

ÖZET

KEMİK KIRIKLARININ VE DEFECTLERİNİN TEDAVİSİNDE KULLANIM İÇİN BİLEŞİMLER VE ÜRÜNLER

- 5 Buluş, kemik kırıkları ve defektlerinin tedavisi için yöntemler, özellikle kırık iyileşmesini hızlandıran yöntem ve bileşimlere ve bu yöntemlerde kullanım için en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer, bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun kabul edilebilir tuzunu içeren enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonları ve yamalara ilişkindir.

10

İSTEMLER

1. En az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer, bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir bileşimdir, burada bahsedilen bileşim kemiğe lokal uygulama için bir bileşimdir ve burada bahsedilen bisfosfonat veya tuzunun miktarı 0.1 µg ve 1 mg arasındadır ve bahsedilen androjen reseptör agonistinin miktarı 1 µg ve 10 mg arasında testosteron veya bunun bir türevidir veya testosteron dışındaki bir androjen reseptör agonistinin bir eşdeğer miktarıdır.
2. İstem 1'e göre bir bileşimdir, burada androjen reseptör agonisti testosteron veya bunun bir türevidir, tercihen burada testosteron veya türev testosteron, bir testosteron ester, bir testosteron öncüsü ve bir testosteron metabolitinden oluşan gruptan seçilir.
3. İstem 2'ye göre bir bileşimdir, burada testosteron veya türevi, testosteron, nandrolon veya dihidrotestosterondur.
4. İstemler 1-3'ten herhangi birine göre bir bileşimdir, burada bisfosfonat, alendronat, risedronat, ibandronat, pamidronat, klodronat, zoledronat, etidronat, tiludronat, minodronat, olpadronat, neridronat, incadronat ve bunun karışımlarından oluşan gruptan seçilir.
5. İstemler 1-4'ten herhangi birine göre bir bileşimdir, burada bisfosfonatın alendronat veya alendronat sodyumdur.
6. İstemler 1-5'ten herhangi birine göre bir bileşimdir, burada en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer, polilaktitler, poliglikolitler, polikaprolaktonlar, polidioksannonlar, polikarbonatlar, polihidroksibutiratlar, polialkilen oksalatlar, polianhidritler, poliamidler,

- poliesteramidler, poliüretanlar, poliasetaller, poliketaller, poliortokarbonatlar, polifosfazenler, polihidroksivaleratlar, polialkilen sukinatlar, poli(malik asit), poliortoesterler ve kopolimerleri, blok kopolimerler, dallanmış kopolimerler ve poli-D gibi bunun karışımları, L-
5 Lactid (PDLLA), laktit ve glikolid (PLGA) kopolimerleri, laktit ve s-kaprolaktonun kopolimerleri, poli (laktit-ε-kaprolakton) (PLA-ε-CL) kopolimerler ve polilaktit-trimetilenkarbonat kopolimer ve tirozin bazlı poliadrilatlar gibi amino asit bazlı polimerler ve polikarbonatlar ve lösin ve/veya lisin bazlı polyester üretanlar ve polyester-amidler içeren gruptan
10 seçilir.
7. İstemler 1-6'dan herhangi birine göre bir bileşim içeren bir yamadır.
8. İstem 7'ye göre bir yamadır, istemler 1-6'dan herhangi birine göre
15 bahsedilen bileşimi içeren bir birinci tabaka ve bahsedilen androjen reseptör agonisti için esasen geçirimsiz olan biyolojik olarak parçalanabilir bir ikinci tabaka ve bahsedilen bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içerir.
9. İstemler 1-6'dan herhangi birine göre bir bileşim içeren enjekte edilebilir
20 *in situ* birikim oluşturma formülasyonudur.
10. İstem 9'a göre enjekte edilebilir *in situ* birikim oluşturma formülasyonudur, burada birikim formülasyonu en azından androjen
25 reseptör agonistini kademeli olarak serbest bırakır.
11. İstemler 7-10'dan herhangi birine göre bir yama veya enjekte edilebilir *in situ* birikim oluşturma formülasyonudur, burada androjen reseptör agonisti testosteron ve bisfosfonat alendronat veya alendronat sodyumdur.
30

12. İstemler 1-6'dan herhangi birine göre bir bir bileşim içeren bir kemik dolgu maddesidir.
- 5 13. İstemler 1-6'dan herhangi birine göre bir bileşim içeren bir kemik dolgu maddesi, tıbbi cihaz ve/veya kemik implantı için bir kaplamadır.
14. İstem 13'e göre bir kaplamaya sahip bir kemik dolgu maddesi, tıbbi cihaz veya kemik implantıdır.
- 10 15. İstemler 1-6'dan herhangi birine göre tedavide kullanıma yönelik bir bileşimdir.
- 15 16. İstemler 1-6'dan herhangi birine göre bir bileşimdir, bir kemik kırığının veya bir kemik defektinin lokal tedavisinde kullanım içindir, tercihen burada bahsedilen kırık komplike bir kırık veya bir patolojik kırıktır.
- 20 17. İstem 16'ya göre bir kullanım için bir bileşimdir, burada bahsedilen yöntem istem 7 veya 8'e göre bir yamanın veya istem 9'a veya 10'a göre bir enjekte edilebilir *in situ* birikim oluşturma formülasyonunun bir kırık veya defekt bölgesine uygulanmasını içerir ve/veya bahsedilen yöntem bir kemik kırığının veya bir kemik defektinin bulunduğu bir bölgeye veya içine istem 12'ye göre bir kemik dolgu maddesinin veya istem 14'e göre bir kemik dolgu maddesinin veya bir tıbbi cihaz veya bir kemik implantının uygulanmasını içerir.
- 25

TARİFNAME
KEMİK KIRIKLARININ VE DEFİKTLERİNİN TEDAVİSİNDE
KULLANIM İÇİN BİLEŞİMLER VE ÜRÜNLER

5 Buluşun sahası

Buluş, kemik kırıklarının ve/veya kemik defektlerinin, özellikle kırık iyileşmesinin hızlandırılması için bir yönteme ve bu tür yöntemlerde kullanılmak üzere yerinde birikim oluşturma formülasyonları ve yamalar için enjekte edilebilir bileşimlere yönelik yöntemler ile ilgilidir. Buluş ayrıca, bu yöntemde kullanım için kemik dolgu maddeleri, tıbbi cihazlar ve kemik implantları ile ilgilidir. Buluş özellikle, kısa süreli kırık ve defektlerin lokal tedavisiyle ilgilidir.

Buluşun Alt Yapısı

15

Bir kemik kırığı, bir kemikte tam veya inkomplet bir kırılmadır. Bir kemik kırığı, yüksek darbe etkisinin veya baskının veya kemikleri zayıflatan belirli tıbbi durumların bir sonucu olarak önemsiz yaralanmanın sonucu olabilir. Bir kemik kırığı travmatik kırılma, diğ r bir deyişle bir trafik kazası gibi bir düşme veya bir kazanın neden olduğu kırıklar gibi travmanın neden olduğu bir kırılma ile ilgilidir. Osteoporoz, Paget hastalığı veya kemik kanseri gibi kemiğı zayıflatan ve altta yatan bir hastalığın sonucu olan bir kemik kırığı, patolojik bir kırılma olarak adlandırılır. Üstteki deri yırtılmadığında ve kemik havaya maruz kalmadığında basit (veya kapalı) bir kırık olarak adlandırılır. Deri yırtılırsa ve kemik açığa çıkarsa kırığa bileşik (veya açık) kırık denir.

Kırığın iyileşmesi, üç adet kısmen örtüşen faza, bir enflamatuar faza, bir onarım fazına ve bir yeniden biçimlenme fazına ayrılır. Enflamatuar faz sırasında, kırılma sonrası ilk birkaç saat ve günde bir hematoma gelişir. Makrofajlar, monositler, lenfositler ve polimorfonükleer hücreler ve fibroblastlar dahil olmak üzere enflamatuar hücreler, granülasyon dokusunun oluşumu, vasküler dokunun

büyümesi ve mezenkimal hücrelerin göçü ile sonuçlanan kemiği infiltre ederler. Onarım aşamasında hematoma, kırık bölgesinden çıkar ve onarım bölgesinde yumuşak bir kallus oluşumuna yol açan granülasyon dokusu ile süstitüe edilir. Osteoblastik ve kondriositik hücrelerin farklılaşması bu aşamada ortaya çıkar.

- 5 Yumuşak kallus, sert kallus içine yeniden modellenir ve osteojenik hücreler tarafından yeni bir kemik oluşturulur. Kırığın iyileşmesi, yeniden biçimlenme fazı sırasında tamamlanır, burada kemik, orjinal şekline, yapısına ve mekanik kuvvetini, organize osteoblastik/osteoklastik aktivite vasıtasıyla geri kazanır. Onarım yavaş gerçekleşir ve tamamlanması aylar alır.

10

Kemik defektleri, travma gibi çeşitli nedenlerin sonucu olabilen kemikte boşluk veya aralıklardır; örneğin kazalar ve/veya kırıklar veya kemik segmentlerinin örneğin malign kemik tümörlerinin ameliyatla çıkarılması. Kemik defektlerinin güncel tedavisi esas olarak kemik çimentosu ve demineralize kemik matrisi gibi

- 15 kemik dolgu maddelerinin kullanılmasını gerektirir. Kemik çimentosu ayrıca implantların mevcut kemiğe yapışması için kullanılır. Kemik dolgu maddelerinin kullanılmasının ana bir dezavantajı, yeni kemiğin yeniden biçimlenememesi veya yeni kemik ile değiştirilememesi veya mevcut kemiğe yapışamaması veya bunun sınırlı olmasıdır. Kemik implantlarının yanı sıra kemik çimentosunun diğer bir
- 20 önemli dezavantajı aseptik gevşemedir. Aseptik gevşeme, özellikle kemik ve implant/dolgu maddelerinin birbirine bitişik olduğu yerde, bir protez dolgusu ve/veya implantı etrafında boşlukların gelişmesidir. Aseptik gevşeme, yetersiz başlangıç fiksasyonunun, zaman içinde fiksasyon kaybının veya bir implantın etrafındaki parçacık kaynaklı osteolizin neden olduğu fiksasyon kaybının bir
- 25 sonucu olabilir. Aseptik gevşeme, kemik-çimento/implant arayüzündeki boşluklardan da kaynaklanabilir. Bu gibi boşluklar implantın girişinden sonra daima mevcuttur ve tipik olarak sadece esas olarak birkaç hücre ve kan damarı içeren fibröz doku ile doldurulur. Hareket sırasında tekrarlanan mekanik baskıda olduğu gibi, arayüzde travmaya ve sonunda kemik implant ara yüzünün
- 30 gevşemesine neden olabilir. Aseptik gevşeme, bir implantın erken değiştirilmesini bile gerektirebilir.

Hali hazırda, kemik kırığı iyileşmesine yardımcı olan, özellikle kırılma meydana geldikten sonra erken aşamalarda travmatik ve/veya komplike kırıkların iyileşmesini hızlandıran sadece sınırlı etkili tedaviler mevcuttur.

- 5 Bisfosfonatlar osteoklastik kemik rezorpsiyonu üzerinde inhibe edici bir etkiye sahiptir. Osteoporoz, Paget hastalığı ve kemik kanseri gibi artmış kemik rezorpsiyonu olan hastalıklarda kullanılmıştır. Bisfosfonatların aktivitesinin, osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek kemik kaybını önlediği ve kemik gücünü arttırdığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, bisfosfonatların
- 10 sadece kırık riskini azalttığı, ancak kırık kemiklerin iyileşmesinde veya kemik dokusunun üretilmesinde hiçbir işleve sahip olmadığı bulunmuştur. Aslında, kemik kırığı sonrası kemik iyileşmesi sırasında bifosfonatlarla yapılan tedavinin genellikle zararlı olabileceği düşünülmektedir, çünkü kırığın iyileşmesi sırasında yeniden biçimlendirme fazında kalçanın yeniden biçimlendirilmesi için
- 15 osteoklastlar gereklidir.

- Bir dizi hayvan çalışmasında, bifosfonatların, kallus boyutu ve kemik mineral içeriği üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu, kemik kuvvetinin artmasına veya kallus yeniden biçimlenmesinde osteoklastın
- 20 vazgeçilmez rolünü doğrulayan hızlandırılmış iyileşmeye asla neden olmamıştır. Einhorn, TA (2010), hayvan modellerinde kemik kırıklarının farmakolojik tedavisine genel bir bakış sunmaktadır. Bisfosfonatların artan kallus boyutu, ayrıca kırıkların uzun süreli tedavisinden sonra indirgenmiş kallus yeniden biçimlendirme ve/veya kemik oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir.
- 25 Bisfosfonatlarla sistemik tedaviden sonra artmış kalus boyutu ve artmış kemik mineral içeriğini bildiren kısa süreli çalışmalar tarif edilmiştir. Bir bisfosfonatın lokal olarak uygulanması da kallus büyüklüğünü ve kemik mineral içeriğini arttırmıştır, ancak bu artmış kallus kuvvetine dönüşmemiştir. Yazar, bifosfonatların lokal olarak uygulanmasının, kırık iyileşme süreci üzerinde inhibe
- 30 edici etkisi olabileceği ve uzun süreli bifosfonat tedavisinin değerli bir tedavi olabileceği sonucuna varmıştır.

Bisfosfonatlar ayrıca, kemiğe yerleştirilmiş vidaların kaplamalarında da kullanılmıştır, bakınız Wermelin K et al. (2008) ve Aspenberg P et al. (2008). Wermelin K et al. (2008), titanyum implantların kemik içerisindeki fiksasyonunun bifosfonat kaplama ile geliştirildiğini bildirmiştir. Aspenberg P et al. (2008) serum kalsiyum seviyelerini arttıran bir 84 amino asit polipeptidi olan bifosfonatlar ve paratiroid hormon (PTH) kombinasyonunu kullanmaktadır. Kesintisiz PTH maruziyeti osteoklast aktivitesini uyarırken, aralıklı maruziyet osteoblastları uyarır ve osteoporozdaki genel etki, PTH'nin kemik oluşumu üzerinde olumlu bir etkiye sahip olmasıdır. Aspenberg P et al. (2008), PTH ve bifosfonatların, paslanmaz çelik vidalar üzerindeki bir kaplama olarak, vidanın kemiğe sabitlenmesi üzerinde ilave bir etkiye sahip olduklarını bildirmiştir.

Xue et al. (2014) tarafından son zamanlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile ilgili bir meta-analiz, hayvan çalışmaları ile elde edilen sonuçları doğrulamaktadır. Xue et al., meta-analizlerinin bifosfonatların kısa süre ve uzun sürede kemik iyileşmesi üzerinde bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur.

Testosteron, osteoblastların aktivitesini etkileyen ve osteojenezi arttıran anabolik bir maddedir. Osteoporozu önlemek için veya osteoporoz tanısı konulduktan sonra daha fazla kemik kaybını önlemek üzere testosteron kullanımı için klinik çalışmalar yapılmıştır; burada kemik yoğunluğunda küçük bir artışa neden olmuştur. Ancak, karaciğer ve kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle, testosteron bu tür uygulamalar için onaylanmamıştır. Testosteronun farelerde travmatik kemik kırığı üzerindeki etkisi Cheng et al. (2013) tarafından tarif edilmiştir. Bir iskelede testosteronun lokal olarak uygulanması kallus oluşumunu indüklemiş ve kallustaki osteoklastların sayısının artmasına neden olmuştur. Kallusun yeniden biçimlenmesi ve ortaya çıkan kemiğin kuvveti üzerinde herhangi bir etki bildirilmemiştir.

Bir bisfosfonat ve bir androjen ile kombine tedavi, WO 98/213274'te tarif edilmiştir. Bununla birlikte, bu belge kemik kırıkları veya kemik defektlerinin

tedavisini ele almamaktadır. Bunun yerine, osteoporoz ve Paget hastalığı gibi kemik erimesi ile ilgili hastalıkların tedavisi ile ilgilidir, bunun örneğin kırılma veya defektler sonrası patolojik prosesleri büyük ölçüde kemik hasarı ve onarımından farklıdır. Bu belge ayrıca kemiğin lokal tedavisiyle de ilgili değildir.

- 5 Kemik kırıklarını iyileştirmek için yerinde jelleşen bir implant US 2012/101593'te açıklanmıştır. Kemik iyileşme süreci boyunca, hasta aktiviteleri ciddi şekilde engellenir ve bu da yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etki yaratabilir. Örneğin, hastalar günlük faaliyetlerini sürdürmede zorluklar yaşamaktadır ve çalışma kabiliyetindeki kısıtlılıkları, sınırlı üretkenliğe, bağımsızlık kaybına, benlik
- 10 saygısının azalmasına ve muhtemelen kronik acıya yol açmaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi, toplam iyileşme sürecini tamamlanmak birkaç ay sürer. Bu nedenle, kemik kırığının iyileşmesine yardımcı olan bir tıbbi tedaviye ihtiyaç vardır. Bu tıbbi tedavi tercihen kırık sonrası kemik iyileşmesini hızlandırır, böylece toplam kırık iyileşme süresi azaltılır. Ayrıca, yukarıda tartışılan kemik
- 15 dolgu maddelerinin ve kemik implantlarının kullanımıyla ilgili dezavantajları ele alan, kemik defektleri için gelişmiş bir tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Ek olarak, kemik döngüsünün yukarıda tartışılan kırılma bölgesi dışındaki bir yerde baskılanması, aynı zamanda örneğin oral uygulamadan sonra hipokalsemi ve üst GI yan etkileri gibi bisfosfonatların yan etkilerini aynı zamanda ve karaciğer veya
- 20 diğer organlar, üreme sistemi, kardiyovasküler sistem ve serum lipid profili ve davranış üzerinde olumsuz etkisi olan anabolik ilaçların yan etkilerini önleyen ancak aynı zamanda kırık bölgesinin sürdürülebilir tedavisini sağlayan kemik kırığı veya defekti ile ilgili tıbbi tedaviye ihtiyaç vardır.

25 **Buluşun kısa açıklaması**

- Mevcut buluşun bir amacı, patolojik, travmatik ve komplike kırıklar dahil olmak üzere kırık iyileşme sürecine yardımcı olan bir kemik kırığı tedavisi için bir yöntem sağlamaktır. Mevcut buluşun diğer bir amacı, örneğin mevcut kemiğe
- 30 kemik implantları ve kemik dolgu maddelerinin yapışmasını geliştiren kemik

oluşumunu uyaran ve kemik yapışmasını inhibe eden kemik defektlerinin tedavisine yönelik bir yöntem sağlamaktır.

5 Buluş, bir hastada, tercihen bir insan hastada, bir kemik kırığının ya da defektinin tedavi edilmesine yönelik bir yöntem sunmaktadır; bir kırık veya defekt bölgesine bir yama veya enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonunun uygulanmasını içerir; formülasyon en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer ve bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonunu içerir ve/veya yine 10 yöntem en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer ve bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonunu içeren bir kemik dolgu maddesinin veya en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer ve bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir 15 kombinasyonunu içeren bir kaplama ile donatılmış bir kemik dolgu maddesi, bir tıbbi cihaz veya bir kemik implantının bir kemik kırığı veya kemik defektinin bulunduğu bir bölgeye veya içine uygulanmasını içerir.

Yine başka bir yönüyle buluş, bir kemik kırığının veya bir kemik defektinin 20 tedavisi için bir ilacın hazırlanması için bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun kullanımını sağlar. Bahsedilen tedavi tercihen enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonunun veya en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer ve bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul 25 edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonunun bir kırık veya defekt bölgesine uygulanmasını ve/veya en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer ve bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonunu içeren bir dolgu maddesi veya bir kemik dolgu maddesinin veya en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer ve 30 bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonunu içeren bir kaplama ile donatılmış

bir kemik dolgu maddesi, bir tıbbi cihaz veya bir kemik implantının bir kemik kırığı veya kemik defektinin bulunduğu bir bölgeye veya içine uygulanmasını içerir.

- 5 Yine başka bir yönüyle buluş, bir kemik kırığının veya bir kemik defektinin tedavisi için bir ilacın hazırlanması için bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun kullanımını sağlar. Bahsedilen tedavi tercihen enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonunun veya en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer ve bir
- 10 androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonunu bir kırık veya defekt bölgesine ve/veya bir kemiğe uygulanmasını ve/veya en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer ve bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonunu içeren bir dolgu maddesi
- 15 veya en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer ve bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonunu içeren bir kaplama ile donatılmış bir kemik dolgu maddesi, bir tıbbi cihaz veya bir kemik implantının bir kemik kırığı veya kemik defektinin bulunduğu bir bölgeye veya içine uygulanmasını içerir.

20

Yine başka bir yönden buluş, en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer, bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir bileşim sağlar.

- 25 Yine başka bir yönden buluş, en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer, bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir bileşim içeren enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonları, yamalar, kaplamalar ve kemik dolgu maddeleri sağlamaktadır.

30

Detaylı Açıklama

Buluş özellikle kemik onarımı, özellikle kemik kırıklarının veya kemik defektlerinin tedavisi, daha özellikle kemik kırıklarının veya kemik defektlerinin lokal tedavisi ile ilgilidir. Bu nedenle bileşimler, yamalar ve formülasyonlar tercihen kemiğe lokal uygulama ve/veya kemiğin lokal tedavisi içindir. Burada kullanıldığı şekliyle "kemik kırığı" terimi, hem tam hem de inkomplet kırığı ve hem travmatik kırığı hem de patolojik kırıkları içerir. Bir "tam kırık", bir kemiğin tüm çapı üzerinde bir kırılmayı ifade ederken, "inkomplet kırık", bir kemiğin tüm çapını yayılmayan kısmi bir kırılma anlamına gelir. Burada kullanıldığı şekliyle "travmatik kırılma", bir düşme veya bir trafik kazası gibi bir kazanın neden olduğu kırıklar gibi travmanın neden olduğu bir kırılmayı ifade eder. Burada kullanılan "patolojik kırılma", kemiği zayıflatan, osteoporoz veya kemik kanseri gibi altta yatan bir hastalığın sonucu olan bir kemik kırılmasına karşılık gelir. "Kemik defekti" terimi, kemikte bir boşluk veya açıklık anlamına gelir. Bu tür boşlukların veya açıklıkların gelişiminin altında yatan faktörlerin örnekleri arasında, bir düşme veya bir kazanın neden olduğu travma, (vertebral) kompresyon kırığı, kemik kistleri, kanserden kaynaklanan defektler, örneğin birincil kemik tümörleri ve metastazlar, örneğin meme, prostat, akciğer veya böbrek kanseri veya multipl miyelom gibi diğer tipler veya kanserler ve bu tümörlerin cerrahi olarak çıkarılması bulunur. Bu tür kemik defektleri tipik olarak dolgu maddelerinin veya kemik implantlarının defekt bölgesine uygulanması ile tedavi edilir.

Teori ile sınırlanmak istenmemekle birlikte, bir androjen reseptör agonisti, tercihen testosteron veya bunun bir türevi ile bir bisfosfonatın veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun kombine tedavisinin etkinliğinin iki aktif bileşiğin bir sinerjik etkisinin, özellikle de androjen reseptör agonistinin anabolik etkisinin ve bisfosfonatın bir kemik kırığı veya defekt bölgesinde lokal olarak uygulandığında anti-katabolik etkisinin en azından kısmen bir sonucu olduğuna inanılmaktadır. Şekil 1'de gösterildiği gibi, bir bisfosfonat ve bir androjen reseptör agonistinin kombinasyonu, tek başına bir bisfosfonatla karşılaştırıldığında osteoblast hücrelerinin aktivitesinde önemli ve anlamlı bir

artıŖa neden olur. Bisfosfonatlar, osteoklast sinyalleme moleküllerinin guanosin trifosfatlarını zayıflatması veya osteoklast apoptoza yol açan, ATP'nin analoglarının metabolize edilmemesi ile zayıflatılmış membran lokalizasyonu ile sonuçlanan hücre içi mevalonat yolunu inhibe ederek osteoklast aracılı kemik emilimini inhibe eder. Androjen reseptör agonistleri, osteoblast proliferasyonunu ve androjen reseptörüne bağlanarak farklılaşmayı artırarak kemik gelişimini etkiler. Bir androjen reseptör agonistinin, tercihen testosteronun ve bir bisfosfonatın kombine lokal etkilerinin, kemik kaybının önlenmesinde ve özellikle erken aŖamalarda, kırılmadan sonra 4 aya kadar, kemik kuvvetinin iyileştirilmesinde sinerjistik olarak etki gösterdiği düşünülmektedir.

BuluŖa göre bileŖimler formülasyonlar ve yamalar, iki aktif bileŖik, bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonunu içerir. Burada kullanıldığı Ŗekliyle "androjen reseptör agonisti", androjen reseptörüne (AR) bağlanan ve aktive eden herhangi bir doğal veya sentetik bileŖiėe karŖılık gelir. Tercih edilen androjen reseptörü agonistleri, anabolik steroidler, daha çok tercihen testosteron veya bunun bir türevidir. "Anabolik steroid" terimi, teknikte iyi anlaŖılmıştır ve testosteron ile ilgili bir steroid hormon sınıfı anlamına gelir. Anabolik steroidler, Kicman AT, British Journal of Pharmacology (2008) 154, 502-521'de incelenmiştir. Burada kullanılan "testosteron veya bunun bir türevi", testosteron, testosteron esterleri, testosteron öncüleri, testosteron metabolitleri ve testosteron analoglarını ifade eder. Mevcut buluşun bileŖimlerinde ve yöntemlerinde yararlı olan uygun türevlerin örnekleri, testosteron esterleri testosteron sipionat, testosteron dekanoat, testosteron enantat, testosteron izokaproat, testosteron fenilpropionat, testosteron propiyonat ve testosteron undekanoattır; testosteron öncüleri androstenedion, 4-androstenedion, 5-androstenedion, androstenediol, 5-androstenediol, 4-androstenediol ve dehidroepiandrosteron; testosteron metabolitleri dihidrotestosteron ve etiokolanolon; testosteron analogları metil testosteron, androsteron, epiandrosteron, nandrolon, 17  -etil testosteron ve flooksimesterondur. Bu nedenle, testosteron veya türevi, tercihen, testosteron,

- testosteron sipionat, testosteron dekanat, testosteron enantat, testosteron izokaproat, testosteron fenilpropionat, testosteron propionat, testosteron undekanoat, androstenedion, 4- verostenedion, 5-androstenedion, androstenediol, 5-androstenediol, 4-androstenediol, dehidroepiandrosteron, nandrolon, 5 dihidrotestosteron, etiokolanolon, metil testosteron, androsteron, epiandrosteron, 17 α -etil testosteron ve flooksimesterondan oluşan gruptan seçilir. Daha tercihen, testosteron veya türevi, testosteron, nandrolon ve dihidrotestosterondan oluşan gruptan seçilir. En çok tercihen androjen reseptör agonisti, testosterondur.
- 10 Mevcut buluşa göre bir kemik kırığının veya defekt bölgesinde lokal olarak uygulanan androjen reseptör agonisti, tercihen bir anabolik steroid, daha çok tercihen testosteron veya bir türevinin miktarı tercihen, sistemik bir etki oluşturmayacak şekildedir ve sonuç olarak karaciğer veya diğer organlar, üreme sistemi, kardiyovasküler sistem ve serum lipit profili üzerindeki androjen reseptör
- 15 agonistlerinin yan etkilerinin meydana gelmesi önlenir. Bu, androjen reseptör agonistinin dozajının, tercihen insanlarda serum testosteron ortalama konsantrasyonunun dört katı, tercihen iki katı olan serum seviyelerine yol açmayacağı anlamına gelir. Mevcut buluşa göre olarak tercihen testosteronun tercih edilen lokal olarak uygulanan testosteron veya bir türevinin miktarı, 1 μ g ila
- 20 10 mg arasında, daha tercihen 5 μ g ila 5 mg arasında, daha tercihen 15 μ g ila 2,5 mg arasında, daha tercihen 20 μ g ile 1,5 mg arasında, en çok tercihen yaklaşık 50 μ g arasındadır. Bu miktar tercihen buluşa göre bir yama veya enjekte edilebilir birikim oluşturma formülasyonunda bulunur. Bir kemik kırığının veya defektinin bulunduğu bölgeye lokal olarak veya bir tıbbi cihazın veya implantın bir kaplama
- 25 olarak olarak uygulanan androjen reseptör agonist miktarı, tercihen bir anabolik steroid, daha tercihen testosteron veya bunun bir türevinin miktarı daha düşük olabilir. Bu tür kaplamada mevcut buluşa göre olarak lokal olarak uygulanan testosteron veya bir türevinin tercih edilen miktarları, kaplanmış yüzeyden cm² başına 10 ng ve 2.5 μ g arasındadır.

Testosteron yerine burada tanımlandığı gibi başka bir androjen reseptör agonisti veya bir testosteron türevi kullanılıyorsa, bunun lokal olarak uygulanan miktarı tercihen yukarıda belirtilen miktarlarda testosteron ile eşdeğerdir. Örneğin, androsteron testosteronun potensinin yaklaşık 1/7'si olan bir testosteron analogudur. Bu nedenle, buluşa göre androsteron kullanılırsa, uygulanan miktar, tercihen testosteron için yukarıda belirtilen miktarın 7 katıdır.

"Bisfosfonat" terimi, teknikte iyi bilinmektedir ve iki fosfonat (PO_3) grubuna sahip olan osteoklastik kemik resorpsiyonu üzerinde inhibitör etkisi ile bilinen bir ilaç sınıfı ile ilgilidir. Mevcut buluşa göre olarak kullanılan tercih edilen bir bisfosfonat, alendronat, risedronat, ibandronat, pamidronat, klodronat, zoledronat, etidronat, tiludronat, minodronat, olpadronat, neridronat, incadronat ve bunun karışımlarından oluşan gruptan seçilir. Daha çok tercih edilen bir bisfosfonat, nitrojen içeren bisfosfonatlardan oluşan gruptan, tercihen alendronat, risedronat, ibandronat, pamidronat, zoledronat, minodronat, olpadronat, neridronat, incadronattan oluşan gruptan seçilir. Özellikle tercih edilen bir bisfosfonat ve tuz, alendronat veya alendronat sodyumdur. Burada kullanıldığı şekliyle "farmasötik olarak kabul edilebilir tuz" ifadesi, memelilerin, tercihen insanların tedavisinde, toksisite ve alerjik reaksiyonlar gibi esasen yan etkiler olmaksızın, kullanılmaya uygun bisfosfonatın tuzlarına değinmektedir. Mevcut buluşa göre bir kemik kırık bölgesine lokal olarak uygulanan bisfosfonat veya bunun tuzu, tercihen alendronat veya alendronat sodyum miktarı, tercihen, bisfosfonatın sistemik etkilerinin meydana gelmeyeceği şekildedir ve sonuç olarak, kemik döngüsünün kırılma, hipokalsemi ve üst GI yan etkilerinden başka bir konumdaki supresyon gibi bifosfonatların olumsuz etkileri önlenir. Mevcut buluşa göre olarak lokal olarak uygulanan bir bisfosfonat veya bunun bir tuzunun tercih edilen miktarları 0.1 µg ila 1 mg arasında, daha tercihen 0.1 µg ila 500 µg arasında, daha tercihen 1 µg ila 250 µg arasında, daha çok tercihen 1,5 µg ve 150 µg, daha tercihen 2 ve 100 µg arasında, en çok tercihen yaklaşık 50 µg'dir. Bu miktar tercihen buluşa göre bir yama veya enjekte edilebilir birikim oluşturma formülasyonunda bulunur. Bir kemik kırığı veya defekti bölgesine lokal olarak bir tıbbi cihaz veya kemik

implantı kaplaması olarak uygulanan bir bifosfonat veya bunun tuzunun miktarı daha düşük olabilir. Mevcut buluşa göre olarak lokal olarak uygulanan bir bisfosfonat veya bunun bir tuzunun miktarı, kaplanmış yüzeyin cm^2 'si başına 20-500 ng ve 2.5 μg arasındadır. Bu miktarlar tercihen bisfosfonat veya bunun tuzu
5 alendronat veya alendronat sodyum ise kullanılır. Buluşa göre zoledronat veya bunun bir tuzu kullanılırsa, uygulanan miktar yukarıda belirtilen miktardan 20-80 kat daha azdır çünkü zoledronat, alendronat ile karşılaştırıldığında yaklaşık 20-80 kat daha aktiftir. Bu nedenle, zoledronat, mevcut buluşa göre olarak, bir yama veya enjekte edilebilir birikim oluşturma formülasyonunda lokal olarak
10 uygulandığında, bunun miktarı tercihen 1 ng ve 50 μg arasında, daha tercihen 1 ng ila 25 μg arasında, daha tercihen 12.5 ng ile 12.5 μg , daha tercihen 20 ng ila 7.5 μg arasında, daha tercihen 25 ng ila 5 μg arasındadır. Bir kaplamada mevcut buluşa göre olarak lokal olarak uygulanan tercih edilen zoledronat veya bunun bir tuzu, kaplanmış yüzeyin cm^2 'si başına 0.25-25 ng arasındadır.

15

En az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer, bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren buluşa göre bileşimler, katı formda veya sıvı veya yarı katı formda olabilir. Bileşimler tercihen kemiğe lokal uygulama için, özellikle bir kemik kırığı veya
20 kemik defekti içindir.

Tercih edilen bir uygulamada, buluşa göre bileşimler, oda sıcaklığında ve *in vivo*, diğer bir deyişle yaklaşık 37°C'de katı formdadır. Bu durumda, buluşun bir bileşimini içeren veya buluşun bir bileşimini içeren bir implant, örneğin bir yama
25 şeklinde bir hastanın vücuduna implante edilebilir. Bu nedenle, ayrıca, buluşa göre bir bileşim içeren bir yama da temin edilmektedir. Bu tarifnamede kullanıldığı haliyle bir "yama", biyolojik olarak parçalanabilir bir polimer ve buluşa göre aktif bileşikten oluşan bir kombinasyon içeren bir tabaka şeklinde bir katı, tercihen esnek bir malzeme parçası ile ilgilidir. Buluşa göre bir yama,
30 özellikle, kırılma bölgesinin, invazif yöntemlere ihtiyaç duyulmadan erişilebildiği ve/veya kırığın bulunduğu yere kırık kemik ya da çevre doku ya da vaskülatürün

- ek tedavisi için bir ortopedi cerrahı tarafından erişilmesi gerektiği durumlarda, örneğin bileşik ve/veya komplike kırıkların iyileşmesini uyarmak için uygundur. Buluşa göre bir yama tercihen, kırık bölgesine uygulanır, daha çok tercihen kırılma yeri, yama ile kaplanır. Alternatif olarak, buluşa göre bir yama tercihen bir kemik defekti ölgesine uygulanır, daha tercihen defekt bölgesi yama ile kaplanır. Bu şekilde, aktif bileşiklerin kademeli olarak salınması, kırılma bölgesinde konsantre olacaktır. Yama, bu nedenle tercihen kemiğe, özellikle bir kemik kırığına veya kemik defektine lokal uygulama içindir.
- 10 Kırık iyileşmesine yardımcı olmak için bir yamanın sadece aktif bileşenlerin kırılmış kemiğe salınması gerekir, diğer bir deyişle aktif bileşiklerin salınmasının sadece bir yönde olması gerekir, bu da kırık bölgesine doğrudur. Benzer şekilde, bir kemik dolgu maddesinin veya implantın mevcut kemiğe yapışmasını uyarmak için, bir yama sadece bir kemik defektinin yerine etkin bileşenleri salınmak
- 15 zorundadır, diğer bir deyişle aktif bileşiklerin salınmasının sadece bir yönde olması gerekir; bu da defekt bölgesine doğrudur. Dolayısıyla, bu buluşa göre bir bileşimi içeren ve bu buluşa göre bir bileşimi içeren bir bileşim ve ayrıca bahsedilen androjen reseptör agonisti ve bahsedilen bisfosfonat ya da farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu için esasen geçirimsiz olan biyolojik olarak
- 20 parçalanabilen bir ikinci tabaka içeren bir bileşen içeren yamalar sağlanmaktadır. Bahsedilen ikinci tabaka tercihen aynı zamanda, buluşa göre olan bileşimde olduğu gibi aynı biyolojik olarak parçalanabilen polimer, diğer bir deyişle yamanın birinci tabakasında veya farklı bir biyolojik olarak parçalanabilir polimerde olabilen en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer içerir veya
- 25 bunlardan oluşur. Kırık bir kemik ya da kemik defektine uygulandığında, birinci tabaka, yamanın kırık kemiğine bakacak şekilde yamanın iç tabakasıdır ve ikinci tabaka, yamanın kırık kemikten ya da defektten uzağa bakan dış tabakasıdır. Bu tür bir tabakanın varlığı, kemik kırığının veya defektinin bulunduğu alan dışında hastanın vücuduna salınmış aktif bileşiklerin miktarını önler veya en azından
- 30 azaltır. Bu, aktif bileşiklerin istenmeyen etkilerini azaltabilir ve yamada bulunması gereken aktif bileşiklerin miktarını azaltabilir. Burada kullanıldığı

haliyle "esasen geçirimsiz", aktif bileşik miktarının, yamanın ikinci tabakasından, yamanın birinci tabakası içine ya da içinden, yamanın ikinci tabakasından kırık ya da defektif kemik yönüne salınan ilaç miktarının en fazla zaman içinde en çok 1/5, tercihen en çok 1/10, daha tercihen 1/100 oranında olması anlamına gelir.

5

Buluşa göre bir yama, örneğin her iki aktif bileşiğin, bir androjen reseptör agonisti, tercihen bir anabolik steroid, daha tercihen testosteron veya bunun bir türevi, daha tercihen testosteron ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, tercihen alendronat, en az bir biyolojik olarak

10

parçalanabilen polimer içeren bir solüsyon içinde dağıtılması veya çözündürülmesi ile hazırlanabilir. Bileşimin katılaştırılmasından ve isteğe bağlı olarak daha fazla işlenmesinden sonra, bu, her iki aktif bileşiğin yamaya ya da yamanın birinci tabakasına az çok eşit olarak dağıtıldığı bir yamaya yol açar.

15

Alternatif olarak, her bir aktif bileşiğin en az bir, aynı veya farklı biyolojik olarak parçalanabilir polimerden oluşan bir çözelti içinde ayrı ayrı dağıtıldığı veya çözündüğü iki ayrı bileşim hazırlanabilir. Her bir bileşim daha sonra katılaştırılır ve isteğe bağlı olarak ayrıca işlenir, daha sonra en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer ve bir androjen reseptör agonisti içeren bir birinci formülasyon ve en az bir biyolojik olarak parçalanabilen polimer ve bisfosfonat

20

veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren bir ikinci formülasyondan oluşan iki katı formülasyonun birleştirilmesiyle bir yama oluşturulur. Her iki katı formülasyonun kombinasyonu, biri androjen reseptör agonistini içeren ve ikincisi bisfosfonat veya bunun tuzunu içeren iki parçadan oluşan tek bir bileşim veya yama ile sonuçlanır.

25

Ayrıca, buluşa göre bir bileşimi içeren enjekte edilebilir formülasyonlar sağlanmaktadır. Bu tür enjekte edilebilir formülasyonlar, depolama sıcaklığında (tipik olarak 2-8°C) ve/veya oda sıcaklığında (tipik olarak 15-25°C) sıvı, jel veya yarı katıdır, fakat yerinde, diğer bir deyişle yaklaşık 37°C'lik bir sıcaklıkta katılaşır. Burada kullanıldığı şekliyle "enjekte edilebilir formülasyon" terimi, enjeksiyon yoluyla kırık bir kemiğe uygulanabilen ve katılaşmaya ve sonuç olarak

30

enjeksiyon bölgesinde kalması amaçlanan bir formülasyonu ifade eder. Bu enjekte edilebilir formülasyon ayrıca bir kemik defekti bölgesine uygulanabilir. Burada kullanıldığı şekliyle "yerinde katılaştırma", enjekte edilebilir bir formülasyonun viskozitesinde, formülasyonun enjeksiyon bölgesinde kalmasını sağlamak için 5 yeterli miktarda hastaya verildikten sonra bir artışla ilgilidir, örneğin bir katı yarı katı, macun benzeri veya jel benzeri bir formda verilir. Buluşun enjekte edilebilir formülasyonları, enjeksiyon için uygun bir viskoziteye sahiptir, örneğin oda sıcaklığında iken bir şırınga kullanarak enjekte edilebilir. Enjekte edilebilir yerinde birikim formülasyonunun viskozitesi tercihen 300 ila 800 mPas 10 arasındadır. Bu enjekte edilebilir formülasyon, örneğin bir sıvı veya jel formundadır. Kemik kırığı veya kemik defektinin bölgesi olan enjeksiyonun yerinde katılaştıktan sonra, formülasyon, en azından androjen reseptör agonistini, tercihen testosteronunu veya bunun türevini, daha tercihen testosteron, nandrolon veya dihidrotestosteronu zamanla salgılayan bir birikim formülasyonu olarak işlev 15 görür. Bifosfonatlar salımdan sonra kemikte biriktikleri ve bu nedenle kısa bir süre içinde serbest bırakılsalar bile uzun bir süre boyunca aktivitelerini sergileyebildikleri için, bisfosfonatların birikim formülasyonundan veya yamasından kademeli olarak salınmasına gerek yoktur. Tercihen birikim formülasyonu, her iki aktif bileşiği, diğer bir deyişle androjen reseptör agonisti ve 20 bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu kademeli olarak salmaktadır. Dolayısıyla, buluşa göre enjekte edilebilir bir formülasyon, tercihen enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonudur. Enjekte edilebilir formülasyon, bu nedenle tercihen kemiğe, özellikle bir kemik kırığına veya kemik defektine lokal uygulama içindir.

25

Buluşa göre enjekte edilebilir bir yerinde birikim formülasyonu, örneğin formülasyonun bir kemik kırığı bölgesi boyunca verilmesiyle uygulanır, böylece katılaşmadan sonra ortaya çıkan birikim formülasyonu, önemli bir bölümü, diğer bir deyişle kırık bölgeinin en az %25, tercihen en az %50, daha tercihen en az 30 %75'i, en çok tercihen esas olarak kırığın tüm bölgesi katılaşmış birikim formülasyonu ile kaplanır. Enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma

formülasyonu, tek bir enjeksiyon veya birden fazla enjeksiyon ile kırık bölgesine uygulanabilir.

Ayrıca, buluşa göre bir bileşim içeren kemik dolgu maddeleri de sağlanmıştır.

- 5 Burada kullanıldığı şekliyle "kemik dolgu maddesi" terimi, teknolojiye iyi bilinmektedir ve "kemik boşluğu dolgu maddesi" olarak da adlandırılır. Terim, kemikteki boşlukları veya aralıkları doldurmak için kullanılabilecek bir malzemeye değinmektedir. Kemik dolgu maddelerinin en yaygın türü kemik çimentosu ve minerali alınmış kemik matrisidir. Demineralize kemik matrisi
- 10 (DBM), inorganik minerallerin yanı sıra ve hücrelerin çoğunun çıkarıldığı bağışlanmış insan dokusundan alınan allogreft kemiğidir böylece bir kolajen matrisi kalır. Demineralize edilmiş kemik daha sonra demineralize kemik matrisini sağlamak için biyolojik olarak uyumlu bir taşıyıcı ile birleştirilir. Biyolojik olarak uyumlu taşıyıcılar olarak kullanılmak üzere uygun malzemeler,
- 15 hiyaluronik asit, dekstran ve polietilen oksit ve polipropilenin pluronik blok kopolimerleridir. "Kemik çimentosu", teknikte iyi bilinir ve kemik içine veya etrafına verilebilen bir maddeyi belirtir, örneğin boşlukları veya aralıkları doldurmak için veya mevcut kemiğe bir implant veya bir vida veya bir plakayı bir kemik implantı ve etrafındaki kemik arasında sabitlemek için kullanılır. Kemik
- 20 çimentosunun en çok tercih edilen tipleri, polimetilmetakrilat (PMMA) veya PMMA ve MMA kopolimer harmanları ve kalsiyum fosfat çimentosu, örneğin tetrakalsiyum fosfat, trikalsiyum fosfat ve/veya dikalsiyum fosfat anhidroz veya bunun kompozitlerini içerir. Kemik çimentoları genellikle iki bileşenli malzemeler olarak sağlanır. PMMA/MMA esaslı çimentoların iki bileşeni, üzerine
- 25 polimerizasyonun uyarılmasıyla karıştırılır, bu da çimentonun viskozitesinde bir değişikliğe yol açar, böylece lokal olarak uygulanabilir, daha sonra uygulama yerinde katı çimento haline dönüşür. Bir kalsiyum fosfat çimentosu tipik olarak bir toz ve bir sıvı fazdan oluşur. Su ile karıştırıldığında, toz bileşimi hidroksiapatit oluşturur.

Biyolojik olarak parçalanabilen bir polimer, bir androjen reseptör agonisti, tercihen testosteron veya bunun bir türevi ve bir bisfosfonat içeren buluşa göre bir bileşim, örneğin, bir veya daha fazla kemik çimentosu bileşeni ile karıştırılır veya bunun karıştırılmasından ve sertleştirilmesinden önce veya demineralize kemik matrisi ile karıştırılır. Buluşa göre bileşim, bir veya daha fazla kemik çimentosu bileşeni ile veya bir kemik defekti veya kırığının bölgesinde uygulanmadan önce ve böylece dolgu maddesi sertleşmeden önce mikroküreler şeklinde minerali alınmış kemik matrisini oluşturan bileşenler ile karıştırılır. Bu nedenle, buluşa göre bir bileşim içeren bir kemik dolgu maddesi temin edilir. Tercihen bahsedilen bileşim, kemik dolgudaki mikroküreler formunda bulunur. Bu nedenle, buluşa göre bir bileşim içeren mikroküreler içeren bir kemik dolgu maddesi sağlanmıştır. Örneğin mikro küre, ortalama 1 µm ila 1000 µm arasında bir boyuta sahiptir. Kemik dolgu maddesi tercihen bir kemik çimentosu veya bir demineralize kemik matrisidir.

Alternatif olarak, buluşa göre bir bileşim, bir kaplama şeklinde bir kemik dolgu maddesinin yüzeyine uygulanabilir. Buluşa göre bir bileşimi içeren bu kaplama ayrıca tıbbi cihazlar ve kemik implantları ile kullanım için uygundur. Bu nedenle kaplama tercihen kemik bölgesinde lokal uygulama için, özellikle bir kemik kırığı veya kemik defekti içindir. Bu nedenle, ayrıca, buluşa göre, en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer, bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir bileşim içeren, tercihen kemik dolgu maddeleri, kemik implantları ve/veya tıbbi cihazlar için bir kaplama sağlanmaktadır. Aynı zamanda, buluşa göre bir kaplama ile donatılmış bir kemik dolgu maddesi, tıbbi cihaz veya kemik implantı da sağlanmıştır. Buluşa göre bir kaplama, örneğin her iki aktif bileşiğin, bir androjen reseptör agonisti, tercihen bir anabolik steroid, daha tercihen testosteron veya bunun bir türevi, daha tercihen testosteron ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, tercihen alendronatın, en az bir biyolojik olarak parçalanabilen polimer içeren bir solüsyon içinde dağıtılması veya çözündürülmesi ile hazırlanabilir. Kaplama uygun maddeye uygulanabilir ve daha

- sonra örneğin soğutma ile katılaştırılabilir. Burada kullanıldığı şekliyle "kaplama" terimi, bir kemik dolgu maddesinin, tıbbi cihazın veya kemik implantının bir yüzeyini veya bunun bir bölümünü tamamen kaplayan kaplamaları içerir. Bir kaplama tercihen bir kemik dolgu maddesinin, tıbbi cihazın veya kemik
- 5 implantının yüzeyinin en az %50'sini kaplar. Burada kullanıldığı şekliyle "tıbbi cihaz" terimi, insan veya hayvan vücudunda, tercihen kemik dokusunda veya etrafında kullanılabilen ve bunlarla sınırlı olmamakla birlikte vidalar, kemik plakaları, iğneler ve omurilik çubuklarını içeren herhangi bir cihaz türünü belirtir. Bu tıbbi cihaz, tercihen kemik dokusunda kullanım için bir tıbbi cihazdır. Burada
- 10 kullanıldığı şekliyle "kemik implantı" terimi, kemiğe eklenebilir veya kemiğe yapıştırılabilir ve bunlarla sınırlı olmamak üzere, diş implantları, spinal implantlar ve diz eklemi, kalça, ayak bileği, omuz, dirsek ve el bileği eklemleri dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere replasman eklemlerini içerebilen herhangi bir implant tipini ifade eder.
- 15
- Daha önce belirtildiği gibi, bir androjen reseptör agonisti, tercihen testosteron veya bunun bir türevi ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombine tedavi, en azından kısmen, iki aktif bileşiğin, özellikle de androjen reseptör agonistinin anabolik etkisi ve bisfosfonatın bir
- 20 kemik kırığı veya defekt bölgesinde lokal olarak uygulandığında anti-katabolik etkisinin bir sonucudur. Tıbbi cihazların veya kemik implantlarının bir kaplaması olarak ve kemik dolgu maddelerinin yüzeyinde veya üzerinde kullanıldığında, bir androjen reseptör agonisti, tercihen testosteron veya bunun bir türevi ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun
- 25 kombinasyonunun özellikle kemik dolgu maddesi ve/veya implantından sonraki ilk aşamalarda kemik kırığı ya da defektinin bulunduğu bölgeye uygulandığında, yeni kemik oluşumunu uyardığı düşünülmektedir. Bunun bir sonucu olarak, mevcut kemiğe kemik dolgu maddesinin, vida, plaka veya pim gibi medikal cihazın ve implantın yapıştırılması geliştirilir ve daha hızlı gerçekleşir ve eğer
- 30 varsa, bir kırığın iyileşmesi uyarılır.

Yukarıda tarif edildiği gibi buluşa göre yamalar ya da enjekte edilebilir birikim oluşturma formülasyonları, kemik defektinde kemik kemik dolgusu ve/veya kemik implantının yerleştirildiği kemik defektlerinde yeni kemiğin oluşumunu uyarmak için de uygundur. Yama ya da enjekte edilebilir birikim oluşturma formülasyonu, bir kemik defekti bölgesine, kemik ve kemik dolgu maddesi ve/veya kemik implantı arasındaki ara yüzü kapsayacak şekilde yukarıda açıklandığı şekilde uygulanır. Bir androjen reseptör agonistinin, tercihen testosteronun veya bunun bir türevinin ve bu yol veya enjekte edilebilir birikim formülasyonundaki bir bisfosfonat veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun kombine aktivitesi, kemik dolgu maddesinin ve/veya kemik implantının mevcut kemiğe bağlanmasını uyarır.

Buluşa göre olan yamalar, birikim formülasyonları, kemik dolgu maddeleri ve kaplamalar, bir kemik kırığı bölgesine lokal olarak uygulandığında iki aktif bileşiğin en azından birini kademeli olarak salmaktadır. Tercihen en azından androjen reseptör agonisti, tercihen testosteron veya bunun türevi, birikim formülasyonundan, yamadan, kemik dolgu maddesinden veya kaplamandan kademeli olarak salınır. Bisfosfonatlar salındıktan sonra kemikte biriktikleri ve bu nedenle kısa bir süre içinde serbest bırakılsalar bile uzun bir süre boyunca aktivitelerini sergileyebildikleri için, bisfosfonatların birikim formülasyonundan, yamadan, kemik dolgu maddesinden veya kaplamandan kademeli olarak salınmasına gerek yoktur. Tercihen birikim formülasyonu, yama, kemik dolgu maddesi veya kaplama, her iki aktif bileşiği, diğer bir deyişle androjen reseptör agonisti ve bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu kademeli olarak salmaktadır. Burada kullanıldığı şekliyle "kademeli olarak", tercihen, androjen reseptör agonistinin, tercihen testosteronun veya bunun türevinin veya her iki aktif bileşenin uygulamadan veya kırık veya defekt yerine uygulamadan birikim formülasyonundan, yamadan, kemik dolgu maddesinden veya kaplamandan 1 gün ile 4 ay arasındaki bir zaman süresi boyunca salındığı anlamına gelir. Tercihen, aktif bileşiklerin androjen reseptör agonisti veya her ikisi de birikim formülasyonundan, yamadan, kemik dolgu maddesinden veya

5 kaplamandan 1 gün ile 12 hafta arasında, daha tercihen 1 gün ile 10 hafta arasında, en çok tercihen örneğin 2 ila 10 hafta arasında örneğin yaklaşık 4, 5, 6, 7 veya 8 haftada salınır. Her biri aktif bileşiklerden birini içeren iki ayrı parça içeren buluşa göre bir katı bileşim veya yamada, her bir parçadaki biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerin seçilmesi mümkündür, şöyle ki bir androjen reseptör agonistinin ve bisfosfonatın veya tuzun salınım karakteristikleri aynı değildir. Örneğin, bifosfonat veya tuzun, androjen reseptör agonistine kıyasla daha kısa bir sürede salınacağı şekilde, tipi, molekül ağırlığını ve polimer(ler)ini seçmek mümkündür.

10

Buluşa göre bileşimler, enjekte edilebilir formülasyonlar, yamalar, kemik dolgu maddeleri ve kaplamalar ayrıca en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer içerir. Tercihen bileşimler, enjekte edilebilir formülasyonlar, yamalar ve kaplamalar, bütünüyle biyolojik olarak parçalanabilir. Buluşa göre biyolojik olarak parçalanabilir bileşimler, enjekte edilebilir formülasyonlar, yamalar ve kaplamalar sağlanır. Burada kullanıldığı şekliyle "biyolojik olarak parçalanabilir" terimi, in vivo olarak kademeli olarak çözünen, parçalanan, hidrolize olan ve/veya aşınan bir maddeyi ifade eder. Genel olarak, buradaki "biyolojik olarak parçalanabilir polimerler", hidrolize olabilir ve/veya hidroliz ve/veya enzimatik etki yoluyla in vivo olan polimerlerdir. Burada kullanıldığı şekliyle "biyolojik olarak parçalanabilir polimer" terimi, sentetik polimerleri ve in vivo olarak parçalanabilen biyolojik olarak parçalanabilen doğal polimerleri içerir. Biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerin kullanımının avantajı, buluşa göre olan bileşimlerin, enjekte edilebilir formülasyonların, yamalar ve kaplamaların, aktif bileşikler serbest bırakıldıktan sonra hastanın vücudundan çıkarılmasına gerek olmamasıdır.

30 Aktif bileşiklerin in vivo olarak kademeli olarak salınması için kullanılabilen, teknolojiye bilinen herhangi bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer veya kopolimer, buluşun bileşimlerinde, enjekte edilebilir formülasyonlarında ve yamaları içinde kullanılabilir. Uygun biyolojik olarak parçalanabilir polimerler ve

kopolimerler ve bunun yöntemleri, örneğin WO 2011/161531, WO 2010/018159, WO 2005/068533, WO 2013/015685, WO 2012/175746 ve WO 2012/175 748'de anlatılmıştır. Uygun biyolojik olarak parçalanabilir polimer ve kopolimer örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, polilaktitler, poliglitolitler, polikaprolaktonlar, polidioksannonlar, polikarbonatlar, polihidroksibutiratlar, polialken oksalatlar, polianhidritler, poliamidler, poliüretanlar, poliesteramidler, poliasetaller, poliketaller, polimetokarbonatlar, polifosfazenler, polihidroksivaleratlar, polialkilen süksinatlar, polialik asit, polimetoesterler ve poli-D, L-Laktit (PDLLA), laktit ve glikolid (PLGA) kopolimerleri, laktid kopolimerleri gibi kopolimerler, blok kopolimerleri ve bunların karışımları ve p-kaprolakton, poli (laktit-ε-kaprolakton) (PLA-ε-CL) kopolimerler ve polilaktit-trimetilenkarbonat kopolimer ve tirozin esaslı poliakrilatlar ve polikarbonatlar ve lösin ve/veya lisin bazlı polyester üretanlar ve polyester-amidler gibi amino asit bazlı polimerler bulunur. Tercih edilen biyolojik olarak parçalanabilir polimerler polilaktitler, poliglitolitler, poli (glikolid-e-kaprolakton), poli (glikolid-D, L-Laktit), poli (DL-Laktit), poli (glikolid-e-kaprolakton), amino asit bazlı polyester üretanlardır ve amino asit bazlı polyester amidlerdir.

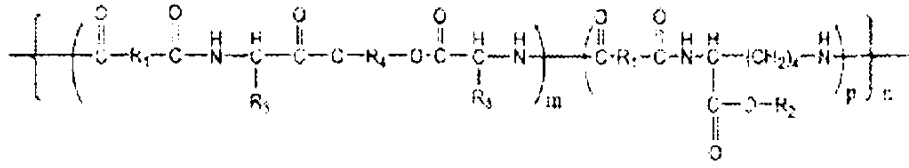
Biyolojik olarak parçalanabilir polimer türü, polimer türü (tek bir monomer veya bir ko-polimer), biyolojik olarak parçalanabilir polimerin molekül ağırlığı ve bileşimler, formülasyonlar, buluşa göre yamalar, kemik dolgu maddeleri ve kaplamalar için biyolojik olarak parçalanabilir polimer miktarı genel olarak, yamalar, birikim formülasyonları, kemik dolgu maddeleri ve kaplamaların istenen özelliklerine bağlıdır. Örneğin, tür, molekül ağırlığı ve biyolojik olarak parçalanabilir polimerin miktarı, aktif bileşiklerin, yukarıda belirtildiği gibi, yamalar, birikim formülasyonları, kemik dolgu maddeleri ve kaplamalardan salındığı süreyi etkileyebilir. Aktif bileşiğin salındığı zaman periyoduna ek olarak, salınım kinetikleri, polimerin türünün, tipinin, miktarının, molekül ağırlığının, vb. seçimi veya polimerlerin kombinasyonu ile etkilenebilir. Örneğin, polimer(ler), buluşa göre enjekte edilebilir yerinde yamalar, birikim formülasyonları, kemik dolgu maddeleri ve kaplamaları kırık veya defekt bölgesine uyguladıktan sonra,

aktif bileşiklerden birisinin veya her ikisinin bir başlangıç salınım patlamasının gerçekleşeceği şekilde seçilebilir. Bu durumda örneğin, %1, %5, %10 veya daha yüksek bir aktif bileşiğin veya her iki aktif bileşik örneğin kırık bölgesine 4 veya 8 saat içinde serbest bırakılır. Bununla birlikte, bu tür bir başlangıç salınım patlamasının önlenmesi ve her iki aktif bileşiğin sıfır derece salınım kinetiği yoluyla gerçekleşmesi, diğer bir deyişle aktif bileşiklerin yama, birikim formülasyonu, kemik dolgu maddesi ve kaplamadan salınımın esasen zaman içinde doğrusal olması tercih edilir. Bu nedenle, tercih edilen bir uygulamada, bir birikim formülasyonu, yama, kemik dolgu maddesi veya kaplama, hem androjen reseptör agonisti, tercihen testosteron veya bunun bir türevi, daha tercihen androjen reseptör agonisti ve bisfosfonat veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuz, tercihen alendronat veya alendronat sodyum için sıfır derece salınım kinetiğini gösterir.

Ayrıca, arzu edilen viskozite bileşimlerde kullanılan buluşun biyolojik olarak parçalanabilir polimerin türünü, tipimi ve miktarını, enjekte edilebilir formülasyonları, yamaları, kemik dolgu maddelerini ve kaplamalarını da belirler. Örneğin, buluşa göre bir bileşim, yerinde enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonu üretmek için kullanılırsa, tercihen, enjeksiyon için uygun olan ve yaklaşık 37°C bir sıcaklıkta katılaşan oda sıcaklığında bir viskoziteye sahip olan biyolojik olarak parçalanabilir bir polimer veya polimerlerin kombinasyonu tercih edilir. Alternatif olarak, buluşa göre bir bileşim, bir yama veya kaplama hazırlamak için kullanılırsa, tercihen, biyolojik olarak parçalanabilir bir polimer veya polimerlerin kombinasyonu seçilir; bu, aktif bileşikleri, örneğin yüksek sıcaklıkta çözündürmek veya dağıtmak için uygun bir viskoziteye sahiptir örneğin 42°C'nin üzerinde, tercihen 50°C'nin üzerinde ve bu, oda sıcaklığında ve yaklaşık 37°C'lik bir sıcaklıkta katıdır.

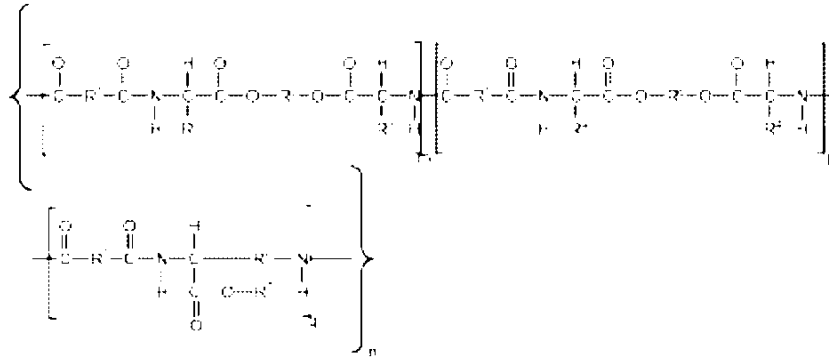
Tercih edilen bir uygulamada, en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer bir amino asit bazlı veya amino asit içeren bir polimerdir. Özellikle tercih edilenler, amino asit bazlı biyolojik olarak parçalanabilen polyester üretanlar ve amino asit

- bazlı biyolojik olarak parçalanabilen polyester amidlerdir. Bu tür polimerler, örneğin, esasen sıfır derece kinetiğini takip eden aktif bileşiklerin salınımının bir sonucu olarak enzimatik aktivite ile in vivo olarak büyük ölçüde parçalanacak şekilde seçilebilmeleri avantajına sahiptir. Özellikle tercih edilen amino asit bazlı polimerler WO 2012/175746 ve WO 2012/175748'de anlatılmıştır. Burada tarif edilen amino asit bazlı polyester amidler (PEA) açıklanmaktadır.



veya

10

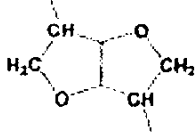


burada:

- m, 0,1 ila 0,9 arasında değişir; p, 0,9 ila 0,1 arasında değişir; n 50 ila 150 arasında değişir;
- her bir R1 bağımsız olarak (C1-C20) alkilendir;
- her bir R2 bağımsız olarak hidrojen veya (C6-C10) aril(C1-C6) alkildir;
- her bir R3 bağımsız olarak hidrojen, (C1-C6) alkil, (C2-C6) alkenil, (C2-C6) alkinil veya (C6-C10) aril(C1-C6) alkildir; ve
- her bir R4 bağımsız olarak (C2-C20) alkilendir.

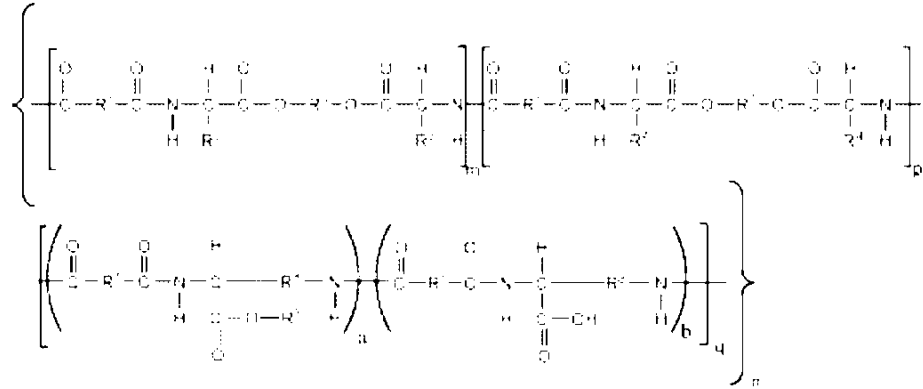
Tercihen m 0.01 ila 0.99 arasında değişir; p, 0.2 ila 3 arasında değişir ve q, 0.10 ila 1.00 arasında değişir; burada n, 5 ila 100'dür; R1 -(CH₂)₈'dir; omurga birimlerindeki R3 ve R4 m ve p lösindir, -R5, heksandır ve R6, yapısal formülün 1,4: 3,6-dianhidroheksitollerinin bisiklik fragmanlarıdır.

5



R7, H veya bir benzil grubundan seçilir ve R8, -(CH₂)₄- dir.

- 10 WO 2012/175746 ve WO 2012/175748'de açıklanan özellikle tercih edilen amino asit bazlı PEA kopolimerleri aşağıdaki formüle sahiptir:



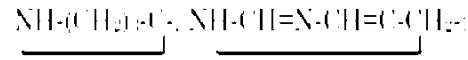
- 15 burada

- m + p 0,9-0,1 arasında değişir ve q 0,1 ila 0,9 arasında değişir;
- m + p + q = 1, burada m veya p 0 olabilir;
- n, 5 ila 300 arasında değişir;
- R1 bağımsız olarak (C2-C20) alkilen, (C2-C20) alkenilen, -(R9-CO-O-R10-O-CO-R9), -CHR11-O-CO-R12-COOCR11- ve bunun kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilir;

20

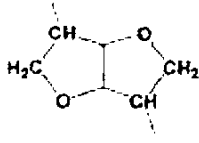
- Tek bir omurga birimindeki (m veya p) R3 ve R4, bağımsız olarak, hidrojen, (C1-C6) alkil, (C2-C6)alkenil, (C2-C6)alkinil, (C6-C10)aril, (C1-C6)alkil, - (CH₂)SH, - (CH₂)₂S(CH₃), -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, - (CH₂)₄NH₃⁺, -- (CH₂)₃NHC(=NH₂⁺)NH₂, -CH₂COOH, -(CH₂)COOH, -CH₂-CO-NH₂, -CH₂CH₂-CO-NH₂, -CH₂CH₂COOH, 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-, 'den oluşan gruptan seçilir.

10



- R5, (C2-C20) alkilen, (C2-C20) alkenilen, alkiloksi veya oligoetilglükolden oluşan gruptan seçilir;
- R6, formülün 1,4:3,6-dianhidroheksitol bisiklik fragmanlarından seçilir.

15



- R7, (C6-C10) aril (C1-C6) alkilden oluşan gruptan seçilir;
- R8 - (CH₂)₄'dir;
- R9 veya R10 bağımsız olarak C2-C12 alkilen veya C2-C12 alkenilen arasından seçilir;
- R11 veya R12 bağımsız olarak H, metil, C2-C12 alkilen veya C2-C12 alkenilen arasından seçilir ve burada a en az 0.05, b en az 0.05 ve a + b = 1'dir.

20

Bu tür amino asit bazlı PEA'lar, örneğin WO 2012/175746 ve WO 2012/175748'in şema 1'de tarif edildiği gibi, teknikte bilinen yöntemler kullanılarak hazırlanabilir. Poliesteramidlerin, aktif di-asitlerle para-toluen sülfonat di-amin tuzlarının çözelti polikondensasyonu ile sentezlendiği tarif edilmektedir. Tipik olarak dimetilsülfoksit veya dimetilformamid çözücü olarak kullanılır ve trietilamid bir baz olarak kullanılır ve reaksiyon tipik olarak sabit

25

karıştırma altında 24-72 saat süreyle 60°C'de bir inert atmosfer altında gerçekleştirilir. Reaksiyon karışımı daha sonra su çökeltmesi ile saflaştırılır, ardından organik çökeltme ve süzme işleminden geçirilir, ardından poliesteramidi vermek üzere düşük basınç altında kurutulur.

5

Tercih edilen başka bir uygulamada, en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer, iki farklı ön polimerden türetilen en az iki hidrolize edilebilir bölüm içeren bir çoklu bloklu ko-kopolimerdir. Özellikle tercih edilenler, bir glikolit-ε-kaprolakton segmenti ve bir laktit-glikolid segmentinden oluşan çok-bloklu ko-poliesterdir. Bu tür yardımcı polimerler, örneğin, aktif bileşiklerin salınmasının esasen sıfır derece kinetiğini izlediği bir sonuç olarak, yüzey erozyon yoluyla in vivo olarak büyük ölçüde parçalanacak şekilde seçilebilmeleri avantajına sahiptir. Özellikle tercih edilen çoklu bloklu kopolimer WO 2005/068533 ve WO 2013/015685'te açıklanmaktadır.

15

WO 2005/068533, çok-bloklu kopolimeri tarif etmekte olup, pre-polimerler A ve B'den türetilen en az iki hidrolize edilebilir segmenti içermektedir, bu segmentler çok fonksiyonlu bir zincir genişletici ile bağlanmıştır ve pre-polimer A'dan ve B'den ve üçlü blok kopolimerleri ABA ve BAB'den seçilmektedir, burada çok bloklu kopolimer fizyolojik (vücut) koşullarında şekilsizdir. Sözü edilen zincir genişletici tercihen bir difonksiyonel alifatik bileşikten, tercihen 1,4-butandiyozosiyanat gibi bir diizosiyanattan türetilir. Bahsedilen pre-polimer (A) tercihen, dioller, dikarboksilik asitler ve hidroksikarboksilik asitler grubundan seçilen en az bir siklik olmayan başlatıcıya sahip en az bir siklik monomerin tepkime ürünlerini içerir, burada adı geçen siklik monomer tercihen glikolit, laktid (L, D veya DL), ε-kaprolakton, δ-valerolakton, trimetilen karbonat, tetrametilenkarbonat, 1,4-dioksan-2-on (para-dioksanon), 1, 5-dioksepan-2-on ve/veya oksepan-2, 7-dion gibi siklik anhidritler arasından seçilir. Bahsedilen pre-polimer (B) tercihen γ-kaprolakton, P-valerolakton, trimetilen karbonat, paradoksanon, DL-laktit ve/veya glikolit içerir, daha tercihen sözü edilen ön polimer (B) d, l-laktit içerir ve tercihen poli (d, l-laktit) veya poli (laktit-glikolid

30

(50/50))'dir, burada ön-polimer (B) tercihen 300'den daha yüksek bir ortalama moleküler ağırlığa (Mn) sahiptir.

WO 2013/015685, yarı-kristalin, faz ile ayrılmış, termoplastik çoklu bloklu
5 kopolimeri tarif etmektedir, kopolimer şu şekilde karakterize edilmektedir:

- a) en az bir hidrolize edilebilir ön polimer (A) segmenti ve en az bir hidrolize edilebilir ön polimer (B) segmenti içerir,
- b) 37 ° C veya daha düşük bir cam geçiş sıcaklığına (T_g) ve fizyolojik
10 koşullar altında 110-250 ° C'lik bir erime noktasına (T_m) sahip bahsedilen çoklu bloklu kopolimer;
- c) segmentler çok işlevli bir zincir genişletici ile bağlanır;
- d) segmentler polimer zinciri üzerinde rasgele dağıtılır;
- e) pre-polimer (A) segmentinin en azından bir parçası suda çözünür bir
15 polimerden türetilmiştir. Bahsedilen zincir genişletici tercihen bir difonksiyonel alifatik zincir genişletici, tercihen 1,4-bütan diizosiyanat gibi bir diizosiyanattır. Söz konusu ön polimer (A) tercihen siklik monomerlerin ve/veya siklik olmayan monomerlerin reaksiyon ürünlerini içerir, burada söz konusu siklik olmayan monomerler tercihen sukinik asit,
20 glutarik asit, adipik asit, sebakik asit, laktik asit, glikolik asit, hidroksibütirik asit, etilen glikol, dietilen glikol, 1,4-butanediol ve/veya 1,6-heksandiolden oluşan gruptan seçilir ve burada bahsedilen siklik monomerler tercihen glikolit, laktit, ε-kaprolakton, δ-valerolakton, trimetilen karbonat, tetrametilenkarbonat, 1,5-dioksepan-2-on, 1,4-
25 dioksan-2-on (para-dioksanon) ve/veya oksepan-2,7-dion gibi siklik anhidritlerden oluşan gruptan seçilir. Bahsedilen pre-polimer (B) segmenti tercihen, hidroksialkanoat, glikolid, L-laktit veya D-laktit, tercihen L-laktit pre-polimerleri ve D-laktit pre-polimerlerinden türetilen kristalize edilebilir ve L-laktid ve D-laktit arasında stereo-komplekslenmeyi elde
30 edecek miktar ve oranda bir polimer içerir, daha tercihen bahsedilen pre-

polimer (B) 1000 g/mol veya daha fazla bir Mn'ye sahip poli (L-laktik asit) dir.

5 Bu gibi kopolimerler, mevcut buluşun bileşimlerinde kullanım için özellikle tercih edilir. Bu tür çoklu bloklu yardımcı polimerler, teknikte bilinen yöntemler kullanılarak, örneğin, monomerleri ihtiva eden pre-polimerlerin bir karışımını, arzu edilen oranda, bir di-fonksiyonel molekülün, tercihen WO 2005/068533 ve WO 2013/015685'de açıklanan 1,4-bütanediizosiyanat gibi bir diizosiyanat gibi bir alifatik molekülün eşdeğer bir miktarı ile zincir genişleterek hazırlanabilir.

10

İki aktif bileşik bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, örneğin, polimerin sıvı olduğu bir sıcaklıkta, örneğin oda sıcaklığında veya bileşimin oda sıcaklığında katı olması durumunda veya yüksek sıcaklıkta en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimerin bir solüsyonunda çözündürülür veya dağıtılır. Steril bir ürün, üretimden sonra aseptik üretim veya sterilizasyon ile elde edilebilir.

İsteğe bağlı olarak, buluşa göre bileşimler bir veya daha fazla eksipiyan içerir. Eksipiyan veya eksipiyanlar, en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimerin bir çözeltisine eklenebilir. Örneğin, polimerlerin ve / veya aktif bileşiklerin çözünürlüğünün iyileştirilmesi, aktif bileşiklerin polimer(ler)in bir çözeltisi içinde dağıtılmasının iyileştirilmesi veya aktif bileşiklerin, buluşa göre birikim formülasyonundan, yamadan, kemik dolgudan veya kaplamadan salınmasını modüle edilmesi gibi biyolojik olarak parçalanabilir polimer(ler)in fiziksel ve/veya mekanik özelliklerini değiştiren eksipiyanlar mevcut olabilir. Ek olarak, biyolojik olarak parçalanabilir polimer için bir çözücü olarak işlev gören eksipiyanlar, buluşun bileşimlerine dahil edilebilir. Uygun eksipiyanların örnekleri teknikte iyi bilinmektedir ve bunlarla sınırlı olmamakla birlikte 20 çözücüler, yüzey aktif maddeler, dağıtıcı maddeler ve kalınlaştırıcı maddeler, özellikle metanol, etanol, propilen glikol, Tweens, poli(etilen glikol), polivinil alkol, laktik asit, asetik asit, alginik asit, karboksimetilselüloz, jelatin, kitosan, 25 30

guar sakızı, hidroksietil selüloz, hidroksietil metil selüloz, nişasta, önceden jelatinize edilmiş nişasta, hidroksipropil nişasta, metil selüloz, pektin, gliserol, N, N dimetilasetamid, benzil benzoat, polioksietillenmiş yağ asiti, lesitin, soya fasulyesi yağı, bitkisel yağlar ve pamuk seed yağları içerir. Eksipiyenlerin konsantrasyonu tipik olarak bileşimin ağırlık olarak %1 ila %50, tercihen bileşimin ağırlık olarak %1 ila %30, daha tercihen ağırlık olarak %1 ila %20'i oranındadır.

Buluşa göre enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonları, yamalar, kemik dolgu maddeleri ve kaplamalar, kemik kırıklarının ve/veya kemik defektlerinin tedavisi için uygundur. Özellikle, bileşimler, formülasyonlar, yamalar, kemik dolgu maddeleri ve kaplamalar, kırık iyileşmesini hızlandırmak için uygundur. Bileşimler, formülasyonlar, yamalar, kemik dolgu maddeleri ve kaplamalar ayrıca, bir kemik dolgu maddesinin ve/veya implantın mevcut kemiğe bağlanmasını hızlandırmak için özellikle uygundur. Bu nedenle, bir androjen reseptör agonisti, tercihen bir anabolik steroid, daha tercihen testosteron veya bunun bir türevi, daha tercihen testosteron, nandrolon veya dihidrotestosteron ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, tercihen alendronat veya alendronat sodyum içeren bir bileşim; kemik kırığı veya kemik defektinin tedavi yöntemi için temin edilmektedir. Ayrıca, bir androjen reseptör agonisti, tercihen bir anabolik steroid, daha tercihen testosteron veya bunun bir türevi, daha tercihen testosteron, nandrolon veya dihidrotestosteron ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, tercihen alendronat veya alendronat sodyum içeren bir bileşim de kemik kırığı iyileşme yönteminde kullanılmaktadır. Bahsedilen yöntemler tercihen en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer, bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, bir kırık veya defekt bölgesine uygulanmasını, daha tercihen buluşa göre bir enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonu veya bir yamanın bir kırık ya da defekt bölgesine uygulanmasını içerir. Alternatif olarak, söz konusu yöntemler, buluşa göre bir bileşimin veya buluşa göre bir kaplamaya sahip bir kemik dolgu maddesi, tıbbi cihaz veya implantın kemik kırığı veya kemik

- defektinin bulunduğu bir bölgeye uygulanmasını içerir. Yine başka bir uygulamada, bahsedilen yöntemler, bunların bir kombinasyonunu içerir ve bu nedenle, buluşa göre bir bileşim veya bir kemik dolgu maddesinin, buluşa göre bir kaplama ile donatılmış bir kemik dolgu maddesi, tıbbi cihaz veya implant veya
- 5 kırık kemik veya kemik defekt bölgesi içine uygulanmasını ve buluşa göre bir enjekte edilebilir birikim formülasyonu ya da bir yamanın bir kırık ya da defekt bölgesine uygulanmasını içerir. Söz konusu birikim formülasyonu, yama, kemik dolgu maddesi veya kaplama en çok tercihen testosteron ve alendronat veya bunun bir tuzunu içerir.
- 10
- Ayrıca bir androjen reseptör agonisti, tercihen bir anabolik steroid, daha tercihen testosteron veya bunun bir türevi, daha tercihen testosteron, nandrolon veya dihidrotestosteron ve bir bisfosfonat veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, tercihen alendronat veya alendronat sodyumun bir kemik kırığının veya bir kemik
- 15 defektinin tedavisi için bir ilacın hazırlanması için kullanılması da sağlanmıştır. Bahsedilen tedavi, tercihen, en az bir biyolojik olarak parçalanabilir polimer, bir androjen reseptör agonisti ve bir bisfosfonat veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, bir kırık veya defekt bölgesine uygulamayı, daha tercihen buluşa air bir enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonu veya bir
- 20 yamatı bir kırık veya defekt bölgesine uygulamayı içerir. Alternatif olarak, söz konusu yöntemler buluşa göre bir bileşim içeren bir kemik dolgu maddesini ya da buluşa göre bir kaplamaya sahip bir kemik dolgu maddesi, bir tıbbi cihaz ya da implantın kemik kırığı ya da kemik defektinin bulunduğu bir bölgeye veya içine uygulanmasını içerir. Yine bir başka uygulamada, bahsedilen yöntemler, bunun
- 25 bir kombinasyonunu içerir ve bu nedenle, buluşa göre bir bileşim veya buluşa göre bir kaplama ile donatılmış bir kemik dolgu maddesi, tıbbi cihaz veya implantın bir kemik kırığı veya kemik defekt bölgesine veya içine uygulanmasını ve buluşa göre bir enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonu veya bir yamanın bir kırık veya defekt bölgesine uygulanmasını içerir. Söz konusu
- 30 birikim formülasyonu, yama, kemik dolgu maddesi veya kaplama en çok tercihen testosteron ve alendronat veya bunun bir tuzunu içerir.

Buluş ayrıca bir hastadaki bir kemik kırığının veya defektinin, tercihen bir insan hastanın veya başka bir memelinin tedavi edilmesine yönelik bir yöntem sağlar; bu yöntem, buluşa göre bir yama veya enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonunun bir kırık veya defekt bölgesine uygulanmasını içerir. Ayrıca, bir

5 kemik kırığının buluşa göre bir enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonunun bir kırık bölgesine uygulanmasını içeren bir kemik kırığı iyileştirme yöntemi de sağlanmıştır. Söz konusu yama veya enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonu tercihen terapötik olarak etkili miktarda testosteron, nandrolon veya dihidrotestosteron, daha tercihen testosteron ve

10 alendronat veya alendronat sodyum, en çok tercihen alendronat sodyum içerir. Buluş ayrıca bir hastaya, tercihen bir insan hastaya veya başka bir memeliye bir kemik kırığının veya kusurunun tedavi edilmesine yönelik bir yöntem sağlar; bu yöntemde, buluşa göre bir bileşim içeren bir dolgu maddesi veya buluşa göre kaplama içeren bir kemik dolgu maddesi, bir tıbbi cihaz veya bir implantın kemik

15 kırığı veya kemik defektinin bulunduğu bir bölgeye uygulanması temin edilir. Ayrıca, bir hastaya, tercihen bir insan hastaya veya başka bir memeliye bir kemik kırığı ya da kusurunun tedavi edilmesi için bir yöntem sunulmakta olup, bu yöntem, kemik kırığı veya kemik defektinin bulunduğu bir bölgeye veya içine buluşa göre bir yama ya da enjekte edilebilir bir yerinde birikim oluşturma

20 formülasyonunun uygulanmasını ve bir kemik dolgu maddesinin uygulanmasını ve buluşa göre bir bileşimi içeren bir kemik dolgu maddesinin veya buluşa göre bir kaplama ile donatılmış bir kemik dolgu maddesi, bir tıbbi cihaz veya kemiği implantının uygulamayı içerir. Burada kullanıldığı şekliyle "hasta" terimi, bir kemik kırığı veya kemik defektinden muzdarip olan insan ve insan olmayan

25 herhangi bir deneğe karşılık gelir. Tercihen burada kullanılan bir hasta bir memelidir. Tercih edilen hasta örnekleri arasında bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla insanlar, köpekler ve diğer köpekler, kediler ve diğer kediler, atlar, inekler ve diğer sığırlar, fareler, sıçanlar, tavşanlar, gine domuzları ve diğer kemirgenler, maymunlar ve diğer primatlar, domuzlar ve domuz cinsleri ve

30 benzerleri bulunur. Özellikle tercih edilen bir hasta bir insan hastadır.

Ayrıca, bir kırık bölgesine buluşa göre bir yama veya bir enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonunun uygulanmasını içeren bir kemik kırığı iyileştirme yöntemi de sağlanmıştır. Bahsedilen yama, enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonu, kemik dolgu maddesi veya kaplama tercihen 5 terapötik olarak etkili miktarda testosteron, nandrolon veya dihidrotestosteron, daha tercihen testosteron ve alendronat veya alendronat sodyum, en çok tercihen alendronat sodyum içerir.

Burada kullanıldığı şekliyle "kemik kırığı" terimi, hem basit hem de komplike 10 kırıklar olmak üzere travmatik kırılma ve patolojik kırıkları kapsamaktadır. Buluşun kullanımları ve yöntemleri, karmaşık komplike kırıklarının, tercihen travmatik komplikasyonlu kemik kırıklarının tedavisi için özellikle uygundur. Bu tarifnamede kullanıldığı haliyle, "komplike kırık" terimi, sinirler ve kan damarları ve/veya çevre organlar gibi çevre dokuya zararın eşlik ettiği bir kırıkla ilgilidir. 15 Komplike bir kırık genellikle, ancak zorunlu olmamakla birlikte, bir bileşik veya açık bir kırıktır. Buluşun kullanımları ve yöntemleri ayrıca patolojik kemik kırıklarının tedavisi için özellikle uygundur. Buluşa göre tedavi edilen tercih edilen bir kırık, ortopedi cerrahı tarafından tedavi gerektiren bir kırıktır. Örneğin ortopedi cerrahı örneğin vida kullanarak kırığı stabilize eder. Bu tür kırıklar, 20 özellikle, buluşa göre bir yamanın uygulanmasıyla avantajlı bir şekilde tedavi edilir. Buluşa göre avantajlı bir şekilde tedavi edilen kırıkların örnekleri, omurga, bacak ve kol kırıklarıdır. Mevcut buluşa göre olarak avantajlı bir şekilde tedavi edilen bir kırığın başka bir örneği, bir vertebral kompresyon kırığıdır. Bu türlü kırık, omurganın bir veya daha fazla kemiği kırıldığında veya çöktüğünde, tipik 25 olarak omurlar zaten yaşlanmanın bir sonucu olarak zayıflamışsa veya osteoporoz, Paget hastalığı veya kemik kanseri gibi kemiği zayıflatan bir hastalık olduğunda ortaya çıkar. Yine başka bir örnek, kemik fragmanı veya fragmanları arasında bir boşluk bulunması gerçeği ile karakterize edilen tam kırıklardır. Genellikle bu tür kırıkların kendiliğinden iyileşmesi çok yavaş gerçekleşir. Bu nedenle, bu tür 30 kırıklar özellikle mevcut buluş tarafından sağlanan tedavilerden faydalanmaktadır. Bu nedenle, mevcut buluşa göre, bahsedilen kırığın, komplike bir kırık, tercihen

travmatik komplike bir kırık ya da patolojik bir kırık olduğu bir yöntem ya da kullanım sağlanmaktadır. Buluşa göre tedavi edilen bir hasta, tercihen komplike bir kırık, tercihen travmatik komplike bir kırık veya patolojik bir kırığı olan bir hastadır. Bir yama veya enjekte edilebilir yerinde birikim oluşturma formülasyonu ile tedavi edilen bir başka tercih edilen kırık, bir vertebral kompresyon kırığıdır.

Özellikler burada açıklık amacıyla ve özlü bir açıklama yapmak amacıyla mevcut buluşun aynı veya ayrı yönlerinin veya uygulamalarının bir parçası olarak tarif edilebilir. Teknikte uzman kişi tarafından takdir edilecektir ki, buluşun kapsamı, burada tarif edilen özelliklerin hepsinin veya bir kısmının, aynı veya ayrı uygulamaların bir parçası olarak kombinasyonlarını içeren uygulamalar içerebilir.

Buluş, aşağıdaki örnekte ayrıca açıklanmaktadır. Bu Örnek, buluşun kapsamını sınırlandırmamakta, sadece buluşu açıklığa kavuşturmaya hizmet etmektedir.

Şekilin kısa açıklaması

Şekil 1. MC3T3 hücrelerinin alendronat, dihidroksiettesteron (Stanolon) ve bunun kombinasyonları ile aktivitesinin indüklenmesi. ALP: alkali fosfataz, AP: asidik fosfataz.

Örnek

Malzemeler ve yöntemler

Hücreler ve tedavi

MC3T3-E1 (ECACC, Acc. No. 99072810), 100 U/ml penisilin, 100 ug/ml streptomisin (Invitrogen, Carlsbad, CA) ve %5 fetal bovin serumu (Hyclone, GE Healthcare) ile desteklenmiş α -MEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) içinde kültürlendi. Hücreler standart koşullar altında büyütülmüştür (37°C, %5 CO₂ ve

%95 nem). MC3T3-E1 hücreleri 26000 hücre/cm² yoğunluğunda tohumlandı ve hücrelerin tohumlanması 0. gün zaman noktası olarak kabul edildi. 1 gün sonra, MC3T3-E1 hücrelerinin ortamı, osteojenik ortam (50 µg/ml Askorbik Asit (Sigma)), 10 nM β-gliserol fosfat (Sigma) ile takviye edilmiş yukarıda belirtilen ortam ile değiştirilmiştir ve 3. gün post-kaplama, hormonlar veya vehikül (%0.1 etanol) eklenmiştir.

Test edilen bileşik, sadece alendronat veya sadece alendronat ile kombinasyon halinde Stanolon (dihidroksiettosteron (DHT)) idi. Kullanılan son Stanolon konsantrasyonları şunlardır: 3 nM, 15 nM, 75 nM ve 375 nM Stanolon (TCI Europe N.V.), % 0.1 etanol ve miliQ cinsinden 2, 10, 50 µM Alendronat (TCI Europe N.V.). Kültürler için nihai konsantrasyon etanol, %0.1 idi. Ortam 2-3 günde bir değiştirildi.

15 Alkalın fosfataz ve asidik fosfataz aktivite analizi

Hücreler, 10 dakika süreyle lizizörle (100 mM Potasyum fosfat, %0.2 Triton X-100, proteaz inhibitör kokteyli içeren pH 7.8) (Roche)) lize edilmiştir. Alkalın fosfataz aktivitesini belirlemek için, lizatlara CDP-star (Roche) ilave edildi ve karanlıkta 96 kuyucuklu bir optiplat içinde 30 dakika inkübe edildi. Lüminesans (1 saniye) bir Filtermax F5 (Molecular Devices) ile ölçüldü. Hücrelerin asidik fosfataz aktivitesi, hücre lizatlarına taze hazırlanmış p-NPP tamponu (0.1 M NaAc + %0.1 Triton X-100, pH5.5 içinde 4-nitrofenil fosfat (Sigma)) ekleyerek ve 37°C'de ve %5 CO₂'de 1.5 saat inkübe edilerek belirlenmiştir. Reaksiyon, 10 µl NaOH eklenerek durduruldu. Absorbans, bir Filtermax F5 (Molecular Devices) ile 405 nm'de ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Tüm veriler ortalama $\pm$ SEM olarak sunulmuştur. Veriler, sadece Alendronat'a (0 nM Stanolon) kıyasla Student t-testi kullanılarak *p <0.05 veya **p <0.01 veya ***p <0.001 kullanılarak analiz edildi.

5 **Sonuçlar**

Alendronat ve alendronat ve DHT (Stanolon) kombinasyonunun osteoblast hücrelerinin aktivitesini indükleyebildiğini test etmek için MC3T3 hücreleri, toplam 10 gün boyunca ortam +/- bileşiklerinde uyarıldı. Osteoblast hücrelerinin aktivitesi, kemik hücre aktivitesi için iyi belirlenmiş bir markör olan ALP enziminin miktarının analiz edilmesiyle ölçülmüştür. Son veriler, toplam hücre sayısını düzeltmek için asidik fosfataz için düzeltildi. Elde edilen veriler MC3T3 hücrelerinin sadece alendronat (0 nM Stanolon) ile tedavi edilmesinin 2 ve 10 μ M konsantrasyonlarda ALP/AP aktivitesinde küçük bir artışa neden olduğunu gösterirken, 50 μ sM ALP/AP aktivitesini düşürmektedir (şekil 1). Aksine, Stanolone (3, 15, 75 ve 375 nM Stanolon) ile kombinasyon halinde alendronat ile yapılan tedaviler, sadece alendronatla karşılaştırıldığında ALP aktivitesinde güçlü ve anlamlı bir artışa neden olur (Şekil 1).

20 **Referanslar**

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. 2008 Feb;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. 2013 Aug 5;8(8):e70234.

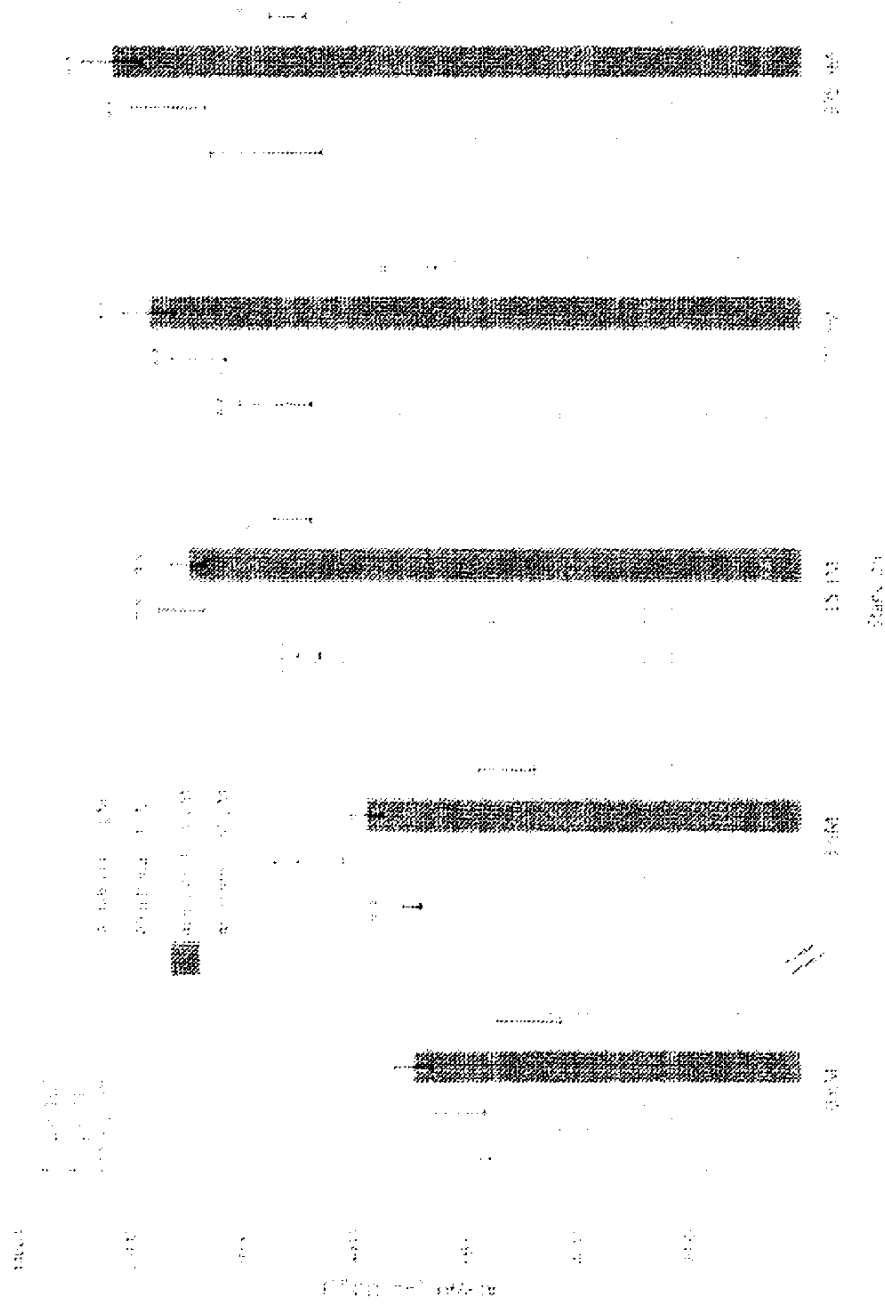
30

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

5 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. 2008 Jul;86(1):220-7.

10 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. 2014 Jun 5;9:45.

MC3T3 hücreleri, uyarım sonrası 10 gün (Ortalama $\pm$ SEM)



Şekil 1