

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 484**

51 Int. Cl.:

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 24/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.01.2013 PCT/GB2013/050107**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2013 WO2013108035**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2013 E 13702091 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2804636**

54 Título: **Composición de relleno óseo**

30 Prioridad:

19.01.2012 GB 201200868

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.06.2017

73 Titular/es:

**DEPUY INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)
St. Anthony's Road Beeston
Leeds, West Yorkshire LS11 8DT, GB**

72 Inventor/es:

ALI, SAAD ABDUL MAJEED

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 616 484 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).

Composición de relleno óseo**DESCRIPCIÓN**

5 La presente invención se refiere a un relleno óseo a base de fosfato de calcio curable que incluye una formulación de bisfosfonato.

El documento WO-A-02/080933 da a conocer un material de injerto óseo que puede basarse en una hidroxiapatita de calcio o fosfato tricálcico y que puede incluir al menos un bisfosfonato.

10 Se sabe que los bisfosfonatos se pueden utilizar en el tratamiento de la osteoporosis. Los bisfosfonatos actúan mediante la unión a la superficie de un hueso que da lugar a una reducción en la tasa de resorción ósea. Se cree que los bisfosfonatos suprimen la migración de los precursores de osteoclastos a la superficie de un hueso y, por lo tanto, la formación en la superficie del hueso de los osteoclastos de resorción activos. También se ha sugerido que los bisfosfonatos pueden causar un aumento de la formación de los osteoblastos (véase el artículo de Reinholz G G et al titulado "Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts" publicado en Cancer Research, vol. 60, 6001-6007, 2000).

20 En el documento WO-A-02/062352 se divulga un dispositivo para la administración de un bisfosfonato con el propósito de reducir la tasa de resorción ósea. El bisfosfonato se proporciona en una forma de farmacéutica de liberación sostenida que puede funcionar como un depósito implantable del que el fármaco puede liberarse en la circulación del paciente. Como alternativa, la forma farmacéutica puede implementarse en un sitio que está cerca del sitio de acción deseado de modo que el fármaco, cuando se libera, puede alcanzar el sitio de acción por difusión. El fármaco puede suspenderse en un líquido o puede integrarse en una matriz de polímero.

25 Se han propuesto materiales de relleno óseo basados en fosfato de calcio para su uso en el tratamiento de pacientes con osteoporosis. Los materiales pueden inyectarse en un cuerpo vertebral en el que se endurecen, de modo que el cuerpo se ve aumentado. El documento WO-A-02/062351 se refiere al uso de bisfosfonatos en el tratamiento de la osteonecrosis; la osteonecrosis puede conducir a la formación de tejido óseo osteoporótico. El documento da a conocer la aplicación directa a las superficies óseas de un sustituto de injerto óseo que puede contener fosfato tricálcico en combinación con una cantidad eficaz de un bisfosfonato y un material orgánico reabsorbible como un medio de vehículo.

35 Se ha encontrado que la incorporación de partículas de bisfosfonatos en un relleno óseo a base de fosfato de calcio puede afectar a la velocidad de curado del material de relleno óseo.

La presente invención proporciona una composición de relleno óseo que comprende una mezcla de un relleno óseo a base de fosfato de calcio curable que se forma a partir de un componente líquido y un componente de polvo a base de fosfato de calcio, y una formulación que comprende un bisfosfonato en forma de partículas, estando las partículas de bisfosfonato incluidas en partículas de un material polimérico que se reabsorbe cuando se implanta la formulación.

45 La formulación de bisfosfonato puede conferir propiedades en un relleno óseo a base de fosfato de calcio que significa que el material de carga se puede utilizar en el tratamiento de la osteoporosis. Además, se ha encontrado que la disposición de las partículas de bisfosfonatos incluidas en partículas de un material polimérico reabsorbible puede ayudar a reducir los efectos adversos sobre la tasa de un relleno óseo de fosfato de calcio a medida que cura mediante reacción en una reacción de endurecimiento. Puede significar que el tiempo de la mezcla de los componentes de relleno óseo para que el relleno, con las partículas de bisfosfonatos encapsuladas, alcance una condición en la que se pueda inyectar no es significativamente más largo que el tiempo correspondiente necesario para que un relleno sin las partículas de bisfosfonatos encapsulados llegue a la misma condición. Se puede decir que la duración del período en el que el relleno con las partículas de bisfosfonato encapsuladas se puede inyectar o, de otro modo, manipularse no es significativamente más corto que el período correspondiente para un relleno sin las partículas de bisfosfonato encapsuladas. Estas representan ventajas prácticas significativas para un cirujano.

55 Las propiedades mecánicas de una composición de relleno óseo a base de fosfato de calcio (por ejemplo, uno o más de su resistencia a la tracción, resistencia a la compresión, y tenacidad (resistencia a la fractura)) que contiene un bisfosfonato que está incluido en el polímero se puede mejorar en comparación con las propiedades correspondientes de una composición de relleno óseo a base de fosfato de calcio que contiene un bisfosfonato que no está incluido en un polímero. En algunas circunstancias, se espera que las propiedades mecánicas de la composición de la invención puedan ser al menos comparables con las de una composición de relleno óseo a base de fosfato de calcio que no contiene bisfosfonato.

65 La clase de bisfosfonatos de fármacos se basa en el enlace fosfato-oxígeno-fosfato (P-O-P) de pirofosfato (un metabolito natural humano ampliamente distribuido que tiene una fuerte afinidad por el hueso). La sustitución del oxígeno por un átomo de carbono (P-C-P) produce un grupo de fármacos selectivos para los huesos que no pueden ser metabolizados por las enzimas normales que descomponen los pirofosfatos (véase el artículo de Gatti D y Adami

S titulado "New bisphosphonates in the treatment of bone diseases", publicado en *Drugs & Aging*, vol. 15, páginas 285 a 296, 1999). Los bisfosfonatos que son útiles en la presente invención generalmente tienen características anticatabólicas. Ejemplos de compuestos de bisfosfonato se describen en los documentos US-6090410, US-6008207, US-6008206, US-5994329, US-5958908, US-5854227, US-5849726, US-5804570, US-5681590, US-5583122, US-5574024, US-5431920, US-5358941, US-5356887, US-5344825, US-5270365, US-5237094, US-5227506, US-5183815, US-5070108, US-5041428, US-4980171, US-4963681, US-4942157, US-4927814, US-4922007, US-4876248, US-4711880, US-4621077, US-4267108 y US-4054598.

Los ejemplos específicos de compuestos de bisfosfonatos que podrían ser útiles en la invención incluyen alendronato (4-amino-1-hidroxibutilideno) bisfosfonato (Gentili, Merck Sharp & Dohme), etidronato (1-hidroxietilideno) bisfosfonato (Gentili; Procter & Gamble), clodronato (diclorometileno) bisfosfonato (Astra; Boehringer Mannheim; Gentili; Leiras; Rhone-Poulenc Rorer), tiludronato [(4-clorofenil)tio]-metileno bisfosfonato (Sanofi), pamidronato (3-amino-1-hidroxipropand-1,1-diil) bisfosfonato (Ciba-Geigy; Gador), neridronato (6-amino-1-hidrohexoliden) bisfosfonato (Gentili), cimidronato [(cicloheptilamino)-metileno] bisfosfonato (Yamanouchi), EB-1053 [1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propilideno] bisfosfonato (Leo), olpadronato [3-(dimetilamino)-1-hidroxipropiliden] bisfosfonato (Gador), ibandronato [1-hidroxi-3-(metilpentilamino) propilideno] bisfosfonato (Boehringer Mannheim), risedronato [1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etilideno] bisfosfonato (Procter & Gamble), YH 529 [1-hidroxi-2-imidazo-(1,2-a)-piridin-3-il etilideno] bisfosfonato (Yamanouchi) y zoledronato [1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)-etiliden] bisfosfonato (Ciba-Geigy).

Las ventajas que están disponibles a partir de la composición de la invención se ven afectadas por la capacidad del material polimérico para enmascarar el efecto del bisfosfonato sobre el material de fosfato de calcio a medida que cura. El material polimérico debe ser esencialmente insoluble en medios acuosos durante el período en el que el material de fosfato de calcio cura. El material polimérico debe ser capaz de resorción durante un período sostenido después de que la composición de la invención se ha implantado de manera que el material polimérico desaparece, ya sea como resultado de la disolución o como resultado de otro mecanismo o como resultado de una combinación de mecanismos. La reabsorción del material polimérico puede implicar la disolución. La reabsorción del material polimérico puede implicar una reacción con materiales con los que entra en contacto cuando se implanta la formulación, por ejemplo que implica hidrólisis. Tal hidrólisis puede dar lugar a la escisión de las cadenas del material polimérico.

Puede preferirse que el material polimérico tenga características hidrófobas. Tales materiales se caracterizan por un ángulo de contacto con el agua de al menos 90°.

El material polimérico puede comprender un monómero que tiene propiedades hidrofóbicas y un monómero que tiene propiedades hidrófilas. Tales materiales se caracterizan por un ángulo de contacto con el agua de no más de 90°.

El material polimérico puede incluir grupos de terminación de la cadena que son diferentes de las unidades de repetición de la que las cadenas de polímero se componen. Los grupos de terminación de la cadena pueden afectar a las interacciones entre el material polimérico y otros componentes de la formulación. Los grupos de terminación de cadena pueden afectar a las interacciones entre el material polimérico y materiales con los que la formulación entra en contacto cuando la formulación se ha implantado. Por ejemplo, cuando las unidades de repetición de las que están compuestas las cadenas de polímero tienen características hidrofóbicas, las cadenas pueden incluir grupos de terminación que tienen un carácter más hidrófilo. Esto puede usarse, por ejemplo, para mejorar las interacciones entre las partículas de material polimérico y bisfosfonatos que están incluidas en el material polimérico. Un ejemplo de un grupo de terminación hidrófilo es un grupo ácido. El polímero puede estar terminado por un grupo que tiene carácter hidrófobo. Tal grupo de terminación puede ser un grupo éster.

El material polimérico puede incluir un polímero lactida. El polímero puede incluir grupos de lactida en un copolímero, por ejemplo como un copolímero de lactida / glicólido o con ϵ -caprolactona o δ -valerolactona. La lactida puede ser el D-enantiómero. La lactida puede ser el L-enantiómero. La lactida puede incluir el D-enantiómero y el L-enantiómero.

El material polimérico puede incluir un polímero glicólido.

Ejemplos específicos de materiales poliméricos que pueden ser útiles en la formulación de bisfosfonato incluyen copolímeros de glicólido/ lactida (PGA / PLA), poli-L-lactida (PLLA), poli-D-lactida (PDLA), poli-DL-lactida (PDLLA), copolímeros de L-lactida / D-lactida, copolímeros de L-lactida / DL-lactida, copolímeros de lactida / ϵ -caprolactona, y copolímeros de lactida / δ -valerolactona.

Un material polimérico que se basa en un polímero de lactida o un copolímero de lactida / glicólido puede terminarse con grupos ácidos. Tales grupos de terminación pueden tener carácter hidrófilo. Los polímeros terminados en ácido se pueden hacer reaccionar con otra especie en una reacción de sustitución nucleófila. Esto puede ayudar a aumentar la resistencia del polímero a los procesos de resorción. Por ejemplo, un polímero terminado en ácido se puede hacer reaccionar con un alcohol con el fin de formar un polímero terminado en éster. Tales grupos de

terminación resultantes pueden tener carácter hidrófobo. La susceptibilidad del polímero a los procesos de resorción puede verse afectada por el peso molecular del grupo de sustitución (por ejemplo, el alcohol cuando el producto final polimérico es un polímero terminado en éster). Puede ser preferible que un alcohol que se utiliza como el grupo sustituyente no sea más grande que C₅, más preferentemente no mayor que C₄, Sobre todo, no mayor que C₃, por ejemplo etanol.

La capacidad del material polimérico para reabsorberse después de la implantación puede depender de la cristalinidad del material polimérico. La cristalinidad del polímero se puede medir usando calorimetría diferencial de barrido. Los polímeros con una cristalinidad relativamente alta se reabsorben más lentamente que los polímeros con una cristalinidad relativamente baja. Puede ser preferible en la presente invención el uso de materiales poliméricos que tienen una cristalinidad baja, de modo que puedan ser reabsorbidos durante un periodo adecuadamente corto después de que la formulación se ha implantado. Sin embargo, los polímeros que tienen una cristalinidad más alta (por ejemplo, incluyendo al menos algunas poli (L-lactidas)) se pueden utilizar en formulaciones útiles cuyo uso se pretende en aplicaciones en las que el bisfosfonato se libera durante un período más largo.

La capacidad del material polimérico para reabsorberse después de la implantación puede depender del peso molecular del material polimérico. Una formulación que se basa en un material polimérico con un peso molecular relativamente alto liberará bisfosfonato durante un período que es más largo que el período correspondiente cuando se utiliza un material polimérico con un peso molecular inferior. Puede ser preferido que el material polimérico tenga un peso molecular de al menos aproximadamente 10 kD, más preferentemente al menos aproximadamente 15 kD, especialmente al menos aproximadamente 20 kD. Puede ser apropiado que algunas aplicaciones tengan un peso molecular de al menos aproximadamente 25 kD para algunas aplicaciones. Generalmente, el material polimérico tendrá un peso molecular de no más de aproximadamente 150 kD, preferentemente no más de aproximadamente 140 kD, especialmente no más de aproximadamente 130 kD. Los valores de peso molecular a los que se hace referencia en este documento son pesos moleculares promedio en peso.

Puede ser preferible que el material polimérico sea un polímero de lactida o un copolímero de lactida / glicólido, por ejemplo un (copolímero de (D,L) lactida / glicólido, o un poli (D, L) lactida. Los polímeros de ácido glicólico son parcialmente amorfos y parcialmente cristalinos (semicristalinos). Tienden a ser hidrófilos. Los homopolímeros de ácido de lactida son semicristalinos e hidrófobos. El material polimérico debe ser, preferentemente, hidrófobo. El material debe ser, preferentemente, amorfo o semicristalino. El material polimérico debe tener, preferentemente, un peso molecular de al menos aproximadamente 15 kD. El material polimérico debe tener, preferentemente, un peso molecular de no más de aproximadamente 200 kD, más preferentemente de no más de aproximadamente 175 kD, en especial de no más de aproximadamente 150 kD, por ejemplo de no más de aproximadamente 140 kD. Muchos materiales preferidos tienen un peso molecular de no más de aproximadamente 130 kD.

Preferentemente, el punto medio de la viscosidad inherente de un material polimérico que es un polímero de lactida o un copolímero de lactida / glicólido es de al menos aproximadamente 0,10 dl.g⁻¹, más preferentemente de al menos alrededor de 0,15 dl.g⁻¹. Preferentemente, el punto medio de la viscosidad inherente de un material polimérico que es un polímero de lactida o un copolímero de lactida / glicólido es de no más de aproximadamente 6,0 dl.g⁻¹, más preferentemente no más de aproximadamente 4,5 dl.g⁻¹, por ejemplo no más de aproximadamente 3,0 dl.g⁻¹, o no más de aproximadamente 1,50 dl.g⁻¹, o no más de aproximadamente 1,0 dl.g⁻¹, o no más de aproximadamente 0,60 dl.g⁻¹. La viscosidad inherente se puede medir para estos polímeros usando una solución de 1,0 g.dl⁻¹ del polímero en CHCl₃ en un viscosímetro capilar a 25 °C.

Un material polimérico adecuado para su uso en la formulación de bisfosfonato es un poli-DL-lactida terminado en ácido con un punto medio de la viscosidad inherente de al menos aproximadamente 0,20 dl.g⁻¹. Un ejemplo de este material está disponible en la división Purac de CSM N V con la marca PURASORB PDL-02A.

Un material polimérico adecuado para su uso en la formulación es un poli-DL-lactida terminado en éster con un punto medio de la viscosidad inherente de al menos aproximadamente 0,50 dl.g⁻¹. Un ejemplo de este material está disponible en la división Purac de CSM N V con la marca PURASORB PDL-05.

Copolímeros adecuados para uso en la formulación son los copolímeros de lactida / glicólido. Preferentemente, el valor de la relación molar de (D, L) lactida y glicólido en copolímeros adecuados es de al menos aproximadamente 0,75, especialmente al menos aproximadamente 0,9, por ejemplo de al menos aproximadamente 1,0. Preferentemente, el valor de la relación molar es no superior a aproximadamente 4,5, más preferentemente no superior a aproximadamente 4,0, por ejemplo no superior a aproximadamente 3,5.

Los ejemplos de materiales de copolímero terminados en ácido adecuados están disponibles en la división Purac de CSM N V con las marcas comerciales PURASORB PDLG-5002A, 5004A y PDLG-PDLG-7502A. Las características de estos materiales se exponen en la siguiente tabla.

	PDLG-5002A	PDLG-5004A	PDLG-7502A	PDL-02A
Contenido de DL-lactida (% mol)	47-53	47-53	72-78	100
Contenido de glicólido (% mol)	53-47	53-47	28-22	0
Viscosidad inherente (dl.g ⁻¹)	0,16-0,24	0,32-0,48	0,16-0,24	0,16-0,24

Los ejemplos de materiales de copolímeros terminados en éster adecuados están disponibles en la división Purac de CSM N V con la marcas PURASORB, PDLG-5004, PDLG-5010 y PDLG-7507. Las características de estos materiales se exponen en la siguiente tabla.

	PDLG-5004	PDLG-5010	PDLG-7507	PDL-05
Contenido de DL-lactida (% mol)	47-53	47-53	72-78	100
Contenido de glicólido (% mol)	53-47	53-47	28-22	0
Viscosidad inherente (dl.g ⁻¹)	0,32-0,48	0,84-1,24	0,61-0,91	0,4-0,6

La variación de la relación de los componentes lactida y glicólido de un copolímero se puede utilizar para proporcionar control sobre la velocidad a la que se reabsorbe el polímero después de la implantación.

Puede ser preferible que la proporción en peso del bisfosfonato expresado como una proporción del peso de la formulación no es más de aproximadamente 30 %, más preferentemente no más de aproximadamente 25 %, especialmente no más de aproximadamente 20 %, por ejemplo no más de aproximadamente el 15 %. Puede ser preferible que la proporción en peso del bisfosfonato expresado como una proporción del peso de la formulación es de al menos aproximadamente 0,5 %, más preferentemente al menos aproximadamente 1,0 %, especialmente al menos aproximadamente 1,5 %.

Las partículas del material polimérico en el que están incluidas las partículas de bisfosfonatos pueden tener una baja relación de aspecto. Las partículas de relación de aspecto baja tienen una pequeña diferencia entre sus dimensiones transversales más grandes y más pequeñas. Con frecuencia, las partículas del material polimérico serán aproximadamente esféricas. Las partículas esféricas tienen una relación de aspecto de uno. Las partículas de material polimérico que tienen una forma elíptica tienen una relación de aspecto que es mayor que uno. Las partículas de la formulación de bisfosfonato pueden tener una relación de aspecto que es no superior a aproximadamente 3, o no superior a aproximadamente 2 o no superior a aproximadamente 1,5. Tales partículas se pueden formar usando técnicas de emulsificación. La información relativa a las técnicas de emulsificación se incluye en el artículo de Nafea et al, Alendronate PLGA microspheres with high loading efficiency for dental applications (Journal of Microencapsulation, 2007, Vol 24(6), pág. 525-528). Las técnicas adecuadas incluyen técnicas de emulsión individuales, tales como técnicas de sólido-agua-aceite y técnicas de emulsión doble, tales como técnicas de agua-aceite-aceite. Una técnica de agua-aceite-aceite implica la emulsificación de una solución acuosa interna del fármaco en una fase orgánica Ac₁ que consiste en el polímero disuelto en un sistema de disolvente binario. La emulsión A / Ac₁ se emulsionó en un medio de procesamiento no acuoso de Ac₂ que contiene un emulsionante para formar una emulsión de A-Ac₁-Ac₂. Los disolventes se retiraron mediante evaporación con agitación de la emulsión durante la noche. Se usó una relación en volumen variable de las fases A-Ac₁-Ac₂. La concentración de la solución polimérica utilizada fue 6,25 % a / v. El uso de técnicas de agua-aceite-aceite puede tener ventajas cuando se desea encapsular un fármaco soluble en agua en un polímero, ya que puede aumentar la eficiencia con la que se atrapa el fármaco en las partículas.

La formulación de bisfosfonato se puede hacer usando una técnica de procesamiento en masa fundida en la que el fármaco se mezcla con el polímero, mientras el polímero está en una fase fluida. Este proceso se puede realizar mediante la exposición de una mezcla de partículas del polímero y partículas del fármaco a calor para hacer que el polímero se funda. El proceso se puede realizar mediante la adición de partículas de fármaco al polímero después de que se ha hecho que el polímero se funda. Se deja que la mezcla del polímero y las partículas de fármaco se endurezcan. El método puede incluir una etapa de conformación de la mezcla del polímero y las partículas de

fármaco. Por ejemplo, esto podría hacerse mediante la extrusión de la mezcla del polímero y las partículas de fármaco. Esta técnica se puede utilizar para crear partículas de material polimérico que son alargadas, por ejemplo en forma de fibras. Las fibras producidas mediante extrusión pueden modificarse mediante posteriores etapas de procesamiento, tales como, por ejemplo estiramiento, centrifugación, preferentemente con calentamiento de las fibras. Las partículas alargadas pueden tener la ventaja de que pueden ayudar a reforzar un material de relleno óseo en el que se mezcla la formulación de bisfosfonato. Puede ser preferible que la dimensión transversal de las partículas alargadas sea de al menos aproximadamente 0,1 mm, más preferentemente al menos aproximadamente 0,5 mm, por ejemplo al menos aproximadamente 1,0 mm. Puede ser preferible que la dimensión transversal de las partículas alargadas no sea más de aproximadamente 5,0 mm, por ejemplo no más de aproximadamente 3,0 mm. Puede ser preferible que la longitud de las partículas alargadas sea al menos aproximadamente 1,0 mm, más preferentemente al menos aproximadamente 2,0 mm, por ejemplo al menos aproximadamente 3,0 mm. Puede ser preferible que la longitud de las partículas alargadas no sea más de aproximadamente 25 mm, más preferentemente no más de aproximadamente 15 mm, especialmente no más de aproximadamente 10 mm, por ejemplo no más de aproximadamente 7 mm.

En consecuencia, puede ser preferible que las partículas del material polimérico estén en forma de fibras. Las fibras tienen una sección transversal generalmente constante a lo largo de su longitud. Con frecuencia, las fibras tendrán una longitud que es al menos dos veces la dimensión transversal promedio (que será el diámetro de las fibras cuando su sección transversal es circular). Puede ser preferible para algunas aplicaciones que el valor de la relación de la longitud de las fibras con su dimensión transversal promedio sea de al menos aproximadamente 1,5 o al menos aproximadamente 2,0, o al menos aproximadamente 2,5, por ejemplo, al menos aproximadamente 3,0.

Los factores que afectan a la elección del tamaño de las partículas de polímero incluyen la velocidad de liberación del fármaco desde las partículas de polímero y el efecto sobre las propiedades físicas de las partículas de polímero. El período durante el cual el fármaco podría liberarse de las partículas de polímero se puede aumentar mediante el uso de partículas de mayor tamaño, ya que el fármaco es menos accesible a los fluidos corporales.

El uso de una técnica de procesamiento en masa fundida para formar las partículas tiene la ventaja de que la velocidad de liberación del fármaco desde las partículas se puede comparar con las partículas que están hechas de una emulsión. Esto puede deberse a una porosidad más baja.

Puede ser preferido que el 90 % en peso de las partículas del bisfosfonato que están incluidas en las partículas del material polimérico tenga un tamaño de partícula (D90) de no más de aproximadamente 50 μm , más preferentemente no más de aproximadamente 30 μm , especialmente no más de aproximadamente 25 μm . El uso de partículas pequeñas de bisfosfonato puede facilitar la encapsulación de las partículas de fármaco por el material polimérico.

Puede ser preferido que el 90 % en peso de las partículas del material polimérico en las que están incluidas las partículas de bisfosfonato tenga un tamaño de partícula (D90) de no más de aproximadamente 100 μm , más preferentemente no más de aproximadamente 85 μm , especialmente no más de aproximadamente 70 μm . Preferentemente, el 90 % en peso de las partículas del material polimérico tiene, por lo general, un tamaño de partícula (D90) de al menos aproximadamente 50 μm .

Puede ser preferible que la formulación se use con un polvo de fosfato de calcio en el que el 90 % en peso de las partículas del polvo de fosfato de calcio tenga un tamaño de partícula (D90), que es no más de aproximadamente 75 μm , preferentemente no más de aproximadamente 50 μm , más preferentemente no más de aproximadamente 30 μm , especialmente no más de aproximadamente 25 μm . El uso de polvo de fosfato de calcio con un tamaño de partícula pequeño puede ayudar a proporcionar un relleno óseo curado con propiedades mecánicas deseables.

Puede ser preferible que la formulación se use con un polvo de fosfato de calcio en el que la relación del tamaño de partícula D90 del polvo de fosfato de calcio con el tamaño de partícula D90 de las partículas del material polimérico es de al menos aproximadamente 0,1, preferentemente al menos aproximadamente 0,2, más preferentemente al menos aproximadamente 0,3, por ejemplo al menos aproximadamente 0,4. Puede ser preferible que la formulación se use con un polvo de fosfato de calcio en el que la relación del tamaño de partícula D90 del polvo de fosfato de calcio con el tamaño de partícula D90 de las partículas del material polimérico no sea de más de aproximadamente 1,5, preferentemente no más de aproximadamente 1,1. El uso de polvo de fosfato de calcio con un tamaño de partícula que es similar al de las partículas de material polimérico puede ayudar a proporcionar un relleno óseo curado con propiedades mecánicas deseables.

Se prefiere que las partículas de bisfosfonatos estén incluidas en el material polimérico de manera que el área de superficie de las partículas de bisfosfonato que está expuesta para el contacto con el fosfato de calcio es pequeña y las partículas de bisfosfonatos están casi o realmente completamente encapsuladas en el material polimérico. Cabe esperar que, en algunas realizaciones, pueda haber algunos bisfosfonatos expuestos en la superficie de las partículas de polímero y que, por lo tanto, podrían entrar en contacto con el fosfato de calcio cuando las partículas de polímero / bisfosfonato se mezclan con el polvo de fosfato de calcio.

Se prefiere que las partículas de bisfosfonato estén incluidas en el material polimérico de modo que las partículas de bisfosfonatos estén, al menos parcialmente, cubiertas por el material polimérico. Se prevé que las partículas de bisfosfonatos puedan tener un recubrimiento del material polimérico aplicado a ellas para que estén, al menos parcialmente cubiertas, por el material polimérico. En estas realizaciones, el tamaño de las partículas de bisfosfonato podría ser solo ligeramente más pequeño que el de las partículas del material polimérico en las que se incluyen las partículas de bisfosfonato.

Se prefiere que al menos algunas de las partículas de bisfosfonato estén completamente incluidas en las partículas del material polimérico de modo que dichas partículas de bisfosfonatos estén completamente cubiertas por el material polimérico.

Las partículas de bisfosfonatos pueden estar incluidas en el material polimérico con múltiples partículas del bisfosfonato en cada una de las partículas del material polimérico y con cada una de las partículas de bisfosfonato en cualquier partícula del material polimérico al menos parcialmente cubierta, preferentemente totalmente cubierta, por el material polimérico. Con frecuencia, este será el caso cuando el tamaño de las partículas de bisfosfonato es significativamente más pequeño que el tamaño de las partículas del material polimérico, por ejemplo, cuando las partículas de bisfosfonato se preparan de manera que el 90 % en peso tiene un tamaño de partícula que es no más de aproximadamente 25 µm y el tamaño de las partículas de polímero es al menos aproximadamente 50 µm. Se entenderá que una muestra de partículas de bisfosfonato se prepara de manera que el 90 % en peso tiene un tamaño de partícula que es no más de aproximadamente 25 µm, la muestra incluirá una gran proporción de partículas cuyo tamaño es significativamente menor que 30 µm. Por ejemplo, una muestra de partículas de bisfosfonato con un tamaño de partícula D90 de no más de 25 µm podría tener la siguiente distribución de tamaños:

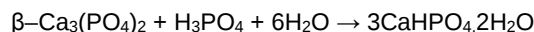
Tamaño máximo de partícula (µm)	Proporción en peso (%)
0,39	10
7,37	50
24,56	90

Por consiguiente, una partícula de polímero puede incluir una o más partículas de bisfosfonato que están completamente cubiertas por el material polimérico y una o más partículas de bisfosfonato que están cubiertas en parte por el material polimérico.

El relleno óseo a base de fosfato de calcio se basa en el sistema $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{--H}_3\text{PO}_4\text{--H}_2\text{O}$, que se transforma de un estado líquido o pastoso a un estado sólido, cuando el producto final de la reacción es un fosfato de calcio. El sistema incluye generalmente una mezcla concentrada de uno o más polvos de fosfato de calcio y agua o una o más soluciones acuosas.

El producto final de fosfato de calcio debe ser capaz de resorción cuando se implanta el material. Un producto final de fosfato de calcio adecuado es el fosfato dicálcico dihidrato, al se hace referencia como brushita. Esta se puede formar cuando el fosfato de partida es fosfato β -tricálcico. La formación de brushita como el producto de reacción puede controlarse mediante el uso de condiciones ácidas durante la reacción.

Un ejemplo de una reacción en la que se forma brushita partir de un producto de partida fosfato β -tricálcico es:



Preferentemente, el componente en polvo a partir del cual se forma el relleno óseo a base de fosfato de calcio contiene fosfato β -tricálcico en una cantidad de al menos aproximadamente 85 % en peso basado en el peso total del componente de polvo del relleno óseo, más preferentemente al menos aproximadamente 90 %, especialmente al menos aproximadamente 97,5 %. El componente en polvo puede incluir otros materiales, tales como, por ejemplo, pirofosfato de sodio e hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$).

Preferentemente, el contenido de brushita en el relleno óseo curado es de al menos aproximadamente 50 % en peso, expresado como una proporción del peso total del relleno óseo (sin incluir las partículas de polímero cargados con bisfosfonato), más preferentemente al menos aproximadamente 60 %, especialmente al menos aproximadamente 70 %.

Puede ser preferible que el componente en polvo del relleno óseo comprende al menos 50 % en peso de fosfato β -tricálcico, expresado como un porcentaje del peso total del componente en polvo del relleno óseo.

Puede ser preferible que las partículas de material polimérico cargadas con bisfosfonato estén presentes en una cantidad de no más de aproximadamente 60 % en peso, más preferentemente no más de aproximadamente 50 % en peso, por ejemplo no más de 45 %, o no más de 40 %, expresado como un porcentaje del peso total del

componente en polvo del relleno óseo.

Puede ser preferible que las partículas de material polimérico cargadas con bisfosfonatos estén presentes en una cantidad de al menos aproximadamente 10 % en peso, expresado como porcentaje del peso total del componente en polvo del relleno óseo. Una cantidad del material polimérico cargado con bisfosfonato en la composición de al menos aproximadamente 10 % puede ser especialmente adecuada cuando las partículas se preparan mediante una técnica de emulsificación.

Puede ser preferible que las partículas de material polimérico cargadas con bisfosfonato en la composición de relleno óseo estén presentes en una cantidad de no más de aproximadamente 25 % en peso, más preferentemente no más de aproximadamente 20 % en peso, por ejemplo no más de 15 % en peso, expresado como un porcentaje del peso total del componente en polvo del relleno óseo. Una cantidad del material polimérico cargado con bisfosfonato en la composición de no más de 25 % (o no más de un límite inferior mencionado anteriormente) puede ser especialmente adecuada cuando las partículas se preparan mediante una técnica de procesamiento en fusión cuando la cantidad del bisfosfonato en las partículas de material polimérico cargadas con bisfosfonatos no está limitada por la solubilidad del bisfosfonato en un disolvente.

Puede ser preferible que las partículas de material polimérico cargadas con bisfosfonato en la composición de relleno óseo estén presentes en la composición de relleno óseo, una cantidad de al menos aproximadamente 1 % en peso, más preferentemente al menos aproximadamente 3 % en peso, por ejemplo al menos aproximadamente 5 %, expresado como un porcentaje del peso total del componente en polvo del relleno óseo.

Puede ser preferible que la proporción en peso del bisfosfonato expresado como una proporción del peso de la composición no es más de aproximadamente 6 %, más preferentemente no más de aproximadamente 5 %, por ejemplo no más de aproximadamente el 4 %. Puede ser preferible que la proporción en peso del bisfosfonato expresado como una proporción del peso de la formulación es de al menos aproximadamente 0,01 %, más preferentemente al menos aproximadamente 0,05 %, especialmente al menos aproximadamente 1,0 %, por ejemplo al menos aproximadamente 1,5 %. Una cantidad del bisfosfonato en la composición de no más de 6 % (o no más de un límite inferior mencionado anteriormente) puede ser especialmente adecuada cuando las partículas se preparan mediante una técnica de emulsificación.

EJEMPLO 1 - Método de emulsión de sólido-aceite-agua

Preparación de partículas

Los siguientes materiales se utilizan para la fabricación de partículas:

- Copolímero de lactida/glicólido terminado en ácido Purasorb PDLG-5004A (IV = 0,41 dl.g-1; Pm = 53 kD) suministrado por Purac.
- Copolímero de lactida/glicólido terminado en ácido Purasorb PDLG-5.002A (IV = 0,21 dl.g-1; Pm = 20 kD) suministrado por Purac.
- Copolímero de lactida/glicólido terminado en ácido Purasorb PDLG-7.502A (IV = 0,18 dl.g-1; Pm = 17 kD) suministrado por Purac.
- Polo-DL-lactida terminada en ácido Purasorb PDL-02A (IV = 0,21 dl.g-1; Pm = 22 kD) suministrado por Purac.
- Copolímero de lactida/glicólido terminado en éster Purasorb PDLG-5004 (IV = 0,41 dl.g-1; Pm = 42 kD) suministrado por Purac.
- Copolímero de lactida/glicólido terminado en éster Purasorb PDLG-5010 (IV = 1,04 dl.g-1; Pm = 128 kD) suministrado por Purac.
- Copolímero de lactida/glicólido terminado en éster Purasorb PDLG-7507 (IV = 0,76 dl.g-1; Pm = 101 kD) suministrado por Purac.
- Poli-DL-lactida terminada en éster Purasorb PDL-05 (IV = 0,50 dl.g-1; Pm = 62 kD) suministrado por Purac.
- Alendronato sódico, suministrado por Polpharma S A, molido hasta un tamaño de partícula D90 de menos de 25 µm.
- Poli (alcohol vinílico), suministrado por Sigma Aldrich, 87 a 89 % hidrolizado con un peso molecular de 13 a 124 kD (código de producto 363170).
- Diclorometano, calidad de HPLC, suministrado por BDH Prolabo VWR.
- Cloruro de sodio, calidad de Farmacopea Europea, suministrado por BDH Prolabo VWR.
- agua desionizada, purificada usando un purificador disponible en Veolia Water Solutions & Technologies S A con la marca ELGA PURELAB Option Q DV25.

Estos materiales se utilizaron para preparar partículas de polímero con alendronato encapsulado con un contenido de fármaco objetivo de 9 % usando un método de emulsión de sólido-aceite-agua, de la siguiente manera.

Se disolvió 1,00 g de polímero en 4 ml de diclorometano (DCM). A la solución se añadieron 100 mg de alendronato

de sodio. La suspensión se homogeneizó con un mezclador de vórtice a la máxima velocidad hasta que el polímero se disolvió.

La suspensión resultante se inyectó lentamente desde una jeringa de vidrio de 10 ml en una solución al 0,1 % p / p de poli(alcohol vinílico) (PVA) y 4 % p / p de cloruro de sodio mientras se agitaba con un agitador magnético.

A continuación, la suspensión de partículas de polímero en agua se homogeneizó usando un homogeneizador rotor-estator IKA T25 a 6.400 rpm y se agitó adicionalmente con un agitador magnético en condiciones en las que el disolvente DCM podría evaporarse.

Las partículas de polímero se separaron de la fase líquida mediante centrifugación y filtración, y después se lavaron con agua desionizada. A continuación, se liofilizaron las partículas de polímero.

Las etapas del método de sólido-aceite-agua se representan gráficamente en la Figura 1.

La eficiencia de encapsulación de fármacos y el tamaño de partícula de las partículas de polímero se evaluaron de la siguiente manera:

Medición de la eficiencia de encapsulación de fármacos

HPLC

El análisis cromatográfico se lleva a cabo en un sistema de HPLC Agilent 1200 (Agilent) con detector de aerosol cargado Corona (ESA) para medir el contenido de alendronato sódico encapsulado en las partículas de polímero. Las fases móviles usadas son 5 % de acetonitrilo (BDH Prolabo VWR) en agua desionizada (ELGA, Purelab Opción Q DV25) como fase móvil A, y 5 % de acetonitrilo en agua desionizada con 0,03 % de ácido trifluoroacético (Sigma Aldrich) como fase móvil B. El gradiente se incrementó linealmente desde 30 % de B a 100 % de B en 5 minutos con un tiempo de retención de 2 minutos. El caudal es de 0,5 ml.min⁻¹ con un volumen de inyección de 10 µl. La separación se lleva a cabo en una columna de medición de 3,2 x 50 mm, espesor de 5 µm, suministrada por SIELC Technologies con la marca comercial Primesep SB. La temperatura de la columna se mantiene a 40 °C. Los patrones se prepararon por duplicado a una concentración de 0,5 mg.ml⁻¹ de alendronato de sodio (Polpharma SA) en el diluyente (fase móvil A). Las muestras se preparan mediante sonicación de las partículas de polímero con diclorometano (BDH Prolabo VWR) para disolver el polímero. A continuación se añade agua desionizada para disolver el alendronato sódico. El alendronato de sodio no es soluble en DCM y el agua y el DCM no son miscibles, lo que hace que se formen dos capas de la muestra, en las que la capa superior contiene agua y alendronato sódico. Una muestra de la capa superior se centrifuga a 3.500 rpm durante 5 minutos (Clifton) y el sobrenadante se filtró en viales de HPLC para su análisis.

Espectrofotometría UV/visible

Se prepara una solución de alendronato sódico (10625 mg.ml⁻¹) utilizando 162,5 mg de alendronato sódico que se pesan en un matraz aforado de 100 ml. El matraz se llena aproximadamente a la mitad con agua desionizada y la solución se calienta en un baño de agua a 40 °C hasta que todo el alendronato se ha disuelto (aproximadamente 5 a 10 minutos). La solución se completa hasta el volumen con agua desionizada y se enfría a temperatura ambiente. Una vez enfriada, la solución se rellena hasta el volumen con agua desionizada si y cuando sea necesario.

Se prepara un reactivo de derivatización (CuSO₄ 5,5 mM, HNO₃ 3 mM) mediante 0,8778 g de CuSO₄ y 0,19 ml de ácido nítrico al 70 %, formado usando agua desionizada en un matraz aforado de 1.000 ml.

Las soluciones de calibración se realizan mediante la transferencia de alícuotas de 1,0, 3,0, 5,0 y 10,0 ml de la solución de alendronato en matraces aforados de 100 ml. Se añaden 50 ml de reactivo de derivatización a los matraces y se completa el volumen de las soluciones con agua desionizada. Las concentraciones finales de las soluciones de calibración serán 0,0,01625, 0,04875, 0,08125 y 0,1625 mg.ml⁻¹. Una solución de calibración en blanco se prepara de la misma manera, utilizando la solución de derivatización y agua.

Una muestra de 55 mg de partículas de alendronato / polímero para analizar se somete a sonicación con 4,0 ml de diclorometano durante 15 minutos. Se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos después de la adición de 10 ml de agua desionizada. Se extrae una muestra de 5,0 ml de la capa superior de agua y se transfiere a un tubo de centrifuga, y, a continuación, se centrifuga a 3.500 rpm durante cinco minutos. Una muestra de 2,0 ml del sobrenadante se transfiere a un vial y se hace reaccionar con 2,0 ml del agente de derivatización.

Se creó una curva de calibración mediante la medición de la absorbancia a 235 nm. La concentración de alendronato en la muestra se deriva a partir de la curva de calibración.

Medición del tamaño de partícula del fármaco encapsulado en partículas

El tamaño de las partículas se midió usando el analizador del tamaño de partículas por difracción láser HELOS y RODOS (Sympatec GmbH) (PSA). Las partículas se colocaron en el VIBRI y se analizaron con el método de dispersión en seco RODOS. Cada ensayo se repite tres veces. El material en la parte frontal del disparo se transporta en el embudo de dispersión con una velocidad de alimentación de 30 % y una presión de 0,25 MPa (2,5 bares). Se llevó a cabo una medición del flujo de aire como referencia antes de cada análisis. El resultado de las mediciones se analizó utilizando la ecuación de Fraunhofer mediante el analizador de tamaño de la partícula para calcular el tamaño de las partículas.

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.

Polímero	Eficiencia de la encapsulación (%)	Tamaño de partícula D50 (μm)
PDLG-5004A	70	35
PDLG-5002A	57	64
PDLG-7502A	41	30
PDL-02A	69	42

Las partículas de control se prepararon usando el mismo método pero omitiendo el alendronato sódico.

Preparación de cemento de fosfato de calcio

Se prepararon cuatro mezclas en polvo del siguiente modo:

I: Control (cemento de fosfato de calcio sin fármaco y sin polímero): Se mezclaron 9,75 g de polvo de fosfato β -tricálcico (suministrado por Plasma Biotall Ltd.) con un tamaño de partícula D90 inferior a 25 μm con 0,25 g de pirofosfato de sodio (suministrados por Alfa Aesar GmbH) usando un mezclador de polvo. El mezclador de polvo se hizo funcionar durante un período de entre 10 y 90 minutos, a una velocidad de mezcla de entre 35 y 90 rpm, hasta que los polvos se mezclaron completamente. Las condiciones de mezcla dependen de la masa total de la mezcla de polvo.

II: Cemento de fosfato de calcio con fármaco: Se mezclaron 9,7 g de polvo de fosfato β -tricálcico con un tamaño de partícula D90 de menos de 25 μm con 0,25 g de pirofosfato de sodio y 0,05 g de alendronato de sodio (suministrado por Polpharma SA), utilizando el mezclador de polvos.

III: Control (cemento de fosfato de calcio con partículas de polímero sin fármaco): Se mezclaron 8,587 g de polvo de fosfato β -tricálcico con un tamaño de partícula D90 de menos de 25 μm con 0,25 g de pirofosfato de sodio y 1.163 g de partículas blanco de polímero sin fármaco utilizando el mezclador de polvos.

IV: Cemento de fosfato de calcio con partículas de polímero con fármaco encapsulado: Se mezclaron 8,587 g de polvo de fosfato β -tricálcico con un tamaño de partícula D90 de menos de 25 μm con 0,25 g de pirofosfato de sodio y 1.163 g de partículas con alendronato encapsulado utilizando el mezclador de polvos.

Las mezclas de polvo se mezclaron con solución acuosa de ácido ortofosfórico 4M (Sigma-Aldrich) y ácido sulfúrico 0,1 M (Sigma-Aldrich). Los detalles de este método se divulgan en el documento US-6018095. El producto es un fosfato de calcio reabsorbible, fosfato dicálcico dihidratado (brushita). La relación de la relación de líquido a polvo era de 0,5 $\text{ml}\cdot\text{g}^{-1}$ y la mezcla se mezcló con una espátula durante de 30 a 60 segundos para permitir que la mezcla se transformara de una forma lechosa a una pasta. Una porción de la pasta se colocó en una jeringa de 10 ml y el resto se retuvo para la medición del tiempo de fraguado final.

Los tiempos de fraguado se midieron de acuerdo con la norma ASTM C66-99 usando un aparato de aguja Gillmore (suministrado por Labquip Projects Ltd) para determinar los tiempos de fraguado inicial y final (t_i y t_f). El aparato consiste en una aguja ligera de masa $113,4 \pm 0,5$ g y un diámetro de la punta de la aguja de $2,12 \pm 0,05$ mm para la determinación de t_i y una aguja pesada de masa $453,6 \pm 0,5$ g y un diámetro de la punta de la aguja de $1,06 \pm 0,05$ mm para la determinación de t_f .

Un lote de 10 g de polvo se mezcló con 5 ml de líquido durante 1 minuto. Se dejó un máximo de 4 minutos para la aplicación manual en moldes de PTFE que poseen tres cilindros de especímenes de altura de 6 mm y un diámetro y 12 mm. El molde se colocó en un horno a 37 °C para representar el entorno clínico. El espécimen de cemento se analizó cada minuto mediante la colocación de las agujas sobre la superficie de cemento. El tiempo de fraguado inicial se define como el momento en el que el espécimen de cemento soportará el peso de la aguja más ligera sin indentación apreciable. El tiempo de fraguado final es cuando el espécimen soporta el peso de la aguja más pesada sin indentación apreciable.

El cemento se extruyó desde la jeringa a un bloque de vidrio a intervalos fijos de 15 a 45 segundos, dependiendo de la etapa actual de las características totales de manipulación. El inicio del período de tiempo de trabajo se registró una vez que el cemento mostró una consistencia similar a la pasta de dientes y el tiempo antes de esta etapa se denomina el tiempo de mezcla y espera. El período de tiempo de trabajo de un material de cemento se inicia materiales cuando la consistencia del material es tal que el material no fluye libremente y en gran medida se autosuporta cuando se extruye sobre la superficie del vidrio en una cantidad de aproximadamente 0,3 a 0,5 ml. El final del período de tiempo de trabajo se alcanza cuando la consistencia del cemento es tal que ya no es posible extruir el cemento manualmente desde una jeringa a través de una cánula que tiene un diámetro de aproximadamente 2 mm. Esto marca el comienzo del período de tiempo de fraguado, como se muestra en la figura 4.

EJEMPLO 2 - Método de emulsión de agua-aceite-aceite

Preparación de partículas

Los siguientes materiales se utilizan para la fabricación de partículas:

- Copolímero de lactida/glicólido terminado en éster Purasorb PDLG-5004 ($IV = 0,41 \text{ dl.g}^{-1}$; $P_m = 42 \text{ kD}$) suministrado por Purac.
- Alendronato sódico, suministrado por Polpharma S A, molido hasta un tamaño de partícula D_{90} de menos de $25 \mu\text{m}$.
- Parafina líquida, suministrada por Merck.
- Tensioactivo de trioleato de sorbitán, suministrado por Sigma-Aldrich como la marca comercial Span 85.
- n-hexano, suministrado por Fisher Scientific.
- Diclorometano, calidad de HPLC, suministrado por BDH Prolabo VWR.
- Acetonitrilo, suministrado por Acros Organics.

Se pensaron 50 mg de alendronato sódico en un vial de vidrio pequeño. Se añadió una cantidad de agua desionizada (véase la tabla siguiente) al vial de vidrio y se agitó suavemente. Se añadió 0,4 % p/v de poli(alcohol vinílico) como emulsionante a la fase acuosa para la formación de la emulsión primaria. La solución de alendronato se calentó a 40-50 °C para disolver el alendronato. Se pensaron 250 mg de copolímero de PLGA (PDLG 5004) en una jeringa de vidrio (con la tapa puesta) y se disolvieron en una mezcla 1:1 de diclorometano y acrilonitrilo. La jeringa se agita suavemente para disolver el polímero. La solución acuosa de alendronato se añadió a la jeringa que contenía la solución de polímero y se homogeneizó a 1750 g (14.400 rpm) durante un minuto para formar la emulsión primaria de A-Ac₁.

La emulsión primaria de A-Ac₁ se añadió a una mezcla de parafina y tensioactivo de trioleato de sorbitán (96:4 p / p), que proporcionó la segunda fase (segunda fase no acuosa (Ac₂) y se homogeneizó dos veces para formar la emulsión secundaria (A-Ac₁-Ac₂). Después de 30 minutos, la emulsión resultante se agitó en un agitador magnético para permitir la evaporación de disolventes. Después de agitar, se centrifugó la emulsión. El precipitado se lavó ocho veces con porciones de 15 ml de n-hexano cada vez y se centrifugó a una velocidad designada para eliminar la parafina mediante lavado. El precipitado resultante se dispersó en 2 ml de n-hexano y se evaporó al aire durante la noche para obtener las micropartículas.

Las etapas del método de agua-aceite-aceite se representan gráficamente en la figura 2.

Condiciones del proceso

Lote	2ª emulsión 1ª homogeneización	2ª emulsión 1ª homogeneización	Tiempo de evaporación	Relación en volumen (A ; Ac1 : O ₂)	Lavado por centrifugación
AAcAc1	10.800 rpm 2 min	1.400 rpm 30 min	24 min	0,5 : 4 : 50	Parafina: 2.400 rpm Hexano: 2.400 rpm
AAcAc2	1.600 rpm 2 min	1.500 rpm 30 min	24 min	0,7 : 4 : 50	Parafina: 5.000 rpm Hexano: 3.500 rpm
AAcAc3	10.800 rpm 2 min	1.400 rpm 30 min	27 min	1:4:50	Parafina: 5.000 rpm Hexano: 3.500 rpm

Propiedades de la partícula

Lote	Eficiencia de la encapsulación (%)	Tamaño de partícula (µm)
AAcAc1	72	X ₁₀ -1,65 X ₅₀ -18,35 X ₉₀ -141,79
AAcAc2	57	X ₁₀ -2.095 X ₅₀ -60.245 X ₉₀ -159,6
AAcAc3	89	X ₁₀ -3,44 X ₅₀ -29.335 X ₉₀ -110,07

EJEMPLO 3 - Procesamiento en fusión

Preparación de partículas

Los siguientes materiales se utilizan para la fabricación de partículas:

- Copolímero de L-lactida/DL-lactida terminada en éster (70:30) Resomer LR706 (IV=4,0 dl.g⁻¹ (3,3 a 4,2 dl.g⁻¹)) suministrado por Boehringer Ingelheim.
- Poli(ε-caprolactona) Resomer C (IV=1,0 dl.g⁻¹) suministrada por Boehringer Ingelheim.
- Copolímero de lactida/glicólido terminado en ácido Purasorb PDLG-5004A (IV = 0,41 dl.g⁻¹; Pm = 53 kD) suministrado por Purac.
- Alendronato sódico, suministrado por Polpharma S A, molido hasta un tamaño de partícula D90 de menos de 25 µm.

Las fibras que contenían fármaco se fabricaron usando un extrusor de doble husillo (Leistritz ZSE tipo 18 HP-40D) con diámetro de la matriz de 3 mm. Los husillos tienen un diámetro de 18 mm y la relación de longitud / diámetro del husillo es 40. El fármaco se añadió al polímero en una proporción en peso de 1:4 de fármaco:polímero. Las muestras se fabricaron a partir de cada uno de los polímeros mencionados anteriormente. Las temperaturas de extrusión para los tres polímeros fueron de 170 a 175, de 70 a 75, y de 100 a 110 °C, respectivamente.

Las mezclas de fármaco en el polímero se homogeneizaron en un agitador (RETSCH, AS 200 basic) y se secaron en un horno de vacío (<5 mbares) a 40 °C durante 24 horas.

Las fibras se producen mediante el uso del diámetro de la matriz requerido o mediante extracción de la fibra extruida de la matriz. Se puede usar hilado en fusión para producir fibras más finas.

- 5 Las etapas del método de procesamiento en fusión se representan gráficamente en la Figura 3.

Propiedades de la partícula

- 10 Las concentraciones de alendronato en las partículas se determinaron usando el método de espectrofotometría UV-visible, de la siguiente manera:

Lote	Eficiencia de la encapsulación (%)
Poli(L-DL)lactida	78
Poli(caprolactona)	69
PLGA	55

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de relleno óseo que comprende una mezcla de un relleno óseo a base de fosfato de calcio curable que se forma a partir de un componente líquido y un componente de polvo a base de fosfato de calcio, y una formulación que comprende un bisfosfonato en forma de partículas, estando las partículas de bisfosfonato incluidas en partículas de un material polimérico que se reabsorbe cuando se implanta la formulación.
- 10 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente en polvo comprende al menos 50 % en peso de fosfato β -tricalcico, expresado como un porcentaje del peso total de la componente en polvo del relleno óseo.
- 15 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que las partículas de material polimérico cargadas con bisfosfonato están presentes en una cantidad de no más de aproximadamente 50 % en peso, expresado como porcentaje del peso total de componente en polvo del relleno óseo.
- 20 4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que las partículas de material polimérico cargadas con bisfosfonato están presentes en una cantidad de al menos aproximadamente 1 % en peso, expresado como porcentaje del peso total de componente en polvo del relleno óseo.
- 25 5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el 90 % en peso de las partículas del material polimérico tiene un tamaño de partícula de no más de aproximadamente 100 μm .
- 30 6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la proporción en peso del bisfosfonato expresado como una proporción del peso de la formulación es de no más de aproximadamente 30 %.
- 35 7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la proporción en peso del bisfosfonato expresado como una proporción del peso de la formulación es de al menos aproximadamente 0,5 %.
- 40 8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que las partículas de bisfosfonato que están incluidas en las partículas del material polimérico tienen un tamaño de partícula de no más de aproximadamente 70 μm .
- 45 9. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el material polimérico es hidrófobo.
- 50 10. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el material polimérico comprende un monómero que tiene propiedades hidrofóbicas y un monómero que tiene propiedades hidrofílicas.
- 55 11. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que las cadenas de material polimérico están terminadas con especies hidrófilas.
- 60 12. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el material polimérico es semicristalino y / o es amorfo.
- 65 13. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el material incluye un polímero de lactida o un copolímero de lactida glicólido.
14. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el peso molecular del material polimérico es de al menos aproximadamente 15 kD y / o no más de aproximadamente 200 kD.
15. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que las partículas del material polimérico se encuentran en forma de fibras, que opcionalmente se forman mediante extrusión.

Figura 1: Diagrama de flujo de la preparación de micropartículas eluyentes de fármaco usando el método de emulsión de SAcA

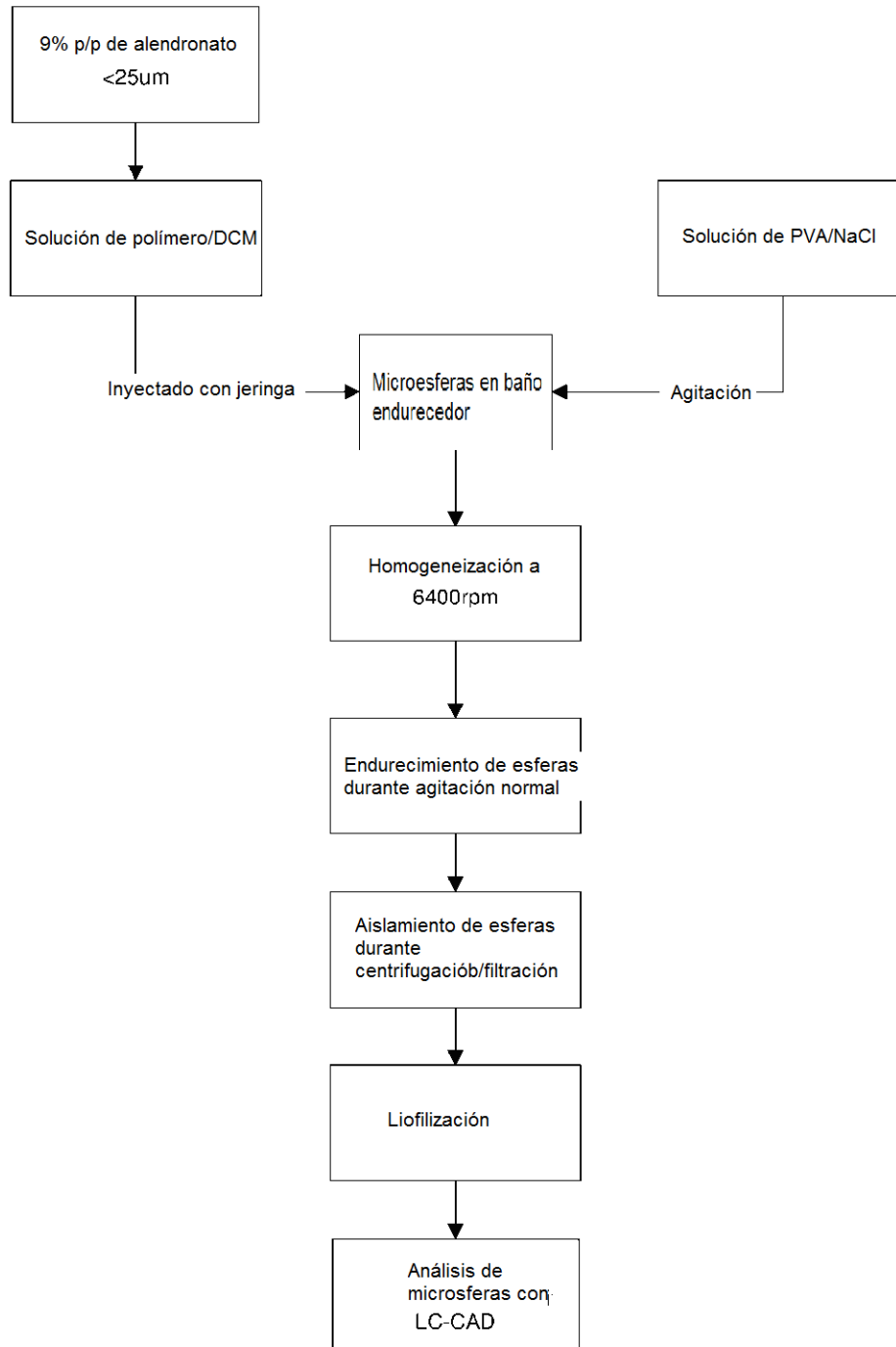


Figura 2 : Diagrama de flujo de la preparación de micropartículas eluyentes de fármaco usando el método de emulsión de A Ac₁- Ac₂

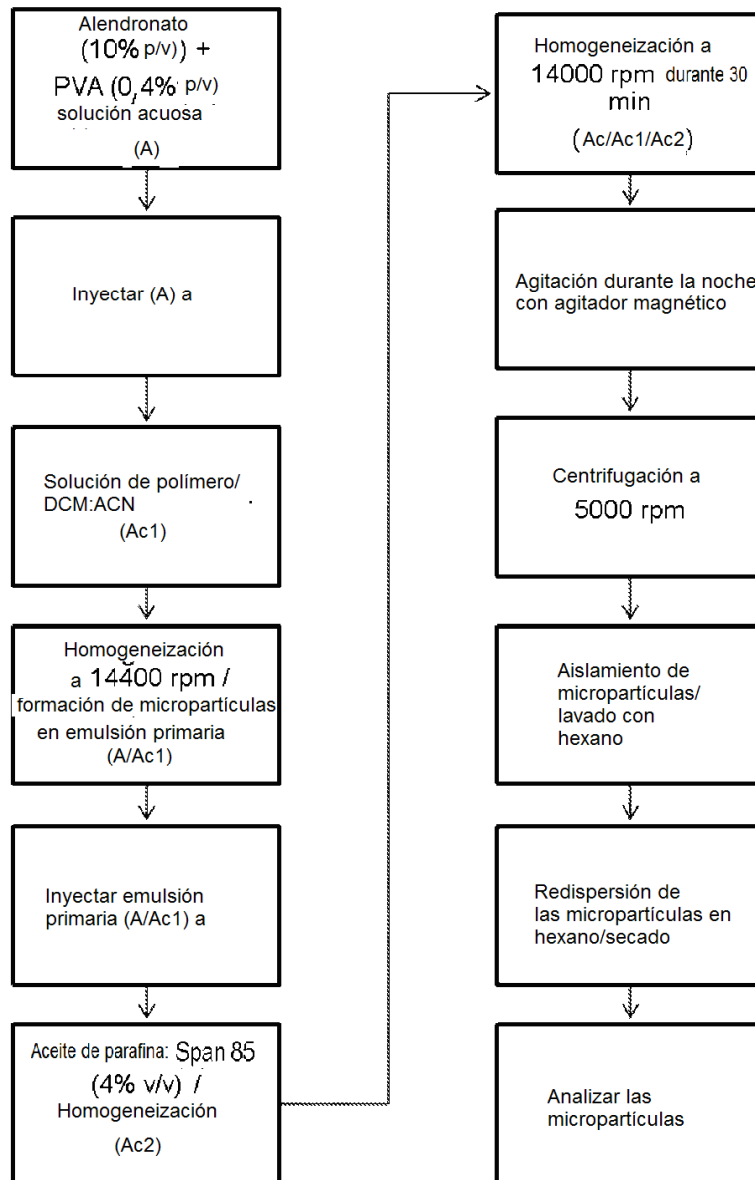


Figura 3: Diagrama de flujo de preparación de fibras eluyentes de fármaco mediante extrusión

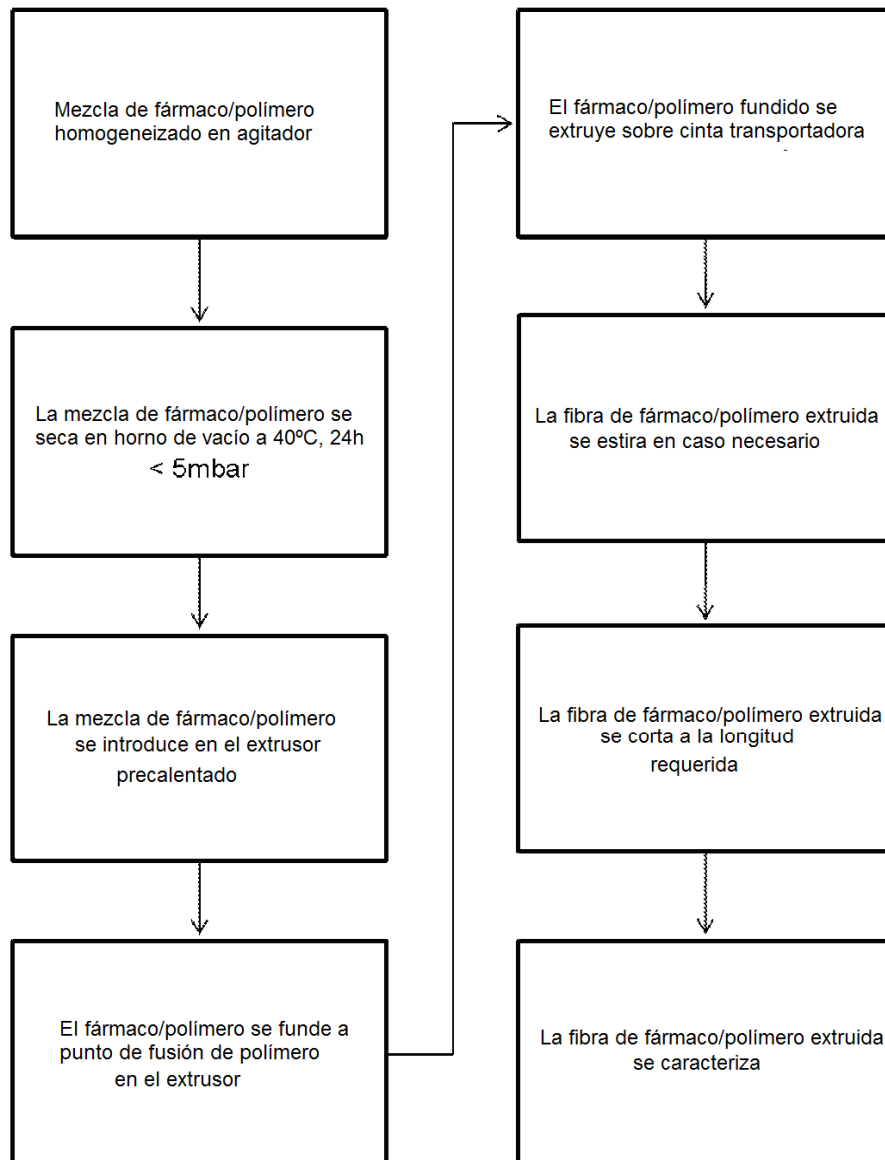


Figura 4: Efecto sobre las características de manipulación de cemento de β -TCP del fármaco añadido y de las micropartículas de polímero con y sin fármaco

