

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 117**

51 Int. Cl.:

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/18 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

A61L 24/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2013 E 16195130 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 3150235**

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:

23.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ALI, SAAD ABDUL MAJEED

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 687 117 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

Composición de relleno óseo

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

10 La WO-A-02/080933 divulga un material de injerto óseo que puede estar basado en una hidroxiapatita cálcica o fosfato tricálcico y que puede incluir por lo menos un bisfosfonato.

15 Se sabe que los bisfosfonatos pueden usarse en el tratamiento de la osteoporosis. Los bisfosfonatos actúan uniéndose a la superficie de un hueso dando como resultado una reducción en la tasa de resorción ósea. Se cree que los bisfosfonatos suprimen la migración de precursores de osteoclastos a la superficie de un hueso y consecuentemente la formación en la superficie ósea de los osteoclastos reabsorbibles activos. También se ha sugerido que los bisfosfonatos pueden provocar una formación de osteoblastos aumentada (ver 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 La WO-A-02/062352 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 dosificación de liberación sostenida que puede funcionar como un depósito implantable desde el que puede liberarse el fármaco en la circulación del paciente. Alternativamente, la forma de dosificación puede implantarse en un sitio que esté cercano al sitio de acción deseado de tal manera que el fármaco, cuando se libera, pueda alcanzar el sitio de acción por difusión. El fármaco puede suspenderse en un líquido o puede integrarse en una matriz de polímero.

25 Los materiales de relleno óseo a base de fosfato de calcio se han propuesto para su uso en el tratamiento de pacientes con osteoporosis. Los materiales se pueden inyectar en un cuerpo vertebral donde se endurece de tal manera que se aumenta el cuerpo. La WO-A-02/062351 se refiere al uso de bisfosfonatos en el tratamiento de la osteonecrosis; la osteonecrosis puede llevar a la formación de tejido óseo osteoporótico. El documento divulga 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 medio portador.

30 Se ha descubierto que la incorporación de partículas de bisfosfonato en un relleno óseo a base de fosfato de calcio puede afectar a la tasa de curado del relleno óseo.

35 La presente invención proporciona una formulación para mezclar con un relleno óseo a base de fosfato de calcio curable, que comprende un bisfosfonato en forma particulada, las partículas del bisfosfonato estando incrustadas en partículas de un material polimérico que se reabsorbe cuando se implanta la formulación.

40 La formulación de la invención tiene la ventaja de que puede conferir propiedades a un relleno óseo a base de fosfato de calcio, lo que significa que el relleno puede usarse en el tratamiento de la osteoporosis. Además, se ha descubierto que la provisión de partículas de bisfosfonato incrustadas 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 mientras se cura al reaccionar en una reacción de endurecimiento. Puede significar que el tiempo lleva que la mezcla de los componentes de relleno óseo para el relleno, con las partículas de bisfosfonato encapsuladas, alcance una condición en la que pueda inyectarse no sea significativamente más largo que el tiempo correspondiente para que un relleno sin las partículas de bisfosfonato encapsuladas alcance la misma condición. Puede significar que la duración del período en el que el relleno con las partículas de bisfosfonato encapsuladas pueda inyectarse o manipularse de otro modo no sea significativamente más corta que el período correspondiente para un relleno sin las partículas de bisfosfonato encapsuladas. Estas representan ventajas prácticas significativas para un cirujano.

50 La formulación de la invención tiene la ventaja de que las propiedades mecánicas de una composición de relleno óseo a base de fosfato de calcio (por ejemplo, una o más de su resistencia a la tracción, resistencia a la compresión y dureza (resistencia a la fractura)) que contiene un bisfosfonato que está incrustado en polímero pueden mejorarse 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 incrustado en el polímero. En algunas circunstancias, se espera que las propiedades mecánicas de la composición de la invención puedan ser por lo menos comparables con las de una composición de relleno óseo a base de fosfato de calcio que no contiene bisfosfonato.

60 La clase de fármacos con bisfosfonatos se basa en el enlace fosfato-oxígeno-fosfato (P-O-P) del pirofosfato (un metabolito humano natural ampliamente distribuido que tiene una fuerte afinidad por los huesos). Reemplazando el oxígeno con un átomo de carbono (P-C-P) se produce un grupo de fármacos selectivos del hueso que no pueden ser metabolizados por las enzimas normales que descomponen los pirofosfatos (ver el artículo de Gatti D y Adami S titulado "bisphosphonates in the treatment of bone diseases ", publicado en Drugs & Aging, volumen 15, páginas 285

65

a 296, 1999). Los bisfosfonatos que son útiles en la presente invención generalmente tienen características anticatabólicas. Ejemplos de compuestos de bisfosfonato se divulgan en las describen en 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 bisfosfonato que podrían ser útiles en la formulación de la invención incluyen elendronato (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-hidroxi) propand-1,1-diol]bisfosfonato (Ciba-Geigy; Gador), neridronato (6-amino-1-hidroxi-hexilideno)bisfosfonato (Gentili), cimadronato[(cicloheptilamino)-metileno]bisfosfonato (Yamanouchi), EB-1053 [1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propilideno]bisfosfonato (Leo), olpadronato [3-(dimetilamino)-1-hidroxi]propilideno]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)-etilideno]bisfosfonato (Ciba-Geigy).

Las ventajas que están disponibles de la formulación de la invención se ven afectadas por la capacidad del material polimérico para enmascarar el efecto del bisfosfonato en el material de fosfato de calcio a medida que se cura. El material polimérico debe ser esencialmente insoluble en medios acuosos durante el período en que se cura el material de fosfato de calcio. El material polimérico debería ser capaz de reabsorberse durante un período sostenido después de que se haya implantado la formulación de la invención de tal manera que el material polimérico desaparezca, ya sea como resultado de la disolución o como resultado de otro mecanismo o como resultado de una combinación de mecanismos. La resorción del material polimérico puede implicar la disolución. La reabsorción del material polimérico puede implicar una reacción con los materiales con los que entra en contacto cuando se implanta la formulación, por ejemplo involucrando hidrólisis. Dicha hidrólisis podría dar como resultado 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 por lo menos 90°.

El material polimérico puede comprender un monómero que tenga propiedades hidrófobas y un monómero que tenga 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 a partir de las que están compuestas las cadenas de polímero. 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 la cadena pueden afectar las interacciones entre el material polimérico y los materiales con los que la formulación entra en contacto cuando se ha implantado la formulación. Por ejemplo, cuando las unidades de repetición de las cuales están compuestas las cadenas de polímero tienen características hidrófobas, las cadenas pueden incluir grupos de terminación que tienen un carácter más hidrófilo. Esto puede usarse por ejemplo para mejorar las interacciones entre el material polimérico y las partículas de bisfosfonato que están incrustadas en el material polimérico. Un ejemplo de un grupo terminal 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 de lactida. El polímero puede incluir grupos lactida en un copolímero, por ejemplo como un copolímero de lactida/glicolida 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 de glicolida.

Los ejemplos específicos de materiales poliméricos que podrían ser útiles en la formulación de la invención incluyen copolímeros de glicolida/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/glicolida puede terminarse con grupos ácidos. Tales grupos de terminación pueden tener carácter hidrófilo. Los polímeros terminados con ácido pueden hacerse 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 con ácido puede hacerse reaccionar con un alcohol para formar un polímero terminado con éster. Los

5 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 sustituyente (por ejemplo, el alcohol cuando el producto final del polímero es un polímero terminado con éster). Puede preferirse que un alcohol que se usa como grupo sustituto no sea más grande de C₅, más preferiblemente no más grande de C₄, especialmente no más grande de C₃, por ejemplo etanol.

10 La capacidad del material polimérico para reabsorberse después de la implantación puede depender de la cristalinidad del material polimérico. La cristalinidad del polímero puede medirse usando calorimetría de barrido diferencial. Los polímeros con una cristalinidad relativamente alta se reabsorben más lentamente que los polímeros con una cristalinidad relativamente baja. En la presente invención puede preferirse usar materiales poliméricos que tengan una cristalinidad baja de tal manera que puedan ser reabsorbidos durante un período adecuadamente corto después de que se haya implantado la formulación. Sin embargo, los polímeros que tienen una cristalinidad más alta (por ejemplo que incluyen por lo menos algo de poli(L-lactida)) pueden usarse en formulaciones útiles que se destinan al uso en aplicaciones en las que el bisfosfonato se libera durante un período más largo.

15 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 usa un material polimérico con un peso molecular más bajo. Puede preferirse que el material polimérico tenga un peso molecular de por lo menos aproximadamente 10 kD, más preferiblemente por lo menos aproximadamente 15 kD, especialmente por lo menos aproximadamente 20 kD. Puede ser apropiado para algunas aplicaciones tener un peso molecular de por lo menos aproximadamente 25 kD para algunas aplicaciones. Generalmente, el material polimérico tendrá un peso molecular de no más de aproximadamente 150 kD, preferiblemente no más de aproximadamente 140 kD, especialmente no más de aproximadamente 130 kD. Los valores de pesos moleculares a los que se hace referencia en este documento son pesos moleculares medios ponderados.

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

25 Preferiblemente, el punto medio de viscosidad inherente de un material polimérico que es un polímero de lactida o un copolímero de lactida/glicolida es por lo menos de aproximadamente 0,10 dl.g⁻¹, más preferiblemente por lo menos aproximadamente 0,15 dl.g⁻¹. Preferiblemente, el punto medio de viscosidad inherente de un material polimérico que es un polímero de lactida o un copolímero de lactida/glicolida no es más de aproximadamente 6,0 dl.g⁻¹, más preferiblemente 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 puede medirse para estos polímeros usando 1,0 g.dl⁻¹ de solución del polímero en CHCl₃ en un viscosímetro capilar a 25° C.

30 Un material polimérico adecuado para su uso en la formulación de la invención es una poli-DL-lactida terminada con ácido con un punto medio de viscosidad inherente de por lo menos aproximadamente 0,20 dl.g⁻¹. Un ejemplo de este material está disponible en la división Purac de CSM NV con la marca PURASORB PDL-02A.

35 Un material polimérico adecuado para su uso en la formulación de la invención es una poli-DL-lactida terminada con éster con un punto medio de viscosidad inherente de por lo menos aproximadamente 0,50 dl.g⁻¹. Un ejemplo de este material está disponible en la división Purac de CSM NV bajo la marca PURASORB PDL-05.

40 Los copolímeros adecuados para su uso en la formulación de la invención son copolímeros de lactida/glicolida. Preferiblemente, el valor de la relación molar de (D,L) lactida y glicolida en copolímeros adecuados es de por lo menos aproximadamente 0,75, especialmente de por lo menos aproximadamente 0,9, por ejemplo de por lo menos aproximadamente 1,0. Preferiblemente, el valor de la relación molar no es más de aproximadamente 4,5, más preferiblemente no más de aproximadamente 4,0, por ejemplo, no más de aproximadamente 3,5.

45 Ejemplos de materiales de copolímeros terminados con ácido adecuados están disponibles en la división Purac de CSM N V bajo las marcas PURASORB PDLG-5002A, PDLG-5004A y PDLG-7502A. Las características de estos materiales se establecen en la tabla siguiente.

5

	PDLG-5002A	PDLG-5004A	PDLG-7502A	PDL-02A
Contenido de DL-lactida (% molar)	47-53	47-53	72-78	100
Contenido de glicolida (% molar)	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

10

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

15

	PDLG-5004	PDLG-5010	PDLG-7507	PDL-05
Contenido de DL-lactida (% molar)	47-53	47-53	72-78	100
Contenido de glicolida (% molar)	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

20

La variación de la proporción de los componentes de lactida y glicolida de un copolímero puede usarse para proporcionar control sobre la tasa a la que el polímero se reabsorbe después de la implantación.

25

Puede preferirse que la proporción en peso del bisfosfonato expresado como una proporción del peso de la formulación no sea más de aproximadamente el 30%, más preferiblemente no más de aproximadamente el 25%, especialmente no más de aproximadamente el 20%, por ejemplo, no más de aproximadamente el 15%. Puede preferirse que la proporción en peso del bisfosfonato expresado como una proporción del peso de la formulación sea por lo menos aproximadamente el 0,5%, más preferiblemente por lo menos aproximadamente el 1,0%, especialmente por lo menos aproximadamente el 1,5%.

30

35

Las partículas del material polimérico en las que están incrustadas las partículas de bisfosfonato pueden tener una baja relación de aspecto. Las partículas de baja relación de aspecto tienen una pequeña diferencia entre sus dimensiones transversales más grandes y más pequeñas. Frecuentemente, las partículas del material polimérico serán aproximadamente esféricas. Las partículas esféricas tienen una relación de aspecto de uno. Las partículas del material polimérico que tienen una forma elíptica tienen una relación de aspecto que es mayor que uno. Las partículas de la invención pueden tener una relación de aspecto que no sea más de aproximadamente 3, o no más de aproximadamente 2, o no más de aproximadamente 1,5. Tales partículas pueden formarse usando técnicas de emulsificación. La información concerniente 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), pp 525-528). Las técnicas adecuadas incluyen técnicas de emulsión únicas como técnicas de sólido-aceite-agua y técnicas de doble emulsión como técnicas de agua-aceite-aceite. Una técnica de agua-aceite-aceite implica la emulsificación de una solución acuosa interna del fármaco en O₁ de fase orgánica que consiste del polímero disuelto en un sistema solvente binario. La emulsión de W/O₁ primaria se emulsionó en un medio de procesamiento no acuoso O₂ que contenía un emulsionante para formar una emulsión W-O₁-O₂. Los solventes se eliminaron mediante evaporación mientras se agitaba la emulsión durante la noche. Se usó la relación de volumen variable de fases W-O₁-O₂. La concentración de la solución de polímero utilizada fue del 6,25% p/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 eficacia con la que el fármaco queda atrapado en las partículas.

40

45

50

La formulación de la invención puede elaborarse usando una técnica de procesamiento en estado fundido en la que el fármaco se mezcla con el polímero mientras el polímero está en una fase fluida. Este proceso puede realizarse exponiendo una mezcla de partículas del polímero y partículas del fármaco a calor para provocar la fusión del polímero. El proceso puede realizarse añadiendo partículas del fármaco al polímero después de que el polímero se haya fundido. Luego se permite que la mezcla del polímero y las partículas del fármaco se endurezca. El método puede incluir un paso de dar forma a la mezcla del polímero y las partículas de fármaco. Por ejemplo, esto podría hacerse extruyendo la mezcla del polímero y las partículas del fármaco. Esta técnica puede usarse para crear partículas del material polimérico que son alargadas, por ejemplo en forma de fibras. Las fibras producidas por extrusión se pueden modificar mediante pasos de procesamiento posteriores como, por ejemplo, estiramiento, hilado, preferiblemente mientras las fibras se calientan. 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 la invención. Se puede preferir que la dimensión transversal de las partículas alargadas sea de por lo menos aproximadamente 0,1 mm, más preferiblemente de por lo menos aproximadamente 0,5 mm, por ejemplo de por lo menos aproximadamente 1,0 mm. Puede preferirse que la dimensión transversal de las partículas alargadas no sea de más de aproximadamente 5,0 mm, por ejemplo, no más de aproximadamente 3,0 mm. Puede preferirse que la longitud de las partículas alargadas sea de por lo menos aproximadamente 1,0 mm, más preferiblemente de por lo menos aproximadamente

55

60

65

2,0 mm, por ejemplo de por lo menos aproximadamente 3,0 mm. Puede preferirse que la longitud de las partículas alargadas no sea de más de aproximadamente 25 mm, más preferiblemente no más de aproximadamente 15 mm, especialmente no más de aproximadamente 10 mm, por ejemplo no más de aproximadamente 7 mm.

5 Por consiguiente, puede preferirse 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. Las fibras tendrán frecuentemente una longitud que es por lo menos el doble de la dimensión transversal media (que será el diámetro de las fibras cuando su sección transversal sea circular). Puede preferirse para algunas aplicaciones que el valor de la relación entre la longitud de las fibras con su dimensión transversal media sea por lo menos aproximadamente 10 1,5, o por lo menos de aproximadamente 2,0, o por lo menos de aproximadamente 2,5, por ejemplo por lo menos de aproximadamente 3,0.

15 Los factores que afectan la elección del tamaño de las partículas de polímero incluyen la tasa de liberación del fármaco de las partículas de polímero y el efecto sobre las propiedades físicas de las partículas de polímero. El período durante el que el fármaco podría liberarse de las partículas de polímero puede aumentarse mediante el uso de partículas más grandes ya que el fármaco es menos accesible a los fluidos corporales.

20 El uso de una técnica de procesamiento en estado fundido para formar las partículas tiene la ventaja de que la tasa de liberación del fármaco de las partículas puede compararse con partículas que están hechas de una emulsión. Esto puede ser debido a una porosidad más baja.

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

30 Puede preferirse que el 90% en peso de las partículas del material polimérico en el que están incrustadas las partículas de bisfosfonato tengan un tamaño de partícula (D90) de no más de aproximadamente 100 μm , más preferiblemente de no más de aproximadamente 85 μm , especialmente de no más de aproximadamente 70 μm . Preferiblemente, el 90% en peso de las partículas del material polimérico tendrán habitualmente un tamaño de partícula (D90) de por lo menos aproximadamente 50 μm .

35 Puede preferirse 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 no sea de más de aproximadamente 75 μm , preferiblemente no más de aproximadamente 50 μm , más preferiblemente 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.

40 Puede preferirse que la formulación se use con un polvo de fosfato de calcio en el que la proporción del tamaño de partícula D90 del polvo de fosfato de calcio con el tamaño de partícula D90 de las partículas del material polimérico sea de por lo menos aproximadamente 0,1, preferiblemente de por lo menos aproximadamente 0,2, más preferiblemente de por lo menos aproximadamente 0,3, por ejemplo de por lo menos aproximadamente 0,4. Puede preferirse que la formulación se use con un polvo de fosfato de calcio en el que la proporción 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 1,5, preferiblemente 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.

50 Se prefiere que las partículas de bisfosfonato estén incrustadas en el material polimérico de tal manera que el área superficial de las partículas de bisfosfonato que está expuesta para el contacto con fosfato de calcio sea pequeña y las partículas de bisfosfonato estén casi o en realidad completamente encapsuladas en el material polimérico. Se espera que en algunas realizaciones pueda haber algún bisfosfonato que esté expuesto sobre la superficie de las partículas de polímero y que, por lo tanto, podría entrar en contacto con el fosfato de calcio cuando las partículas de polímero/bisfosfonato se mezclan con polvo de fosfato de calcio.

60 Se prefiere que las partículas de bisfosfonato estén incrustadas en el material polimérico de tal manera que las partículas de bisfosfonato estén por lo menos parcialmente cubiertas por el material polimérico. Se prevé que las partículas de bisfosfonato puedan tener un recubrimiento del material polimérico aplicado a ellas de tal manera que estén por lo menos parcialmente cubiertas por el material polimérico. En estas realizaciones, el tamaño de las partículas de bisfosfonato podría ser ligeramente más pequeño que las partículas del material polimérico en el que están incrustadas las partículas de bisfosfonato.

65 Se prefiere que por lo menos algunas de las partículas de bisfosfonato estén completamente incrustadas en

las partículas del material polimérico de modo que esas partículas de bisfosfonato estén completamente cubiertas por el material polimérico.

5 Las partículas de bisfosfonato pueden incrustarse 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 por lo menos parcialmente recubierta, preferiblemente completamente recubierta, por el material polimérico. Este será frecuentemente el caso cuando el tamaño de las partículas de bisfosfonato sea significativamente más pequeño que el tamaño de las partículas del material polimérico, por ejemplo cuando las partículas de bisfosfonato se preparan de tal manera que el 90% en peso tiene un tamaño de partícula que no es más de aproximadamente 25 µm y el tamaño de las partículas de polímero es por lo menos de aproximadamente 50 µm. Se entenderá que una muestra de partículas de bisfosfonato se prepara de manera que el 90% en peso tenga un tamaño de partícula que no es más de aproximadamente 25 µm, la muestra incluirá una proporción grande de partículas cuyo tamaño es significativamente menor a 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 tamaño:

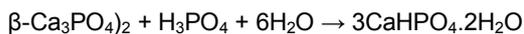
Tamaño de partícula máximo (µm)	Proporción en peso (%)
0.39	10
7.37	50
24.56	90

25 Por consiguiente, una partícula de polímero podría incluir una o más partículas de bisfosfonato que están completamente recubiertas por el material polimérico y una o más partículas de bisfosfonato que están parcialmente recubiertas por el material polimérico.

30 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, donde el producto final de la reacción es un fosfato de calcio. El sistema habitualmente incluye una mezcla concentrada de uno o más polvos de fosfato de calcio y agua o una o más soluciones acuosas.

35 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 dihidrato de fosfato dicálcico, denominado brushita. Este puede formarse cuando el fosfato de partida es fosfato β-tricálcico. La formación de brushita como producto de la reacción puede controlarse mediante el uso de condiciones ácidas durante la reacción.

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



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

50 Preferiblemente, el contenido de brushita en el material de relleno óseo curado es por lo menos de aproximadamente el 50% en peso, expresado como una proporción del peso total del material de relleno óseo (no incluyendo las partículas de polímero cargadas con bisfosfonato), más preferiblemente por lo menos aproximadamente el 60% , especialmente por lo menos aproximadamente el 70%.

55 En otro aspecto, la invención incluye 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 como se ha tratado con anterioridad.

60 Puede preferirse que el componente de polvo del relleno óseo comprenda por lo menos el 50% en peso de fosfato β-tricálcico, expresado como un porcentaje del peso total del componente de polvo del relleno óseo.

65 Puede preferirse que las partículas de material polimérico cargadas con bisfosfonato estén presentes en una cantidad de no más de aproximadamente el 60% en peso, más preferiblemente no más de aproximadamente el 50% en peso, por ejemplo, no más del 45%, o no más del 40 %, expresado como un porcentaje del peso total del componente en polvo del relleno óseo.

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

Puede preferirse 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 el 25% en peso, más preferiblemente no más de aproximadamente el 20% en peso, por ejemplo, no más del 15% en peso, expresado como un porcentaje del peso total del componente de polvo del relleno óseo. Una cantidad del material polimérico cargado con bisfosfonato en la composición de no más del 25% (o no más de un límite inferior referido con anterioridad) puede ser especialmente apropiado cuando las partículas se preparan mediante una técnica de procesamiento en estado fundido cuando la cantidad de bisfosfonato en las partículas del material polimérico cargado con bisfosfonato no está limitada por la solubilidad del bisfosfonato en un solvente.

Puede preferirse que las partículas de material polimérico cargado con bisfosfonato estén presentes en la composición de relleno óseo en una cantidad de por lo menos aproximadamente el 1% en peso, más preferiblemente por lo menos aproximadamente el 3% en peso, por ejemplo por lo menos aproximadamente el 5%, expresado como un porcentaje del peso total del componente de polvo del relleno óseo.

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

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

Preparación de partículas

Se usaron los siguientes materiales para fabricar las partículas:

- Copolímero de lactida/glicolida terminado con ácido Purasorb PDLG-5004A (IV = 0,41 dl.g⁻¹ ; Mw = 53 kD) suministrado por Purac.
- Copolímero de lactida/glicolida terminado con ácido Purasorb PDLG-5002A (IV = 0,21 dl.g⁻¹ ; Mw = 20 kD) suministrado por Purac.
- Copolímero de lactida/glicolida terminado con ácido Purasorb PDLG-7502A (IV = 0,18 dl.g⁻¹; Mw = 17 kD) suministrado por Purac.
- Poli DL-lactida terminada con ácido Purasorb PDL-02A (IV = 0,21 dl.g⁻¹; Mw = 22 kD) suministrado por Purac.
- Copolímero de lactida/glicolida terminado con éster Purasorb PDLG-5004 (IV = 0,41 dl.g⁻¹; Mw = 42 kD) suministrado por Purac.
- Copolímero de lactida/glicolida terminado con éster Purasorb PDLG-5010 (IV = 1,04 dl.g⁻¹; Mw = 128 kD) suministrado por Purac.
- Copolímero de lactida/glicolida terminado con éster Purasorb PDLG-7507 (IV = 0,76 dl.g⁻¹; Mw = 101 kD) suministrado por Purac.
- Poli DL-lactida terminada con éster Purasorb PDL-05 (IV = 0,50 dl.g⁻¹; Mw = 62 kD) suministrado por Purac.
- Alendronato de sodio, suministrado por Polpharma SA, molido a un tamaño de partícula D90 de menos de 25 µM.
- Poli(alcohol vinílico), suministrado por Sigma Aldrich, hidrolizado del 87 al 89% con un peso molecular de 13 a 124 kD (código de producto 363170).
- Diclorometano, grado HPLC, suministrado por BDH Prolabo VWR.
- Cloruro de sodio, grado Ph Eur, suministrado por BDH Prolabo VWR.
- Agua desionizada, purificada usando un purificador disponible de Veolia Water Solutions & Technologies SA bajo la marca ELGA Purelab Option Q DV25.

Estos materiales se usaron para preparar partículas de polímero encapsuladas con alendronato con un contenido de fármaco objetivo del 9% usando un método de emulsión de sólido-aceite-agua, como sigue.

Se disolvió 1,00 g de polímero en 4 ml de diclorometano (DCM). Se añadieron 100 mg de alendronato de sodio a la solución. La suspensión se homogeneizó con un mezclador de vórtice a la velocidad más alta hasta que se disolvió el polímero.

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

5 La suspensión de partículas de polímero en agua se homogeneizó luego usando un homogeneizador de rotor-estator IKA T25 a 6400 rpm y se agitó adicionalmente con un agitador magnético en condiciones en las que el disolvente de DCM pudiera evaporarse.

10 Las partículas de polímero se separaron de la fase líquida por centrifugación y filtración, y luego se lavaron con agua desionizada. Las partículas de polímero fueron luego liofilizadas.

Los pasos del método de sólido-aceite-agua se representan gráficamente en la Figura 1.

15 La eficacia de encapsulación del fármaco y el tamaño de partícula de las partículas de polímero se evaluaron de la siguiente manera:

Medición de la eficacia de encapsulación del fármaco

HPLC

20 El análisis cromatográfico se lleva a cabo en un sistema Agilent 1200 HPLC (Agilent) con un Detector de Aerosol Cargado con Corona (ESA) para medir el contenido de alendronato de sodio encapsulado en las partículas de polímero. Las fases móviles usadas son 5% de acetonitrilo (BDH Prolabo VWR) en agua desionizada (ELGA, Purelab Option 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 aumentó linealmente del 30% B al 100% B en 5 minutos con un tiempo de espera 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 3,2 × 50 mm, espesor 5 µm, suministrada por Siele Technologies bajo la marca Primesep SB. La temperatura de la columna se mantiene a 40° C. Los estándares se realizan por duplicado a una concentración de 0.5 mg.ml⁻¹ de alendronato de sodio (Polpharma SA) en diluyente (fase móvil A). Las muestras se preparan sonicando las partículas de polímero con diclorometano (BDH Prolabo VWR) para disolver el polímero. Luego se añade agua desionizada para disolver el alendronato de sodio. El alendronato de sodio no es soluble en DCM, y el agua y DCM no son miscibles, lo que hace que se formen dos capas de muestra, donde la capa superior contiene agua y alendronato de sodio. Una muestra de la capa superior se centrifuga a 3500 rpm durante 5 minutos (Clifton), y el sobrenadante se filtra en viales de HPLC para su análisis.

Espectrofotometría UVI visible

40 Se prepara una solución de alendronato de sodio (10625 mg.ml⁻¹) usando 162,5 mg de alendronato de sodio, que se pesa en un matraz volumétrico de 100 ml. El matraz se llena aproximadamente hasta 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 de 5 a 10 minutos). La solución se completa en volumen con agua desionizada y se enfría a temperatura ambiente. Una vez enfriada, la solución se forma hasta alcanzar el volumen con agua desionizada y se enfría a temperatura ambiente. Una vez enfriada, la solución se completa en volumen con agua desionizada si es necesario.

45 Se hace un reactivo de derivatización (5,5 mM CuSO₄ , 3 mM HNO₃) usando 0,8778 g de CuSO₄ y 0,19 ml de ácido nítrico al 70%, formado mediante el uso de agua desionizada en un matraz volumétrico de 1000 ml.

50 Las soluciones de calibración se preparan transfiriendo alícuotas de 1,0, 3,0, 5,0 y 10,0 ml de la solución de alendronato a matraces volumétricos de 100 ml. Se añaden 50 ml de reactivo de derivatización a los matraces, y las soluciones se completan en volumen con agua desionizada. Las concentraciones finales de las soluciones de calibración serán de 0,01625, 0,04875, 0,08125 y 0,1625 mg.ml⁻¹ . Se realiza una solución de calibración en blanco de la misma manera, usando la solución de derivatización y el agua.

55 Se sonica una muestra de 55 mg de partículas de alendronato/polímero a ensayar con 4,0 ml de diclorometano durante 15 minutos. Se sonica durante 5 minutos adicionales después de la adición de 10 ml de agua desionizada. Se extrae una muestra de 5,0 ml de la capa de agua superior y se transfiere a un tubo de centrifuga, y luego se centrifuga a 3500 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.

60 Se crea una curva de calibración midiendo la absorbancia a 235 nm. La concentración de alendronato en la muestra se deriva de la curva de calibración.

Medición del tamaño de partícula de las partículas encapsuladas con fármaco

65

El tamaño de las partículas se midió usando el analizador de tamaño de partículas por difracción láser (PSA) HELOS & RODOS (Sympatec GmbH). Las partículas se colocaron en el tallo VIBRI y se analizaron con el método de dispersión seca RODOS. Cada prueba se repite tres veces. El material en la parte delantera del tallo se transporta al embudo de dispersión con una velocidad de alimentación del 30% y una presión de 0,25 MPa (2,5 bar). Se realizó una medición del flujo de aire como referencia antes de cada análisis. El resultado de las mediciones se analizó utilizando la ecuación de Fraunhofer por el analizador de tamaño de partículas para calcular el tamaño de las partículas.

Los resultados obtenidos se proporcionan en la tabla siguiente:

Polímero	Eficiencia de 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 de sodio.

Preparación de cemento de fosfato de calcio

Se prepararon cuatro mezclas de polvo de la siguiente manera:

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 Biotol Ltd) con un tamaño de partícula D90 de menos de 25 μm con 0,25 g de pirofosfato de sodio (suministrado 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 mezclado de entre 35 y 90 rpm, hasta que los polvos estaban completamente mezclados. Las condiciones de mezclado 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) usando el mezclador de polvo.

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 inferior a 25 μm con 0,25 g de pirofosfato de sodio y 1,163 g de partículas de polímero sin muestra en blanco usando la mezcladora de polvo.

IV: Cemento de fosfato de calcio con partículas de polímero encapsuladas con 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 encapsuladas de alendronato usando el mezclador de polvo.

Las mezclas de polvo se mezclaron con una solución acuosa de ácido ortofosfórico 4M (Sigma-Aldrich) y ácido sulfúrico 0,1 M (Sigma-Aldrich). Los detalles de este enfoque se divulgan en la US-6018095. El producto es un fosfato de calcio reabsorbible, dihidrato de fosfato dicálcico (brushita). La proporción de líquido a polvo fue de 0,5 $\text{ml}\cdot\text{g}^{-1}$ y la mezcla se mezcló usando una espátula durante 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 jeringuilla 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 ASTM C66-99 usando el 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 de luz 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 pesada aguja de masa $453,6 \pm 0,5$ g y diámetro de la punta de la aguja de $1,06 \pm 0,05$ mm para la determinación .

Se mezcló un lote de 10 g de polvo con 5 ml de líquido durante 1 minuto. Se permitió un máximo de 4 minutos para la aplicación manual en moldes de PTFE que poseen tres cilindros de especímenes de 6 mm de altura y 12 mm de diámetro. El molde se colocó en un horno a 37° C para representar el entorno clínico. El espécimen de cemento se probó cada minuto colocando las agujas sobre la superficie del cemento. El tiempo de fraguado inicial se define como el tiempo en que el espécimen de cemento soportará el peso de la aguja más ligero 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 jeringuilla hasta un bloque de vidrio en intervalos establecidos de 15 a 45 segundos, dependiendo de la etapa actual de las características de manejo totales. Al comienzo 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 anterior a esta etapa se denomina tiempo de mezcla y espera. El período de tiempo de trabajo para un material de cemento comienza cuando la consistencia del material es tal que el material no corre libremente y se auto-soporta en gran medida cuando se extruye sobre la superficie de 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 jeringuilla 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 las partículas

Se usaron los siguientes materiales para fabricar las partículas:

- Copolímero de lactida/glicolida terminado con éster Purasorb PDLG-5004 (IV = 0,41 dl.g⁻¹ ; Mw = 42 kD) suministrado por Purac.
- Alendronato de sodio, suministrado por Polpharma SA, molido a un tamaño de partícula D90 de menos de 25 µm.
- Parafina líquida, suministrada por Merck.
- Surfactante de trioleato de sorbitano, suministrado por SigmaAldrich bajo la marca Span 85.
- n-hexano, suministrado por Fisher Scientific.
- Diclorometano, grado HPLC, suministrado por BDH Prolabo VWR.
- Acetonitrilo, suministrado por Acros Organics.

Se pesaron 50 mg de alendronato de sodio en un vial de vidrio pequeño. Se añadió una cantidad de agua desionizada (ver la tabla siguiente) al vial de vidrio y se agitó suavemente. Se añadió un 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 de 40 a 50° C para disolver el alendronato. Se pesaron 250 mg de copolímero de PLGA (PDLG 5004) en una jeringuilla de vidrio (con la tapa puesta) y se disolvieron en una mezcla 1:1 de diclorometano y acrilonitrilo. La jeringuilla se agitó suavemente para disolver el polímero. La solución de alendronato acuosa se añadió a la jeringuilla que contenía la solución de polímero y se homogeneizó a 1750 g (14400 rpm) durante un minuto para formar la emulsión W-O₁ primaria.

La emulsión WO₁ primaria se añadió a una mezcla de parafina y surfactante de trioleato de sorbitano (96:4 p/p) que proporcionó la segunda fase no acuosa (O₂) y se homogeneizó dos veces para formar la emulsión secundaria (W-O₁-O₂). Después de 30 minutos, la emulsión resultante se agitó en un agitador magnético para permitir la evaporación de los solventes. Después de la agitación, la emulsión se centrifugó. El precipitado se lavó ocho veces con porciones de 15 ml de n-hexano cada vez y se centrifugó a la velocidad designada para lavar la parafina. El precipitado resultante se dispersó en 2 ml de n-hexano y se evaporó al aire durante la noche para obtener las micropartículas.

Los pasos del método de agua-aceite-aceite se representan gráficamente en la Figura 2.

Condiciones del proceso

Lote	2ª emulsión 1ª homogeneización	2ª emulsión 2ª homogeneización	Tiempo de evaporación	Proporción de volumen (W:O ₁ :O ₂)	Lavado de centrífuga
WOO1	10800 rpm 2 min	14000 rpm 30 min	24 min	0.5:4:50	Parafina: 2400 rpm Hexano: 2400 rpm
WOO2	16000 rpm 2 min	15000 rpm 30min	24 min	0.7:4:50	Parafina: 5000 rpm Hexano: 3500 rpm
WOO3	10800 rpm 2 min	14000 rpm 30 min	27 min	1:4:50	Parafina: 5000 rpm Hexano: 3500 rpm

Propiedades de partícula

Lote	Eficiencia de encapsulación (%)	Tamaño de partícula (μm)
WOO1	72	x_{10} -1.65 x_{50} -18.35 x_{90} -141.79
WOO2	57	x_{10} -2.095 x_{50} -60.245 x_{90} -159.6
WOO3	89	x_{10} -3.44 x_{50} -29.335 x_{90} -1.07.07

20 EJEMPLO 3 - Procesamiento de fusión

Preparación de partículas

Se usaron los siguientes materiales para fabricar partículas:

- Copolímero de L-lactida/DL-lactida terminado con éster (70:30) Resomer LR706 ($IV = 4,0 \text{ dl.g}^{-1}$ (3,3 a 4,2 dl.g^{-1})) suministrado por Boehringer Ingelheim.
- Poli(ϵ -caprolactona) Resomer C ($IV = 1,0 \text{ dl.g}^{-1}$) suministrado por Boehringer Ingelheim.
- Copolímero de lactida/glicolida terminado con ácido Purasorb PDLG-5004A ($IV = 0,41 \text{ dl.g}^{-1}$; $M_w = 53 \text{ kD}$) suministrado por Purac.
- Alendronato de sodio, suministrado por Polpharma SA, molido a un tamaño de partícula D_{90} de menos de $25 \mu\text{m}$.

Las fibras que contienen fármaco se fabricaron usando un extrusor de doble husillo (Leistritz tipo ZSE 18 HP-40D) con un diámetro de matriz de 3 mm. Los husillos tienen un diámetro de 18 mm y la proporción de longitud/diámetro del husillo es de 40. El fármaco se añadió al polímero en una proporción en peso de fármaco: polímero de 1:4. 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 los fármacos poliméricos se homogeneizaron en un agitador (RETSCH, AS 200 basic) y se secaron en un horno de vacío (<5 mbar) a 40° C durante 24 horas.

Las fibras se producen usando el diámetro de matriz requerido o mediante la extracción de la fibra extruida fuera de la matriz. El hilado en estado fundido puede usarse para producir fibras más delgadas.

Los pasos del método de procesamiento de fusión se representan gráficamente en la Figura 3.

Propiedades de partícula

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

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

Cláusula 5: Una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 4, en la que la proporción en peso del bisfosfonato expresado como una proporción del peso de la formulación es de por lo menos aproximadamente el 0,5%.

- 5 Cláusula 6: Una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 5, en la que las partículas del bisfosfonato que están incrustadas en las partículas del material polimérico tienen un tamaño de partícula de no más de aproximadamente 70 μm .
- 10 Cláusula 7: Una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 6, en la que el material polimérico es hidrófobo.
- 15 Cláusula 8: Una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 7, en la que el material polimérico comprende un monómero que tiene propiedades hidrófobas y un monómero que tiene propiedades hidrófilas.
- 20 Cláusula 9: Una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 8, en la que las cadenas del material polimérico están terminadas con especies hidrófilas.
- 25 Cláusula 10: Una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 9, en la que el material polimérico es semicristalino.
- 30 Cláusula 11: Una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 10, en la que el material polimérico es amorfo.
- 35 Cláusula 12: Una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 11, en la que el material polimérico incluye un polímero de lactida.
- 40 Cláusula 13: Una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 11, en la que el material polimérico es un copolímero de lactida glicolida.
- 45 Cláusula 14: Una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 13, en la que el material polimérico tiene un peso molecular de por lo menos aproximadamente 15 kD.
- 50 Cláusula 15: Una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 14, en la que el material polimérico tiene un peso molecular de no más de aproximadamente 200 kD.
- 55 Cláusula 16: Una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 15, en la que las partículas del material polimérico están en forma de fibras.
- 60 Cláusula 17: Una formulación de la cláusula 16, en la que las fibras se forman por extrusión.
- 65 Cláusula 18: 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 de cualquiera de las cláusulas anteriores.
- Cláusula 19: La composición de la cláusula 18, en la que el componente en polvo comprende por lo menos un 50% en peso de fosfato β -tricalcico, expresado como un porcentaje del peso total del componente de polvo del relleno óseo.
- Cláusula 20: La composición de la cláusula 18 o la cláusula 19, en la que las partículas de material polimérico cargadas con bisfosfonato están presentes en una cantidad de no más de aproximadamente el 50% en peso, expresado como un porcentaje del peso total del componente de polvo del relleno óseo .
- Cláusula 21: La composición de cualquiera de las cláusulas 18 a 20, en la que las partículas de material polimérico cargado con bisfosfonato están presentes en una cantidad de por lo menos aproximadamente el 1% en peso, expresado como un porcentaje del peso total del componente en polvo del relleno óseo.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición que comprende un componente de polvo a base de fosfato de calcio y un bisfosfonato en forma particulada, la composición formando un relleno óseo a base de fosfato cálcico cuando se mezcla con un componente líquido, y en el que las partículas del bisfosfonato están incrustadas en partículas de un material polimérico que se reabsorbe cuando se implanta el relleno óseo
- 10 **2.** La composición como se reivindica en la reivindicación 1, en la que las partículas del bisfosfonato se incrustan en el material polimérico usando una técnica de procesamiento en estado fundido.
- 3.** La composición como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, 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.
- 15 **4.** La composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el material polimérico es hidrófobo.
- 5.** La composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el material polimérico comprende un monómero que tiene propiedades hidrófobas y un monómero que tiene propiedades hidrófilas.
- 20 **6.** La composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que las cadenas de material polimérico están terminadas con especies hidrófilas.
- 7.** La composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el material polimérico es semicristalino.
- 25 **8.** La composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el material polimérico es amorfo.
- 9.** La composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el material polimérico incluye un polímero de lactida.
- 30 **10.** La composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el material polimérico es un copolímero de lactida glicolida.
- 11.** La composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el material polimérico tiene un peso molecular de por lo menos aproximadamente 15 kD.
- 35 **12.** La composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el material polimérico tiene un peso molecular de no más de aproximadamente 200 kD.
- 40 **13.** La composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que las partículas del material polimérico están en forma de fibras.
- 45 **14.** La composición como se reivindica en la reivindicación 13, en la que las fibras se forman por extrusión.

50

55

60

65

Figura 1: Diagrama de flujo de preparación de micropartículas de elución de fármaco usando el método de emulsión SOW

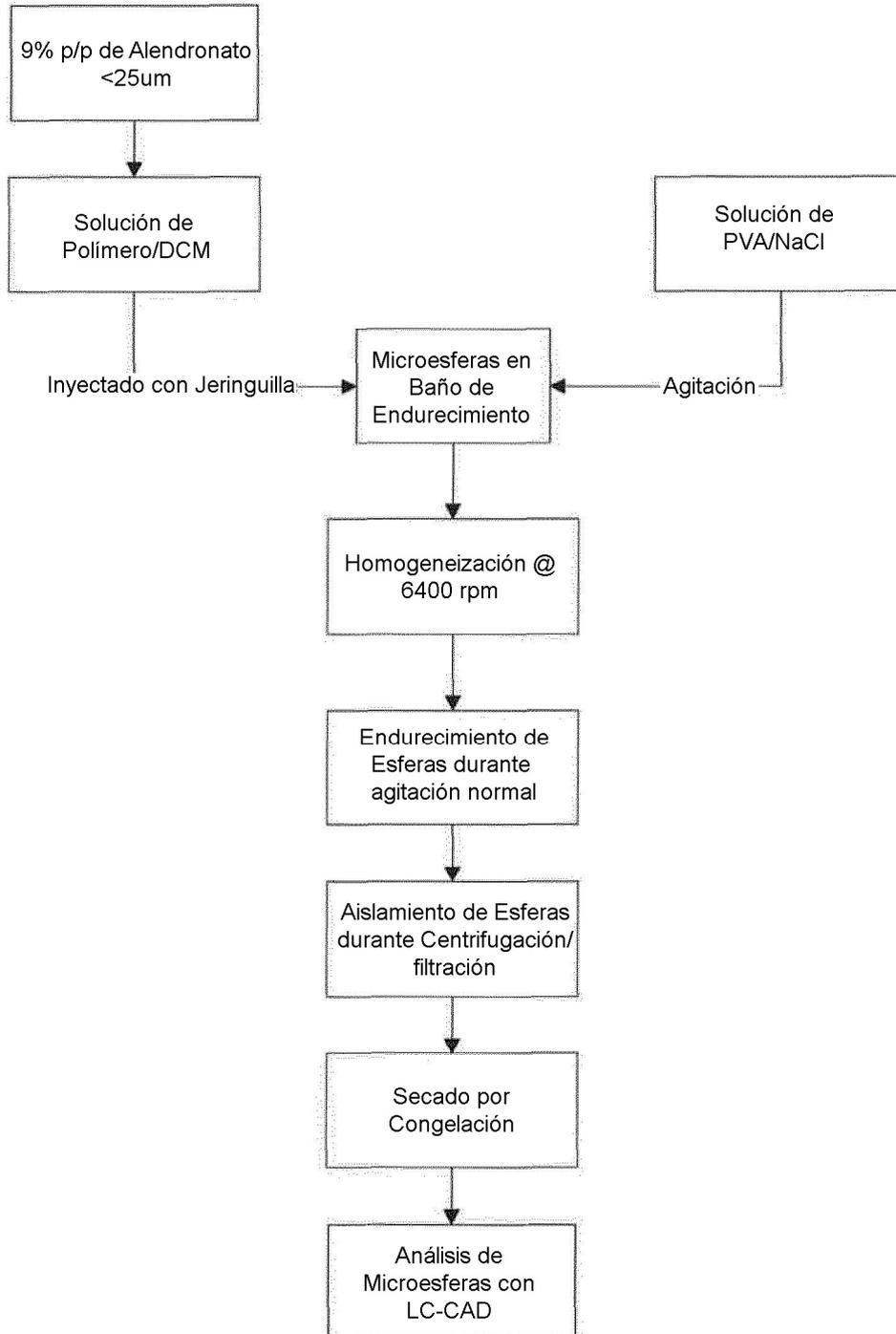


Figura 2: Diagrama de flujo de la preparación de micropartículas de elución de fármaco usando el método de emulsión W-O₁-O₂

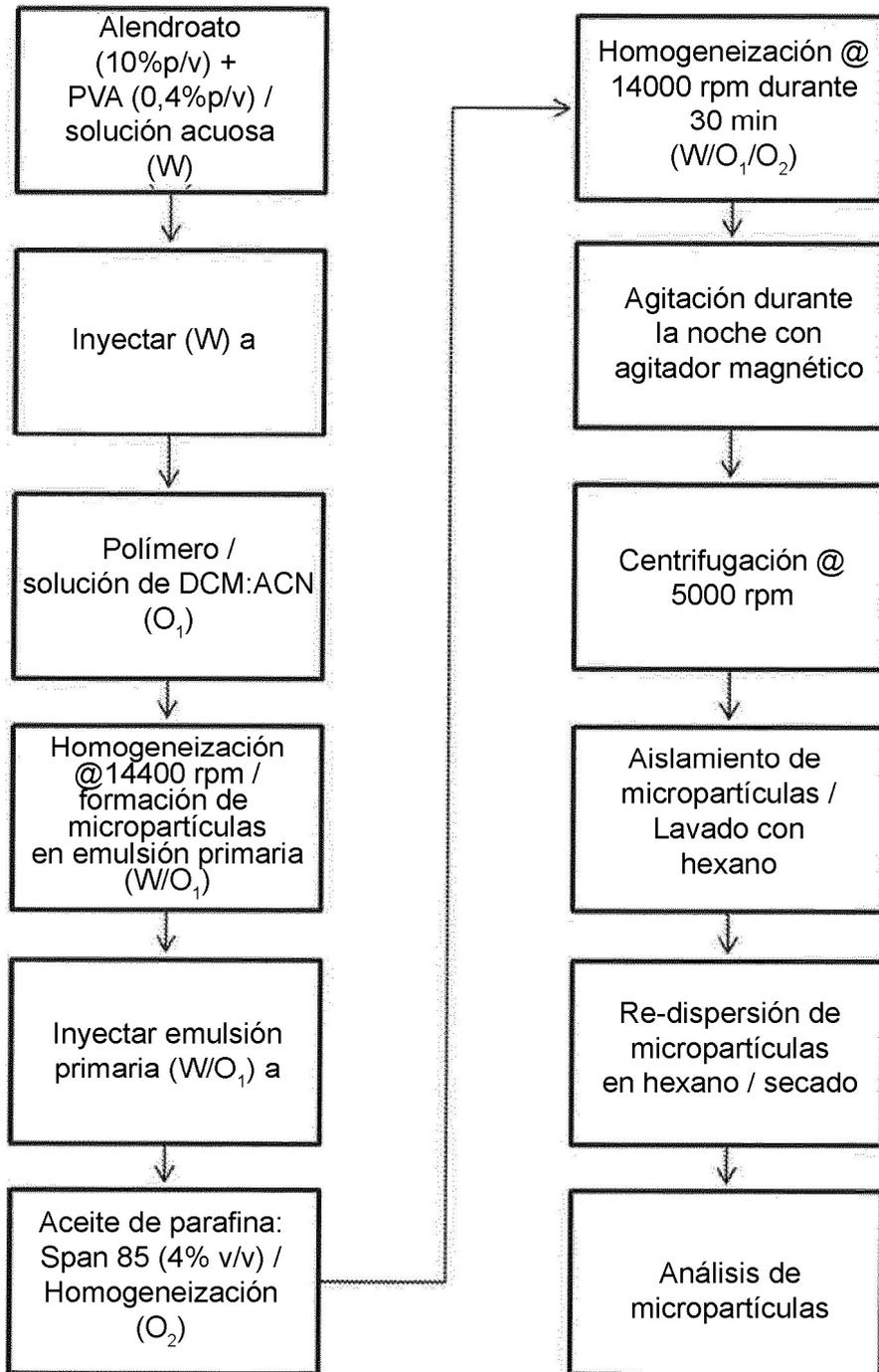


Figura 3: Diagrama de flujo de preparación de Fibras de Elución de Fármaco mediante Extrusión

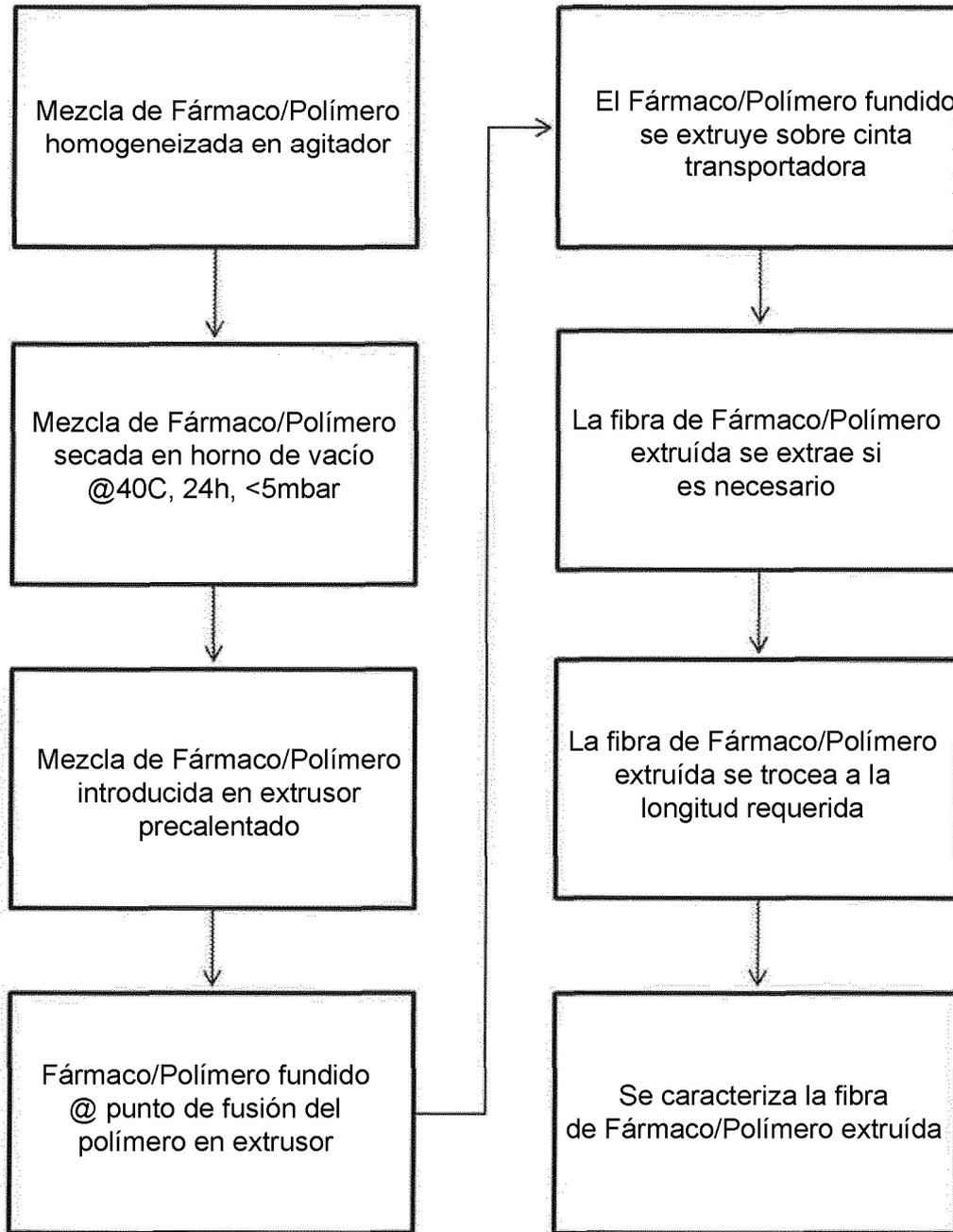


Figura 4: Efecto sobre las características de manejo del cemento de β -TCP del fármaco añadido, y de las micropartículas de polímero con y sin fármaco

