

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 269**

51 Int. Cl.:

A61K 31/568 (2006.01)

A61K 31/663 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2015 PCT/NL2015/050490**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16003284**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2015 E 15750466 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 3164133**

54 Título: **Composiciones y productos para su uso en el tratamiento de fracturas y defectos óseos**

30 Prioridad:

04.07.2014 EP 14175801

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

28.06.2018

73 Titular/es:

OSTEO-PHARMA B.V. (100.0%)

Kloosterstraat 9

5349 AB Oss, NL

72 Inventor/es:

GOSSEN, JAN ALBERT

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 674 269 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 productos para su uso en el tratamiento de fracturas y defectos óseos

5 Campo de la invención

10 La invención se refiere a métodos para el tratamiento de fracturas óseas y/o defectos óseos, en particular a un método para acelerar la curación de fracturas, y a composiciones, formulaciones formadoras de depósitos in situ inyectables y parches para su uso en dichos métodos. La invención se refiere, además, a rellenos óseos, dispositivos médicos e implantes óseos para su uso en dicho método. La invención en particular se refiere al tratamiento local a corto plazo de fracturas y defectos.

Antecedentes de la invención

15 Una fractura ósea es una rotura completa o incompleta en un hueso. Una fractura ósea puede ser el resultado de un impacto de gran fuerza o de un esfuerzo, o de una lesión trivial como un resultado de ciertas afecciones médicas que debilitan los huesos. Una fractura ósea se denomina fractura traumática, es decir, una fractura que se provoca por un traumatismo, tal como las fracturas provocadas por una caída o un accidente, tal como un accidente de tráfico. Una fractura de un hueso que es el resultado de una enfermedad subyacente que debilita al hueso, tal como la osteoporosis, la enfermedad de Paget o el cáncer de huesos, se denomina fractura patológica. Una fractura se llama simple (o cerrada) cuando la piel suprayacente no se rompe y el hueso no se expone al aire. Si la piel se rompe y el hueso se expone, la fractura se llama fractura compuesta (o abierta).

25 La curación de fracturas se divide en tres fases superpuestas parcialmente, una fase inflamatoria, una fase de reparación y una fase de remodelación. Durante la fase inflamatoria, se desarrolla un hematoma dentro del sitio de la fractura dentro de las primeras pocas horas y días posteriores a la fractura. Las células inflamatorias que incluyen macrófagos, monocitos, linfocitos y células polimorfonucleares y fibroblastos se infiltran en el hueso, lo que da como resultado la formación de tejido de granulación, el crecimiento de tejido vascular y la migración de células mesenquimales. Durante la fase de reparación, el hematoma se elimina del sitio de la fractura y se sustituye por tejido de granulación lo que conduce a la formación de un callo blando en el sitio de la reparación. Durante esta fase se produce la diferenciación de las células osteoblásticas y condrocíticas. El callo blando se remodela en callo duro, y se forma el hueso nuevo por las células osteogénicas. La curación de la fractura se completa durante la fase de remodelación, en donde el hueso se restaura a su forma, estructura y resistencia mecánica originales, a través de una actividad osteoblástica/osteoclástica organizada. La remodelación se produce lentamente y demora meses a años completarla.

40 Los defectos óseos son espacios o vacíos en el hueso que pueden ser el resultado de una variedad de causas, tales como traumas, por ejemplo accidentes y/o fracturas, o eliminación de segmentos óseos mediante cirugía, por ejemplo, de tumores óseos malignos. El tratamiento actual de los defectos óseos implica principalmente el uso de rellenos óseos tales como cemento óseo y matriz ósea desmineralizada. El cemento óseo se usa, además, para la adherencia de implantes al hueso existente. Una desventaja principal del uso de los rellenos óseos es la falta de o la limitada remodelación o reemplazo por el hueso nuevo y la consiguiente incapacidad de adherirse al hueso existente. Otra desventaja importante del cemento óseo, así como también de los implantes óseos, es el aflojamiento aséptico. El aflojamiento aséptico es el desarrollo de vacíos alrededor de un relleno y/o implante protésico, en particular en el sitio donde el hueso y el implante/relleno son adyacentes entre sí. El aflojamiento aséptico puede ser el resultado de una fijación inicial inadecuada, pérdida de la fijación en el tiempo o pérdida de la fijación provocada por la osteolisis inducida por partículas alrededor de un implante. El aflojamiento aséptico puede dar como resultado, además, vacíos en la interfase entre el cemento/implante y el hueso. Dichos vacíos se presentan siempre después de la introducción del implante y se llenan típicamente con tejido fibroso que contiene principalmente solo unas pocas células y vasos sanguíneos. El esfuerzo mecánico repetido, tal como durante el movimiento, puede inducir un traumatismo en la interfase y, eventualmente, un aflojamiento de la interfase entre el hueso y el implante. El aflojamiento aséptico puede incluso requerir el reemplazo prematuro de un implante.

55 Actualmente, solo se dispone de tratamientos eficaces limitados que ayudan en la curación de fracturas óseas, en particular, que aceleran la curación de fracturas traumáticas y/o complicadas en las etapas tempranas después de que se produce la fractura.

60 Los bifosfonatos tienen un efecto inhibitorio sobre la resorción ósea osteoclástica. Se han usado en enfermedades con aumento de la resorción ósea, como la osteoporosis, la enfermedad de Paget y el cáncer de huesos. Se cree que la actividad de los bifosfonatos evita la pérdida ósea y mejora la resistencia ósea mediante la inhibición de la resorción ósea mediada por osteoclastos. Sin embargo, los bifosfonatos solo reducen el riesgo de fractura, pero no tienen función en la curación de huesos fracturados o en la generación de tejido óseo. De hecho, el tratamiento con bifosfonatos durante la curación ósea después de la fractura ósea se considera a menudo perjudicial porque los osteoclastos son necesarios para remodelar el callo en el hueso en la fase de remodelación durante la curación de la fractura.

65

En varios estudios en animales, se ha demostrado que los bifosfonatos tienen un efecto positivo en el tamaño del callo y el contenido mineral del hueso. Sin embargo, esto nunca dio como resultado un aumento de la resistencia ósea o una curación acelerada lo que confirma el papel indispensable de los osteoclastos en la remodelación del callo. Einhorn, TA (2010) proporciona una visión general del tratamiento farmacológico de las fracturas óseas en modelos animales. Se informa que los bifosfonatos dan como resultado un aumento en el tamaño del callo, pero también en la reducción de la remodelación del callo y/o la formación de hueso después del tratamiento a largo plazo de las fracturas. Se describen estudios a corto plazo que informan el aumento del tamaño del callo y el aumento del contenido mineral del hueso después del tratamiento sistémico con bifosfonatos. La aplicación local de un bifosfonato aumentó, además, el tamaño del callo y el contenido mineral del hueso, pero esto no se tradujo en una mayor resistencia del callo. El autor concluye que la aplicación local de bifosfonatos puede tener un efecto inhibitorio sobre el proceso de curación de la fractura y que el tratamiento con bifosfonatos a largo plazo puede ser una terapia valiosa.

Los bifosfonatos se han usado, además, en recubrimientos de tornillos implantados en hueso, ver, por ejemplo, Wermelin K y otros (2008) y Aspenberg P y otros (2008). Wermelin K y otros (2008) informan que la fijación de implantes de titanio en el hueso mejora con el recubrimiento de bifosfonato. Aspenberg P y otros (2008) usaron una combinación de bifosfonatos y hormona paratiroidea (PTH, por sus siglas en inglés), un polipéptido de 84 aminoácidos que aumenta los niveles séricos de calcio. La exposición continua a la PTH estimula la actividad de los osteoclastos, mientras que la exposición intermitente estimula los osteoblastos y el efecto general en la osteoporosis es que la PTH tiene un efecto positivo en la formación de los huesos. Aspenberg P y otros (2008) informan que la PTH y los bifosfonatos como un recubrimiento de los tornillos de acero inoxidable tienen un efecto aditivo en la fijación del tornillo en el hueso.

Un metaanálisis reciente por Xue y otros (2014) de ensayos controlados aleatorios confirma los resultados obtenidos en estudios con animales. Xue y otros informan que su metaanálisis reveló que los bifosfonatos no tienen un efecto sobre la curación ósea a corto plazo y largo plazo.

La testosterona es un agente anabólico que afecta la actividad de los osteoblastos y aumenta la osteogénesis. Se han realizado ensayos clínicos para el uso de la testosterona para prevenir la osteoporosis o prevenir una pérdida ósea adicional después de que se ha diagnosticado la osteoporosis en hombres que tienen niveles bajos de testosterona, donde dio como resultado un aumento pequeño en la densidad ósea. Sin embargo, debido a los efectos adversos sobre el hígado y el sistema cardiovascular, la testosterona no ha sido aprobada para dichas aplicaciones. El efecto de la testosterona sobre la fractura ósea traumática en ratones se describe por Cheng y otros (2013). La aplicación local de testosterona en un andamio induce la formación de callos y aumenta la cantidad de osteoclastos en el callo. No se informan efectos sobre la remodelación del callo y la resistencia del hueso resultante.

El tratamiento combinado con un bifosfonato y un andrógeno se describe en el documento WO 98/23274. Sin embargo, este documento no aborda el tratamiento de fracturas óseas o defectos óseos. Por el contrario, se refiere al tratamiento de enfermedades que implican la resorción ósea, tales como la osteoporosis y la enfermedad de Paget, cuyos procesos patológicos difieren en gran medida del daño óseo y la reparación después de, por ejemplo, fracturas o defectos. El documento, además, no se relaciona con el tratamiento local del hueso. En el documento US 2012/101593 se describió un implante gelificante in situ para curar fracturas óseas. Durante el proceso de curación ósea, los pacientes se ven seriamente impedidos en su actividad y pueden experimentar un efecto sustancial en la calidad de vida. Los pacientes, por ejemplo, experimentan dificultades para realizar actividades diarias regulares y limitaciones en la capacidad de trabajo, lo que conduce a una productividad limitada, pérdida de independencia, reducción de la autoestima y, posiblemente, dolor crónico. Como se mencionó anteriormente, el proceso de curación total demora varios meses a años en completarse. Por lo tanto, existe la necesidad de un tratamiento médico que ayude a la curación de la fractura ósea. Dicho tratamiento médico preferentemente que acelere la curación del hueso después de la fractura, de modo que se reduzca el tiempo total de curación de la fractura. Existe, además, la necesidad de un tratamiento mejorado de defectos óseos, que aborde las desventajas asociadas con el uso de rellenos óseos e implantes óseos analizadas anteriormente. Además, existe la necesidad de un tratamiento médico de la fractura o defecto óseo que evite los efectos adversos de los bifosfonatos, que incluye la supresión del recambio óseo en un lugar distinto del sitio de fractura analizado anteriormente, pero además, por ejemplo, la hipocalcemia y los efectos adversos en el tracto gastrointestinal superior después de la administración oral, y de fármacos anabólicos tal como el efecto adverso en el hígado u otros órganos, el sistema reproductivo, el sistema cardiovascular y el perfil sérico de lípidos, y en el comportamiento, pero que al mismo tiempo proporcione un tratamiento sostenido del sitio de fractura.

Breve descripción de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de tratamiento de la fractura ósea que ayude al proceso de curación de la fractura, incluidas las fracturas patológicas, traumáticas y complicadas. Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un método de tratamiento de los defectos óseos que estimule la formación de huesos e inhiba la resorción ósea para mejorar la unión de, por ejemplo, implantes óseos y rellenos óseos al hueso existente.

La invención proporciona, por lo tanto, un método para el tratamiento de una fractura o defecto óseo en un paciente, preferentemente un paciente humano, que comprende administrar a un sitio de fractura o defecto un parche o formulación formadora de depósito in situ inyectable que comprende al menos un polímero biodegradable y una

combinación de un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este y/o que comprende introducir un relleno óseo que comprende al menos un polímero biodegradable y una combinación de un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este, o un relleno óseo, un dispositivo médico o un implante óseo provisto de un recubrimiento que comprende al menos un polímero biodegradable y una combinación de un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este en un sitio de fractura ósea o defecto óseo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición que comprende un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este para su uso en un método de tratamiento de una fractura ósea o un defecto óseo. Dicho método comprende preferentemente aplicar una formulación formadora de depósito in situ inyectable o un parche que comprende al menos un polímero biodegradable y una combinación de un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este en un sitio de fractura o defecto y/o introducir un relleno óseo que comprende al menos un polímero biodegradable y una combinación de un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este, o un relleno óseo, un dispositivo médico o un implante óseo provisto de un recubrimiento que comprende al menos un polímero biodegradable y una combinación de un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este a o en un sitio de fractura ósea o defecto óseo.

Aún en un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una fractura ósea o un defecto óseo. Dicho tratamiento comprende preferentemente aplicar una formulación formadora de depósito in situ inyectable o un parche que comprende al menos un polímero biodegradable y una combinación de un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este en un sitio de fractura o defecto y/o introducir un relleno óseo que comprende al menos un polímero biodegradable y una combinación de un agonista receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este, o un relleno óseo, un dispositivo médico o un implante óseo provisto de un recubrimiento que comprende al menos un polímero biodegradable y una combinación de un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este a o en un sitio de fractura ósea o defecto óseo.

Aún en un aspecto adicional, la invención proporciona una composición que comprende al menos un polímero biodegradable, un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este.

Aún en un aspecto adicional, la invención proporciona formulaciones que forman depósito in situ inyectables, parches, recubrimientos y rellenos óseos que comprenden una composición que comprende al menos un polímero biodegradable, un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este.

Descripción detallada

La invención se refiere a la reparación ósea, en particular al tratamiento de fracturas óseas o defectos óseos, más en particular al tratamiento local de fracturas óseas o defectos óseos. Las composiciones, parches y formulaciones son, por lo tanto, preferentemente para la administración local al hueso y/o para el tratamiento local del hueso. El término "fractura ósea" como se usa en la presente descripción incluye tanto la fractura completa como la incompleta y tanto la fractura traumática como las fracturas patológicas. Una "fractura completa" se refiere a una rotura en todo el diámetro de un hueso, mientras que una "rotura incompleta" se refiere a una fractura parcial que no atraviesa todo el diámetro de un hueso. La "fractura traumática" como se usa en la presente descripción se refiere a una fractura provocada por un traumatismo, tales como fracturas provocadas por una caída o un accidente, tal como un accidente de tráfico. La "fractura patológica" como se usa en la presente descripción se refiere a una fractura de un hueso que es el resultado de una enfermedad subyacente que debilita al hueso, tal como la osteoporosis o el cáncer de hueso. El término "defecto óseo" se refiere a un espacio o vacío en el hueso. Los ejemplos de factores que pueden subyacer en el desarrollo de dichos vacíos o espacios incluyen, pero no se limitan a, traumatismo, tal como el trauma provocado por una caída o un accidente, fractura por compresión (vertebral), quistes óseos, defectos inducidos por cáncer, por ejemplo, tumores óseos que incluyen tanto tumores óseos primarios y metástasis de, por ejemplo, otros tipos de cáncer tales como cáncer de mama, próstata, pulmón o riñón o mieloma múltiple, y la eliminación quirúrgica de dichos tumores. Dicho defecto óseo se trata típicamente mediante la introducción de rellenos para vacíos óseos o implantes óseos en el sitio del defecto.

Sin desear estar limitado por la teoría, se cree que la actividad del tratamiento combinado con un agonista del receptor de andrógenos, preferentemente testosterona o un derivado de este, y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este, es al menos en parte el resultado de un efecto sinérgico de los dos compuestos activos, en particular del efecto anabólico del agonista del receptor de andrógenos y el efecto anticatabólico del bifosfonato cuando se administra localmente en el sitio de una fractura o defecto óseo. Como se demuestra en la figura 1, la combinación de un bifosfonato y un agonista del receptor de andrógenos da como resultado un aumento sustancial y significativo de la actividad de las células de osteoblastos en comparación con un bifosfonato solo. Los bifosfonatos inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos mediante la inhibición de la vía del mevalonato intracelular lo que da como resultado una alteración de la localización de la membrana de las moléculas de señalización del osteoclasto guanosina trifosfatasa o mediante su metabolización a análogos no hidrolizables de ATP, lo que conduce en ambos casos a la apoptosis de los

osteoclastos. Los agonistas del receptor de andrógenos afectan el desarrollo óseo al aumentar la proliferación y diferenciación de osteoblastos mediante la unión al receptor de andrógenos. Se cree que los efectos locales combinados de un agonista del receptor de andrógenos, preferentemente testosterona, y un bifosfonato actúan sinérgicamente para prevenir la pérdida ósea y mejorar la resistencia ósea, en particular en las etapas tempranas, hasta 4 meses, después de la fractura.

Las composiciones, formulaciones y parches de la invención comprenden una combinación de dos compuestos activos, un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este. "Agonista del receptor de andrógenos" como se usa en la presente descripción se refiere a cualquier compuesto natural o sintético que se une a y activa al receptor de andrógenos (AR, por sus siglas en inglés). Los agonistas del receptor de andrógenos preferidos son los esteroides anabólicos, con mayor preferencia testosterona o un derivado de esta. El término "esteroide anabólico" se entiende bien en la técnica y se refiere a una clase de hormonas esteroideas relacionadas con la testosterona. Los esteroides anabólicos se revisan en Kicman AT, British Journal of Pharmacology (2008) 154, 502-521. "Testosterona o un derivado de esta" como se usa en la presente descripción, se refiere a testosterona, ésteres de testosterona, precursores de testosterona, metabolitos de testosterona y análogos de testosterona. Ejemplos de derivados adecuados útiles en las composiciones y métodos de la presente invención son ésteres de testosterona, cipionato de testosterona, decanoato de testosterona, enantato de testosterona, isocaproato de testosterona, fenilpropionato de testosterona, propionato de testosterona y undecanoato de testosterona; precursores de testosterona androstenediona, 4-androstenediona, 5-androstenediona, androstenediol, 5-androstenediol, 4-androstenediol y dehidroepiandrosterona; los metabolitos de testosterona dihidrotestosterona y etiocolanolona; los análogos de testosterona metil testosterona, androsterona, epiandrosterona, nandrolona, 17 α -etil testosterona y fluoximesterona. Por lo tanto, la testosterona o derivado de esta se selecciona preferentemente del grupo que consiste en testosterona, cipionato de testosterona, decanoato de testosterona, enantato de testosterona, isocaproato de testosterona, fenilpropionato de testosterona, propionato de testosterona, undecanoato de testosterona, androstenediona, 4-androstenediona, androstenediol, 5-androstenediona, 5-androstenediol, 4-androstenediol, dehidroepiandrosterona, nandrolona, dihidrotestosterona, etiocolanolona, metil testosterona, androsterona, epiandrosterona, 17 α -etil testosterona y fluoximesterona. Con mayor preferencia, la testosterona o derivado de esta se selecciona del grupo que consiste en testosterona, nandrolona y dihidrotestosterona. Con la máxima preferencia, el agonista del receptor de andrógenos es testosterona.

La cantidad del agonista del receptor de andrógenos, preferentemente un esteroide anabólico, con mayor preferencia testosterona o un derivado de esta, que se aplica localmente al sitio de una fractura o defecto óseo de acuerdo con la presente invención es preferentemente de manera que no se produzcan efectos sistémicos del agonista del receptor de andrógeno y, en consecuencia, se evitan los efectos adversos de los agonistas del receptor de andrógenos tales como aquellos del hígado u otros órganos, el sistema reproductivo, el sistema cardiovascular y el perfil lipídico sérico. Esto significa que la administración del agonista del receptor de andrógenos preferentemente no da como resultado niveles en suero que excedan cuatro veces, preferentemente dos veces, la concentración promedio de la testosterona en suero en humanos. Las cantidades preferidas de testosterona o un derivado aplicado localmente de acuerdo con la presente invención, preferentemente de testosterona, están por lo tanto entre 1 μ g y 10 mg, con mayor preferencia entre 5 μ g y 5 mg, con mayor preferencia entre 15 μ g y 2,5 mg, con mayor preferencia entre 20 μ g y 1,5 mg, y con la máxima preferencia aproximadamente 50 μ g. Esta cantidad está presente preferentemente en un parche o formulación formadora de depósito inyectable de acuerdo con la invención. La cantidad del agonista del receptor de andrógenos, preferentemente un esteroide anabólico, con mayor preferencia testosterona o un derivado de esta, que se aplica localmente al sitio de una fractura o defecto óseo como un recubrimiento de un dispositivo médico o implante puede ser incluso menor. Las cantidades preferidas de testosterona o un derivado aplicado localmente de acuerdo con la presente invención en dicho recubrimiento se encuentran entre 10 ng y 2,5 μ g por cm^2 de la superficie recubierta.

Si se usa otro agonista del receptor de andrógenos o un derivado de testosterona como se define en la presente descripción en lugar de testosterona, la cantidad de este aplicada localmente es preferentemente equivalente con las cantidades de testosterona mencionadas anteriormente. Por ejemplo, la androsterona es un análogo de la testosterona que tiene una potencia que es aproximadamente 1/7 de la potencia de la testosterona. Por lo tanto, si se usa androsterona de acuerdo con la invención, la cantidad aplicada es preferentemente 7 veces la cantidad indicada anteriormente para la testosterona.

El término "bifosfonato" se conoce bien en la técnica y se refiere a una clase de fármacos conocidos por su efecto inhibidor sobre la resorción ósea osteoclástica que tienen dos grupos fosfonato (PO_3). Un bifosfonato preferido usado de acuerdo con la presente invención se selecciona del grupo que consiste en alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato, clodronato, zoledronato, etidronato, tiludronato, minodronato, olpadronato, neridronato, incadronato y mezclas de estos. Con mayor preferencia, el bifosfonato se selecciona del grupo que consiste en bifosfonatos que contienen nitrógeno, preferentemente del grupo que consiste en alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato, zoledronato, minodronato, olpadronato, neridronato y incadronato. Un bifosfonato y una sal preferidos particularmente son alendronato o alendronato de sodio. La frase "sal aceptable farmacéuticamente" como se usa en la presente descripción, se refiere a las sales de un bifosfonato que son adecuadas para su uso en el tratamiento de mamíferos, preferentemente seres humanos, esencialmente sin efectos adversos, tales como toxicidad y respuestas alérgicas. La cantidad de bifosfonato o sal de este, preferentemente alendronato o alendronato de sodio, que se aplica localmente en el sitio de una fractura ósea de acuerdo con la presente invención es preferentemente de manera que no se produzcan

efectos sistémicos del bifosfonato y, por consiguiente, se evitan los efectos adversos de los bifosfonatos, tales como la supresión del recambio óseo en un lugar distinto al sitio de la fractura, la hipocalcemia y los efectos adversos en el tracto gastrointestinal superior. Una cantidad preferida de un bifosfonato o una sal de este aplicada localmente de acuerdo con la presente invención se encuentra entre 0,1 µg y 1 mg, con mayor preferencia entre 0,1 µg y 500 µg, con mayor preferencia entre 1 µg y 250 µg, con mayor preferencia entre 1,5 µg y 150 µg, con mayor preferencia entre 2 y 100 µg, y con la máxima preferencia aproximadamente 50 µg. Esta cantidad está presente preferentemente en un parche o formulación formadora de depósito inyectable de acuerdo con la invención. La cantidad de un bifosfonato o una sal de este que se aplica localmente en el sitio de una fractura o defecto óseo como recubrimiento de un dispositivo médico o implante óseo puede ser incluso menor. Las cantidades preferidas de un bifosfonato o una sal de este aplicadas localmente de acuerdo con la presente invención en dicho recubrimiento se encuentran entre 20-500 ng y 2,5 µg por cm² de la superficie recubierta. Estas cantidades se usan preferentemente si el bifosfonato o la sal de este es alendronato o alendronato de sodio. Si se usa zoledronato o una sal de este de acuerdo con la invención, la cantidad aplicada es preferentemente 20-80 veces menor que la cantidad indicada anteriormente porque el zoledronato es aproximadamente 20-80 veces más activo en comparación con el alendronato. Por lo tanto, si el zoledronato se aplica localmente de acuerdo con la presente invención en un parche o formulación formadora de depósito inyectable, la cantidad de este se encuentra preferentemente entre 1 ng y 50 µg, con mayor preferencia entre 1 ng y 25 µg, con mayor preferencia entre 12,5 ng y 12,5 µg, con mayor preferencia entre 20 ng y 7,5 µg, y con mayor preferencia entre 25 ng y 5 µg. Las cantidades preferidas de zoledronato o una sal de este aplicadas localmente de acuerdo con la presente invención en un recubrimiento se encuentran entre 0,25-25 ng por cm² de la superficie recubierta.

Las composiciones de acuerdo con la invención que comprenden al menos un polímero biodegradable, un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este pueden estar en forma sólida o en forma líquida o semisólida. Las composiciones son preferentemente para la aplicación local al hueso, en particular una fractura ósea o defecto óseo.

En una modalidad preferida, las composiciones de acuerdo con la invención están en forma sólida a temperatura ambiente y en vivo, es decir, a aproximadamente 37 °C. En ese caso, un implante que comprende una composición de la invención o que consiste en una composición de la invención puede implantarse en el cuerpo de un paciente, por ejemplo, en forma de un parche. Por lo tanto se proporciona, además, un parche que comprende una composición de acuerdo con la invención. Un "parche" como se usa en la presente descripción se refiere a una pieza de material sólido, preferentemente flexible, tal como una lámina que comprende un polímero biodegradable y una combinación de compuesto activo de acuerdo con la invención. Un parche de acuerdo con la invención es particularmente adecuado para estimular la curación de fracturas compuestas y/o complicadas donde puede accederse al sitio de la fractura sin la necesidad de métodos invasivos y/o donde necesita accederse al sitio de la fractura, por ejemplo por un cirujano ortopédico, para el tratamiento complementario del hueso fracturado o el tejido o la vasculatura circundante. Un parche de acuerdo con la invención se aplica preferentemente en el sitio de la fractura, con mayor preferencia el sitio de la fractura se cubre con el parche. Alternativamente, un parche de acuerdo con la invención se aplica preferentemente en el sitio de un defecto óseo, con mayor preferencia el sitio del defecto se cubre con el parche. De esta forma, la liberación gradual de los compuestos activos se concentrará en el sitio de la fractura. El parche es, por lo tanto, preferentemente para la aplicación local al hueso, en particular una fractura ósea o defecto óseo.

Para ayudar en la curación de fracturas, un parche solo necesita liberar los componentes activos al hueso fracturado, es decir, la liberación de los compuestos activos solo tiene que ser en una dirección, que es hacia el sitio de la fractura. De manera similar, para estimular la adherencia de un relleno o implante óseo al hueso existente, un parche solo necesita liberar los componentes activos al sitio de un defecto óseo, es decir, la liberación de los compuestos activos solo tiene que ser en una dirección, que es hacia el sitio del defecto. Por lo tanto se proporcionan, además, parches que comprenden una composición de acuerdo con la invención que comprende una primera capa que comprende dicha composición de acuerdo con la invención y una segunda capa biodegradable que es impermeable esencialmente para dicho agonista receptor de andrógenos y dicho bifosfonato o sal aceptable farmacéuticamente de este. Dicha segunda capa, además, comprende o consiste preferentemente en al menos un polímero biodegradable, que puede ser el mismo polímero biodegradable que está presente en la composición de acuerdo con la invención, es decir, en la primera capa del parche, o un polímero biodegradable diferente. Cuando se aplica a un hueso fracturado o defecto óseo, la primera capa es la capa interna del parche, en dirección al hueso fracturado o al defecto, y la segunda capa es la capa externa del parche en dirección hacia afuera del hueso fracturado o del defecto. La presencia de dicha capa evita o al menos reduce la cantidad de los compuestos activos que se liberan en el cuerpo del paciente, que no sea en el sitio de la fractura o defecto óseo. Esto puede reducir los efectos no deseados de los compuestos activos y reducir la cantidad de compuestos activos que deben estar presentes en el parche. Como se usa en la presente descripción, "impermeable esencialmente" significa que la cantidad de compuesto activo que se libera desde la segunda capa del parche hacia o a través de la primera capa del parche en el tiempo es como máximo 1/5, preferentemente como máximo 1/10, con mayor preferencia como máximo 1/100, de la cantidad de medicamento que se libera desde la segunda capa del parche hacia la dirección del hueso fracturado o defectuoso.

Un parche de acuerdo con la invención puede prepararse mediante, por ejemplo, la dispersión o disolución de ambos compuestos activos, un agonista del receptor de andrógenos, preferentemente un esteroide anabólico, con mayor preferencia testosterona o un derivado de esta, con mayor preferencia testosterona, y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este, preferentemente alendronato, en una solución que comprende al menos un polímero

biodegradable. Después de la solidificación y opcionalmente del procesamiento adicional de la composición, esto da como resultado un parche en donde ambos compuestos activos se distribuyen más o menos uniformemente en el parche, o en la primera capa del parche. Alternativamente, pueden prepararse dos composiciones separadas en donde cada compuesto activo se dispersa o disuelve separadamente en una solución que comprende al menos un, el mismo o diferente, polímero biodegradable. Cada composición se solidifica subsecuentemente y opcionalmente se procesa adicionalmente separadamente, después de lo cual se forma un parche mediante la combinación de las dos formulaciones sólidas, una primera formulación que comprende al menos un polímero biodegradable y un agonista del receptor de andrógenos y una segunda formulación que comprende al menos un polímero biodegradable y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este. La combinación de ambas formulaciones sólidas da como resultado una única composición o parche que comprende dos partes, una que comprende el agonista del receptor de andrógenos y la segunda que comprende el bifosfonato o una sal de este.

Se proporcionan adicionalmente formulaciones inyectables que comprenden una composición de acuerdo con la invención. Dichas formulaciones inyectables son líquidas, gelificadas o semisólidas a la temperatura de almacenamiento (típicamente 2-8 °C) y/o a temperatura ambiente (típicamente 15-25 °C) pero se solidifican in situ, es decir, a una temperatura de aproximadamente 37 °C. Como se usa en la presente descripción, el término "formulación inyectable" se refiere a una formulación que puede aplicarse a un hueso fracturado mediante inyección y que se pretende que solidifique y, en consecuencia, permanezca en el sitio de inyección. Dicha formulación inyectable puede aplicarse, además, a un sitio de un defecto óseo. Como se usa en la presente, "solidificar in situ" se refiere a un aumento en la viscosidad de una formulación inyectable después de la administración a un paciente suficiente para permitir que la formulación permanezca en el sitio de inyección, por ejemplo, a una forma sólida, semisólida, similar a pasta o similar a gel. Las formulaciones inyectables de la invención tienen una viscosidad adecuada para la inyección, por ejemplo, inyectable mediante el uso de una jeringa, cuando está a temperatura ambiente. La viscosidad de la formulación de depósito in situ inyectable está preferentemente entre 300 y 800 mPas. Dicha formulación inyectable está, por ejemplo, en forma de un líquido o gel. Después de solidificar en la ubicación de la inyección, que es el sitio de la fractura ósea o defecto óseo, la formulación funciona como una formulación de depósito mediante la liberación gradual al menos del agonista del receptor de andrógenos, preferentemente testosterona o el derivado de esta, con mayor preferencia testosterona, nandrolona o dihidrotestosterona, en el tiempo. Debido a que los bifosfonatos se acumulan en el hueso después de la liberación y, por lo tanto, pueden ejercer su actividad durante un período prolongado de tiempo, incluso si se liberan dentro de un corto período de tiempo, los bifosfonatos no necesitan liberarse gradualmente de la formulación de depósito o del parche. Preferentemente, la formulación de depósito libera gradualmente ambos compuestos activos, es decir, el agonista del receptor de andrógenos y el bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este. Por lo tanto, una formulación inyectable de acuerdo con la invención es preferentemente una formulación formadora de depósito in situ inyectable. La formulación inyectable es, por lo tanto, preferentemente para la aplicación local al hueso, en particular una fractura ósea o defecto óseo.

Una formulación formadora de depósito in situ inyectable de acuerdo con la invención se aplica, por ejemplo, mediante la administración de la formulación a través del sitio de una fractura ósea, de modo que la formulación de depósito resultante después de la solidificación cubra una parte sustancial, es decir, al menos el 25 %, preferentemente al menos el 50 %, con mayor preferencia al menos el 75 %, del sitio de fractura. Con la máxima preferencia, esencialmente el sitio completo de la fractura se cubre por la formulación de depósito solidificada. La formulación formadora de depósito in situ inyectable puede aplicarse al sitio de fractura en una única inyección o mediante inyecciones múltiples.

Además, se proporcionan rellenos óseos que comprenden una composición de acuerdo con la invención. El término "relleno óseo" como se usa en la presente descripción se conoce bien en la técnica y se denomina también "relleno para vacío óseo". El término se refiere a un material que puede usarse para rellenar espacios o vacíos en el hueso. El tipo más común de rellenos óseos son el cemento óseo y la matriz ósea desmineralizada. La matriz ósea desmineralizada (DBM, por sus siglas en inglés) es un aloinjerto óseo de tejido humano donado del que se han eliminado los minerales inorgánicos, así como también la mayoría de las células, de modo que queda una matriz de colágeno. El hueso desmineralizado se combina después con un portador biocompatible para proporcionar la matriz ósea desmineralizada. Los materiales adecuados para su uso como portadores biocompatibles son el ácido hialurónico, dextrano y copolímeros de bloque plurónico de óxido de polietileno y polipropileno. El "cemento óseo" se conoce bien en la técnica y se refiere a un material que puede administrarse en o alrededor del hueso, por ejemplo, para rellenar espacios o vacíos, o entre un implante óseo y el hueso circundante para asegurar un implante o un tornillo o una placa al hueso existente. Los tipos más comunes de cemento óseo son los cementos que comprenden polimetilmetacrilato (PMMA) o mezclas de copolímeros de PMMA y MMA y cemento de fosfato de calcio, por ejemplo, que comprende fosfato de tetracalcio, fosfato de tricalcio y/o fosfato de dicalcio anhidro, o compuestos de estos. Los cementos óseos se proporcionan generalmente como materiales de dos componentes. Los dos componentes de los cementos basados en PMMA/MMA se mezclan, tras lo cual se induce la polimerización, lo que da como resultado un cambio en la viscosidad del cemento de modo que puede aplicarse localmente, después de lo cual se endurece en cemento sólido en el sitio de aplicación. Un cemento de fosfato de calcio consiste típicamente en un polvo y una fase líquida. Cuando se mezcla con agua, la composición en polvo forma hidroxiapatita.

Una composición de acuerdo con la invención que comprende un polímero biodegradable, un agonista del receptor de andrógenos, preferentemente testosterona o un derivado de esta, y un bifosfonato, se mezcla, por ejemplo, con uno o más de los componentes del cemento óseo o antes de que estos se mezclen y se endurezcan o con la matriz ósea

desmineralizada. La composición de la invención se mezcla, por ejemplo, con uno o más componentes del cemento óseo o con los componentes que forman la matriz ósea desmineralizada en forma de microesferas antes de aplicarse en el sitio de un defecto o fractura ósea y, por lo tanto, antes de que el relleno se endurezca. Por lo tanto, se proporciona un relleno óseo que comprende una composición de acuerdo con la invención. Preferentemente, dicha composición está presente en forma de microesferas en el relleno óseo. Por lo tanto, se proporciona un relleno óseo que comprende microesferas que comprenden una composición de acuerdo con la invención. La microesfera, por ejemplo, tiene un tamaño promedio de 1 μm a 1000 μm . El relleno óseo es preferentemente un cemento óseo o una matriz ósea desmineralizada.

Alternativamente, una composición de acuerdo con la invención puede aplicarse a la superficie de un relleno óseo en forma de un recubrimiento. Dicho recubrimiento que comprende una composición de acuerdo con la invención es adecuado, además, para su uso con dispositivos médicos e implantes óseos. El recubrimiento es, por lo tanto, preferentemente para la aplicación local en el sitio del hueso, en particular una fractura ósea o defecto óseo. Además, se proporciona un recubrimiento, preferentemente para rellenos óseos, implantes óseos y/o dispositivos médicos, que comprende una composición que comprende al menos un polímero biodegradable, un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal aceptable farmacéuticamente de este de acuerdo con la invención. Además, se proporciona un relleno óseo, dispositivo médico o implante óseo provisto de un recubrimiento de acuerdo con la invención. Un recubrimiento de acuerdo con la invención puede prepararse mediante, por ejemplo, la dispersión o disolución de ambos compuestos activos, un agonista del receptor de andrógenos, preferentemente un esteroide anabólico, con mayor preferencia testosterona o un derivado de esta, con mayor preferencia testosterona, y un bifosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, preferentemente alendronato, en una solución que comprende al menos un polímero biodegradable. El recubrimiento puede aplicarse al elemento apropiado y solidificarse después, por ejemplo, por enfriamiento. El término "recubrimiento", como se usa en la presente descripción, incluye recubrimientos que cubren completamente una superficie de un relleno óseo, dispositivo médico o implante óseo, o una porción de estos. Un recubrimiento cubre preferentemente al menos el 50 % de la superficie de un relleno óseo, dispositivo médico o implante óseo. El término "dispositivo médico" como se usa en la presente descripción se refiere a cualquier tipo de dispositivo que puede usarse en el cuerpo humano o animal, preferentemente en o alrededor del tejido óseo, e incluye, pero no se limita a, tornillos, placas óseas, pines y varillas espinales. Dicho dispositivo médico es preferentemente un dispositivo médico para su uso en el tejido óseo. El término "implante óseo" como se usa en la presente descripción, se refiere a cualquier tipo de implante que pueda introducirse o unirse al hueso e incluye, pero no se limita a, implantes dentales, implantes espinales y articulaciones de reemplazo, que incluyen, pero no se limitan a, articulaciones de rodilla, cadera, tobillo, hombro, codo y muñeca.

Como se indicó en la presente descripción anteriormente, el tratamiento combinado con un agonista del receptor de andrógenos, preferentemente testosterona o un derivado de esta, y un bifosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable de este es al menos en parte el resultado de un efecto sinérgico de los dos compuestos activos, en particular del efecto anabólico del agonista del receptor de andrógenos y el efecto anticatabólico del bifosfonato cuando se administran localmente en el sitio de una fractura o defecto óseo. Cuando se usa como un recubrimiento de dispositivos médicos o implantes óseos y en o sobre la superficie de los rellenos óseos, se cree que la combinación de un agonista receptor de andrógenos, preferentemente testosterona o un derivado de esta, y un bifosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, estimulan la formación de hueso nuevo, en particular en las etapas tempranas después de que se ha introducido el relleno y/o implante óseo en el sitio de una fractura o defecto óseo. Como resultado de esto, se mejora y produce de manera más rápida la unión del relleno óseo, dispositivo médico tal como un tornillo, placa o pin, y relleno óseo y/o implante al hueso existente, y se estimula la curación de una fractura, si está presente.

Los parches o formulaciones inyectables formadoras de depósito de acuerdo con la invención, como se describe anteriormente, son adecuados, además, para estimular la formación de hueso nuevo en defectos óseos en los que se ha introducido un relleno óseo y/o implante óseo en el sitio del defecto óseo. El parche o la formulación formadora de depósito inyectable se aplica al sitio de un defecto óseo de la manera explicada anteriormente de tal manera que cubre la interfase entre el hueso y el relleno óseo y/o el implante óseo. La actividad combinada de un agonista del receptor de andrógenos, preferentemente testosterona o un derivado de esta, y un bifosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable de este en dicho parche o formulación de depósito inyectable estimulan la unión del relleno óseo y/o implante óseo al hueso existente.

Los parches, formulaciones de depósito, rellenos óseos y recubrimientos de acuerdo con la invención liberan gradualmente al menos uno de los dos compuestos activos cuando se administran localmente en el sitio de una fractura ósea. Preferentemente, al menos el agonista del receptor de andrógenos, preferentemente testosterona o un derivado de esta, se libera gradualmente de la formulación de depósito, parche, relleno óseo o recubrimiento. Debido a que los bifosfonatos se acumulan en el hueso después de la liberación y pueden, por lo tanto, ejercer su actividad durante un período prolongado de tiempo, incluso si se libera en un corto período de tiempo, los bifosfonatos no necesitan liberarse gradualmente de la formulación de depósito, parche, relleno óseo o recubrimiento. Preferentemente, la formulación de depósito, el parche, el relleno óseo o el recubrimiento liberan gradualmente ambos compuestos activos, es decir, el agonista del receptor de andrógenos y el bifosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Como se usa en la presente descripción, "gradualmente" significa preferentemente que el agonista del receptor de andrógenos, preferentemente testosterona o un derivado de esta, o ambos compuestos activos se liberan de la formulación de depósito, parche, relleno óseo o recubrimiento durante un período de tiempo de entre 1 día y 4 meses después de la

administración o aplicación al sitio de fractura o defecto. Preferentemente, el agonista del receptor de andrógenos o ambos compuestos activos se liberan de la formulación de depósito, parche, relleno óseo o recubrimiento durante un período de tiempo de entre 1 día y 12 semanas, con mayor preferencia de entre 1 día y 10 semanas, con la máxima preferencia de entre 2 y 10 semanas, tal como, por ejemplo, aproximadamente 4, 5, 6, 7 u 8 semanas. En una composición sólida o parche de acuerdo con la invención que comprende dos partes separadas, cada una de las cuales comprende uno de los compuestos activos, es posible seleccionar los polímeros biodegradables en cada parte de manera que las características de liberación de un agonista del receptor de andrógenos y el bifosfonato o sal de este no son los mismos. Por ejemplo, es posible seleccionar el tipo, peso molecular y cantidad de polímero(s) de manera que el bifosfonato o la sal se libera en un período de tiempo más corto en comparación con el agonista del receptor de andrógenos.

Las composiciones, formulaciones inyectables, parches, rellenos óseos y recubrimientos de acuerdo con la invención comprenden además al menos un polímero biodegradable. Preferentemente, las composiciones, formulaciones inyectables, parches y recubrimientos son biodegradables en su totalidad. Se proporcionan, por lo tanto, composiciones biodegradables, formulaciones inyectables, parches y recubrimientos de acuerdo con la invención. El término "biodegradable", como se usa en la presente descripción, se refiere a un material que se disuelve, descompone, hidroliza y/o erosiona gradualmente en vivo. Generalmente, los "polímeros biodegradables" en la presente descripción son polímeros que pueden hidrolizarse, y/o en vivo mediante hidrólisis y/o acción enzimática. El término "polímero biodegradable" como se usa en la presente descripción, incluye cualquiera de los polímeros sintéticos biodegradables y polímeros naturales que pueden usarse y son degradables en vivo. La ventaja del uso de polímeros biodegradables es que las composiciones, formulaciones inyectables, parches y recubrimientos de acuerdo con la invención no necesitan eliminarse del cuerpo del paciente después de que se han liberado los compuestos activos.

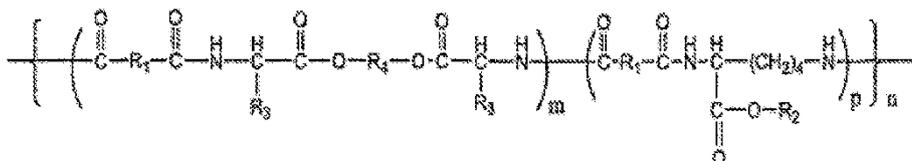
Cualquier polímero o copolímero biodegradable conocido en la técnica que puede usarse para liberar gradualmente los compuestos activos in vivo puede usarse en las composiciones, formulaciones inyectables y parches de la invención. Los polímeros y copolímeros biodegradables adecuados y sus métodos se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2011/161531, WO 2010/018159, WO 2005/068533, WO 2013/015685, WO 2012/175746 y WO 2012/175 748. Ejemplos de polímeros y copolímeros biodegradables adecuados incluyen, pero no se limitan a, poliláctidos, poliglicólidos, policaprolactonas, polidioxanonas, policarbonatos, polihidroxitiratos, polialquileno oxalatos, polianhídridos, poliamidas, poliuretanos, poliéster amidas, poliacetales, poliuretales, poliortocarbonatos, polifosfacenos, polihidroxitiratos, polialquileno succinatos, ácido polimaleico, poliortoésteres y copolímeros, copolímeros de bloque y mezclas de estos, tales como poli-D, L-Láctido (PDLLA), copolímeros de láctidos y glicólidos (PLGA), copolímeros de láctidos y ϵ -caprolactona, poli(láctido- ϵ -caprolactona) (PLA- ϵ -CL) copoliésteres y copolímero de poliláctido-trimetilenocarbonato y polímeros basados en aminoácidos tales como poliarylato y policarbonatos basados en tirosina, y poliéster uretanos y poliéster amidas basados en leucina y/o lisina. Los polímeros biodegradables preferidos son poliláctidos, poliglicólidos, poli (glicólido- ϵ -caprolactona), poli (glicólido-D, L-Láctido), poli (DL-Láctido), poli (glicólido- ϵ -caprolactona), poliéster uretanos basados en aminoácidos y poliéster amidas basadas en aminoácidos.

La selección del tipo de polímero biodegradable, el tipo de polímero (un solo monómero o un copolímero), el peso molecular del polímero biodegradable y la cantidad de polímero biodegradable para las composiciones, formulaciones, parches, rellenos óseos y recubrimientos de la invención depende generalmente de las propiedades deseadas de los parches, formulaciones de depósito, rellenos óseos y recubrimientos. Por ejemplo, el tipo, el peso molecular y la cantidad de polímero biodegradable pueden influir en el período de tiempo durante el cual los compuestos activos se liberan de los parches, formulaciones de depósito, rellenos óseos y recubrimientos, como se indicó anteriormente en la presente descripción. Además del período de tiempo durante el cual se libera el compuesto activo, la cinética de liberación puede influenciarse por la elección de la clase, tipo, cantidad, peso molecular, etcétera, del polímero o combinación de polímeros. Por ejemplo, el(los) polímero(s) puede(n) seleccionarse de manera que se produzca una liberación inicial grande y rápida de uno o ambos compuestos activos después de aplicar los parches in situ, formulaciones de depósito inyectables, rellenos óseos y recubrimientos de acuerdo con la invención en el sitio de fractura o defecto. En ese caso, por ejemplo, el 1 %, 5 %, 10 % o incluso más de uno de los compuestos activos o ambos compuestos activos se libera dentro de, por ejemplo, 4 u 8 horas de aplicación en el sitio de fractura. Sin embargo, se prefiere que dicha liberación inicial grande y rápida se evite y que la liberación de ambos compuestos activos se produzca mediante una cinética de orden cero, lo que significa que la liberación de los compuestos activos del parche, formulación de depósito, relleno óseo y recubrimiento es esencialmente lineal en el tiempo. Por lo tanto, en una modalidad preferida, una formulación de depósito, parche, relleno óseo o recubrimiento muestra una cinética de liberación de orden cero para el agonista del receptor de andrógenos, preferentemente testosterona o un derivado de esta, con mayor preferencia para el agonista del receptor de andrógenos, y para el bifosfonato o sal farmacéuticamente aceptable de este, preferentemente alendronato o alendronato de sodio.

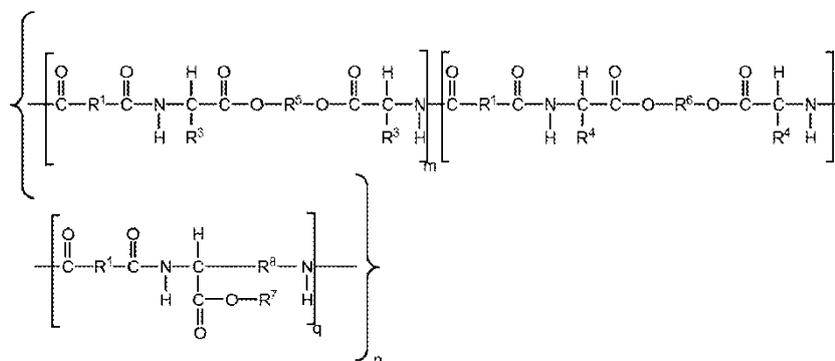
Además, la viscosidad deseada determina también la clase, tipo y cantidad de polímero biodegradable que se usa en las composiciones, formulaciones inyectables, parches, rellenos óseos y recubrimientos de la invención. Por ejemplo, si se usa una composición de acuerdo con la invención para producir una formulación formadora de depósito in situ inyectable, se selecciona preferentemente un polímero biodegradable o una combinación de polímeros que tiene una viscosidad a temperatura ambiente que es adecuada para la inyección y que se solidifica a una temperatura de aproximadamente 37 °C. Alternativamente, si se usa una composición de acuerdo con la invención para preparar un parche o recubrimiento, se selecciona preferentemente un polímero biodegradable o una combinación de polímeros que

tiene una viscosidad adecuada para disolver o dispersar los compuestos activos a temperatura elevada, por ejemplo, superior a 42 °C, preferentemente superior a 50 °C, y que es sólido a temperatura ambiente y a una temperatura de aproximadamente 37 °C.

5 En una modalidad preferida, el al menos un polímero biodegradable es un polímero que contiene aminoácidos o basado en aminoácidos. Particularmente se prefieren los poliéster uretanos biodegradables basados en aminoácidos y poliéster amidas biodegradables basadas en aminoácidos. Dichos polímeros, por ejemplo, tienen la ventaja de que pueden elegirse de manera que predominantemente se degraden in vivo mediante actividad enzimática como resultado de lo cual la liberación de los compuestos activos sigue principalmente una cinética de orden cero. Los polímeros basados en aminoácidos preferidos particularmente se describen en los documentos WO 2012/175746 y WO 2012/175748. En la presente descripción se describen poliéster amidas (PEA) basadas en aminoácidos de fórmula



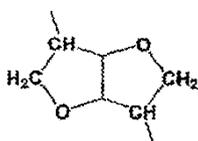
o



en donde:

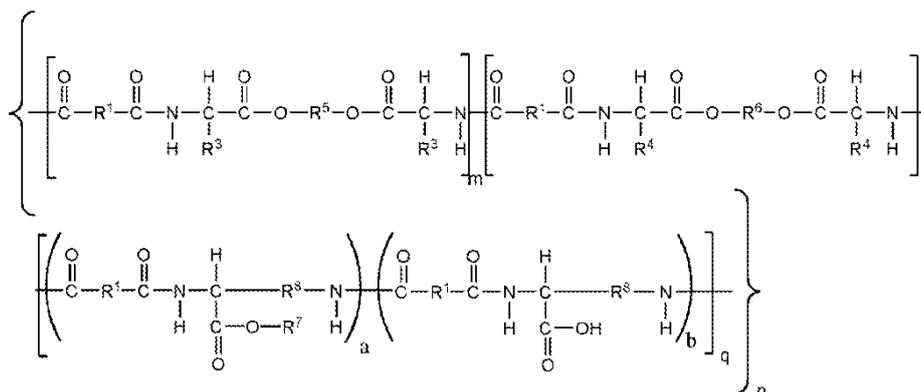
- m varía de 0,1 a 0,9; p varía de 0,9 a 0,1; n varía de 50 a 150;
- cada R1 es independientemente alquileo(C1-C20);
- cada R2 es independientemente hidrógeno o aril(C6-C10)alquilo(C1-C6);
- cada R3 es independientemente hidrógeno, alquilo(C1-C6), alqueno(C2-C6), alquino(C2-C6) o aril(C6-C10)alquilo(C1-C6); y
- cada R4 es independientemente alquileo(C2-C20).

Preferentemente, m varía de 0,01 a 0,99; p varía de 0,2 a 3 y q varía de 0,10 a 1,00 de manera que n es de 5 a 100; R1 es -(CH2)8; R3 y R4 en las unidades de cadena principal m y p es leucina, -R5 es hexano y R6 es un fragmento bicíclico de 1,4:3,6-dianhidrohexitoles de fórmula estructural



R7 se elige entre H o un grupo bencilo y R8 es -(CH2)4-.

Los copolímeros PEA basados en aminoácidos preferidos particularmente descritos en los documentos WO 2012/175746 y WO 2012/175748 tienen la fórmula

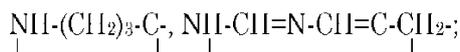


, en donde:

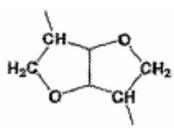
- m+p varía de 0,9-0,1 y q varía de 0,1 a 0,9;
- m+p+q=1 de manera que m o p puede ser 0;
- n varía de 5 a 300;

- R1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquileo(C2-C20), alquenileno(C2-C20), -(R9-CO-O-R10-O-CO-R9)-, -CHR11-O-CO-R12- COOCR11- y combinaciones de estos;

- R3 y R4 en una sola unidad de cadena principal m o p, respectivamente, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C1-C6), alquenilo(C2-C6), arilo(C6-C10), alquilo(C1-C6), -(CH2)SH, -(CH2)2S(CH3), -CH2OH, -CH(OH)CH3, -(CH2)4NH3+, --(CH2)3NHC(=NH2+)NH2, -CH2COOH, -(CH2)COOH, -CH2-CO-NH2, -CH2CH2-CO-NH2, -CH2CH2COOH, CH3-CH2-CH(CH3)-, (CH3)2-CH-CH2-, H2N-(CH2)4-, Ph-CH2-, CH=C-CH2-, HO-p-Ph-CH2-, (CH3)2-CH-, Ph-NH-,



- R5 se selecciona del grupo que consiste en alquileo(C2-C20), alquenileno(C2-C20), alquiloxi u oligoetilenglicol;
- R6 se selecciona de fragmentos bicíclicos de 1,4:3,6-dianhidrohexitoles de fórmula



- R7 se selecciona del grupo que consiste en aril(C6-C10)alquilo(C1-C6);
- R8 es -(CH2)4-;
- R9 o R10 se seleccionan independientemente entre alquileo C2-C12 o alquenileno C2-C12;
- R11 o R12 se seleccionan independientemente de H, metilo, alquileo C2-C12 o alquenileno C2-C12 y de manera que a es al menos 0,05, b es al menos 0,05 y a+b=1.

Dichas PEA basadas en aminoácidos pueden prepararse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el esquema 1 de los documentos WO 2012/175746 y WO 2012/175748. Se describe que las poliesteramidas se sintetizan mediante policondensación en solución de sales de paratolueno sulfonato de diamina con diácidos activados. Típicamente, se usan como solvente dimetilsulfóxido o dimetilformamida y se usa trietilamida como una base y la reacción se lleva a cabo típicamente en una atmósfera inerte a 60 °C durante 24-72 horas con agitación constante. La mezcla de reacción se purifica después mediante precipitación con agua, seguida de precipitación orgánica y filtración, seguida de secado a presión reducida para producir la poliesteramida.

En otra modalidad preferida, el al menos un polímero biodegradable es un copolímero multibloque que comprende al menos dos segmentos hidrolizables derivados de dos prepolímeros diferentes. Preferidos particularmente son los copoliéster multibloques que comprenden un segmento glicólico-e-caprolactona y un segmento láctido-glicólico. Dichos copolímeros, por ejemplo, tienen la ventaja de que pueden elegirse de manera que se degraden predominantemente in vivo mediante erosión superficial como resultado de lo cual la liberación de los compuestos activos sigue principalmente una cinética de orden cero. Los copolímeros multibloques particularmente preferidos se describen en los documentos WO 2005/068533 y WO 2013/015685.

El documento WO 2005/068533 describe un copolímero multibloque que comprende al menos dos segmentos que pueden hidrolizarse derivados de los prepolímeros A y B, cuyos segmentos se unen mediante un extensor de cadena multifuncional y se eligen entre los prepolímeros A y B, y copolímeros tribloque ABA y BAB, en donde el copolímero multibloque es amorfo en condiciones fisiológicas (corporales). Dicho extensor de cadena se deriva preferentemente de un compuesto alifático bifuncional, preferentemente un diisocianato, tal como 1,4-butanodiisocianato. Dicho prepolímero

(A) comprende preferentemente productos de reacción de al menos un monómero cíclico con al menos un iniciador no cíclico seleccionado del grupo de dioles, ácidos dicarboxílicos y ácidos hidroxicarboxílicos, en donde dicho monómero cíclico se selecciona preferentemente del grupo de glicólido, láctido (L, D o DL), ϵ -caprolactona, δ -valerolactona, carbonato de trimetileno, tetrametilencarbonato, 1,4-dioxano-2-ona (para-dioxanona), 1,5-dioxepano-2-ona y/o anhídridos cíclicos tales como oxepano-2,7-diona. Dicho prepolímero (B) comprende preferentemente ϵ -caprolactona, δ -valerolactona, carbonato de trimetileno, para-dioxanona, DL-láctido y/o glicólido, con mayor preferencia dicho prepolímero (B) contiene D, 1-láctido, y es preferentemente poli (D, 1-láctido) o poli (láctido-glicólido (50/50)), en donde el prepolímero (B) preferentemente tiene un número de peso molecular promedio (M_n) mayor que 300.

El documento WO 2013/015685 describe un copolímero multibloque termoplástico, semicristalino y separado en fases, el copolímero se caracteriza por que:

- a) comprende al menos un segmento de prepolímero (A) que puede hidrolizarse y al menos un segmento de prepolímero (B) que puede hidrolizarse,
- b) dicho copolímero multibloque tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) de 37 °C o menos y un punto de fusión (T_m) de 110-250 °C en condiciones fisiológicas;
- c) los segmentos se unen por un extensor de cadena multifuncional;
- d) los segmentos se distribuyen aleatoriamente sobre la cadena polimérica;
- e) al menos parte del segmento de prepolímero (A) se deriva de un polímero soluble en agua. Dicho extensor de cadena es preferentemente un extensor de cadena alifática bifuncional, preferentemente un diisocianato, tal como 1,4-butanodiisocianato. Dicho prepolímero (A) comprende preferentemente productos de reacción de monómeros cíclicos y/o monómeros no cíclicos, en donde dichos monómeros no cíclicos se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido sebáico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido hidroxibutírico, etilenglicol, dietilenglicol, 1,4-butanodiol y/o 1,6-hexanodiol, y en donde dichos monómeros cíclicos se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en glicólido, láctido, ϵ -caprolactona, δ -valerolactona, carbonato de trimetileno, tetrametilencarbonato, 1,5-dioxepano-2-ona, 1,4-dioxano-2-ona (para-dioxanona) y/o anhídridos cíclicos tales como oxepano-2,7-diona. Dicho segmento de prepolímero (B) comprende preferentemente un polímero que puede cristalizar derivado de hidroxialcanoato, glicólido, L-láctido o D-láctido, preferentemente prepolímeros de L-láctido y prepolímeros de D-láctido en tales cantidades y relación que se alcance la estereocomplejación entre L-láctido y D-láctido, con mayor preferencia dicho prepolímero (B) es poli(ácido L-láctico) con un M_n de 1000 g/mol o más.

Dichos copolímeros se prefieren particularmente para su uso en las composiciones de la presente invención. Dichos copolímeros multibloques pueden prepararse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la extensión en cadena de una mezcla de los prepolímeros, que contienen los monómeros, en la relación deseada con una cantidad equivalente de una molécula bifuncional, preferentemente una molécula alifática, tal como un diisocianato tal como 1,4-butanodiisocianato como se describió en los documentos WO 2005/068533 y WO 2013/015685.

Los dos compuestos activos, un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se disuelven o dispersan, por ejemplo, en una solución de al menos un polímero biodegradable a una temperatura en la que el polímero es líquido, convenientemente por ejemplo, a temperatura ambiente o a temperatura elevada en caso de que la composición sea sólida a temperatura ambiente. Puede obtenerse un producto estéril mediante producción aséptica o esterilización después de la producción.

Opcionalmente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen uno o más excipientes. El excipiente o excipientes pueden agregarse a una solución del al menos un polímero biodegradable. Por ejemplo, pueden presentarse excipientes que modifican las propiedades físicas y/o mecánicas de los polímeros biodegradables, tales como mejorar la solubilidad del polímero y/o los compuestos activos, mejorar la dispersión de los compuestos activos en una solución del(de los) polímero(s) o modular la liberación de los compuestos activos de la formulación de depósito, parche, relleno óseo o recubrimiento de acuerdo con la invención. Además, los excipientes que funcionan como un solvente para el polímero biodegradable pueden incluirse en las composiciones de la invención. Los ejemplos de excipientes adecuados se conocen bien en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, solventes, tensioactivos, agentes dispersantes y agentes espesantes, más en particular metanol, etanol, propilenglicol, Tweens, poli(etilenglicol), alcohol polivinílico, ácido láctico, ácido acético, ácido alginico, carboximetilcelulosa, gelatina, quitosano, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetil celulosa, almidón, almidón pregelato, hidroxipropilalmidón, metil celulosa, pectina, glicerol, N,N-dimetilacetamida, bencil benzoato, ácido graso polioxietilado, lecitina, aceite de soja, aceites vegetales y aceite de semilla de algodón. La concentración de los excipientes es típicamente de 1 % a 50 % en peso de la composición, preferentemente de 1 % a 30 % en peso de las composiciones, y con mayor preferencia de 1 % a 20 % en peso de la composición.

Las composiciones, formulaciones formadoras de depósitos in situ inyectables, parches, rellenos óseos y recubrimientos de la invención son adecuadas para el tratamiento de fracturas óseas y/o defectos óseos. En particular, las composiciones, formulaciones, parches, rellenos óseos y recubrimientos son adecuados para acelerar la curación de fracturas. Las composiciones, formulaciones, parches, rellenos óseos y recubrimientos son, además, particularmente adecuadas para acelerar la unión de un relleno óseo y/o implante al hueso existente. Se proporciona, por lo tanto, una composición que comprende un agonista del receptor de andrógenos, preferentemente un esteroide anabólico, con

mayor preferencia testosterona o un derivado de esta, con mayor preferencia testosterona, nandrolona o dihidrotestosterona y un bifosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, preferentemente alendronato o alendronato de sodio, para usar en un método de tratamiento de una fractura ósea o un defecto óseo. Además, se proporciona una composición que comprende un agonista del receptor de andrógenos, preferentemente un esteroide anabólico, con mayor preferencia testosterona o un derivado de esta, con mayor preferencia testosterona, nandrolona o dihidrotestosterona, y un bifosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, preferentemente alendronato o alendronato de sodio, para usar en un método de curación de fracturas óseas. Dichos métodos comprenden preferentemente aplicar una composición de acuerdo con la invención que comprende al menos un polímero biodegradable, un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sitio de fractura o defecto, con mayor preferencia aplicar una formulación formadora de depósito in situ inyectable o un parche de acuerdo con la invención a un sitio de fractura o defecto. Alternativamente, dichos métodos comprenden introducir un relleno óseo que comprende una composición de acuerdo con la invención o un relleno óseo, un dispositivo médico o implante provisto de un recubrimiento de acuerdo con la invención a o en un sitio de fractura ósea o defecto óseo. Aún en otra modalidad, dichos métodos comprenden una combinación de estos y, por lo tanto, comprenden introducir un relleno óseo que comprende una composición de acuerdo con la invención o un relleno óseo, un dispositivo médico o implante provisto de un recubrimiento de acuerdo con la invención a o en un sitio de fractura ósea o defecto óseo y aplicar una formulación formadora de depósito in situ inyectable o un parche de acuerdo con la invención a un sitio de fractura o defecto. Dicha formulación de depósito, parche, relleno óseo o recubrimiento comprende con la máxima preferencia testosterona y alendronato o una sal de estos.

Además, se proporciona el uso de un agonista del receptor de andrógenos, preferentemente un esteroide anabólico, con mayor preferencia testosterona o un derivado de esta, con mayor preferencia testosterona, nandrolona o dihidrotestosterona, y un bifosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, preferentemente alendronato o alendronato de sodio, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una fractura ósea o un defecto óseo. Dicho tratamiento comprende preferentemente aplicar una composición de acuerdo con la invención que comprende al menos un polímero biodegradable, un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sitio de fractura o defecto, con mayor preferencia aplicar una formulación formadora de depósito in situ inyectable o un parche de acuerdo con la invención a un sitio de fractura o defecto. Alternativamente, dichos métodos comprenden introducir un relleno óseo que comprende una composición de acuerdo con la invención o un relleno óseo, un dispositivo médico o implante provisto de un recubrimiento de acuerdo con la invención a o en un sitio de fractura ósea o defecto óseo. Aún en otra modalidad, dichos métodos comprenden una combinación de estos, y por lo tanto, comprenden introducir un relleno óseo que comprende una composición de acuerdo con la invención o un relleno óseo, un dispositivo médico o implante provisto de un recubrimiento de acuerdo con la invención a o en un sitio de fractura ósea o defecto óseo y la aplicación de una formulación formadora de depósito in situ inyectable o un parche de acuerdo con la invención a un sitio de fractura o defecto. Dicha formulación de depósito, parche, relleno óseo o recubrimiento comprende con la máxima preferencia testosterona y alendronato o una sal de estos.

La invención proporciona, además, un método para tratar una fractura o defecto óseo en un paciente, preferentemente un paciente humano u otro mamífero, que comprende administrar a un sitio de fractura o defecto un parche o una formulación formadora de depósito in situ inyectable de acuerdo con la invención. Además, se proporciona un método de curación de fracturas óseas que comprende administrar a un sitio de fractura un parche o una formulación formadora de depósito in situ inyectable de acuerdo con la invención. Dicho parche o formulación formadora de depósito in situ inyectable comprende preferentemente una cantidad terapéuticamente eficaz de testosterona, nandrolona o dihidrotestosterona, con mayor preferencia testosterona, y alendronato o alendronato de sodio, y con la máxima preferencia alendronato de sodio. La invención proporciona, además, un método para tratar una fractura o defecto óseo en un paciente, preferentemente un paciente humano u otro mamífero, que comprende introducir un relleno óseo que comprende una composición de acuerdo con la invención o un relleno óseo, un dispositivo médico o implante provisto de un recubrimiento de acuerdo con la invención a o en un sitio de fractura ósea o defecto óseo. Además, se proporciona un método para tratar una fractura o defecto óseo en un paciente, preferentemente un paciente humano u otro mamífero, que comprende administrar a un sitio de fractura un parche o una formulación inyectable formadora de depósito in situ de acuerdo con la invención y la introducción de un relleno óseo que comprende una composición de acuerdo con la invención o un relleno óseo, un dispositivo médico o implante óseo provisto de un recubrimiento de acuerdo con la invención a o en un sitio de fractura ósea o defecto óseo. El término "paciente" como se usa en la presente descripción se refiere a un sujeto humano y cualquier otro no humano que pueda sufrir una fractura ósea o un defecto óseo. Preferentemente, un paciente como se usa en la presente descripción, es un mamífero. Los ejemplos preferidos de pacientes incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, perros y otros caninos, gatos y otros felinos, caballos, vacas y otros bovinos, ratones, ratas, conejos, conejillos de indias y otros roedores, monos y otros primates, cerdos y porcinos, y similares. Un paciente preferido particularmente es un paciente humano.

Además, se proporciona un método de curación de fracturas óseas que comprende administrar a un sitio de fractura un parche o una formulación formadora de depósito in situ inyectable de acuerdo con la invención. Dicho parche, formulación formadora de depósito in situ inyectable, relleno o recubrimiento óseo comprende preferentemente una cantidad con eficacia terapéutica de testosterona, nandrolona o dihidrotestosterona, con mayor preferencia testosterona, y alendronato o alendronato de sodio, con la máxima preferencia alendronato de sodio.

- El término "fractura ósea" como se usa en la presente descripción, incluye fracturas traumáticas y fracturas patológicas, fracturas tanto simples como compuestas. Los usos y métodos de la invención son adecuados particularmente para el tratamiento de fracturas óseas complicadas, preferentemente fracturas óseas complejas traumáticas. Como se usa en la presente descripción, el término "fractura complicada" se refiere a una fractura que se acompaña de daño del tejido circundante, tal como nervios y vasos sanguíneos, y/o órganos circundantes. Una fractura complicada es a menudo, pero no necesariamente, una fractura compuesta o abierta. Los usos y métodos de la invención son, además, adecuados particularmente para el tratamiento de fracturas óseas patológicas. Una fractura preferida que se trata de acuerdo con la invención es una fractura que requiere tratamiento por un cirujano ortopédico. Un cirujano ortopédico, por ejemplo, estabiliza la fractura, por ejemplo, mediante el uso de tornillos. Dichas fracturas se tratan en particular ventajosamente mediante la aplicación de un parche de acuerdo con la invención. Los ejemplos de fracturas que se tratan ventajosamente de acuerdo con la invención son las fracturas de la columna, la pierna y el brazo. Un ejemplo adicional de una fractura que se trata ventajosamente de acuerdo con la presente invención es una fractura por compresión vertebral. Dicha fractura ocurre cuando uno o más de los huesos de la columna vertebral se fracturan o colapsan, típicamente cuando las vértebras ya se han debilitado, por ejemplo, como resultado del envejecimiento o de una enfermedad que debilita los huesos, tal como osteoporosis, enfermedad de Paget o cáncer de huesos. Aún otro ejemplo son las fracturas completas que se caracterizan por el hecho de que existe un espacio entre los fragmentos o la parte ósea. Usualmente, la curación espontánea de dichas fracturas se produce muy lentamente. Por lo tanto, dichas fracturas en particular se benefician de los tratamientos proporcionados por la presente invención. Por lo tanto, se proporciona un método o uso de acuerdo con la invención en donde dicha fractura es una fractura complicada, preferentemente una fractura complicada traumática, o una fractura patológica. Un paciente tratado de acuerdo con la invención es preferentemente un paciente que padece una fractura complicada, preferentemente una fractura complicada traumática, o una fractura patológica. Una fractura preferida adicional tratada con un parche o una formulación formadora de depósito in situ inyectable es una fractura vertebral por compresión.
- Las características pueden describirse en la presente descripción como parte de los aspectos o modalidades iguales o separadas de la presente invención con fines de claridad y una descripción concisa. El experto en la materia apreciará que el alcance de la invención puede incluir modalidades que tienen combinaciones de todas o algunas de las características descritas en la presente descripción como parte de las mismas modalidades o modalidades separadas.
- La invención se explica adicionalmente en el ejemplo siguiente. Este ejemplo no limita el alcance de la invención, sino que simplemente sirve para aclarar la invención.

Breve descripción de las figuras

- Figura 1. Inducción de actividad de las células MC3T3 por alendronato, dihidroxitestosterona (Stanolone) y combinaciones de estos. ALP: fosfatasa alcalina, AP: fosfatasa ácida.

Ejemplo

- Materiales y métodos:

Células y tratamiento

- Las células MC3T3-E1 (ECACC, núm. de Acceso 99072810) se cultivaron en α -MEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con penicilina 100 U/ml, estreptomina 100 μ g/ml (Invitrogen, Carlsbad, CA) y suero bovino fetal al 5 % (Hyclone, GE Healthcare). Las células se cultivaron en condiciones estándar (37 °C, 5 % de CO₂ y 95 % de humedad). Las células MC3T3-E1 se sembraron a una densidad de 26 000 células/cm² y la siembra de las células se consideró como el punto de tiempo día 0. El día 1 después de la siembra en placa, el medio de las células MC3T3-E1 se reemplazó con medio osteogénico (los medios mencionados anteriormente complementados con ácido ascórbico 50 μ g/ml (Sigma)), fosfato de β -glicerol 10 nM (Sigma) y el día 3 después de la siembra en placa, se añadieron hormonas o vehículo (etanol al 0,1 %).

- El compuesto probado fue Stanolone (dihidroxitestosterona (DHT)) en combinación con alendronato o alendronato solamente. Las concentraciones finales de Stanolone usadas fueron: 3 nM, 15 nM, 75 nM y 375 nM de Stanolone (TCI Europe N.V.) en etanol al 0,1 % y alendronato 2, 10, 50 μ M (TCI Europe N.V.) en milliQ. La concentración final de etanol para los cultivos fue al 0,1 %. El medio se cambió cada 2-3 días.

Ensayo de actividad de fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida

- Las células se lisaron durante 10 minutos con tampón de lisis (fosfato de potasio 100 mM, Tritón X-100 al 0,2 %, pH 7,8, que contenía un cóctel de inhibidores de proteasas (Roche)). Para determinar la actividad de fosfatasa alcalina, se añadió CDP-star (Roche) a los lisados y se incubó durante 30 minutos en una placa de fondo óptico de 96 pocillos en la oscuridad. La luminiscencia (1 segundo) se midió con un Filtermax F5 (Molecular Devices). La actividad de la fosfatasa ácida de las células se determinó mediante la adición de tampón p-NPP recién preparado (4-nitrofenil fosfato (Sigma) NaAc 0,1 M + Tritón X-100 al 0,1 %, pH 5,5) a los lisados celulares y se incubó durante 1,5 horas a 37 °C y 5 % de CO₂.

La reacción se detuvo mediante la adición de 10 µl de NaOH. La absorbancia se midió a 405 nm con un Filtermax F5 (Molecular Devices).

Análisis estadístico

5

Todos los datos se presentan como media ± SEM. Los datos se analizaron mediante el uso de la prueba t de Student a *p<0,05, o **p<0,01 o ***p<0,001 en comparación con alendronato solo (Stanolone 0 nM).

Resultados

10

Para probar si el alendronato y la combinación de alendronato y DHT (Stanolone) son capaces de inducir la actividad de las células de osteoblastos, las células MC3T3 se estimularon en medio +/- compuestos durante un total de 10 días. La actividad de las células osteoblásticas se midió después mediante el análisis de la cantidad de enzima ALP, un marcador bien establecido para la actividad de las células óseas. Los datos finales se corrigieron después para la fosfatasa ácida para corregir el número total de células. Los datos obtenidos muestran que el tratamiento de células MC3T3 con alendronato solo (Stanolone 0 nM) da como resultado un pequeño aumento de la actividad ALP/AP a concentraciones de 2 y 10 µM, mientras que a 50 µM disminuye la actividad ALP/AP (figura 1). Por el contrario, los tratamientos con alendronato en combinación con Stanolone (Stanolone 3, 15, 75 y 375 nM) resultan en un aumento fuerte y significativo de la actividad de ALP en comparación con el alendronato solo (figura 1).

15

20

Referencias

Aspenberg P, Wermelin K, Tengwall P, Fahlgren A. Additive effects of PTH and bisphosphonates on the bone healing response to metaphyseal implants in rats. *Acta Orthop.* febrero de 2008; 79(1):111-5.

25

Cheng BH, Chu TM, Chang C, Kang HY, Huang KE. Testosterone delivered with a scaffold is as effective as bone morphologic protein-2 in promoting the repair of critical-size segmental defect of femoral bone in mice. *PLoS One.* 5 de agosto de 2013; 8(8):e70234.

30

Einhorn, TA. Can an anti-fracture agent heal fractures? *Clin Cases Miner Bone Metab.* enero de 2010; 7(1):11-4.

Wermelin K, Aspenberg P, Linderbäck P, Tengvall P. Bisphosphonate coating on titanium screws increases mechanical fixation in rat tibia after two weeks. *J Biomed Mater Res A.* julio de 2008; 86(1):220-7.

35

Xue D, Li F, Chen G, Yan S, Pan Z. Do bisphosphonates affect bone healing? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 5 de junio de 2014; 9:45.

Reivindicaciones

- 5 1. Una composición que comprende al menos un polímero biodegradable, un agonista del receptor de andrógenos y un bifosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde dicha composición es una composición para la administración local en el hueso y en donde la cantidad de dicho bifosfonato o la sal de este es de entre 0,1 µg y 1 mg y la cantidad de dicho agonista del receptor de andrógenos es entre 1 µg y 10 mg de testosterona o un derivado de esta o una cantidad equipotente de un agonista del receptor de andrógenos diferente a testosterona.
- 10 2. Una composición de conformidad con la reivindicación 1 en donde el agonista del receptor de andrógenos es testosterona o un derivado de esta, preferentemente en donde la testosterona o derivado se selecciona del grupo que consiste en testosterona, un éster de testosterona, un precursor de testosterona y un metabolito de testosterona.
- 15 3. Una composición de conformidad con la reivindicación 2 en donde la testosterona o derivado es testosterona, nandrolona o dihidrotestosterona.
- 20 4. Una composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el bifosfonato se selecciona del grupo que consiste en alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato, clodronato, zoledronato, etidronato, tiludronato, minodronato, olpadronato, neridronato, incadronato y mezclas de estos.
- 25 5. Una composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el bifosfonato es alendronato o alendronato de sodio.
- 30 6. Una composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el al menos un polímero biodegradable se selecciona del grupo que consiste en poliláctidos, poliglicólidos, policaprolactonas, polidioxanonas, policarbonatos, polihidroxitiratos, polialquileno oxalatos, polianhídridos, poliamidas, poliésteramidas, poliuretanos, poliacetales, poliuretiales, poliortocarbonatos, polifosfacenos, polihidroxicvaleratos, polialquileno succinatos, poli(ácido málico), poliortoésteres y copolímeros, copolímeros de bloques, copolímeros ramificados y mezclas de estos, tales como, poli-D, L-Láctido (PDLLA), copolímeros de láctidos y glicólidos (PLGA), copolímeros de láctidos y s-caprolactona, copoliésteres de poli(láctido-ε-caprolactona) (PLA-ε-CL) y copolímero de poliláctido-carbonato de trimetileno y polímeros basados en aminoácidos tales como poliarilatos y policarbonatos basados en tirosina, y poliéster uretanos y poliéster-amidas basados en leucina y/o lisina.
- 35 7. Un parche que comprende una composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
- 40 8. Un parche de conformidad con la reivindicación 7 que comprende una primera capa que comprende dicha composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y una segunda capa biodegradable que es impermeable esencialmente para dicho agonista del receptor de andrógenos y dicho bifosfonato o sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 45 9. Una formulación formadora de depósito in situ inyectable que comprende una composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
- 50 10. Una formulación formadora de depósito in situ inyectable de conformidad con la reivindicación 9, en donde la formulación de depósito libera gradualmente al menos el agonista del receptor de andrógenos.
- 55 11. Un parche o formulación formadora de depósito in situ inyectable de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en donde el agonista del receptor de andrógenos es testosterona y el bifosfonato es alendronato o alendronato de sodio.
- 60 12. Un relleno óseo que comprende una composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
- 65 13. Un recubrimiento para un relleno óseo, dispositivo médico y/o implante óseo que comprende una composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
14. Un relleno óseo, dispositivo médico o implante óseo proporcionado con un recubrimiento de conformidad con la reivindicación 13.
15. Una composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en terapia.
16. Una composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento local de una fractura ósea o un defecto óseo, preferentemente en donde dicha fractura es una fractura complicada o una fractura patológica.
17. Una composición para su uso de conformidad con la reivindicación 16, en donde dicho método comprende

5 aplicar un parche de conformidad con la reivindicación 7 u 8 o una formulación formadora de depósito in situ inyectable de conformidad con la reivindicación 9 o 10 a un sitio de fractura o defecto y/o dicho método comprende introducir un relleno óseo de conformidad con la reivindicación 12 o un relleno óseo, un dispositivo médico o un implante óseo de conformidad con la reivindicación 14 a o en un sitio de fractura ósea o defecto óseo.

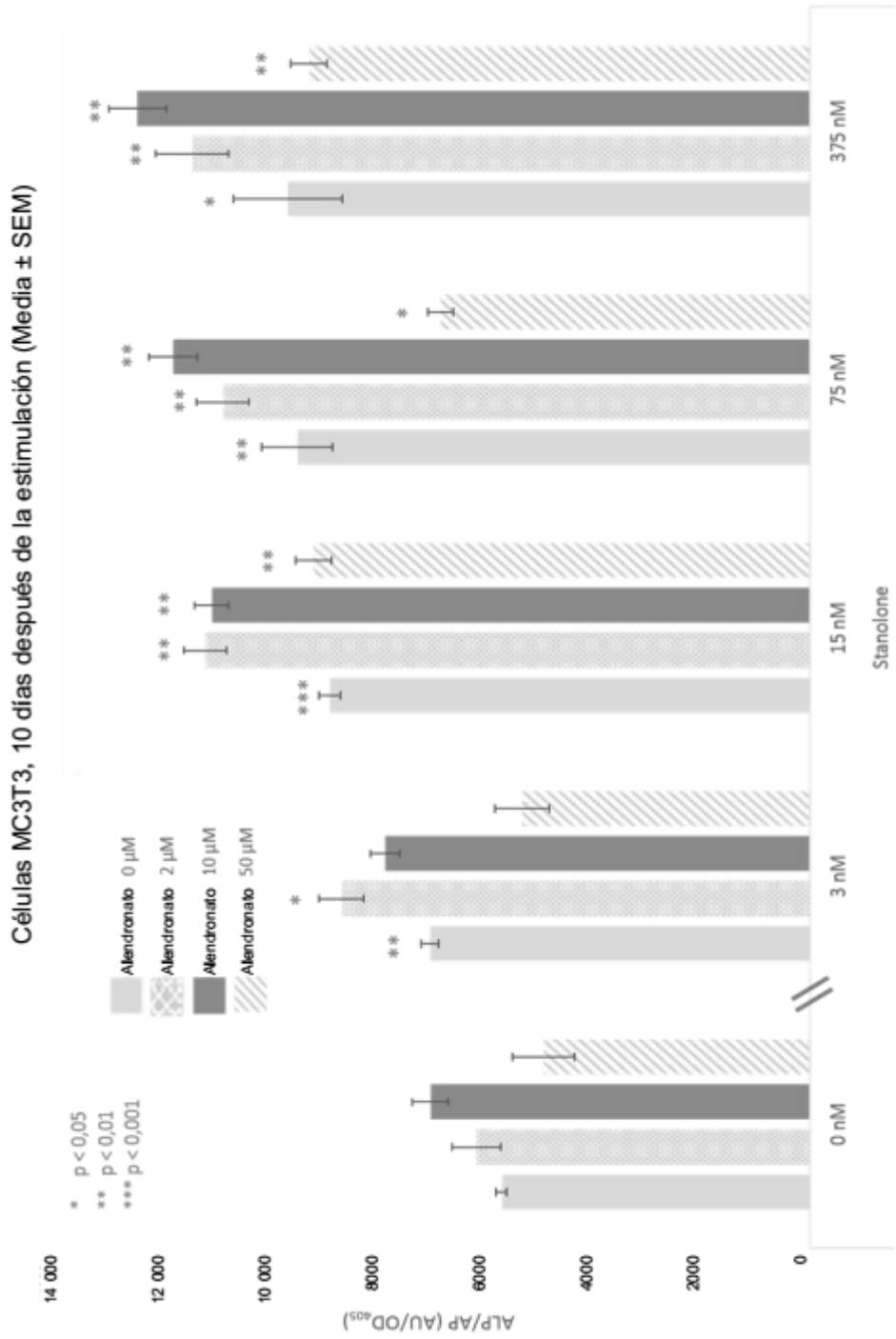


Figura 1