética es extremadamente difícil de tratar y los tratamientos van desde antivíricos hasta analgésicos, antidepresivos y anticonvulsivos.

Las investigaciones preliminares indican que el estroncio puede reducir o eliminar el dolor, el picor y la erupción/formación de ampollas asociadas al VHS1. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que la capacidad del estroncio para bloquear el NF-Kappa B contribuye a minimizar los síntomas asociados a una infección activa. Como se ha mencionado anteriormente, el VHS 1 y 2 requiere la activación de NF-Kappa B para la síntesis de virus *de novo*. Al bloquear el NF-Kappa B, el estroncio esencialmente detiene la infección en una etapa temprana.

Las investigaciones preliminares indican que el estroncio puede reducir o bloquear el dolor asociado a la NPH.

#### Tratamiento de heridas

La piel proporciona una barrera protectora contra la infección microbiana. Los daños en la piel presentan oportunidades para infecciones microbianas. En consecuencia, el control de la infección es un aspecto importante del tratamiento de heridas. En la mayoría de los casos, por ejemplo, pequeños cortes, la infección es una consideración menor. No obstante, cuando el daño ocurre en grandes áreas de la piel (por ejemplo, quemaduras) o con heridas abiertas prolongadas (por ejemplo, úlceras), el control de la infección se vuelve crucial. El control de la infección generalmente ocurre mediante el uso de antimicrobianos tales como antibióticos y antifúngicos. No obstante, el uso prolongado de antibióticos puede conducir a resistencia bacteriana. Hasta la fecha, sólo dos antibióticos, yodo y plata, nunca han mostrado resistencia bacteriana. Dicho esto, ni el yodo ni la plata pueden usarse para tratar una infección sistémica.

#### A. Quemaduras

Las quemaduras pueden estar causadas por calor, electricidad, sustancias químicas, fricción o radiación. Las quemaduras se clasifican según la profundidad del daño en la piel y el tejido subyacente. Las quemaduras de primer

grado o superficiales afectan solo a la capa externa de la piel, es decir, la epidermis. Las quemaduras de segundo grado o de espesor parcial penetran en las capas subyacentes de la piel, es decir, las capas superiores de la dermis. Las quemaduras de tercer grado o de espesor total se extienden a través de todas las capas de la piel. Las quemaduras de cuarto grado afectan a tejidos más profundos, tales como músculos o huesos. Las quemaduras químicas pueden estar causadas por cualquier sustancia corrosiva, tales como ácidos, bases, oxidantes, disolventes, agentes reductores o alquilantes. Las quemaduras químicas son inusuales porque el daño puede no ser perceptible de inmediato (por ejemplo, debajo de la piel). Una fuente notable de quemaduras químicas son las sustancias químicas que se utilizan como armas. Los ejemplos no limitantes incluyen irritantes asfixiantes, agentes vesicantes/de formación de ampollas, agentes sanguíneos, agentes nerviosos, agentes eméticos, agentes antidisturbios, agentes incapacitantes, toxinas y alérgenos.

El tratamiento de las quemaduras depende de la gravedad. Las quemaduras menores, es decir, las quemaduras de primer y segundo grado que tienen menos de 5-7 cm (2-3 pulgadas) de diámetro, por lo general, pueden autotratarse manteniendo el área limpia y tomando fármacos de venta libre para el dolor. Las quemaduras mayores, es decir, las quemaduras de segundo grado de más de 7 cm (3 pulgadas) de diámetro y todas las quemaduras de tercer y cuarto grado, requieren tratamiento médico. El tratamiento de las quemaduras importantes a menudo implica el uso de vendajes para (1) absorber el exudado, (2) mantener una alta humedad en el sitio de la herida para estimular la cicatrización y (3) reducir el riesgo de infección. Existe disponibilidad de diversos vendajes diferentes para heridas, los ejemplos no limitantes incluyen hidrocoloide, película de poliuretano, hidrogel, nailon recubierto de silicona, sustituto biosintético de la piel, antimicrobiano (por ejemplo, plata y yodo), fibra y apósitos para heridas. Algunos de los apósitos disponibles usan polímeros para absorber el exudado y crear una barrera similar a un gel para ayudar a mantener la herida húmeda. Otros contienen antimicrobianos, tales como plata o yodo.

Las composiciones y formulaciones a base de estroncio desveladas en el presente documento podrían ser beneficiosas para su uso en el tratamiento de quemaduras. La evidencia clínica preliminar indica que las composiciones y formulaciones a base de estroncio aplicadas tópicamente pueden proporcionar alivio del dolor y el picor asociados a quemaduras menores, tales como quemaduras solares o quemaduras térmicas de pequeño tamaño. La evidencia clínica preliminar también indica que cuando se aplica poco después del incidente, las composiciones y formulaciones a base de estroncio aplicadas tópicamente pueden reducir o eliminar la formación de ampollas o la descamación de la piel. Para quemaduras mayores, las composiciones y formulaciones a base de estroncio aplicadas tópicamente también podrían usarse para ayudar a controlar el dolor, el picor y la inflamación asociados a quemaduras mayores. Por ejemplo, las composiciones y formulaciones a base de estroncio podrían aplicarse al área quemada antes de aplicar el vendaje. De manera alternativa, las composiciones y formulaciones a base de estroncio podrían integrarse o formar parte del apósito para heridas. Adicionalmente, el uso de composiciones y formulaciones a base de estroncio desveladas en el presente documento podría reducir o prevenir el desarrollo de dolor neuropático o picor debido a la quemadura. Finalmente, las composiciones y formulaciones a base de estroncio desveladas en el presente documento podrían prevenir o reducir la formación de cicatrices.

#### B. Cirugía y traumatismo

La prevención de infecciones también es crítica durante y después de la cirugía y después de incidentes traumáticos que dan como resultado la rotura de la piel. Con respecto a la cirugía, el personal médico generalmente usa soluciones de yodo para limpiarse las manos y el sitio quirúrgico. Después de la cirugía, la incisión generalmente se cubre con antibacteriano y se mantiene cubierta con un apósito. Las composiciones y formulaciones a base de estroncio desveladas en el presente documento podrían ser útiles en el tratamiento de heridas posquirúrgicas y muñones de amputación. Adicionalmente, las composiciones y formulaciones a base de estroncio desveladas en el presente documento podrían ser útiles para tratar el dolor, el picor o la irritación asociados a heridas posquirúrgicas y muñones de amputación. Finalmente, las composiciones y formulaciones a base de estroncio desveladas en el presente documento podrían prevenir o reducir la formación de cicatrices.

#### C. Composiciones y formulaciones a base de estroncio

En una realización, las composiciones y formulaciones a base de estroncio para su uso en el tratamiento de heridas incluyen además yodo o plata para proporcionar apoyo antimicrobiano adicional.

Un ejemplo no limitante usa sales de yoduro de estroncio. El yodo de estroncio proporciona otro beneficio inesperado, ya que el color es mucho más claro que el yodo estándar. Una de las desventajas del yodo es que el color se parece a la sangre seca. En consecuencia, tener una composición/formulación de yodo de estroncio más clara ayudaría a los profesionales médicos a evaluar el estado de la herida. En otra realización, las composiciones y formulaciones de yodo de estroncio o plata de estroncio pueden incluir además BHB. Como se ha señalado anteriormente, el BHB actúa en las mismas o diferentes rutas nociceptivas e inflamatorias. En consecuencia, su inclusión podría potenciar de forma sinérgica los efectos de las sales de yodo de estroncio o de plata de estroncio. En otra realización, el BHB está en forma de polímero. La descomposición del polímero de BHB da como resultado moléculas de BHB individuales. En consecuencia, el polímero de BHB puede proporcionar una liberación prolongada de BHB. En otra realización, las composiciones y formulaciones a base de estroncio desveladas en el presente documento pueden integrarse en el apósito para heridas o formar parte del mismo.

En una realización, se usan dos formulaciones separadas en tándem. La primera formulación es yodo de estroncio o plata de estroncio. La segunda formulación es estroncio y al menos un agente beneficioso (analizado a continuación) tal como polihidroxifenol, antioxidante a base de cisteína, o BHB. La primera formulación se usa cuando el riesgo de infección es elevado, por ejemplo, la etapa temprana del control de quemaduras. La segunda formulación se usa cuando el riesgo de infección no es tan alto, por ejemplo, después de que una capa de tejido epitelial cubra la mayor parte de la herida. La formulación dual/tándem permitiría el uso de agentes oxidantes (por ejemplo, yodo) y antioxidantes/agentes reductores (por ejemplo, polihidroxifenol y antioxidante basado en cisteína) durante la fase clave de la cicatrización de heridas.

#### D. Aplicación y tratamiento

Las quemaduras, las incisiones quirúrgicas y las amputaciones tienden a causar daño a los nervios y, por lo tanto, provocan dolor neuropático. Una forma de minimizar potencialmente el desarrollo del dolor neuropático es a través de la aplicación inmediata y/o continua de las composiciones y formulaciones a base de estroncio descritas en el presente documento. Esto se puede lograr mediante la aplicación rutinaria o fórmulas de liberación prolongada o el uso de un dispositivo que libera continuamente las composiciones y formulaciones a base de estroncio. En una realización, el tratamiento es continuo durante los primeros días o semanas. Mientras la herida sana, el tratamiento puede ser más intermitente según el nivel de dolor, picor o irritación del paciente. Por último, la percepción del dolor, picor o irritación por parte del paciente determina la frecuencia de aplicación.

#### Síndrome de las piernas inquietas

El síndrome de piernas inquietas (SPI), también conocido como enfermedad de Willis-Ekbom o síndrome de Wittmaack-Ekbom, es un trastorno neurológico que causa una "picor" incómodo, "hormigueo", o sensación de "cosquilleo" en las piernas (y a veces en los brazos u otras partes del cuerpo). Mover la parte del cuerpo afectada puede proporcionar un alivio temporal. Las causas del SPI incluyen predisposición genética, desequilibrio de hierro (demasiado bajo o demasiado alto) y ciertos fármacos.

De manera inesperada, se ha descubierto que las composiciones a base de estroncio aplicadas tópicamente pueden reducir o eliminar los síntomas asociados al SPI.

#### Dolor articular

El dolor articular tiene muchas causas, incluidas, pero sin limitación, artritis, lesiones y movimientos repetitivos. Con respecto a la artritis, hay más de 100 formas diferentes de artritis, que se dividen aproximadamente en dos categorías principales. La primera categoría es artritis causada por el desgaste del cartílago y la segunda categoría es artritis asociada a la inflamación, generalmente asociada a un sistema inmunológico hiperactivo. Las causas más comunes de artritis son artrosis, artritis reumatoide y artritis psoriásica. En cuanto a las lesiones, la lesión puede ser un esguince, distensión o torcedura que da lugar a daño y/o inflamación de los tendones, ligamentos o cartílago. En cuanto a las lesiones por movimientos repetitivos, la expresión se utiliza para cubrir diversas afecciones asociadas a tareas repetitivas, esfuerzos contundentes, vibraciones, compresión mecánica o posiciones de apoyo/incómodas. Los ejemplos no limitantes de lesiones por movimientos repetitivos incluyen el síndrome del túnel carpiano, el síndrome del túnel cubital, el codo de golfista, el codo de tenista, el síndrome de De Quervain, el síndrome de la abertura torácica superior, el síndrome de intersección, el tenosinovitis estenosante, el síndrome del túnel radial y la distonía focal.

La presente divulgación incluye el descubrimiento inesperado de que los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento pueden proporcionar alivio para el dolor articular cuando se aplican tópicamente.

Las teorías iniciales sobre el control del dolor y la inflamación en las articulaciones creían que el analgésico/antiinflamatorio debía estar en el origen del dolor/inflamación, por ejemplo, profundamente dentro de la articulación. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que la interrupción de la señalización nerviosa en las terminaciones nerviosas también interrumpe las señales nerviosas más profundamente en el tejido según los siguientes conceptos. En primer lugar, fisiológicamente, un solo nervio se extiende desde la médula espinal hasta justo debajo de la superficie de la piel. En segundo lugar, la propagación de la señal nerviosa se basa en el flujo de calcio a lo largo del nervio en forma de onda. Y en tercer lugar, la intensidad de la señal se correlaciona con la frecuencia de la onda de calcio. A partir de estos tres conceptos, la interrupción de la onda de calcio en el terminal del nervio puede afectar a la propagación de la señal a lo largo del nervio. La interrupción en la propagación de la señal puede conducir a una reducción o eliminación de la percepción del dolor o el picor.

#### Formulaciones hiperosmóticas

Investigaciones recientes han demostrado que las formulaciones de alta osmolaridad activan sensores osmóticos específicos presentes en los nociceptores, los queratinocitos y las células inmunitarias o inflamatorias. Un ejemplo de esto es el efecto de "sal en la herida" que causa escozor y ardor si se vierte en la herida una solución concentrada de una sal simple. Además de causar molestias, las soluciones de alta osmolaridad pueden activar directamente las

células inflamatorias y hacer que liberen sustancias químicas que provocan la activación de los nociceptores.

#### A. Las formulaciones hiperosmóticas también pueden dañar físicamente los tejidos y causar dolor e inflamación

5 Las formulaciones tópicas con alta actividad osmótica (más de 400 mOsm, tal como entre 400 y 2000 mOsm) también pueden dañar los tejidos delicados y causar dolor, especialmente en pieles no queratinizadas que tienen una membrana mucosa o tejido que tiene una "función de barrera" dañada debido a un traumatismo físico, infección o inflamación. Dicho daño inducido por hiperósmosis se conoce popularmente como "el efecto de la sal en la herida" y ocurre cuando las fuerzas osmóticas hacen que el agua fluya hacia fuera de las células y los tejidos hacia las formulaciones hiperosmóticas. También se cree que la aplicación de formulaciones hiperosmóticas puede activar directamente ciertas moléculas que actúan como sensores de osmolaridad y, cuando se activan, activar los nervios sensibles al dolor y las células inmunitarias y no inmunitarias que pueden producir inflamación y daño celular. Esta comprensión reciente tiene una importancia potencialmente crítica para el objetivo de prevenir el desarrollo de dolor crónico o neuropático.

15 La importancia potencial de esta observación tiene una importancia crítica para el tratamiento o la prevención del desarrollo del dolor neuropático ya que se sabe que se requiere la activación crónica de los nociceptores para que se desarrollen las afecciones neuropáticas dolorosas. El descubrimiento reciente de que existen múltiples canales iónicos y sensores moleculares hiperosmóticos relacionados que desencadenan la activación de los nociceptores tras la exposición a formulaciones tópicas hiperosmóticas sugiere que su uso crónico puede predisponer al desarrollo de afecciones de dolor neuropático si existe un daño crónico o grave coexistente en los nociceptores. En este escenario, la aplicación a largo plazo de una formulación hiperosmótica a la piel, y especialmente a las delicadas membranas mucosas de, por ejemplo, la mucosa vaginal o cervical puede causar niveles bajos, pero a largo plazo de activación de los nociceptores, contribuyendo así a su sensibilización. Se cree que esa progresión de un estado de dolor agudo transitorio a un "estado neuropático" crónico, de larga duración se debe a la continua y excesiva activación de los nociceptores que da como resultado una mayor expresión de genes que reducen la magnitud de un estímulo irritante, también llamado "umbral" de activación irritante o de nociceptores y, por lo tanto, provoca una mayor activación de los nociceptores y una mayor percepción del dolor y/o del prurito. Adicionalmente, estos genes también pueden aumentar la síntesis de moléculas productoras de inflamación que irritan aún más los nociceptores, produciendo así lo que comúnmente se denomina "un círculo vicioso" de aumento de la irritación e inflamación sensorial.

#### B. Las formulaciones hiperosmóticas B también pueden aumentar la infección por herpes y VIH

35 Además de causar sensaciones dolorosas o pruriginosas e inflamación, incluso la exposición de bajo nivel pero crónica a irritantes que activan los nociceptores puede predisponer a la infección por una multitud de microbios patógenos, de los cuales los virus del herpes simple 1 y 2 (VHS) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) representan la mayor amenaza para la salud pública. Si bien no se analiza con detalle en el presente documento una explicación detallada de las muchas y variadas razones por las que la activación de los nociceptores y la inflamación coexistente facilitan la infección por el VHS y el VIH, en esencia, se sabe que la liberación por parte de los nociceptores de tipo C de neuropéptidos inflamatorios como la sustancia P daña las "barreras" anatómicas tanto de la piel queratinizada como de las membranas mucosas que bloquean la infección vírica. También se sabe que la inflamación resultante activa las células inmunitarias inflamatorias que, irónicamente, contribuyen a la capacidad tanto del VHS como del VIH para causar una infección aguda y, en el caso del VHS, reactivación de una infección latente existente.

45 La aplicación de formulaciones tópicas hiperosmóticas de, por ejemplo, lubricantes o microbicidas, a las membranas mucosas de los genitales masculinos o femeninos o a los tejidos vaginales, cervicales o anales pueden aumentar en gran medida la posibilidad de transferir uno de estos virus u otros microbios patógenos que causan enfermedades de transmisión sexual de una persona infectada a otra persona sana. Por lo tanto, es ventajoso crear formulaciones que contengan estroncio con altas concentraciones de estroncio que estén diseñadas para minimizar el choque osmótico.

#### C. El estroncio suprime el daño debido a las formulaciones hiperosmóticas

55 Inicialmente, se pensó que el efecto de "sal en la herida" no era específico, es decir, la liberación de agua por la célula se debía a la presencia de una sal. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que los sensores osmóticos desencadenan la nocicepción y la inflamación en respuesta a cambios en el entorno extracelular. Los receptores osmóticos son receptores acoplados a proteína G con calcio como ligando endógeno. En consecuencia, el calcio actúa como uno de los principales reguladores del estrés osmótico. Los niveles de calcio intracelulares aumentan durante el estrés hipoosmótico e hiperosmótico. El estroncio puede reducir el choque osmótico al unirse a los receptores de calcio en los sensores osmóticos y, por lo tanto, evitar que activen las rutas de nocicepción e inflamación.

#### pH

65 La piel humana está protegida con una capa de sebo y transpiración, a menudo denominada el "manto ácido". El manto ácido ayuda a proteger la piel inhibiendo el crecimiento de bacterias y hongos y reduciendo la exposición a elementos ambientales como la luz solar, la contaminación o las sustancias químicas. Debido al manto ácido, el pH promedio de la piel humana es de aproximadamente 5,5 y puede variar de 4 a 7. El pH alto de la piel tiende a causar

piel seca, mientras que el pH bajo de la piel tiende a causar una piel grasa.

Muchas afecciones de la piel surgen cuando el pH de la piel es demasiado alto o demasiado bajo. Un pH alto de la piel permite un mayor crecimiento bacteriano, que puede conducir a infecciones e inflamación. Un pH bajo de la piel puede provocar irritación y enrojecimiento. Varias afecciones de la piel, tal como el eccema y la rosácea, tienden a estar asociadas a un pH de la piel que está fuera del intervalo normal, es decir, demasiado ácido o demasiado alcalino.

La mayoría de los productos para la piel tienen un "pH equilibrado" para ayudar a mantener un pH saludable en la piel. De manera inesperada, se ha descubierto que las composiciones y formulaciones que contienen estroncio funcionan mejor a un pH bajo, por ejemplo, inferior a 4 o incluso inferior a 3. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que la aplicación de una formulación de pH bajo sobre la piel activa los canales iónicos sensibles a los ácidos, tales como ASIC y TRPV1, lo que da como resultado la apertura de los canales iónicos en el nociceptor. La apertura de los canales iónicos en presencia de estroncio permite que entren en el nociceptor niveles más altos de estroncio y cierren o disminuyan su actividad. Esto se debe a que (1) el estroncio tiene una mayor afinidad que el calcio para fluir hacia los canales iónicos y (2) la cantidad excesiva de iones de estroncio presentes en comparación con los niveles fisiológicos de calcio presentes.

#### Composiciones

Las composiciones y formulaciones de la presente divulgación se formularon para realizar una o más de las siguientes funciones: (1) inhibir la irritación sensorial aguda (por ejemplo, prurito y dolor), el enrojecimiento, la hinchazón y la inflamación (definidos colectivamente para los fines de la presente descripción, "irritación"), (2) inhibir la irritación crónica que es característica y contribuye al desarrollo y mantenimiento de afecciones neuropáticas dolorosas o pruriginosas, (3) inhibir la irritación neuropática que puede contribuir a aumentar la sensibilidad o reactividad nerviosa, (4) romper el ciclo de retroalimentación positiva neuropática que contribuye al dolor neuropático o picor, (5) prevenir el desarrollo de afecciones neuropáticas, (6) reducir el riesgo de infección tisular y/o (7) estimular la cicatrización en el tejido epitelial dañado. Como mínimo, las composiciones y formulaciones de la presente divulgación contienen estroncio. En algunas realizaciones, las composiciones y formulaciones que contienen estroncio también contienen al menos uno de los agentes beneficiosos que se describen a continuación. En algunas realizaciones, las combinaciones de estroncio y al menos un agente beneficioso descrito en el presente documento logran los objetivos anteriores al interactuar en múltiples rutas moleculares diferentes, creando así un efecto sinérgico que supera con creces las acciones de cada componente por sí solo. En otras realizaciones, las composiciones y formulaciones a base de estroncio de la presente divulgación logran los objetivos anteriores a través de la exposición/aplicación continua de las composiciones y formulaciones basadas en estroncio. Aún en otras realizaciones, las composiciones y formulaciones se adaptan a una enfermedad o afección específica para maximizar el beneficio terapéutico. Se formulan composiciones y formulaciones de ejemplo, por ejemplo, utilizando los diversos componentes analizados a continuación. Estos ejemplos incluyen complejos tripartitos que contienen al menos tres componentes, de los cuales, un componente es estroncio, así como son complejos bipartitos que contienen al menos dos componentes, de los cuales, un componente es estroncio. Los componentes de los complejos tripartitos y bipartitos se analizan a continuación.

#### A. Estroncio

El estroncio está presente como un catión divalente. El estroncio se designa por su símbolo atómico de uso común, "Sr" y se representa a continuación.

El estroncio imita la capacidad del calcio para pasar a través de los canales de calcio dependientes del voltaje y, una vez dentro de las células, compite con el calcio por unirse a los receptores dependientes de calcio. Se cree que el calcio desempeña un papel en el proceso del dolor al regular la liberación de neurotransmisores y, por lo tanto, el efecto analgésico del estroncio puede prevenir la unión del calcio a las células nerviosas.

El estroncio está disponible como una sal inorgánica u orgánica que es soluble en agua a temperatura ambiente en el intervalo de 1 a 100 g/l. Las sales inorgánicas incluyen, por ejemplo, cloruro de estroncio, sulfato de estroncio, carbonato de estroncio, nitrato de estroncio, hidróxido de estroncio, hidrosulfuro de estroncio, óxido de estroncio, acetato de estroncio, etc. Las sales orgánicas incluyen, por ejemplo, ácido orgánico cargado negativamente, tal como un ácido monocarboxílico, dicarboxílico, tricarboxílico o tetracarboxílico, o un ácido aminocarboxílico que puede tener una cadena de carbono lineal o ramificada de 2 a 30 átomos de carbono y uno o más grupos amino unidos a la misma. El ácido aminocarboxílico puede ser un aminoácido natural o sintético. Los ejemplos de sales orgánicas de estroncio incluyen, por ejemplo, glutamato de estroncio, aspartato de estroncio, malonato de estroncio, maleato de estroncio, citrato de estroncio, treonato de estroncio, lactato de estroncio, piruvato de estroncio, ascorbato de estroncio, alfa-cetoglutarato de estroncio o succinato de estroncio. Otros ejemplos de sales de estroncio y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2010/0048697.

#### B. Beta hidroxibutirato (BHB)

El ácido hidroxiácido alifático beta-hidroxi-butírico (también conocido como ácido beta-hidroxi-butanoico, ácido 3-hidroxi-butírico y ácido 3-hidroxi-butanoico, así como la base conjugada 3-hidroxi-butirato y beta hidroxi-butirato, se denominan colectivamente en el presente documento "BHB") es un beta hidroxiácido. Es sintetizado por el hígado durante los estados de ayuno en seres humanos y, a menudo, se usa como indicador de cetoacidosis diabética.

5 El BHB puede ser una forma de sal o forma de polímero.

### C. Polihidroxi-fenoles

10 Los polihidroxi-fenoles son compuestos fenólicos que poseen al menos dos grupos hidroxilo, preferentemente en las posiciones orto y para. Un compuesto de ejemplo es ácido 3,4,5-trihidroxi benzoico, también llamado ácido gálico. El término "polihidroxi-fenol" no incluye ácidos carboxílicos, tales como ranelato. Los ejemplos no limitantes de polihidroxi-fenoles incluyen: ácido gálico, ácido cafeico, ácido tánico, epicatequina, galato de epigallocatequina, epigallocatequina, galato de epicatequina, ácido elágico, miricetina, luteolina, naringenina, genisteína, apagenina, ácido norhidroguaiarético y sus ésteres.

20 El polihidroxi-fenol se puede añadir a las composiciones descritas en el presente documento en forma esencialmente purificada o se pueden añadir en forma de extractos vegetales que contienen polihidroxi-fenol, tal como té verde y extractos de soja.

Los flavonoides son compuestos polifenólicos que poseen 15 átomos de carbono; dos anillos bencilo de seis carbonos que generalmente están unidos entre sí por una cadena de tres carbonos lineal saturada.

25 Otros flavonoides pueden consistir en dos anillos bencilo unidos por una tercera estructura de anillo de 5 o 6 carbonos. Los flavonoides constituyen una de las clases de compuestos más características en las plantas superiores. Muchos flavonoides se reconocen fácilmente como pigmentos en las plantas con flores.

30 Los compuestos fenólicos monoméricos, por ejemplo, ácido gálico y ácido cafeico, tienen un grupo de ácido carboxílico, que puede esterificarse con un resto de azúcar tal como glucosa. En el caso del ácido gálico, tal esterificación produce glucogalina. Otros ésteres orgánicos también pueden ser efectivos, tal como el éster etílico de ácido gálico, galato de etilo, o el éster propílico de ácido gálico, galato de propilo.

35 La presente divulgación también contempla compuestos fenólicos poliméricos que tienen dos o más anillos aromáticos que normalmente, aunque no necesariamente, tienen la misma estructura. Un ejemplo de ello es el reserwatrol. Otro es la glucosa de pentagalatoilo, que consiste en cinco restos de ácido gálico que se esterifican a una molécula de glucosa. Esta molécula será escindida *in vivo* por esterasas no específicas, que liberan los restos individuales de ácido gálico. El uso de tales formas de compuestos polihidroxi-fenólicos tiene la ventaja adicional de disminuir la actividad osmótica, dado que una molécula de pentagalatoilo glucosa produce una unidad de actividad osmótica, en comparación con cinco unidades de actividad osmótica producidas por el uso de cinco moléculas separadas de ácido gálico.

40 El ácido tánico es otro ejemplo de un polímero de ácido gálico de alto peso molecular en el que uno o más restos de ácido gálico esterificado se esterifican a una molécula central de glucosa.

45 El ácido elágico es un ejemplo de un atenuador de ácido gálico. Si bien esta molécula ya no posee la estructura fenólica similar al ácido gálico, mantiene muchas de las mismas bioactividades del ácido gálico y, por lo tanto, es útil en la práctica de la presente divulgación.

50 Los compuestos que tienen un esqueleto de flavona incluyen, por ejemplo, quercetina y epicatequina (EC) y sus derivados, tales como galato de epigallocatequina (EGCG que se encuentra en el té verde), epigallocatequina (EGC) y galato de epicatequina (ECG).

Otros compuestos polihidroxi-fenólicos incluyen, por ejemplo, miricetina, luteolina, naringenina, genisteína y ácido nordihidroguaiarético (NDGA).

55 En una realización particular, los polihidroxi-fenoles que son útiles también exhiben uno o más grupos carboxilo, tal como ácido gálico. El grupo carboxilo puede servir como contraión adicional y también ayudar en la formación de matriz con un polímero polianiónico opcional.

60 También se contempla una composición que incorpora una combinación de estroncio con una mezcla de polihidroxi-fenoles, por ejemplo, uno o más o dos o más, de los polihidroxi-fenoles señalados o analizados en el presente documento y anteriormente. El uso de más de un polihidroxi-fenol tiene un efecto sinérgico debido a las actividades diferenciales de cada polihidroxi-fenol. Se contempla que este efecto sinérgico tiene una mayor eficacia en el tratamiento de la irritación sensorial que incluye, aunque sin limitación, dolor, prurito y desarrollo de enfermedades neuropáticas. En una realización, la mezcla incluye polihidroxi-fenoles monofenólicos y polifenólicos. En una realización, la mezcla incluye polihidroxi-fenoles monofenólicos y bifenólicos. En otra realización, la mezcla incluye polihidroxi-fenoles monofenólicos y trifenólicos. En otra realización, la mezcla incluye polihidroxi-fenoles bifenólicos y

trifenólicos. En otra realización, la mezcla incluye polihidroxifenoles monofenólicos, bifenólicos y trifenólicos. En otra realización, la mezcla incluye un análogo de ATP con un polihidroxifenol monofenólico, bifenólico o trifenólico. En otra realización más, la mezcla de polihidroxifenoles es ácido gálico y ácido cafeico. En otra realización, la mezcla de polihidroxifenoles es miricetina y ácido cafeico. En otra realización, la mezcla de polihidroxifenoles es miricetina y ácido gálico. En otra realización, la mezcla de polihidroxifenoles es miricetina, ácido gálico y ácido cafeico.

#### D. Antioxidante basado en cisteína

La expresión "basado en cisteína" incluye cisteína y cistina. Como alternativa, el compuesto basado en cisteína está acetilado en el grupo amino de la cisteína para producir N-acetilcisteína, comúnmente abreviado acetilcisteína o NAC. Los ejemplos no limitantes de antioxidantes basados en cisteína incluyen: cisteína, cistina, acetilcisteína, diacetilcisteína y ésteres de las mismas.

La cisteína existe en dos formas enantioméricas, denominadas "L-cisteína" y "D-cisteína", de las cuales la forma L se usa en organismos vivos mientras que la forma D no.

Si bien las formas L y D están contempladas en la presente divulgación, la forma L de acetilcisteína es la más preferida, es decir, NAC. Si se pretende la forma D de NAC, se denominará D-NAC. Además, tanto L-Cys como D-Cys pueden formar enlaces disulfuro entre los dos grupos tiol para formar un "dímero", literalmente un par de moléculas de Cys. Dichos enlaces disulfuro se encuentran en muchas proteínas y desempeñan un papel regulador crítico en las rutas bioquímicas debido a la facilidad de su formación reversible por procesos oxidativos y disolución por procesos reductores. Por convención, un dímero de cisteína con enlaces disulfuro se denomina cistina. Por lo tanto, una molécula de cisteína en condiciones reductoras apropiadas o procesamiento enzimático producirá dos moléculas de cisteína. La cistina se puede formar a partir de dos moléculas de L-Cys, dos moléculas de D-Cys o una molécula de L-Cys y una de D-Cys. Otro ejemplo de compuesto basado en cisteína es N,S-diacetilcisteína. Todas estas variantes se incorporan dentro de la presente divulgación.

#### E. Plata y/o yodo

La plata y el yodo son antimicrobianos conocidos para los que nunca se ha desarrollado resistencia a los antibióticos. Los compuestos de plata no limitantes incluyen sales de plata (por ejemplo, nitrato de plata), sulfadiazina de plata, zeolita de plata, nanopartículas de plata y plata coloidal.

#### F. Enlaces escindibles

En una realización, los complejos de la presente divulgación utilizan un enlace escindible para unir el beta hidroxibutirato y el compuesto basado en cisteína en los complejos tripartitos. Los complejos que usan un enlace escindible para unir el beta hidroxibutirato y el compuesto basado en cisteína en los complejos tripartitos se denominarán la forma "conjugada" de los compuestos.

Como se ha definido anteriormente, un enlace escindible es un enlace químico que une dos moléculas que luego se pueden romper, liberando así las dos moléculas una de otra. La presente divulgación contempla el uso de enlaces escindibles que son conocidos en la técnica, cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación, enlaces peptídicos, enlaces tioésteres, enlaces escindibles enzimáticamente, enlaces disulfuro, enlaces dependientes de pH y otros enlaces covalentes.

El uso de enlaces escindibles en la presente divulgación puede crear una forma menos activa del compuesto que puede convertirse en una forma activa. Los beneficios del uso de una forma menos activa son conocidos en la técnica. Por ejemplo, la forma menos activa se puede usar para mejorar la estabilidad de un compuesto, lo que permite aumentar la vida útil o un mayor intervalo de temperaturas de almacenamiento. La forma menos activa también se puede usar para asegurar que el compuesto alcance su destino final antes de volverse activo.

El uso de enlaces escindibles en la presente divulgación ofrece otras ventajas que pueden mejorar el rendimiento del complejo. Por ejemplo, la forma conjugada puede usarse para reducir la osmolaridad de un compuesto químico, lo cual en la presente divulgación es útil ya que el cuerpo humano tiene sensores moleculares que reconocen cambios en la osmolaridad y desencadenan rutas de dolor y picor. La forma conjugada también se puede usar para cambiar la solubilidad de un compuesto, por ejemplo, haciendo que el compuesto sea más lipofílico para permitir una mejor absorción en las células.

Como se describe en otra parte en el presente documento, limitar la osmolaridad de la presente composición del presente documento puede ser beneficioso. En consecuencia, la conjugación de beta hidroxibutirato con el antioxidante basado en cisteína reduce la osmolaridad en aproximadamente un tercio, aumentando así la eficacia. La adición de un polímero neutro o aniónico reduce aún más la osmolaridad al permitir que múltiples complejos tripartitos se unan a un polímero.

En una realización, el enlace escindible de la forma conjugada del compuesto se escinde tras la aplicación del

compuesto a la piel. Un ejemplo de esta realización es el uso de tioéster para unir beta hidroxibutirato a NAC. Cuando este compuesto se aplica a la piel humana, las esterasas no específicas en la superficie de las células de la piel escinden el enlace tioéster.

5 En otra realización, solo un pequeño porcentaje de los enlaces escindibles de la forma conjugada del compuesto se escinden tras la aplicación del compuesto a la piel o posteriormente, la mayor parte de la forma conjugada del compuesto se lleva a la célula donde se escinden los enlaces escindibles. La absorción de la forma conjugada del compuesto permite que esté presente una mayor concentración de estroncio dentro de una célula que la aplicación de una sal de estroncio en la piel o la ingestión oral de estroncio.

10 En otra realización, el enlace escindible se escinde tras la aplicación de un segundo compuesto que contiene un agente escindible. Un agente de escisión es un agente que escinde enlaces químicos específicos. El segundo compuesto se puede aplicar a la piel inmediatamente después de la aplicación de la forma conjugada del compuesto o, como alternativa, los dos compuestos se pueden mezclar inmediatamente antes de la aplicación sobre la piel. Los ejemplos de agentes de escisión incluyen, pero sin limitación, enzimas, agentes reductores, agentes oxidantes, luz y sustancias químicas que inducen cambios de pH.

15 En una realización, los complejos de la presente divulgación se derivan de: 1) un átomo de estroncio; 2) un resto de beta hidroxibutirato; y 3) una molécula de N-acetil-L-cisteína, (NAC) o 1) un átomo de estroncio; 2) dos restos de beta hidroxibutirato; y 3) dos moléculas de N-acetil-L-cisteína (NAC). En otra realización, el beta hidroxibutirato y la NAC están unidos por un tioéster y forman un complejo con beta hidroxibutirato.

#### G. Agentes beneficiosos adicionales

25 Los agentes beneficiosos mejoran sinérgicamente los efectos del estroncio dirigiéndose a rutas moleculares separadas y/o dirigiéndose a diferentes puntos a lo largo de las mismas rutas moleculares. Los agentes beneficiosos también pueden dirigirse a los microorganismos que causan o contribuyen a las condiciones que dan como resultado dolor, prurito o irritación. Finalmente, los agentes beneficiosos también pueden mejorar el estroncio a través de formulaciones únicas que permiten una mayor administración o liberación prolongada. Cualquiera de los agentes beneficiosos  
30 enumerados a continuación puede usarse solos o en combinación entre sí.

##### 1. Acetato de aluminio

35 El acetato de aluminio es reconocido para tratar la irritación menor de la piel debido a hiedra/roble venenoso, dermatitis de contacto, pie de atleta, etc. Es el componente activo de la solución de Burrow.

##### 2. Aspartamo

40 El aspartamo es un edulcorante artificial. Es un éster metílico de ácido aspártico y dipéptidos de fenilalanina. El aspartamo se puede usar tópicamente para tratar la irritación de la piel.

##### 3. Avena coloidal

45 La avena coloidal es un polvo finamente molido de semillas de avena descascarilladas de la planta *Avena sativa*. La avena coloidal tiene muchos compuestos que son beneficiosos para la piel. Las propiedades beneficiosas de la avena coloidal incluyen capacidades antipicor, antiinflamatorio, retención de humedad y antioxidantes.

##### 4. Corticosteroides

50 Los corticosteroides son una clase de moléculas que se producen en la corteza suprarrenal. Están implicados en una amplia gama de procesos fisiológicos, incluida la respuesta al estrés, la respuesta inmunitaria y la inflamación. Las formas tópicas de corticosteroides tienen propiedades antiinflamatorias y se usan comúnmente para el tratamiento de erupciones cutáneas, eccema, dermatitis, psoriasis y otras afecciones de la piel. Los corticosteroides tópicos generalmente se usan por períodos cortos de tiempo, ya que el uso a largo plazo puede provocar una infección bacteriana o fúngica secundaria, atrofia de la piel, telangiectasia, hematomas y fragilidad de la piel. Los ejemplos no  
55 limitantes de corticosteroides tópicos incluyen dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de betametasona, propionato de clobetasol, desonida, desoximetasona, diacetato de diflorasona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, flurandrenolida, propionato de fluticasona, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, furoato de mometasona,  
60 prednisona y acetónido de triamcinolona.

##### 5. Alquitrán de hulla

65 El alquitrán de hulla (también conocido como licor carbonis detergente) es una mezcla de compuestos orgánicos que incluyen fenoles, oxígenos heterocíclicos, hidrocarbano, azufre y nitrógeno. El alquitrán de hulla puede tener efectos antiproliferativos y antiinflamatorios en la piel.

## 6. Antidepresivos

5 Algunos antidepresivos pueden tener efectos antihistamínicos y pueden usarse para tratar el picor. Los ejemplos no limitantes incluyen amitriptilina, paroxetina, doxepina, hidroxicina y mirtazapina. La doxepina es un antidepresivo tricíclico y un fármaco ansiolítico (contra la ansiedad) que reduce la recaptación de norepinefrina y serotonina (neurotransmisores) para que sus niveles vuelvan a la normalidad. La doxepina es un anticolinérgico, un fármaco que bloquea los nervios parasimpáticos y un sedante. Es el único antidepresivo tricíclico para aliviar el picor y varios tipos de dolor. La mirtazapina es un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico. También es un antagonista del receptor de histamina H<sub>1</sub>.

## 7. Antimicrobianos

15 En muchos casos, la presencia de bacterias, hongos o virus causa o empeora los síntomas asociados a un trastorno de la piel. Como ejemplos, se dice que los altos niveles de *Staphylococcus aureus* contribuyen a la dermatitis atópica. Adicionalmente, varias especies de *Candida* empeoran las erupciones debido a la piel demasiado húmeda en bebés y niños pequeños. Finalmente, varios virus del herpes causan erupciones con ampollas dolorosas. Los antimicrobianos actúan sinérgicamente con el estroncio para estimular el alivio del dolor y la picazón y disminuir el tiempo de curación. Los ejemplos no limitantes de agentes antimicrobianos incluyen antibacterianos, antifúngicos o antivíricos. Los ejemplos no limitantes de antibacterianos incluyen: plata, yodo, bacitracina, polimixina B, neomicina, gentamicina, mupirocina, sulfacetamida, eritromicina, neomicina y miel. Los ejemplos no limitantes de antifúngicos incluyen: ácido benzoico, alcanolamida undecilénica, ciclopirox olamina polienos, nistatina, imidazoles, bifonazol, clotrimazol, econazol, ketoconazol, miconazol, tioconazol, alilamina, terbinafina, tiocarbamatos, tolciolato, tolnaftato, azoles, sulconazol, efinaconazol, luliconazol, naftifina, benzoxaborol, tavaborol y otros fármacos de la misma clase que los enumerados. Los ejemplos no limitantes de antivíricos incluyen aciclovir, famciclovir, penciclovir, valaciclovir, docosanol y lisina.

## 8. Extractos vegetales

30 Algunas plantas, hierbas y especias tienen propiedades antiinflamatorias, antisépticas, cicatrizantes y/o calmantes. Los ejemplos no limitantes incluyen "no me toques", aceite de semilla de casis, jengibre, aceite de árbol del té, menta, tomillo, mentol, alcanfor, camomila, consuelda (alotonina), lavanda, aloe, matricaria, soja, perejil rojo (*Boerhavia diffusa*), caléndula (*Calendula officinalis*), regaliz, corteza de sauce blanco, miel, té verde, olíbano, hamamelis, clavos, *Árnica montana* y albahaca.

## 9. Antihistamínico

Los antihistamínicos son fármacos que se usan para prevenir los síntomas de una reacción alérgica. Actúan bloqueando los receptores de la histamina. Hay cuatro receptores de histamina, H1, H2, H3 e H4. La activación de los receptores H1 provoca vasodilatación y aumento de la permeabilidad celular. La activación de los receptores H2 estimula la secreción de ácido gástrico. Los receptores H3 funcionan como autorreceptores presinápticos en las neuronas que contienen histamina. Los receptores H4 regulan la liberación de neutrófilos de la médula ósea y participan en la quimiotaxis de los mastocitos. Los antihistamínicos H1 comunes de venta libre incluyen difenhidramina (Benadryl), fexofenadina (Allegra) y loratadina (Claritin). Los antihistamínicos H2 comunes incluyen cimetidina (Tagament), famotidina (Pepcid) y ranitidina (Zantac). Los ejemplos no limitantes de antihistamínicos H1 incluyen acrivastina, azelastina, bilastina, bromfeniramina, buclizina, bromodifenhidramina, carbinoxamina, cetirizina, clorpromazina, ciclicina, clorfeniramina, clorodifenhidramina, clemastina, ciproheptadina, desloratadina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, dimetindeno, difenhidramina, doxilamina, ebastina, embramina, fexofenadina, hidroxizina, levocetirizina, loratadina, meclozina, mirtazapina, olopatadina, orfenadrina, fenindamina, feniramina, feniltoloxamina, prometacina, pirilamina, quetiapina, rupatadina, tripelenamina y triprolidina. Los ejemplos no limitantes de antihistamínicos H2 incluyen cimetidina, famotidina, lafutidina, nizatidina, ranitidina, roxatidina y tiotidina.

## 10. Anestésicos locales

55 Los anestésicos tópicos son agentes que reducen la sensación en el área donde se aplican. Los ejemplos no limitantes incluyen benzocaína, butambeno, dibucaína, lidocaína, oxbuprocaína, pramoxina, proparacaína, proximetacaína y tetracaína.

## 11. Vitaminas

Las vitaminas aplicadas tópicamente se han mostrado prometedoras en el tratamiento del dolor y el picor.

65 Los ejemplos no limitantes incluyen vitamina B, vitamina B12, vitamina B3, vitamina C, vitamina D, vitamina D3, vitamina E, vitamina K y otros compuestos que tienen actividad vitamínica, tal como tocoferol y ácido ascórbico.

## 12. Hidratantes/Protectores de la piel

Se pueden usar hidratantes/protectores de la piel (generalmente denominados hidratantes) para ayudar a mantener la integridad de la barrera epidérmica y promover su función protectora contra deshidratación, irritantes, alérgenos y patógenos infecciosos, todo lo cual puede causar picor y/o dolor. Los ejemplos no limitantes incluyen lípidos, grasas, aceites, ceras, humectantes, glicerol, miel, manteca de karité, lanolina, ácido hialurónico, a base de silicona, alantoína, dimeticona y ceramidas.

Las ceramidas son una familia de moléculas de lípidos cerosos que se encuentran en altas concentraciones dentro de la membrana celular de las células.

## 13. Principios activos de venta libre, suplementos dietéticos e ingredientes homeopáticos

También se contemplan varios ingredientes de venta libre que son beneficiosos para las superficies epiteliales (por ejemplo, piel o membranas mucosas) según lo reconocido por la FDA o según lo utiliza el público en general. También se contemplan varios ingredientes de venta libre que protegen las superficies epiteliales según lo reconocido por la FDA o según lo utiliza el público en general. También se contemplan varios ingredientes homeopáticos que son beneficiosos para las superficies epiteliales. También se contemplan varios suplementos dietéticos que son beneficiosos para las superficies epiteliales. Los ejemplos no limitantes de las categorías antes mencionadas incluyen protector solar (los ejemplos no limitantes incluyen óxido de cinc, dióxido de titanio, ácido p-aminobenzoico, padimato O, ácido fenilbencimidazolsulfónico, cinoxato, dioxibenzona, oxibenzona, avobenzona, homosalato, antranilato de mentilo, octorileno, octilmtoxocinamato, salicilato de octilo, sulisobenzona, salicilato de trolamina y ecamsule), repelente de insectos (los ejemplos no limitantes incluyen N,N-dietil-m-toluamida, aceite de citronela, p-mentano-3,8-diol, icaridina, aceite de neem, dimetilcarbato, (éster etílico de ácido 3-[N-butil-N-acetil]-aminopropiónico), ftalato de dimetilo y SS220), urea, lisina, hidroxácidos, alumbre, aceites esenciales, aceite de oliva, aceite de almendra, aceite de coco y miel.

## 14. Biología

Las composiciones a base de estroncio desveladas en el presente documento también pueden incluir productos biológicos.

Los productos biológicos son mezclas complejas que no se identifican ni caracterizan fácilmente. Pueden estar compuestos por azúcares, proteínas, ácidos nucleicos o una combinación de los antes mencionados o incluso entidades vivas (por ejemplo, células, tejidos, microorganismos). Los productos biológicos pueden purificarse a partir de fuentes naturales o producirse mediante tecnología recombinante. Los ejemplos no limitantes incluyen polipéptidos de timo, colazina, péptidos y extractos de tejidos.

## 15. Polímeros

Las composiciones a base de estroncio desveladas en el presente documento también pueden incluir polímeros. El estroncio y otros compuestos pueden ser capaces de asociación iónica con el polímero, formando así una matriz. La formación de la matriz puede mejorar la biodisponibilidad de los complejos y, por lo tanto, prolonga el efecto terapéutico de la composición (por ejemplo, liberación sostenida). El uso de polímeros también puede minimizar la osmolaridad. Como se ha mencionado previamente, la osmolaridad alta puede conducir a formulaciones inestables y dañar físicamente los tejidos y causar dolor, especialmente en pieles no queratinizadas que tienen una membrana mucosa o una "función de barrera" dañada debido a un traumatismo físico, infección o inflamación. Los ejemplos no limitantes de polímeros incluyen polivinilpirrolidona (PVP), dextrinas, ciclodextrinas, carrageninos, carragenina iota, ácido algínico, goma xantana, goma guar, polisacáridos sulfatados, tal como carragenina, sulfato de dextrano, polisulfato de pentosán, condroitín sulfato, polímeros acuosos, ácidos grasos, sulfato de heparina y polietilenglicol (PEG).

### a. Ácido algínico

El ácido algínico es un polisacárido natural obtenido de algas pardas.

Estructuralmente, es un copolímero lineal polianiónico de ácido beta-D-manurónico y ácido alfa-L-glucurónico (1-4). Debido a sus grupos carboxilo repetidos, el ácido algínico se une electrostáticamente a átomos cargados positivamente, tales como estroncio y calcio, cuando el pH del vehículo está por encima del pKa de los grupos carboxilo (aproximadamente 3-4), lo que hace que se carguen negativamente y puedan unirse al estroncio y al calcio. A medida que el pH disminuye y se acerca al pH de un estómago vacío (1 o menos), los iones de hidrógeno competirán con el estroncio y el calcio y desplazarán y liberarán al estroncio y al calcio. El ácido algínico actúa así como una matriz de columna de intercambio iónico típica. Mediante el uso de varias mezclas de polímeros de ácido algínico naturales, la tasa de liberación de estroncio y calcio en función del pH y la fuerza iónica del vehículo puede ajustarse para lograr la liberación durante un período prolongado de tiempo.

El ácido algínico y sus sales son ampliamente utilizados en alimentos, cosméticos y en dispositivos médicos. La FDA

ha declarado el ácido alginico GRAS (Generalmente Reconocido como Seguro). Existe una clasificación de seguridad similar en la Unión Europea y otros países.

#### b. Polivinilpirrolidona (PVP)

5 La polivinilpirrolidona (PVP) se usa comúnmente como un vehículo inerte de moléculas terapéuticamente activas. Debido a la estructura polar variable del polímero PVP, presenta múltiples sitios repetidos a los que los átomos y las moléculas pueden unirse a través de fuerzas iónicas. Tras la exposición posterior a medios iónicos, tales como agua, la sustancia unida puede liberarse en los medios durante un período de tiempo prolongado. Facilitando así la liberación  
10 gradual de la sustancia en función del pH y otras condiciones ajustables, tales como temperatura, etc. Como tal, la PVP actúa como un "reservorio molecular" que proporciona una liberación sostenida de sustancias terapéuticas. El polímero de PVP puede estar en su forma nativa o puede modificarse químicamente mediante derivatización y/o reticulación para ajustar las propiedades de "liberación" del polímero. En una realización, la PVP se utiliza como vehículo para ácido gálico, moléculas relacionadas que contienen ácido gálico u otras moléculas polihidroxifenólicas.

15 La PVP se utiliza en alimentos, cosméticos y en dispositivos médicos. Se usa como excipiente en fármacos de venta con receta orales aprobados por la FDA como aglutinante de comprimidos.

20 En una realización, las composiciones de la presente divulgación incluyen un complejo de estroncio y un polímero capaz de asociación iónica con el complejo, en cuyo caso el complejo y el polímero forman una matriz. Tal formación de matriz potencia la biodisponibilidad de los complejos y por lo tanto prolonga el efecto terapéutico de tales complejos. En particular, cuando el complejo de estroncio incluye un polihidroxifenol, tales compuestos tienen una alta afinidad por los polímeros, tal como polivinilpirrolidona (PVP).

25 Por ejemplo, la PVP se usa comúnmente como un vehículo inerte de moléculas terapéuticamente activas. Debido a la estructura polar variable del polímero PVP, presenta múltiples sitios repetidos a los que los átomos y las moléculas pueden unirse a través de fuerzas iónicas. Tras la exposición posterior a medios iónicos, tales como agua, la sustancia unida puede liberarse en los medios durante un período de tiempo prolongado. Facilitando así la liberación gradual de la sustancia en función del pH y otras condiciones ajustables, tales como temperatura, etc. Como tal, la PVP actúa  
30 como un "reservorio molecular" que proporciona una liberación sostenida de sustancias terapéuticas.

El polímero de PVP puede estar en su forma nativa o puede modificarse químicamente mediante derivatización y/o reticulación para ajustar las propiedades de "liberación" del polímero.

35 Los fenoles polihidroxilados, tales como ácido gálico, tienen una alta afinidad por PVP. Como tal, la combinación de PVP, ácido gálico y estroncio catiónico divalente forman una matriz iónica compleja que facilita la liberación controlada del estroncio después de la administración.

40 Tales composiciones basadas en polímeros también minimizan la osmolaridad que puede dar lugar a formulaciones inestables y dañar físicamente los tejidos y causar dolor. Por ejemplo, las formulaciones tópicas con alta actividad osmótica pueden dañar los tejidos delicados, especialmente en pieles no queratinizadas que tienen una membrana mucosa o una "función de barrera" dañada debido a un traumatismo físico, infección o inflamación.

#### c. Polietilenglicol (PEG)

45 Polietilenglicol, óxido de polietileno y polietileno son polímeros de óxido de etileno. Tal como se usa en el presente documento, "PEG" se referirá a todos los polímeros de óxido de etileno. El peso molecular de PEG oscila entre 300 g/mol y 10 000 000 g/mol. Además, PEG puede tener varias geometrías diferentes, tal como lineal, ramificado, estrella y peine. Las longitudes y geometrías de la cadena pueden afectar a las propiedades físicas de PEG.

#### 16. Potenciadores de la penetración en la piel

Los experimentos indican que las soluciones simples de estroncio y agua pueden ser efectivas para reducir el dolor y la irritación cuando se aplican tópicamente en la piel. Esto indica que el estroncio puede pasar a través de las capas  
55 externas de la piel sin la inclusión de potenciadores de penetración en la piel. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que una forma en que el estroncio atraviesa las capas externas de la piel es mediante el uso de la unidad pilosebácea. La unidad pilosebácea formada por un folículo piloso, el tallo del cabello y la glándula sebácea. El folículo tiene aproximadamente 1-4 micrómetros de diámetro. La epidermis involucrena para formar el interior del folículo. No obstante, la dura capa más externa de la epidermis, es decir, el estrato córneo, es mucho más delgada y/o no existe dentro del folículo. En consecuencia, los compuestos que son lo suficientemente pequeños para atravesar el folículo piloso pueden penetrar en la piel mejor que los compuestos más grandes. La capacidad del estroncio para penetrar en la piel mediante el uso del folículo piloso reduce la necesidad de añadir a la formulación potenciadores de la penetración en la piel. Si bien los potenciadores de penetración en la piel no son necesarios, en algunos casos, en determinadas realizaciones es beneficioso incluir un potenciador de la penetración en la piel en las formulaciones de la presente divulgación. Los ejemplos no limitantes de potenciadores de la penetración en la piel incluyen ácido láctico, sulfóxidos, dimetilsulfóxido, azona y derivados, pirrolidonas, ácidos grasos, aceites esenciales, terpenos, terpenoides,  
65

oxazolidinonas, urea y derivados, alcoholes, glicoles, enzimas, tensioactivos, monooleínas, iminosulfuranos, fosfolípidos, etc.

#### 17. Agentes de liberación prolongada

5 También se contemplan varias sustancias químicas que pueden prolongar la liberación de estroncio o combinaciones de estroncio y agentes beneficiosos. Dichos agentes incluyen, aunque no de forma limitativa, polímeros, liposoma, micropartículas, nanopartículas, formación de película y similares.

#### 18. Otros excipientes farmacéuticos

10 Los compuestos de la presente divulgación también se pueden formular con ingredientes adicionales conocidos en la técnica farmacéutica para aumentar la estabilidad, aumentar la disgregación de comprimidos sólidos o aumentar el atractivo para el cliente. Los ejemplos no limitantes de posibles excipientes incluyen conservantes, aglutinantes, agentes de carga, diluyentes, edulcorantes, aromatizantes, lubricantes y colorantes.

#### Formulación y administración

20 En general, es deseable administrar las composiciones de las realizaciones en forma tópica; sin embargo, también se contemplan otras vías de administración. Las vías de administración contempladas incluyen, pero sin limitación, oral, parenteral y subcutánea. Las composiciones se pueden formular en preparaciones líquidas para, por ejemplo, administración oral, cuando el tejido a tratar comprende una membrana del tracto oral o gastrointestinal. Tales formas adecuadas incluyen suspensiones, jarabes, elixires y similares. Se pueden preparar formas de dosificación unitarias configuradas para una sola administración; sin embargo, en ciertas realizaciones, puede ser deseable configurar la forma para la administración dos veces al día, o más.

30 En una realización, las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento se pueden formular para aplicación tópica a células/tejidos epiteliales que incluyen, aunque sin limitación, células/tejidos queratinizados, tracto gastrointestinal, tracto respiratorio, tracto reproductivo, ojos y oídos. Los ejemplos no limitantes para la aplicación a tejidos queratinizados incluyen polvos, gotas, vapores, brumas, pulverizadores, apósitos, películas, espumas, geles, emulsiones, lociones, cremas, pomadas, pastas y sólidos. Los ejemplos no limitantes para la aplicación al tracto gastrointestinal incluyen líquidos, pulverizadores, geles, polvos, supositorios y comprimidos. Los ejemplos no limitantes para la aplicación al tracto respiratorio superior e inferior incluyen aerosoles, polvos, geles y pulverizadores. Los ejemplos no limitantes para la aplicación al tracto reproductivo incluyen pulverizadores, geles, supositorios, comprimidos, cremas, ungüentos y espumas. Los ejemplos no limitantes para la aplicación a los ojos y los oídos incluyen gotas, pulverizadores, cremas y ungüentos.

40 La viscosidad de las composiciones tópicas se puede mantener en el nivel seleccionado utilizando un agente espesante farmacéuticamente aceptable. La metilcelulosa se puede emplear como un excipiente fácilmente y económicamente disponible. Otros agentes espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. La concentración del agente espesante dependerá del agente espesante seleccionado. Normalmente se usa una cantidad que logrará la viscosidad seleccionada. Las composiciones viscosas normalmente se preparan a partir de soluciones mediante la adición de tales agentes espesantes. En determinadas realizaciones, no se emplea ningún agente espesante.

45 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de comprimidos, suspensiones acuosas u oleosas, polvo o gránulo dispersable, emulsiones, cápsula dura o blanda, jarabe o elixir. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y pueden incluir uno o más agentes de los agentes siguientes: edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Las suspensiones acuosas pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes adecuados para fabricar suspensiones acuosas.

55 Cuando se administra por vía oral en forma líquida, un vehículo líquido, tal como agua, petróleo, aceites de origen animal o vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de soja o aceite de sésamo o aceites sintéticos se pueden añadir al o los principios activos. La solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacáridos o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol también son vehículos líquidos adecuados. Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral tal como parafina líquida y/o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas naturales tales como goma arábiga y goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

65 Las formulaciones para uso oral también se pueden proporcionar como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio o los principios activos se mezclan con un diluyente sólido inerte, tales como carbonato cálcico, fosfato de

calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como agua o un aceite medio, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. También se pueden usar estabilizadores y microsferas formuladas para administración oral. Las cápsulas pueden incluir cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener el principio activo mezclado con cargas, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En los casos en que sea deseable mantener los componentes de las composiciones en una forma reducida, puede ser deseable incluir un agente reductor en la cápsula u otra forma de dosificación.

Los comprimidos pueden o no recubrirse mediante métodos conocidos para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo. Cuando se administran en forma sólida, tal como forma de comprimido, la forma sólida normalmente comprende de aproximadamente 0,001 % en peso o menos a aproximadamente 50 % en peso o más del principio o principios activos, preferentemente de aproximadamente 0,005, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1 % en peso a aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 45 % en peso.

Los comprimidos pueden contener los principios activos mezclados con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente, con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos creados por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los principios activos en una forma que fluya libremente, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo hidratado con un diluyente líquido inerte.

Preferentemente, cada comprimido o cápsula contiene desde aproximadamente 10 mg o menos a aproximadamente 1000 mg o más de un compuesto de varias realizaciones, más preferentemente de aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 mg a aproximadamente 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800 o 900 mg. Lo más preferentemente, se proporcionan comprimidos o cápsulas en un intervalo de dosis para permitir que se administren dosis divididas. De este modo se puede seleccionar convenientemente una dosificación adecuada al paciente y el número de dosis a administrar diariamente. En determinadas realizaciones, se puede desear incorporar dos o más de los agentes terapéuticos a administrar en un solo comprimido u otra forma de dosificación (por ejemplo, en una terapia de combinación); sin embargo, en otras realizaciones se puede desear proporcionar los agentes terapéuticos en formas de dosificación separadas.

Los materiales inertes adecuados incluyen diluyentes, tales como carbohidratos, manitol, lactosa, lactosa anhidra, celulosa, sacarosa, dextranos modificados, almidón y similares, o sales inorgánicas tales como trifosfato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, carbonato de magnesio y cloruro sódico. Se pueden incluir disgregantes o agentes de granulación en la formulación, por ejemplo, almidones, tales como almidón de maíz, ácido alginico, glicolato de almidón sódico, Amberlite, carboximetilcelulosa de sodio, ultramilopectina, alginato de sodio, gelatina, piel de naranja, carboximetilcelulosa ácida, esponja natural y bentonita, resinas de intercambio catiónico insolubles, gomas en polvo, tales como agar, karaya o tragacanto, o ácido alginico o sales de los mismos.

Los aglutinantes se pueden usar para formar un comprimido duro. Los aglutinantes incluyen materiales de productos naturales, tales como goma arábiga, tragacanto, almidón y gelatina, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares.

Lubricantes, tales como ácido esteárico o sales de magnesio o calcio del mismo, politetrafluoroetileno, parafina líquida, aceites y ceras vegetales, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, polietilenglicol, almidón, talco, sílices pirógenas, silicoaluminato hidratado y similares, pueden incluirse en formulaciones de comprimidos.

También se pueden emplear tensioactivos, por ejemplo, detergentes aniónicos, tales como laurilsulfato de sodio, sulfosuccinato de dioctil sodio y sulfonato de dioctil sodio, catiónicos tales como cloruro de benzalconio o cloruro de bencetonio, o detergentes no iónicos tales como aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, monoestearato de glicerol, polisorbatos, éster de ácido graso de sacarosa, metil celulosa o carboximetil celulosa.

Se pueden emplear formulaciones de liberación controlada en las que el estroncio, el BHB y/o los compuestos terapéuticos se incorporan a una matriz inerte que permite la liberación por mecanismos de difusión o lixiviación. También pueden incorporarse a la formulación matrices que degeneran lentamente. Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de liberación temporizada, liberación retardada o liberación sostenida.

Se pueden utilizar recubrimientos, por ejemplo, materiales no entéricos, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxi-etil celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetilcelulosa sódica, providona y los polietilenglicoles, o materiales entéricos tales como ésteres de ácido ftálico. Pueden añadirse

tintes o pigmentos para la identificación o para caracterizar combinaciones distintas de dosis de compuesto activo.

5 Cuando un compuesto de varias realizaciones se administra por vía intravenosa, parenteral u otra inyección, es preferente en forma de una solución acuosa apirógena parenteralmente aceptable o suspensión oleaginosa. Las suspensiones pueden formularse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica usando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. La preparación de soluciones acuosas aceptables con un pH adecuado, isotonicidad, estabilidad y similares, está dentro de la habilidad en la técnica. Una composición farmacéutica para inyección puede contener un vehículo isotónico, tal como 1,3-butanodiol, agua, solución isotónica de cloruro de sodio, solución de Ringer, solución de dextrosa, dextrosa y solución de cloruro sódico, solución de Ringer lactato u otros vehículos que se conocen en la técnica. Además, convencionalmente pueden emplearse aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, asimismo pueden usarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la formación de preparaciones de inyectables. Las composiciones farmacéuticas también pueden contener estabilizantes, conservantes, tampones, antioxidantes u otros aditivos conocidos por los expertos en la técnica.

15 La duración de la inyección se puede ajustar dependiendo de varios factores y puede comprender una sola inyección administrada en el transcurso de unos pocos segundos o menos, a 0,5, 0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas o más de administración intravenosa continua.

20 Las composiciones de varias realizaciones pueden, en determinados ejemplos, ser formuladas para que sean isotónicas con un fluido corporal del receptor. La isotonicidad de las composiciones se puede lograr utilizando tartrato de sodio, propilenglicol u otros solutos inorgánicos u orgánicos. Se puede emplear cloruro de sodio, al igual que los agentes amortiguadores, tales como ácido acético y sales, ácido cítrico y sales, ácido bórico y sales, y ácido fosfórico y sales. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro sódico, Ringer lactato o aceites no volátiles

30 Las composiciones pueden estar mezcladas con un vehículo adecuado, diluyente o excipiente, tal como agua esterilizada, solución salina fisiológica, glucosa o similares y pueden contener sustancias adyuvantes tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH, aditivos gelificantes o potenciadores de viscosidad, conservantes, agentes aromatizantes, colores, y similares, dependiendo de la vía de administración y la preparación deseada. Véase, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams & Wilkins; 20ª edición (1 de junio de 2003) y "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co.; ediciones 18ª y 19ª (diciembre de 1985 y junio de 1990, respectivamente). Tales preparaciones pueden incluir agentes de formación de complejos, iones metálicos, compuestos poliméricos, tales como ácido poliacético, ácido poliglicólico, hidrogeles, dextrano y similares, liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilamelares o multilamelares, eritrocitos fantasma o esferoblastos. Los lípidos adecuados para la formulación liposómica incluyen, sin limitación, monoglicéridos, diglicéridos, sulfátidos, lisolecitina, fosfolípidos, saponina, ácidos biliares y similares. La presencia de tales componentes adicionales puede influir en el estado físico, la solubilidad, la estabilidad, la tasa de penetración y la tasa de aclaramiento y, por lo tanto, se eligen de acuerdo con la aplicación prevista, de manera que las características del vehículo se adapten a la vía de administración seleccionada.

45 Las composiciones de diversas realizaciones pueden emplear adicionalmente componentes adyuvantes que se encuentran convencionalmente en composiciones farmacéuticas en su forma establecida en la técnica y en sus niveles establecidos en la técnica. Por lo tanto, por ejemplo, las composiciones pueden contener materiales farmacéuticamente activos compatibles adicionales para la terapia de combinación (tal como antimicrobianos suplementarios, astringentes, anestésicos locales, agentes antiinflamatorios, agentes reductores y similares) o pueden contener materiales útiles para formular físicamente varias formas de dosificación de varias realizaciones, tales como excipientes, tintes, agentes espesantes, estabilizantes, conservantes o antioxidantes.

#### 50 A. Osmolaridad

55 La actividad antiirritante del estroncio se debe al ion de estroncio divalente. El estroncio puro es muy reactivo con el oxígeno y el agua. En consecuencia, las formulaciones que contienen estroncio usan sales de estroncio como fuente de estroncio. Debido a sus cargas duales positivas, se requieren dos contraiones aniónicos para equilibrar la carga electrostática y así crear una sal de estroncio. Con la mayoría de las sales de estroncio disponibles comercialmente, los contraiones cargados negativamente, tal como nitrato (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) o cloruro (Cl<sup>-</sup>) contribuyen a la fuerza iónica y la osmolaridad de la formulación, pero no a los beneficios antiirritantes generales. Adicionalmente, los estudios clínicos han demostrado que las concentraciones más altas de estroncio producen mayores beneficios clínicos.

60 Como consecuencia, es médica y comercialmente ventajoso crear formulaciones comercialmente aceptables y estables con altas concentraciones de estroncio.

65 Si bien las formulaciones de estroncio de alta concentración serían clínicamente beneficiosas, también pueden causar un choque osmótico que da como resultado daño tisular y dolor, especialmente en el epitelio no queratinizado tal como las membranas mucosas o en el epitelio queratinizado que tiene capacidades de barrera reducidas debido a un traumatismo físico, infección o inflamación.

- Se pueden utilizar varios métodos para reducir el choque osmótico. Por ejemplo, usando sales a base de estroncio donde los contraiones también tienen beneficios terapéuticos. Esto reduciría el número de solutos en comparación con las formulaciones que usan sales de estroncio estándar. En una realización, se utiliza una sal de estroncio y un polihidroxifenol. En otra realización, se utiliza una sal de estroncio y un antioxidante a base de cisteína. En otra realización, una sal de estroncio, se utiliza un polihidroxifenol y un antioxidante a base de cisteína. El uso de las sales basadas en estroncio antes mencionadas disminuiría los solutos totales en comparación con las formulaciones que combinan nitrato de estroncio o cloruro de estroncio con los antioxidantes basados en polihidroxifenol o cisteína.
- Otro método que se ha descubierto para reducir el choque osmótico es combinar el catión de estroncio con un vehículo que no afecta a la osmolaridad. Por ejemplo, utilizando polímeros capaces de unir los cationes de estroncio. Los ejemplos no limitantes de polímeros incluyen polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico, poli(acrilamida, N-(2-hidroxipropil)metacrilamida, éter divinílico-anhídrido maleico, polioxazolina, polifosfatos, polifosfaceno, goma xantana, pectinas, derivados de quitosano, dextrano, carragenina, carragenina iota, goma guar, éteres de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, ácido hialurónico, almidón y derivados a base de almidón.

La osmolaridad puede afectar a muchas formulaciones, tales como lociones, cremas e hidrogeles se basan en un delicado equilibrio de factores que producen emulsiones o hidrogeles estables. Las formulaciones con altas fuerzas iónicas pueden impedir la formación de una emulsión estable. Por ejemplo, las emulsiones en las que se incorpora más de aproximadamente un 6-7 % de nitrato de estroncio o cloruro de estroncio hexahidratado (equivalente a un 2 % de estroncio elemental) tienden a ser inestables y separadas. De manera similar, los hidrogeles que contienen más de aproximadamente un 12 % a un 13 % (equivalente a un 4 % de estroncio elemental) de estas sales también tienden a ser inestables.

#### B pH

El pH de la mayoría de las formulaciones aplicadas tópicamente tiende a coincidir con el pH de la superficie a la que se aplicará. Por ejemplo, el pH de la piel varía de 4 a 7, por consiguiente, la mayoría de las formulaciones para la piel (por ejemplo, lociones, jabones, champú, etc.) están formulados con un pH entre 4 y 7. Contrariamente a la convención, se ha descubierto sorprendentemente que las formulaciones tópicas a base de estroncio funcionan mejor a un pH que es más bajo que el pH de la piel. En una realización, el pH de una formulación tópica de la presente divulgación es inferior a 4 o inferior a 3. En otra realización, el pH es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3.

#### C. Liberación extendida

Los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se pueden formular para una liberación prolongada. Se cree que la exposición a largo plazo al estroncio o al estroncio y las combinaciones de agentes beneficiosos son útiles en el tratamiento de ciertas afecciones, tales como dolor neuropático, picor o irritación. La liberación prolongada se puede lograr en diversos métodos; los ejemplos no limitantes incluyen microencapsulación, polímeros especializados, películas, nanopartículas y similares.

#### D. Adyuvantes de formulación

Los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se pueden formular en diversas formas. La forma, por ejemplo, lociones, emulsiones, hidrogel, comprimido, inhalador, etc., dictará los ingredientes/materiales adicionales necesarios para hacer el producto final. Adicionalmente, pueden incluirse ingredientes para mejorar el atractivo comercial. Los ejemplos no limitantes incluyen espesantes, aromatizantes, perfumes, colorantes, lubricantes, disolventes, agentes emulsionantes, agentes humectantes y agentes secantes.

#### E. Conservantes

Se puede emplear un conservante farmacéuticamente aceptable para aumentar la vida útil de las composiciones. El alcohol bencílico puede ser adecuado, aunque también se pueden usar diversos conservantes que incluyen, por ejemplo, parabenes, timerosal, clorobutanol o cloruro de benzalconio. Una concentración adecuada del conservante es normalmente de aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 2 % en función del peso total de la composición, aunque se pueden emplear cantidades mayores o menores dependiendo del agente seleccionado. Los agentes reductores se pueden usar ventajosamente para mantener una vida útil aceptable de las formulaciones.

#### Kits

Los compuestos de diversas realizaciones se pueden proporcionar a un médico u otro profesional de la salud que los administre, o para que el paciente los autoadministre, en forma de un kit. El kit es un envase que aloja un recipiente que contiene las composiciones en un envase adecuado e instrucciones para administrar la composición. El kit también puede contener opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, se puede proporcionar un kit que contiene una o más composiciones tópicas en combinación con uno o más anestésicos, agentes

antibacterianos y/o antiinflamatorios adicionales. El kit también puede contener dosis separadas para administración en serie o secuencial. El kit puede contener opcionalmente una o más herramientas de diagnóstico e instrucciones de uso. El kit puede contener dispositivos de administración adecuados, por ejemplo, jeringas, toallitas o similares, junto con instrucciones para administrar las composiciones y cualquier otro agente. El kit puede contener adicionalmente instrucciones para almacenamiento, reconstitución (si corresponde) y administración de cualquiera o todas las composiciones incluidas. Los kits pueden incluir una pluralidad de recipientes que reflejen el número de administraciones a administrar a un sujeto.

#### Dispositivos aplicadores

Los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se pueden aplicar usando diversos dispositivos de aplicación. Los ejemplos no limitantes incluyen vendajes, vendas, películas, parches, rodillos, jeringas, pulverizadores, goteros, nebulizador, vaporizadores e inhaladores.

#### Métodos de uso/tratamiento

Las composiciones basadas en estroncio descritas en el presente documento se usan para tratar el dolor, el prurito, la inflamación, la irritación debido a diversos factores y condiciones (por ejemplo, condiciones médicas). Los ejemplos no limitantes incluyen alergias, picaduras de insectos (por ejemplo, himenópteros, pulgas, chinches, arañas, hormigas, garrapatas, etc.), bichos que pican (por ejemplo, medusas, escorpiones, orugas, etc.) hipersensibilidad de tipo retardado, habones, exposición a veneno, hiedra venenosa, dermatitis atópica, eccema, herpes, culebrilla, acné, psoriasis, rosácea, ictiosis vulgar, dermatomiositis, quemaduras térmicas, radiación ionizante, exposición a sustancias químicas, traumatismo, cirugía, compresión neural, dolor de espalda, amputación, traumatismo, úlceras orales o de garganta, neuralgia postherpética, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, lupus, diabetes, neuropatía diabética, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis idiopática, infecciones bacterianas, infecciones víricas y consumo de drogas.

Los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento están diseñados para aplicarse tópicamente. La aplicación tópica en su sentido más amplio significa la aplicación en superficies epiteliales como la piel o las membranas mucosas, incluyendo los ojos, la boca, la garganta, el esófago, el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio y el tracto genitourinario.

En una realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento están diseñados para aplicarse después del incidente o al desarrollarse la afección. Por ejemplo, los compuestos basados en estroncio se aplican después de la exposición a hiedra venenosa, después de recibir una picadura de insecto, después del desarrollo de una quemadura solar o después del desarrollo de una placa psoriásica, etc. En otra realización, los compuestos basados en estroncio se aplican regularmente en la aparición inicial de los síntomas o durante las primeras etapas de una afección para reducir o minimizar los síntomas o daños en la piel asociados a una afección. Por ejemplo, aplicar los compuestos basados en estroncio en un área de llagas cuando la piel comienza a picar, placa psoriásica en etapa temprana, inmediatamente después de la quemadura, etc. En otra realización, los compuestos basados en estroncio se aplican de manera preventiva para reducir o minimizar los síntomas o daños en la piel que normalmente ocurren con una condición dada. Por ejemplo, aplicar los compuestos basados en estroncio en el área de la erupción de la culebrilla antes del desarrollo de la erupción, etc. En otra realización, los compuestos basados en estroncio se aplican regularmente como parte de una rutina diaria normal. Por ejemplo, usar una composición de estroncio + protector solar o estroncio + repelente de insectos o estroncio + hidratante como parte de una rutina diaria normal. En otra realización, los compuestos basados en estroncio se aplican continuamente a un área afectada utilizando tecnología de liberación prolongada para desensibilizar los nervios hipersensibles o hiperactivos.

En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento están diseñados para usarse inmediatamente después de un evento traumático que se sabe que resulta en una afección neuropática. Los ejemplos no limitantes de eventos traumáticos incluyen incisiones quirúrgicas, amputación, quemaduras, fracturas óseas compuestas o abiertas y culebrilla. En muchas de estas situaciones (por ejemplo, quemaduras, cirugía), controlar la infección es crucial para la recuperación del paciente. Para esas situaciones, las formulaciones basadas en estroncio suelen incluir un antibacteriano o antimicrobiano tal como yodo o plata.

#### Afecciones agudas

En una realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se usan para tratar el dolor agudo, el prurito, la inflamación o la irritación. El dolor agudo, la inflamación o la irritación generalmente duran menos de un mes o incluso menos de dos semanas o incluso menos de una semana. Los ejemplos no limitantes de afecciones agudas incluyen alergias, dermatitis atópica, eccema, bichos que pican, picaduras de insectos, hipersensibilidad de tipo retardado, habones, exposición a veneno, hiedra venenosa, herpes, culebrilla, acné psoriásico, rosácea, quemaduras térmicas, dolor de espalda, radiación ionizante, exposición a sustancias químicas, traumatismo, cirugía, compresión neural, amputación, infección bacteriana e infección vírica.

#### Afecciones crónicas

En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se usan para tratar dolor crónico, prurito inflamación o irritación. El dolor crónico, la inflamación o la irritación generalmente dura más de dos semanas o incluso más de un mes o incluso más de 3 meses o incluso más de 6 meses o incluso más de 9 meses o incluso más de un año. Las afecciones crónicas no limitantes incluyen traumatismo, cirugía, eccema, dermatitis atópica, psoriasis, rosácea, dolor de espalda, amputación, compresión neural, neuralgia postherpética, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, lupus, diabetes, neuropatía diabética, artritis reumatoide, artritis psoriásica y consumo de drogas.

#### 10 A. Afecciones neuropáticas

En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se usan para tratar el dolor neuropático, el prurito, la inflamación o la irritación. El dolor neuropático, el prurito, la inflamación o la irritación pueden ser agudos o crónicos. Los ejemplos no limitantes de afecciones neuropáticas agudas incluyen traumatismo, incisiones quirúrgicas, culebrilla, amputaciones, neuralgia postherpética y quemaduras de tejidos profundos (por radiación o térmicas). Los ejemplos no limitantes de afecciones neuropáticas crónicas incluyen compresión nerviosa, neuralgia postherpética, amputación, traumatismo, neuropatía diabética y consumo de drogas.

Las composiciones a base de estroncio descritas en el presente documento también se usan para prevenir o revertir afecciones neuropáticas. Los ejemplos no limitantes de afecciones neuropáticas incluyen compresión nerviosa, hipersensibilización neural, dolor de muñón/amputación, neuralgia postherpética, culebrilla, neuropatía diabética, artritis, infecciones bacterianas, infecciones víricas y consumo de drogas.

En algunas realizaciones, las afecciones neuropáticas se tratan con una formulación a base de estroncio de liberación prolongada. En otras realizaciones, las afecciones neuropáticas agudas se tratan inmediatamente después de que comience o aparezca la afección neuropática.

#### 25 B. Prevención del desarrollo de afecciones neuropáticas

En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos aquí se usan para prevenir el desarrollo de afecciones neuropáticas así como para tratar el dolor y el picor. En situaciones donde ocurre un evento que se sabe que causa dolor neuropático o picor, el uso temprano de los compuestos descritos en el presente documento puede reducir o prevenir el desarrollo de dolor neuropático o picor. Los ejemplos no limitantes del evento incluyen traumatismo, quemaduras, cirugía, amputación y culebrilla/zóster.

#### 35 C. Prevención y/o reparación de tejido epitelial dañado

Los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento también se usan para promover la curación en células/tejidos epiteliales dañados. Los ejemplos no limitantes incluyen placas cutáneas, dermatosis, escaras, úlceras, erupciones, quemaduras (calor, radiación, ionizante, etc.), acné, calenturas, habones, aftas, ampollas, culebrilla, verrugas y forúnculos. Las condiciones anteriores pueden deberse a diversas causas como (pero sin limitación) psoriasis, dermatitis atópica, bacterias, virus, hipersensibilidad de tipo retardado, daño solar, exceso de calor, radioterapia y alergias.

Los compuestos basados en estroncio descritos en el presente también se usan para prevenir o reducir el daño al tejido epitelial. Los ejemplos no limitantes incluyen eritemas, ampollas, verrugas, quemaduras (calor, radiación, ionizante, etc.), y habones. Los ejemplos no limitantes de las causas incluyen herpes, virus, quemaduras, daño solar, exceso de calor, radioterapia, exposición a alérgenos, picaduras de insectos y bichos que pican.

#### 50 D. Dolor articular

Los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento también se pueden usar para tratar el dolor articular. El dolor articular puede estar en el cuello, la espalda, las rodillas, los tobillos, los dedos de los pies, los hombros, los codos, las muñecas o los dedos de la mano. Los ejemplos no limitantes de las causas del dolor articular incluyen lesión, artritis y movimientos repetitivos.

#### 55 E. Afecciones específicas

En una realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se utilizan para tratar el dolor, el prurito, la inflamación y la irritación asociados a infecciones por herpes simple. En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se utilizan para reducir la intensidad y la duración de una infección por herpes simple.

En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se usan para tratar el dolor, el prurito, la inflamación y la irritación asociados a la neuralgia postherpética.

En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se usan para tratar el dolor, el prurito, la inflamación y la irritación asociados a la neuropatía diabética.

5 En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se usan para tratar el dolor, el prurito, la inflamación y la irritación asociados a la dermatitis por radiación.

10 En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se utilizan para el dolor, el prurito, la inflamación y la irritación asociados al tratamiento de la dermatitis atópica. En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se usan para tratar la dermatitis atópica rompiendo el ciclo de inflamación/picor.

15 En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se usan para tratar el dolor, el prurito, la inflamación y la irritación asociados a la psoriasis. En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se usan para tratar la psoriasis rompiendo el ciclo de inflamación/queratinocitos.

20 En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se usan para tratar el dolor, el prurito, la inflamación y la irritación asociados al síndrome de piernas inquietas. En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se usan para tratar el síndrome de piernas inquietas.

25 En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se usan para tratar el dolor, el prurito, la inflamación y la irritación asociados al dolor articular. En otra realización, los compuestos basados en estroncio descritos en el presente documento se usan para tratar el dolor articular.

## Ejemplos

### Formulación ilustrativa

30 Se combinan BHB y estroncio. Adicionalmente, se añaden excipientes para hacer una formulación tópica.

### Formulación ilustrativa

35 Se combinan estroncio, BHB y avena coloidal. Adicionalmente, se añaden excipientes para hacer una formulación tópica.

### Formulación ilustrativa

40 Se combinan estroncio, BHB y acetilcistina. Adicionalmente, se añaden excipientes para hacer una formulación tópica.

### Formulación ilustrativa

45 Se combinan estroncio, BHB y cistina. Adicionalmente, se añaden excipientes para hacer una formulación tópica.

### Formulación ilustrativa

50 Se combinan estroncio y yodo. Adicionalmente, se añaden excipientes para hacer una formulación tópica.

### Formulación ilustrativa

55 Se combinan estroncio, HBH y yodo. Adicionalmente, se añaden excipientes para hacer una formulación tópica.

### Formulación ilustrativa

60 Se combinan estroncio y plata. Adicionalmente, se añaden excipientes para hacer una formulación tópica.

### Formulación ilustrativa

65 Se combinan estroncio, BHB y plata. Adicionalmente, se añaden excipientes para hacer una formulación tópica.

### Formulación ilustrativa

Se combinan estroncio, plata y yodo. Adicionalmente, se añaden excipientes para hacer una formulación tópica.

65 Formulación ilustrativa

Se combinan estroncio, BHB, plata y yodo. Adicionalmente, se añaden excipientes para hacer una formulación tópica.

#### Síntesis ilustrativas

##### 5 Síntesis de ácido beta-hidroxibutírico unido a tioéster y NAC

Síntesis 1: El grupo hidroxilo del ácido beta-hidroxibutírico se protegió selectivamente como éter *terc*-butildimetilsilílico (TBS) usando cloruro de *terc*-butildimetil ililo y trietilamina en acetonitrilo a 40-50 °C. El disolvente se eliminó parcialmente y el compuesto protegido con hidroxilo (Compuesto A) se precipitó con agua. El producto se lavó con agua y se secó al vacío.

Síntesis 2: El compuesto A se trató con N-hidroxisuccinimida en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida (EDC) en acetonitrilo para preparar el éster activado del ácido betahidroxibutírico protegido con TBS. El producto se aisló y se secó al vacío (Compuesto B).

Síntesis 3: El compuesto B (éster NHS del ácido beta-hidroxibutírico protegido con TBS) se trató con N-acetilcisteína en una mezcla de 1,4-dioxano/agua. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera (Compuesto C). El producto bruto precipitó en acetato de etilo/hexanos y se secó al vacío.

Síntesis 4: El compuesto C (BHB:NAC protegido con TBS) se disolvió en diclorometano y se trató con TFA para eliminar el grupo TBS. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se lavó con éter *terc*-butilmetílico (Compuesto D).

Síntesis 5: El compuesto D (tioéster de BHB:NAC) se trató con acetato de estroncio en agua y la sal de estroncio resultante se precipitó por trituración de la mezcla con acetona.

El compuesto final, tripartito de estroncio con enlace tioéster (Sr:BHB:NAC), se aisló y se secó al vacío para producir un sólido cristalino blanco (92 %).

##### 30 Reacción ilustrativa

##### Escisión del enlace tioéster utilizando enzimas humanas

El tripartito de estroncio con compuesto de enlace tioéster sintetizado como se ha descrito anteriormente se sometió a escisión enzimática con tres enzimas diferentes, carboxilesterasa I humana (CES1), carboxilesterasa II humana (CES2) y enzima de microsomas hepáticos S9.

Para cada una de las tres enzimas evaluadas, se añadió Sr:BHB:NAC a cuatro tubos de muestra, A, B, C y D. Se añadió enzima a los tubos A y B y ácido 3-hidroxibutanoico al tubo D. Las muestras se analizaron monitorizando los recuentos de UV en los puntos de tiempo 5, 60, 180, 360, 540, 1380 minutos mediante HPLC utilizando una columna C18.

Los resultados demostraron que las tres enzimas escindieron el enlace tioéster para liberar NAC y beta hidroxibutirato.

##### 45 Observaciones clínicas

El BHB actúa en la misma vía que causa enrojecimiento en personas que toman altas dosis de niacina. Se evaluó una formulación tópica que contenía BHB para ver si inducía picor y eritema. La formulación de BHB se comparó con una formulación tópica de niacina.

Se preparó una solución de BHB al 1 % en agua y una solución de niacina al 1 % en agua. Desconocida para el sujeto, la fórmula de BHB se aplicó en un parche de 10 x 5 cm (4 x 2 pulgadas) en la parte interior del antebrazo izquierdo y la fórmula de niacina se aplicó en un parche de 10 x 5 cm (4 x 2 pulgadas) en la parte interior del antebrazo derecho. La piel se evaluó durante un período de tiempo. En cuestión de minutos, el antebrazo derecho donde se aplicó la niacina comenzó a enrojecerse y picar. Durante todo el período de evaluación, el antebrazo izquierdo con el BHB no se enrojeció ni picó.

Aunque la divulgación se ha ilustrado y descrito con detalle en los dibujos y la descripción anterior, dicha ilustración y descripción deben considerarse ilustrativas o como ejemplo y no restrictivas. La divulgación no se limita a las realizaciones desveladas. Los expertos en la técnica pueden entender y efectuar variaciones de las realizaciones desveladas al poner en práctica la divulgación reivindicada, a partir de un estudio de los dibujos, la divulgación y las reivindicaciones adjuntas.

Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. En la medida que las publicaciones y patentes o solicitudes de patente incorporadas por referencia contradigan la divulgación contenida en la memoria descriptiva, la memoria descriptiva pretende reemplazar y/o tener

prioridad sobre cualquier material contradictorio.

A menos que se definan de otra manera, todos los términos y expresiones (incluidos los términos técnicos y científicos) deben tener su significado ordinario y habitual para un experto en la técnica y no deben limitarse a un significado especial o personalizado a menos que se defina expresamente en el presente documento. Debe tenerse en cuenta que el uso de una terminología particular al describir ciertas características o aspectos de la divulgación no debe interpretarse como que la terminología se está redefiniendo en el presente documento para restringirse a incluir características específicas de las características o aspectos de la divulgación con los que se asocia esa terminología. Los términos y expresiones usados en la presente solicitud, y variaciones de los mismos, especialmente en las reivindicaciones adjuntas, a menos que expresamente se indique otra cosa, se deberían interpretar como abiertos, en contraposición a limitantes. Como ejemplos de lo anterior, se debería interpretar que el término "incluyendo/incluidos" significa "incluyendo/incluidos, sin limitación", "incluyendo/incluidos pero sin limitación", o similares; el término "que comprende" tal como se usa en el presente documento es sinónimo de "incluyendo" "que contiene", o "caracterizado por", y es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas adicionales, elementos o etapas de métodos no citados; el término "que tiene" se debería interpretar como "que tiene al menos"; el término "incluye" se debería interpretar como "incluye, pero sin limitación;" el término "ejemplo" se usa para proporcionar casos a modo de ejemplo del elemento que se está analizando, no una lista exhaustiva o limitante de los mismos; adjetivos tales como "conocido/a", "normal", "estándar" y los términos de significado similar no deben interpretarse como una limitación del artículo descrito a un momento dado o a un artículo disponible en un momento dado, sino que debe leerse que abarcar tecnologías conocidas, normales o estándar que pueden estar disponibles o conocidas ahora o en cualquier momento en el futuro; y el uso de términos como "preferentemente", "preferido", "deseado", o "deseable", y palabras de significado similar no se deberían entender como que impliquen que determinadas características sean críticas, esenciales o siquiera importantes para la estructura o función de la invención, sino, en su lugar, como meramente destinadas a resaltar características alternativas o adicionales que se pueden utilizar, o no, en una realización particular de la invención. Del mismo modo, un grupo de elementos unidos con la conjunción "y" no debería interpretarse como que requiera que todos y cada uno de esos elementos se encuentren presentes en el agrupamiento, sino que más bien se debería interpretar como "y/o" a menos que expresamente se indique otra cosa. De manera similar, un grupo de elementos unidos con la conjunción "o" no debería interpretarse como que requiera una exclusividad mutua dentro de ese grupo, sino que más bien se debería interpretar como "y/o" a menos que expresamente se indique otra cosa.

Como se usa más adelante en las reivindicaciones y a lo largo de la presente divulgación, con la expresión "consiste esencialmente en" se quiere decir que incluye cualquier elemento enumerado después de la expresión y se limita a otros elementos que no interfieren ni contribuyen a la actividad o acción especificada en la divulgación de los elementos enumerados. Por lo tanto, la expresión "que consiste esencialmente en" indica que los elementos enumerados son necesarios u obligatorios, pero que lo demás elementos son opcionales y pueden estar o no presentes dependiendo de si afectan o no a la actividad o acción de los elementos enumerados.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del intervalo, está englobado dentro de las realizaciones.

Con respecto al uso de sustancialmente cualquier término plural y/o singular en el presente documento, los expertos en la materia pueden traducir del plural al singular y/o del singular al plural según sea apropiado al contexto y/o la aplicación. Las diversas permutaciones singular/plural se pueden exponer expresamente en el presente documento por razones de claridad. El artículo indefinido "un" o "una" no excluye una pluralidad. El mero hecho de que ciertas medidas se citen en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que no pueda aprovecharse una combinación de estas medidas. No se debería interpretar ningún signo de referencia en las reivindicaciones como limitante del alcance.

Los especialistas en la técnica comprenderán además que si se pretende un número específico de una citación de reivindicación introducida, dicha intención se mencionará explícitamente en la reivindicación y, en ausencia de dicha mención, no existirá dicha intención. Por ejemplo, como ayuda para la comprensión, las siguientes reivindicaciones adjuntas pueden contener el uso de las expresiones introductorias "al menos una" y "una o más" para introducir citaciones de las reivindicaciones. No obstante, el uso de tales expresiones no debe interpretarse en el sentido de que la introducción de una mención de reivindicación por los artículos indefinidos "un" o "uno/a" limita cualquier reivindicación particular que contenga dicha mención de reivindicación introducida a las realizaciones que contengan solo una mención de este tipo, incluso cuando la misma reivindicación incluye las expresiones introductorias "uno/a o más" o "al menos uno/a" y artículos indefinidos tales como "un" o "uno/a" (por ejemplo, "un" y/o "uno/a" normalmente debe interpretarse como "al menos uno/a" o "uno/a o más"); lo mismo se aplica al uso de artículos definidos para introducir menciones de reivindicaciones. Además, incluso si se menciona explícitamente un número específico de una mención de reivindicación introducida, los expertos en la materia reconocerán que dicha mención normalmente debe interpretarse en el sentido de *al menos* el número mencionado (por ejemplo, la simple mención de "dos menciones", sin otros modificadores, generalmente significa *al menos* dos menciones o *dos o más* menciones). Adicionalmente, en los casos en que se usa una convención análoga a "al menos uno de A, B y C, etc., en general, tal construcción está pensada en el sentido de que un experto en la técnica entendería la convención (por ejemplo, "un sistema que tiene al menos uno de A, B y C" incluiría, aunque sin limitación, sistemas que tienen A solo, B solo, C

solo, A y B juntos, A y C juntos, B y C juntos, y/o A, B y C juntos, etc.). En los casos en que se usa una convención análoga a "al menos uno de A, B y C, etc.", en general, tal construcción está pensada en el sentido de que un experto en la técnica entendería la convención (por ejemplo, "un sistema que tiene al menos uno de A, B o C" incluiría, aunque sin limitación, sistemas que tienen A solo, B solo, C solo, A y B juntos, A y C juntos, B y C juntos, y/o A, B y C juntos, etc.). Los expertos en la técnica comprenderán además que prácticamente cualquier palabra y/o expresión disyuntiva que presente dos o más términos alternativos, ya sea en la descripción, en las reivindicaciones o en los dibujos, debe entenderse que se contemplan las posibilidades de incluir uno de los términos o expresiones, cualquiera de los términos o expresiones o ambos términos o expresiones. Por ejemplo, se entenderá que la expresión "A o B" incluye las posibilidades de "A" o "B" o "A y B", a menos que el contexto indique lo contrario.

Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc. utilizadas en la memoria descriptiva deben entenderse modificadas en todos los casos por el término "aproximadamente". En consecuencia, salvo que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en el presente documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener. Al final, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de cualquier reivindicación en cualquier solicitud que reivindique la prioridad de la presente solicitud, cada parámetro numérico debe interpretarse a la luz del número de dígitos significativos y enfoques de redondeo ordinarios.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un complejo de:
  - 5 un resto de estroncio catiónico divalente; un resto basado en cisteína seleccionado entre el grupo que consiste en cistina, N-acetilcisteína, N-acetilcisteinato, N-acetilcistina, N,S-diacetilcisteína y ésteres de los mismos; y un resto beta hidroxibutirato;
- 10 en el que el antioxidante basado en cisteína y el resto beta hidroxibutirato están conjugados entre sí mediante un enlace escindible.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el resto antioxidante a base de cisteína es N-acetilcisteína o un éster de la misma.
- 15 3. La composición de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el resto de estroncio es una sal de estroncio seleccionada entre el grupo que consiste en cloruro de estroncio, cloruro de estroncio hexahidratado, sulfato de estroncio, carbonato de estroncio, nitrato de estroncio, hidróxido de estroncio, hidrosulfuro de estroncio, óxido de estroncio, acetato de estroncio, glutamato de estroncio, aspartato de estroncio, malonato de estroncio, maleato de estroncio, citrato de estroncio, treonato de estroncio, lactato de estroncio, piruvato de estroncio, ascorbato de estroncio, alfa-cetoglutarato de estroncio y succinato de estroncio.
- 20 4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el enlace escindible se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace peptídico, un enlace éster, un enlace tioéster, un enlace escindible enzimáticamente, un enlace disulfuro y un enlace dependiente de pH.
- 25 5. La composición de la reivindicación 4, en la que el enlace escindible es un enlace tioéster.
- 30 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un polímero.
7. La composición de la reivindicación 6, en la que el polímero se selecciona entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, ciclodextrinas, carragenina, ácido algínico, goma xantana, polisacáridos sulfatados, polisulfato de pentosán, condroitín sulfato, sulfato de dextrano y sulfato de heparina.
- 35 8. La composición de la reivindicación 1, que comprende un complejo de estroncio catiónico divalente, N-acetilcisteína o un éster de la misma y beta hidroxibutirato, en donde la N-acetilcisteína o un éster de la misma y el beta hidroxibutirato están conjugados entre sí por un enlace tioéster formado por un grupo sulfhidrilo de la N-acetilcisteína o un éster de la misma y un grupo carboxilo del resto beta hidroxibutirato.
- 40 9. Una formulación que comprende la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. La formulación de la reivindicación 9, en donde la formulación está configurada para administración tópica.
- 45 11. La formulación de la reivindicación 9, en donde la formulación está configurada para administración oral o sistémica.
12. La formulación de la reivindicación 9, en donde la formulación está configurada para ingestión oral.
- 50 13. La formulación de la reivindicación 9, que comprende además un polímero.
14. La formulación de la reivindicación 13, en la que el polímero es un polímero neutro o aniónico.
- 55 15. La formulación de la reivindicación 14, en la que el polímero neutro es polivinilpirrolidona.
16. La formulación de la reivindicación 15, en la que la polivinilpirrolidona está modificada químicamente mediante derivatización y/o reticulación.
- 60 17. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en la que el polímero está configurado para la asociación iónica con el complejo y facilita la liberación controlada del estroncio catiónico divalente.
18. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en la que el polímero está configurado para minimizar la osmolaridad.
- 65 19. La formulación de la reivindicación 9, que comprende además al menos un aminoácido seleccionado entre el grupo que consiste en histidina, tirosina, fenilalanina y triptófano.

20. La formulación de la reivindicación 19, en la que al menos un aminoácido aromático es un isómero L.

5 21. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 20 para su uso en el tratamiento del dolor.

22. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 20 para su uso en el tratamiento del prurito.