



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014017836-4 B1



(22) Data do Depósito: 18/01/2013

(45) Data de Concessão: 22/10/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE ENCHIMENTO ÓSSEO

(51) Int.Cl.: A61L 27/12; A61L 27/54; A61L 24/00; A61L 24/02.

(30) Prioridade Unionista: 19/01/2012 GB 1200868.6.

(73) Titular(es): DEPUY INTERNATIONAL LIMITED.

(72) Inventor(es): SAAD ABDUL MAJEED ALI.

(86) Pedido PCT: PCT GB2013050107 de 18/01/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/108035 de 25/07/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/07/2014

(57) Resumo: RESUMO Patente de Invenção: "COMPOSIÇÃO DE ENCHIMENTO ÓSSEO". A presente invenção refere-se a uma composição de enchimento ósseo que compreende uma mistura de um enchimento ósseo curável à base de fosfato de cálcio, que é formado, a partir de um componente líquido e um componente em pó à base de fosfato de cálcio, e uma formulação que compreende um bisfosfonato sob a forma de particulado. As partículas do bisfosfonato são embutidas em partículas de um material polimérico que é reabsorvido quando a formulação é implantada.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"COMPOSIÇÃO DE ENCHIMENTO ÓSSEO".

[001] A presente invenção está relacionada a uma formulação de bisfosfonato para mistura com um enchimento ósseo à base de fosfato de cálcio curável e a uma composição de enchimento ósseo que inclui a formulação de bisfosfonato.

[002] Sabe-se que os bisfosfonatos podem ser utilizados no tratamento de osteoporose. Os bisfosfonatos atuam ligando-se à superfície de um osso, resultando em uma redução na taxa de reabsorção óssea. Acredita-se que os bisfosfonatos inibem a migração de precursores de osteoclastos para a superfície do osso e, conseqüentemente, a formação de osteoclastos reabsorventes ativos na superfície óssea. Também foi sugerido que os bisfosfonatos podem aumentar a formação de osteoblastos (consulte o artigo de Reinholz G G et al. intitulado "Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts" publicado em Cancer Research, vol. 60, 6001–6007, 2000).

[003] O WO-A-02/062352 apresenta um dispositivo para a aplicação de bisfosfonatos com o propósito de reduzir a taxa de reabsorção óssea. O bisfosfonato é fornecido em uma forma de dosagem de liberação sustentada, que pode funcionar como um depósito implantável, a partir do qual o fármaco pode ser liberado na circulação do paciente. Alternativamente, a forma de dosagem pode ser implantada em um local próximo ao local de ação desejado, de modo que, quando liberado, o fármaco possa atingir o local de ação por difusão. O fármaco pode ser suspenso em um líquido, ou pode ser integrado em uma matriz polimérica.

[004] Materiais de enchimento ósseo à base de fosfato de cálcio foram propostos para uso no tratamento de pacientes com osteoporose. Os materiais podem ser injetados em um corpo vertebral onde en-

durecem aumentando o corpo. O WO-A-02/062351 está relacionado ao uso de bisfosfonatos no tratamento de osteonecrose; a osteonecrose pode levar à formação de tecidos ósseos osteoporóticos. O documento apresenta a aplicação direta a superfícies ósseas de um substituto de enxerto ósseo, que pode conter fosfato tricálcico em combinação com uma quantidade eficaz de um bisfosfonato, e um material orgânico reabsorvível como um meio carreador.

[005] Descobriu-se que a incorporação de partículas de bisfosfonato em um enchimento ósseo à base de fosfato de cálcio pode afetar a taxa de cura do enchimento ósseo.

[006] A presente invenção fornece uma formulação para uma mistura com um enchimento ósseo à base de fosfato de cálcio curável, que compreende um bisfosfonato sob a forma de particulado, sendo as partículas do bisfosfonato embutidas em partículas de um material polimérico que é reabsorvido quando a formulação é implantada.

[007] A formulação da invenção tem a vantagem de poder conferir propriedades ao enchimento ósseo à base de fosfato de cálcio, o que significa que o enchimento pode ser usado no tratamento de osteoporose. Ademais, descobriu-se que o fornecimento de partículas de bisfosfonato embutidas em partículas de um material polimérico reabsorvível pode ajudar a reduzir os efeitos adversos sobre a taxa de um enchimento ósseo de fosfato de cálcio, pois ele se solidifica através de uma reação de endurecimento. Isso pode significar que o tempo gasto desde a mistura dos componentes do enchimento ósseo para o enchimento com as partículas de bisfosfonato encapsuladas até atingir uma condição em que ele pode ser injetado não é significativamente mais longo que o tempo correspondente gasto para atingir a mesma condição com um enchimento sem partículas de bisfosfonato encapsuladas. Isso pode significar que a duração do período em que o enchimento com as partículas de bisfosfonato encapsuladas pode ser inje-

tado ou de outro modo manipulado não é significativamente mais curta que o período correspondente para um enchimento sem as partículas de bisfosfonato encapsuladas. Esses fatos representam vantagens práticas significativas para um cirurgião.

[008] A formulação da invenção tem a vantagem que as propriedades mecânicas da composição de um enchimento ósseo à base de fosfato de cálcio (por exemplo, uma ou mais das seguintes: sua resistência à tração, resistência à compressão e tenacidade (resistência a fraturas)), contendo um bisfosfonato embutido em polímero, podem ser aprimoradas em comparação com as propriedades correspondentes de uma composição de enchimento ósseo à base de fosfato de cálcio contendo um bisfosfonato que não é embutido em polímero. Em alguns casos, espera-se que as propriedades mecânicas da composição da invenção possam ser ao menos comparáveis às propriedades de uma composição de enchimento ósseo à base de fosfato de cálcio que não contém bisfosfonato.

[009] A classe de fármacos bisfosfonatos tem por base a ligação fosfato-oxigênio-fosfato (P-O-P) do pirofosfato (um metabólito humano natural, amplamente distribuído, que tem uma forte afinidade óssea). A substituição do oxigênio por um átomo de carbono (P-C-P) produz um grupo de fármacos com afinidade para tecido ósseo, que não podem ser metabolizados pelas enzimas normais que quebram pirofosfatos (consulte o artigo de Gatti D e Adami S intitulado "New bisphosphonates in the treatment of bone diseases", publicado em *Drugs & Aging*, vol. 15, páginas 285 a 296, 1999). Os bisfosfonatos que são úteis à presente invenção, em geral, têm características anticatabólicas. Exemplos de compostos de bisfosfonato são apresentados em 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 e US-4054598.

[0010] Exemplos específicos de compostos de bisfosfonato que podem ser úteis na formulação da invenção incluem o bisfosfonato e-lendronato (4-amino-1-hidroxibutilideno) (Gentili, Merck Sharp & Dohme), o bisfosfonato etidronato (1-hidroxietilideno) (Gentili; Procter & Gamble), o bisfosfonato clodronato (diclorometileno) (Astra; Boehringer Mannheim; Gentili; Leiras; Rhone-Poulenc Rorer), o bisfosfonato tiludronato [[(4-clorofenil)tio]-metileno] (Sanofi), o bisfosfonato pamidronato (3-amino-1-hidroxipropano-1,1-di-ila) (Ciba-Geigy; Gador), o bisfosfonato neridronato (6-amino-1-hidroxi-hexilideno) (Gentili), o bisfosfonato cimadronato [(ciclo-heptilamino)-metileno] (Yamanouchi), o bisfosfonato EB-1053 [1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propilideno] (Leo), o bisfosfonato olpadronato [3-(dimetilamino)-1-hidroxipropilideno] (Gador), o bisfosfonato ibandronato [1-hidroxi-3-(metilpentilamino) propilideno] (Boehringer Mannheim), o bisfosfonato risedronato ([1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etilideno] (Procter & Gamble), o bisfosfonato YH 529 [1-hidroxi-2-imidazo-(1,2-a)-piridin-3-il etilideno] (Yamanouchi), e o bisfosfonato zoledronato [1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)-etilideno] (Ciba-Geigy).

[0011] As vantagens que estão disponíveis a partir da formulação da invenção são afetadas pela capacidade do material polimérico de mascarar o efeito do bisfosfonato sobre o material de fosfato de cálcio conforme ele endurece. O material polimérico deve ser essencialmente insolúvel em meio aquoso ao longo do período em que o material de fosfato de cálcio endurece. O material polimérico deve ser capaz de ser reabsorvido por um período prolongado após a formulação da invenção ter sido implantada, de modo que o material polimérico desapareça, seja como resultado de dissolução, como resultado de outro

mecanismo ou como resultado de uma combinação de mecanismos. A reabsorção do material polimérico pode envolver dissolução. A reabsorção do material polimérico pode envolver uma reação com materiais com os quais entra em contato quando a formulação é implantada, por exemplo, envolvendo hidrólise. Tal hidrólise pode causar a clivagem de cadeias do material polimérico.

[0012] Pode ser preferível que o material polimérico tenha características hidrofóbicas. Tais materiais são caracterizados por um ângulo de contato com a água de pelo menos 90°.

[0013] O material polimérico pode compreender um monômero que tenha propriedades hidrofóbicas e um monômero que tenha propriedades hidrofílicas. Tais materiais são caracterizados por um ângulo de contato com a água que não excede 90°.

[0014] O material polimérico pode incluir grupos de extremidade terminal de cadeias que são diferentes das unidades repetitivas a partir das quais as cadeias do polímero são formadas. Os grupos de extremidade terminal de cadeia podem afetar interações entre o material polimérico e outros componentes da formulação. Os grupos de extremidade terminal de cadeia podem afetar as interações entre o material polimérico e materiais com os quais a formulação entra em contato quando a formulação é implantada. Por exemplo, quando as unidades repetitivas a partir das quais as cadeias poliméricas são feitas têm características hidrofóbicas, as cadeias podem incluir grupos de extremidade terminal que têm um caráter mais hidrofílico. Isso pode ser usado, por exemplo, para melhorar as interações entre o material polimérico e as partículas de bisfosfonato que são embutidas em material polimérico. Um exemplo de um grupo de extremidade terminal hidrofílico é um grupo ácido. O polímero pode ser terminado por um grupo com um caráter hidrofóbico. Tal grupo terminal pode ser um grupo éster.

[0015] O material polimérico pode incluir um polímero de lactídeo.

O polímero pode incluir grupos lactídeos em um copolímero, por exemplo, como um copolímero de lactídeo/glicolídeo, ou com ϵ -caprolactona ou δ -valerolactona. O lactídeo pode ser o enantiômero D. O lactídeo pode ser o enantiômero L. O lactídeo pode incluir o enantiômero D e o enantiômero L.

[0016] O material polimérico pode incluir um polímero glicolídeo.

[0017] Exemplos específicos de materiais poliméricos que podem ser úteis na formulação da invenção incluem copolímeros de glicolídeo/lactídeo (PGA/PLA), poli-L-lactídeo (PLLA), poli-D-lactídeo (PDLA), poli-DL-lactídeo (PDLLA), copolímeros de L-lactídeo/D-lactídeo, copolímeros de L-lactídeo/DL-lactídeo, copolímeros de lactídeo/ ϵ -caprolactona e copolímeros de lactídeo/ δ -valerolactona.

[0018] Um material polimérico à base de um polímero de lactídeo ou de um copolímero de lactídeo/glicolídeo pode ter grupos ácidos em sua extremidade terminal. Tais grupos terminais podem ter caráter hidrofílico. Polímeros com ácidos na extremidade terminal podem ser reagidos com outra espécie em uma reação de substituição nucleofílica. Isso pode ajudar a aumentar a resistência do polímero a processos de reabsorção. Por exemplo, um polímero com extremidade terminal ácida pode ser reagido com um álcool para formar um polímero terminado em éster. Os grupos terminais resultantes podem ter caráter hidrofóbico. A suscetibilidade do polímero a processos de reabsorção pode ser afetada pelo peso molecular do grupo substituto (por exemplo, álcool quando o produto final do polímero é um polímero com um éster na extremidade terminal). Pode ser preferível que um álcool usado como grupo substituto não seja maior que C_5 , com mais preferência que não seja maior que C_4 e, especificamente, que não seja maior que C_3 , por exemplo, etanol.

[0019] A capacidade do material polimérico de ser reabsorvido após a implantação pode depender da cristalinidade do material polimérico.

rico. A cristalinidade do polímero pode ser medida com o uso de calorimetria de varredura diferencial. Polímeros com uma cristalinidade relativamente alta são reabsorvidos mais lentamente que polímeros com uma cristalinidade relativamente baixa. Pode ser preferível na presente invenção usar materiais poliméricos que tenham uma cristalinidade baixa, de modo que possam ser reabsorvidos ao longo de um período adequadamente mais curto após a formulação ter sido implantada. Entretanto, polímeros que têm uma cristalinidade mais alta (por exemplo, incluindo pelo menos alguns poli(L-lactídeos)) podem ser utilizados em formulações úteis destinadas ao uso em aplicações em que o bisfosfonato é liberado ao longo de um período mais longo.

[0020] A capacidade do material polimérico de ser reabsorvido após a implantação pode depender do peso molecular do material polimérico. Uma formulação à base de um material polimérico com um peso molecular relativamente alto liberará bisfosfonato ao longo de um período que é mais longo que o período correspondente quando um material polimérico com um peso molecular mais baixo for usado. Pode ser preferível que o material polimérico tenha um peso molecular de ao menos cerca de 10 kD, com mais preferência tenha pelo menos cerca de 15 kD e, especificamente, ao menos cerca de 20 kD. Pode ser adequado que algumas aplicações tenham um peso molecular de pelo menos cerca de 25 kD. De modo geral, o material polimérico terá um peso molecular de não mais que cerca de 150 kD, de preferência não mais que cerca de 140 kD e, especificamente, não mais que cerca de 130 kD. Os valores de peso molecular neste documento referem-se às médias de peso dos pesos moleculares.

[0021] Pode ser preferível que o material polimérico seja um polímero de lactídeo ou um copolímero de lactídeo/glicolídeo, por exemplo, um copolímero de (D,L) lactídeo/glicolídeo ou um poli(D,L) lactídeo. Polímeros de ácido glicólico são parcialmente amorfos e parcialmente

cristalinos (semicristalinos). Eles tendem a ser hidrofílicos. Homopolímeros ácidos de lactídeo são semicristalinos e hidrofóbicos. O material polimérico deve, de preferência, ser hidrofóbico. O material deve, de preferência, ser amorfo ou semicristalino. O material polimérico precisa ter, de preferência, um peso molecular de pelo menos cerca de 15 kD. O material polimérico precisa ter, de preferência, um peso molecular de não mais que cerca de 200 kD, com mais preferência não mais que cerca de 175 kD e, especificamente, não mais que cerca de 150 kD, por exemplo, não mais que cerca de 140 kD. Muitos materiais preferenciais têm um peso molecular de não mais que cerca de 130 kD.

[0022] De preferência, o ponto médio de viscosidade inerente de um material polimérico que é um polímero de lactídeo ou um copolímero de lactídeo/glicolídeo é de ao menos cerca de $0,10 \text{ dl.g}^{-1}$, com mais preferência pelo menos cerca de $0,15 \text{ dl.g}^{-1}$. De preferência, o ponto médio de viscosidade inerente de um material polimérico que é um polímero lactídeo ou um copolímero de lactídeo/glicolídeo não é maior que cerca de $6,0 \text{ dl.g}^{-1}$, com mais preferência não mais que cerca de $4,5 \text{ dl.g}^{-1}$, por exemplo, não mais que cerca de $3,0 \text{ dl.g}^{-1}$, ou não mais que cerca de $1,50 \text{ dl.g}^{-1}$, ou não mais que cerca de $1,0 \text{ dl.g}^{-1}$, ou não mais que cerca de $0,60 \text{ dl.g}^{-1}$. A viscosidade inerente pode ser medida para esses polímeros utilizando-se uma solução de $1,0 \text{ g.dl}^{-1}$ do polímero em CHCl_3 em um viscosímetro capilar a 25°C

[0023] Um material polimérico adequado para uso na formulação da invenção é um polímero com extremidade terminal ácida poli-DL-lactídeo, com um ponto médio de viscosidade inerente de pelo menos cerca de $0,20 \text{ dl.g}^{-1}$. Um exemplo desse material está disponível junto à divisão Purac da CSM N V com a marca registrada PURASORB PDL-02A.

[0024] Um material polimérico adequado para uso na formulação da invenção é um poli-DL-lactídeo terminado em éster com um ponto

médio de viscosidade inerente de pelo menos cerca de $0,50 \text{ dl.g}^{-1}$. Um exemplo desse material está disponível junto à divisão Purac da CSM N V com a marca registrada PURASORB PDL-05.

[0025] Copolímeros adequados para uso na formulação da invenção são copolímeros de lactídeo/glicolídeo. De preferência, o valor da razão molar entre (D,L) lactídeo e glicolídeo em copolímeros adequados é de ao menos cerca de 0,75, especificamente ao menos cerca de 0,9, por exemplo, ao menos cerca de 1,0. De preferência, o valor da razão molar não é maior que cerca de 4,5, com mais preferência não mais que cerca de 4,0, por exemplo, não mais que cerca de 3,5.

[0026] Exemplos de materiais copolímeros terminados em ácidos adequados estão disponíveis junto à divisão Purac da CSM N V com as marcas registradas PURASORB PDLG-5002A, PDLG-5004A e PDLG-7502A. As características desses materiais são apresentadas na tabela a seguir.

	PDLG-5002A	PDLG-5004A	PDLG-7502A	PDL-02A
Teor de DL-lactídeo (% mol)	47-53	47-53	72-78	100
Teor de glicolídeo (% mol)	53-47	53-47	28-22	0
Viscosidade inerente (dl.g^{-1})	0,16-0,24	0,32-0,48	0,16-0,24	0,16-0,24

[0027] Exemplos de materiais copolímeros terminados em éster adequados estão disponíveis junto à divisão Purac da CSM N V com as marcas registradas PURASORB, PDLG-5004, PDLG-5010 e PDLG-7507. As características desses materiais são apresentadas na tabela a seguir.

	PDLG-5004	PDLG-5010	PDLG-7507	PDL-05
Teor de DL-lactídeo (% mol)	47-53	47-53	72-78	100

	PDLG-5004	PDLG-5010	PDLG-7507	PDL-05
Teor de glicolídeo (% mol)	53-47	53-47	28-22	0
Viscosidade inerente (dl.g ⁻¹)	0,32-0,48	0,84-1,24	0,61-0,91	0,4-0,6

[0028] Pode-se variar a razão entre os componentes lactídeo e glicolídeo de um copolímero para controlar a taxa de reabsorção do polímero após a implantação.

[0029] Pode ser preferível que a proporção em peso de bisfosfonato expressa como uma proporção do peso da formulação não seja maior que cerca de 30%, com mais preferência não mais que cerca de 25%, especificamente não mais que cerca de 20%, por exemplo, não mais que cerca de 15%. Pode ser preferível que a proporção em peso de bisfosfonato expressa como uma proporção do peso da formulação seja de ao menos cerca de 0,5%, com mais preferência pelo menos cerca de 1,0%, especificamente ao menos cerca de 1,5%.

[0030] As partículas do material polimérico em que as partículas de bisfosfonato são embutidas podem ter uma razão de aspecto baixa. Partículas com uma razão de aspecto baixa apresentam uma pequena diferença entre suas dimensões transversais maior e menor. Frequentemente, as partículas de um material polimérico serão aproximadamente esféricas. Partículas esféricas têm uma razão de aspecto de um. Partículas do material polimérico que têm um formato elíptico têm uma razão de aspecto que é maior que um. As partículas da invenção podem ter uma razão de aspecto que não é maior que cerca de 3, ou não mais que cerca de 2, ou não mais que cerca de 1,5. Tais partículas podem ser formadas com o uso de técnicas de emulsificação. Informações a respeito de técnicas de emulsificação estão incluídas no artigo de Nafea et al., Alendronate PLGA microspheres with high loading efficiency for dental applications (Journal of Microencapsulation, 2007, Vol 24(6), pp 525-528). Técnicas adequadas incluem técnicas de emulsão

única como técnicas de sólido-óleo-água e técnicas de emulsão dupla como técnicas de água-óleo-óleo. Uma técnica de água-óleo-óleo envolve emulsificação de uma solução aquosa interna do fármaco em uma fase orgânica O_1 , que consiste no polímero dissolvido em um sistema solvente binário. A emulsão primária A/O_1 foi emulsificada em um meio de processamento não aquoso O_2 , contendo um emulsificante para formar uma emulsão de $A-O_1-O_2$. Os solventes foram removidos por evaporação durante a agitação da emulsão de um dia para o outro. Foi utilizada uma razão em volume das fases $A-O_1-O_2$ variável. A concentração da solução de polímero utilizada foi de 6,25% peso por volume. O uso de técnicas de água-óleo-óleo pode ter vantagens quando se deseja-se encapsular um fármaco solúvel em água em um polímero, pois ele pode aumentar a eficiência com que o fármaco é aprisionado nas partículas.

[0031] A formulação da invenção pode ser feita com o uso de uma técnica de processamento por fusão em que o fármaco é misturado com o polímero enquanto o polímero está em uma fase líquida. Esse processo pode ser feito expondo uma mistura de partículas do polímero e partículas do fármaco ao calor para fazer o polímero derreter. O processo pode ser feito pela adição de partículas do fármaco ao polímero após o polímero ter sido derretido. A mistura do polímero e das partículas do fármaco é então deixada para endurecer. O método pode incluir uma etapa de formatação da mistura do polímero e das partículas do fármaco. Por exemplo, isso pode ser feito por extrusão da mistura do polímero e das partículas do fármaco. Essa técnica pode ser utilizada para criar partículas de material polimérico que são alongadas, por exemplo, em forma de fibras. As fibras produzidas por extrusão podem ser modificadas por passos de processamento subsequentes como, por exemplo, estiramento, fiação, de preferência enquanto as fibras estão aquecidas. Partículas alongadas podem ter a vantagem de

ajudar a reforçar um material de enchimento ósseo em que a formulação da invenção é misturada. Pode ser preferível que a dimensão transversal das partículas alongadas seja ao menos cerca de 0,1 mm, com mais preferência pelo menos cerca de 0,5 mm, por exemplo, ao menos cerca de 1,0 mm. Pode ser preferível que a dimensão transversal das partículas alongadas não seja maior que cerca de 5,0 mm, por exemplo, não mais que cerca de 3,0 mm. Pode ser preferível que o comprimento das partículas alongadas seja ao menos cerca de 1,0 mm, com mais preferência pelo menos cerca de 2,0 mm, por exemplo, ao menos cerca de 3,0 mm. Pode ser preferível que o comprimento das partículas alongadas não seja maior que cerca de 25 mm, com mais preferência não mais que cerca de 15 mm, especificamente não mais que cerca de 10 mm, por exemplo, não mais que cerca de 7 mm.

[0032] Consequentemente, pode ser preferível que as partículas do material polimérico estejam sob a forma de fibras. As fibras geralmente têm uma seção transversal constante ao longo de seu comprimento. As fibras frequentemente têm um comprimento que é pelo menos o dobro da dimensão transversal média (que é o diâmetro das fibras quando sua seção transversal é circular). Pode ser preferível para algumas aplicações que o valor da razão do comprimento das fibras em relação à sua dimensão transversal média seja ao menos cerca de 1,5, ou ao menos cerca de 2,0, ou ao menos cerca de 2,5, por exemplo, ao menos cerca de 3,0.

[0033] Fatores que afetam a escolha do tamanho das partículas poliméricas incluem a taxa de liberação do fármaco das partículas poliméricas e o efeito sobre as propriedades físicas das partículas poliméricas. O período ao longo do qual o fármaco pode ser liberado de partículas poliméricas pode ser aumentado utilizando-se partículas maiores, pois o fármaco se torna menos acessível aos fluidos corporais.

[0034] O uso de uma técnica de processamento por fusão para formar as partículas tem a vantagem que a taxa de liberação do fármaco das partículas pode ser comparada com partículas que são produzidas a partir de uma emulsão. Isso pode ser por causa da porosidade mais baixa.

[0035] Pode ser preferível que 90%, em peso, das partículas do bisfosfonato embutidas nas partículas do material polimérico tenham um tamanho de partícula (D90) de não mais que cerca de 50 μm , com mais preferência não mais que cerca de 30 μm , especificamente não mais que cerca de 25 μm . O uso de partículas pequenas do bisfosfonato pode facilitar a encapsulação das partículas do fármaco pelo material polimérico.

[0036] Pode ser preferível que 90%, em peso, das partículas do material polimérico nas quais as partículas do bisfosfonato estão embutidas tenham um tamanho de partícula (D90) de não mais que cerca de 100 μm , com mais preferência não mais que cerca de 85 μm , especificamente não mais que cerca de 70 μm . De preferência 90%, em peso, das partículas do material polimérico geralmente terão um tamanho de partícula (D90) de pelo menos cerca de 50 μm .

[0037] Pode ser preferível que a formulação seja utilizada com um pó de fosfato de cálcio em que 90%, em peso, das partículas do pó de fosfato de cálcio tenham um tamanho de partícula (D90) que não é maior que cerca de 75 μm , de preferência não mais que cerca de 50 μm , com mais preferência não mais que cerca de 30 μm , especificamente não mais que cerca de 25 μm . O uso de pó de fosfato de cálcio com um tamanho de partícula pequeno pode ajudar a conferir propriedades mecânicas desejáveis a um enchimento ósseo curado.

[0038] Pode ser preferível que a formulação seja utilizada com um pó de fosfato de cálcio no qual a razão entre o tamanho de partícula D90 do pó de fosfato de cálcio em relação ao tamanho de partícula

D90 das partículas do material polimérico seja de ao menos cerca de 0,1, de preferência ao menos cerca de 0,2, com mais preferência pelo menos cerca de 0,3, por exemplo, ao menos cerca de 0,4. Pode ser preferível que a formulação seja utilizada com um pó de fosfato de cálcio no qual a razão entre o tamanho de partícula D90 do pó de fosfato de cálcio e o tamanho de partícula D90 das partículas do material polimérico não seja maior que cerca de 1,5, de preferência não mais que cerca de 1,1. O uso de pó de fosfato de cálcio com um tamanho de partícula semelhante ao das partículas de material polimérico pode ajudar a conferir a um enchimento ósseo curado propriedades mecânicas desejáveis.

[0039] É preferencial que as partículas de bisfosfonato sejam embutidas no material polimérico, de modo que a área da superfície das partículas de bisfosfonato exposta ao contato com o fosfato de cálcio seja pequena e as partículas de bisfosfonato sejam quase ou de fato completamente encapsuladas no material polimérico. Espera-se que, em algumas modalidades, parte do bisfosfonato fique exposta na superfície das partículas poliméricas e que, portanto, o mesmo possa entrar em contato com o fosfato de cálcio quando as partículas de polímero/bisfosfonato forem misturadas com o pó de fosfato de cálcio.

[0040] É preferencial que as partículas de bisfosfonato sejam embutidas no material polimérico de modo que as partículas de bisfosfonato sejam pelo menos parcialmente cobertas pelo material polimérico. É previsto que as partículas de bisfosfonato podem ter um revestimento de material polimérico aplicado a elas, de modo que elas fiquem ao menos parcialmente cobertas pelo material polimérico. Em tais modalidades, o tamanho das partículas de bisfosfonato pode ser apenas ligeiramente menor que as partículas do material polimérico no qual as partículas de bisfosfonato estão embutidas.

[0041] É preferencial que ao menos parte das partículas de bisfos-

fonato seja embutida completamente nas partículas do material polimérico, de modo que tais partículas de bisfosfonato fiquem completamente cobertas pelo material polimérico.

[0042] As partículas de bisfosfonato podem ser embutidas no material polimérico com várias partículas do bisfosfonato em cada uma das partículas do material polimérico, sendo todas as partículas de bisfosfonato em qualquer partícula do material polimérico ao menos parcialmente cobertas, de preferência completamente cobertas pelo material polimérico. Isso ocorrerá frequentemente quando o tamanho das partículas de bisfosfonato for significativamente menor que o tamanho das partículas do material polimérico, por exemplo, quando as partículas de bisfosfonato forem preparadas de modo que 90%, em peso tenham tamanho de partícula que não é maior que cerca de 25 μm e o tamanho das partículas poliméricas seja de ao menos cerca de 50 μm . Entende-se que uma amostra de partículas de bisfosfonato será preparada de modo que 90%, em peso tenha um tamanho de partícula que não é maior que cerca de 25 μm , a amostra incluirá uma grande proporção de partículas cujo tamanho é significativamente menor que 30 μm . Por exemplo, uma amostra de partículas de bisfosfonato com um tamanho de partícula D90 de não mais que 25 μm pode ter a seguinte distribuição de tamanho:

Tamanho de partícula máx. (μm)	Proporção em peso (%)
0,39	10
7,37	50
24,56	90

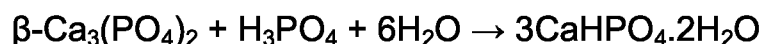
[0043] Consequentemente, uma partícula de polímero pode incluir uma ou mais partículas de bisfosfonato que estão completamente cobertas pelo material polimérico e uma ou mais partículas de bisfosfonato que estão parcialmente cobertas pelo material polimérico.

[0044] O enchimento ósseo à base de fosfato de cálcio tem por

base o sistema $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$, que se transforma de um estado líquido ou pastoso para um estado sólido, no qual o produto final da reação é um fosfato de cálcio. O sistema geralmente inclui uma mistura concentrada de um ou mais pós de fosfato de cálcio e água ou uma ou mais soluções aquosas.

[0045] O produto final de fosfato de cálcio deve poder ser reabsorvido quando o material é implantado. Um produto final adequado do fosfato de cálcio é o fosfato dicálcico di-hidratado, chamado de bruchita. Este pode ser formado quando o fosfato inicial é um fosfato tricálcico β . A formação de bruchita como o produto de reação pode ser controlada pelo uso de condições ácidas durante a reação.

[0046] Um exemplo de uma reação em que a bruchita é formada a partir do produto inicial fosfato tricálcico β é:



[0047] De preferência, o componente em pó a partir do qual o enchimento ósseo à base de fosfato de cálcio é formado contém fosfato tricálcico β em uma quantidade de ao menos cerca de 85%, em peso, com base no peso total do componente em pó do enchimento ósseo, com mais preferência pelo menos cerca de 90%, especificamente ao menos cerca de 97,5%. O componente em pó pode incluir outros materiais como, por exemplo, pirofosfato de sódio e hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$).

[0048] De preferência, o teor de bruchita no material do enchimento ósseo curado é de ao menos cerca de 50%, em peso, expresso como uma proporção do peso total do material do enchimento ósseo (não incluindo as partículas poliméricas carregadas com bisfosfonato), com mais preferência pelo menos cerca de 60%, especificamente ao menos cerca de 70%.

[0049] Em um outro aspecto, a invenção inclui uma composição de enchimento ósseo que compreende uma mistura de um enchimento

ósseo curável à base de fosfato de cálcio, que é formado a partir de um componente líquido e um componente em pó à base de fosfato de cálcio, e uma formulação conforme discutido acima.

[0050] Pode ser preferível que o componente em pó do enchimento ósseo compreenda ao menos 50%, em peso, de fosfato tricálcico β , expresso como uma porcentagem do peso total do componente em pó do enchimento ósseo.

[0051] Pode ser preferível que as partículas de material polimérico carregadas com bisfosfonato estejam presentes em uma quantidade de não mais que cerca de 60%, em peso, com mais preferência não mais que cerca de 50%, em peso, por exemplo, não mais de 45%, ou não mais que 40%, expressa como uma porcentagem do peso total do componente em pó do enchimento ósseo.

[0052] Pode ser preferível que as partículas de material polimérico carregadas com bisfosfonato estejam presentes em uma quantidade de ao menos cerca de 10%, em peso, expressa como uma porcentagem do peso total do componente em pó do enchimento ósseo. Uma quantia de material polimérico carregado com bisfosfonato na composição de pelo menos cerca de 10% pode ser especificamente adequada quando as partículas são feitas com uma técnica de emulsificação.

[0053] Pode ser preferível que as partículas de material polimérico carregadas com bisfosfonato na composição do enchimento ósseo estejam presentes em uma quantidade de não mais que cerca de 25%, em peso, com mais preferência não mais que cerca de 20%, em peso, por exemplo, não mais de 15%, em peso, expressa como uma porcentagem do peso total do componente em pó do enchimento ósseo. Uma quantia de material polimérico carregado com bisfosfonato na composição de não mais que 25% (ou não mais que um limite inferior referido acima) pode ser especificamente adequada quando as partículas são feitas com uma técnica de processamento por fusão, quando a quanti-

dade de bisfosfonato nas partículas de material polimérico carregadas com bisfosfonato não é limitada pela solubilidade do bisfosfonato em um solvente.

[0054] Pode ser preferível que as partículas de material polimérico carregadas com bisfosfonato estejam presentes na composição do enchimento ósseo em uma quantidade de pelo menos cerca de 1%, em peso, com mais preferência pelo menos cerca de 3%, em peso, por exemplo, ao menos cerca de 5%, expressa como uma porcentagem do peso total do componente em pó do enchimento ósseo.

[0055] Pode ser preferível que a proporção em peso do bisfosfonato expressa como uma proporção do peso da composição não seja maior que cerca de 6%, com mais preferência não mais que cerca de 5%, por exemplo, não mais que cerca de 4%. Pode ser preferível que a proporção em peso do bisfosfonato expressa como uma proporção do peso da formulação seja de ao menos cerca de 0,01%, com mais preferência pelo menos cerca de 0,05%, especificamente, ao menos cerca de 1,0%, por exemplo, ao menos cerca de 1,5%. Uma quantidade de bisfosfonato na composição de não mais que 6% (ou não mais que uma limite inferior referido acima) pode ser especificamente adequada quando as partículas são feitas com uma técnica de emulsificação.

EXEMPLO 1 - Método de emulsão sólido-óleo-água

Preparação das partículas

[0056] Os seguintes materiais foram utilizados para fabricar as partículas:

- Copolímero lactídeo/glicolídeo com extremidade terminal ácida Purasorb PDLG-5004A (IV=0,41 dl.g⁻¹; Peso molecular=53 kD) fornecido por Purac.

- Copolímero lactídeo/glicolídeo com extremidade terminal ácida Purasorb PDLG-5002A (IV=0,21 dl.g⁻¹; Peso molecular=20 kD)

fornecido por Purac.

- Copolímero lactídeo/glicolídeo com extremidade terminal ácida Purasorb PDLG-7502A ($IV=0,18 \text{ dl.g}^{-1}$; Peso molecular=17 kD) fornecido por Purac.

- Poli-DL-lactídeo com extremidade terminal ácida Purasorb PDL-02A ($IV=0,21 \text{ dl.g}^{-1}$; Peso molecular=22 kD) fornecido por Purac.

- Copolímero lactídeo/glicolídeo com éster na extremidade terminal Purasorb PDLG-5004 ($IV=0,41 \text{ dl.g}^{-1}$; Peso molecular=42 kD) fornecido por Purac.

- Copolímero lactídeo/glicolídeo com éster na extremidade terminal Purasorb PDLG-5010 ($IV=1,04 \text{ dl.g}^{-1}$; Peso molecular=128 kD) fornecido por Purac.

- Copolímero lactídeo/glicolídeo com éster na extremidade terminal Purasorb PDLG-7507 ($IV=0,76 \text{ dl.g}^{-1}$; Peso molecular=101 kD) fornecido por Purac.

- Poli-DL-lactídeo com éster na extremidade terminal Purasorb PDL-05 ($IV=0,50 \text{ dl.g}^{-1}$; Peso molecular=62 kD) fornecido por Purac.

- Alendronato sódico, fornecido por Polpharma S A, moído em um tamanho de partícula D90 menor que $25 \mu\text{m}$.

- Poli(álcool vinílico), fornecido por Sigma Aldrich, 87 a 89% hidrolizado com um peso molecular de 13 a 124 kD (código de produto 363170).

- Diclorometano, grau de HPLC, fornecido por BDH Prolabo VWR.

- Cloreto de sódio, grau Ph Eur, fornecido por BDH Prolabo VWR.

- Água desionizada, purificada com o uso um purificador disponível junto à Veolia Water Solutions & Technologies S A, com a marca registrada ELGA Purelab Option Q DV25.

[0057] Esses materiais foram utilizados para preparar partículas poliméricas encapsuladas com alendronato, com um teor de fármaco pretendido de 9%, através de um método de emulsão sólido-óleo-água, da seguinte forma:

[0058] 1,00 g de polímero foi dissolvido em 4 ml de diclorometano (DCM). 100 mg de alendronato sódico foram adicionados à solução. A suspensão foi homogeneizada com um agitador de vórtice na velocidade mais alta até a dissolução do polímero.

[0059] A suspensão resultante foi lentamente injetada de uma seringa de vidro de 10 ml em uma solução de 0,1%, em peso, de poli(álcool vinílico) (PVA) e 4%, em peso, de cloreto de sódio enquanto era agitada com um agitador magnético.

[0060] A suspensão de partículas poliméricas em água foi, então, homogeneizada com o uso de um homogeneizador rotor-estator IKA T25 a 6400 rpm e agitada ainda com um agitador magnético em condições em que o solvente DCM podia evaporar.

[0061] As partículas poliméricas foram separadas da fase líquida por centrifugação e filtração, e, então, lavadas com água desionizada. As partículas poliméricas foram, então, liofilizadas.

[0062] As etapas do método sólido-óleo-água são mostradas graficamente na Figura 1.

[0063] A eficiência de encapsulação do fármaco e o tamanho de partícula das partículas poliméricas foram avaliados da seguinte forma:

Medição da eficiência de encapsulação do fármaco

HPLC

[0064] É feita análise cromatográfica em um sistema de HPLC Agilent 1200 (Agilent) com um detetor de aerosol carregado Corona (ESA) para medir o teor de alendronato sódico encapsulado nas partículas poliméricas. As fases móveis usadas são 5% de acetonitrila (BDH Pro-labo VWR) em água desionizada (ELGA, Purelab Option Q DV25),

como a fase móvel A, e 5% de acetonitrila em água desionizada com 0,03% de ácido trifluoroacético (Sigma Aldrich) como a fase móvel B. O gradiente aumenta linearmente de 30% B para 100% B em 5 min. com um tempo de espera de 2 min. O fluxo é de $0,5 \text{ ml.min}^{-1}$ com um volume de injeção de $10 \text{ } \mu\text{l}$. A separação é feita em uma coluna que mede $3,2 \times 50 \text{ mm}$, com espessura de $5 \text{ } \mu\text{m}$, conforme fornecida por Sielc Technologies com a marca registrada Primesep SB. A temperatura da coluna é mantida em 40°C . Os padrões são feitos em duplicata com uma concentração de $0,5 \text{ mg.ml}^{-1}$ de alendronato sódico (Polpharma SA) em diluente (fase móvel A). As amostras são preparadas por sonicação das partículas poliméricas com diclorometano (BDH Prolabo VWR) para dissolver o polímero. Água desionizada é então adicionada para dissolver o alendronato sódico. O alendronato sódico não é solúvel em DCM, e água e DCM não são miscíveis, o que provoca a formação de duas camadas de amostra, em que a camada superior contém água e alendronato sódico. Uma amostra da camada superior é centrifugada a 3500 rpm por 5 min. (Clifton), e o sobrenadante é filtrado para frascos de HPLC para análise.

Espectrofotometria UV/no espectro visível

[0065] Uma solução de alendronato sódico (10625 mg.ml^{-1}) é feita utilizando-se 162,5 mg de alendronato sódico que é pesado em um frasco volumétrico de 100 ml. O frasco é enchido aproximadamente até a metade com água desionizada e a solução é aquecida em um conjunto de banho-maria a 40°C até que todo o alendronato tenha sido dissolvido (aproximadamente 5 a 10 minutos). O volume da solução é completado com água desionizada e esta é resfriada até a temperatura ambiente. Após o resfriamento, o volume da solução é completado com água desionizada se e conforme necessário.

[0066] Um reagente de derivatização ($5,5 \text{ mM CuSO}_4$, 3 mM HNO_3) é feito utilizando-se 0,8778 g de CuSO_4 e 0,19 ml de ácido nítrico 70%,

feito com água desionizada em um frasco volumétrico de 1000 ml.

[0067] Soluções de calibração são feitas transferindo-se alíquotas de 1,0, 3,0, 5,0 e 10,0 ml da solução de alendronato para frascos volumétricos de 100 ml. 50 ml de reagente de derivatização são adicionados aos frascos, e o volume das soluções é completado com água desionizada. As concentrações finais das soluções de calibração serão 0,01625, 0,04875, 0,08125 e 0,1625 mg.ml⁻¹. Uma solução de calibração em branco é feita da mesma forma, utilizando-se a solução de derivatização e água.

[0068] Uma amostra de 55 mg de alendronato/partículas poliméricas a ser analisada é sonicada com 4,0 ml de diclorometano durante 15 minutos. A amostra é submetida a sonicação por mais 5 minutos após a adição de 10 ml de água desionizada. Uma amostra de 5,0 ml da camada superior de água é colhida e transferida para um tubo de centrifugação, e é então centrifugada a 3500 rpm por cinco minutos. Uma amostra de 2,0 ml do sobrenadante é transferida para um frasco e reagida com 2,0 ml do agente de derivatização.

[0069] Uma curva de calibração criada mediante a medição da absorbância a 235 nm. A concentração de alendronato na amostra é derivada da curva de calibração.

Medição do tamanho de partícula das partículas encapsuladas do fármaco

[0070] O tamanho de partícula foi medido com o uso do analisador de tamanho de partícula (PSA) por difração de laser HELOS & RODOS (Sympatec GmbH). As partículas foram colocadas no revelador VIBRI e analisadas com o método de dispersão a seco RODOS. Todos os testes são repetidos três vezes. O material na parte frontal do revelador é transportado para dentro do funil de dispersão com uma taxa de alimentação de 30% e uma pressão de 0,25 MPa (2,5 bar). Uma medição de fluxo de ar foi feita como referência antes de cada

análise. Os resultados das medições foram analisados utilizando-se a equação de Fraunhofer pelo analisador de tamanho de partícula para calcular o tamanho de partícula.

[0071] Os resultados obtidos são apresentados na tabela abaixo:

Polímero	Eficiência de encapsulação (%)	Tamanho de partícula D50 (µm)
PDLG-5004A	70	35
PDLG-5002A	57	64
PDLG-7502A	41	30
PDL-02A	69	42

[0072] Partículas controle foram preparadas utilizando-se o mesmo método, mas omitindo-se o alendronato sódico.

Preparação do cimento de fosfato de cálcio

[0073] Quatro misturas de pó foram preparadas da seguinte forma:

[0074] I: Controle (cimento de fosfato de cálcio sem fármaco e sem polímero): 9,75 g fosfato tricálcico β em pó (fornecido por Plasma Biotall Ltd) com um tamanho de partícula D90 menor que 25 µm foram misturados com 0,25 g de pirofosfato de sódio (fornecido por Alfa Aesar GmbH) utilizando-se um misturador de pó. O misturador de pó foi operado durante um período de entre 10 e 90 minutos, com uma velocidade de mistura de entre 35 e 90 rpm, até que os pós estivessem completamente misturados. As condições de mistura dependem da massa total da mistura de pó.

[0075] II: Cimento de fosfato de cálcio com fármaco: 9,7 g de fosfato tricálcico β em pó com um tamanho de partícula D90 menor que 25 µm foram misturados com 0,25 g de pirofosfato de sódio e 0,05 g de alendronato sódico (fornecido por Polpharma SA) utilizando-se um misturador de pó.

[0076] III: Controle (cimento de fosfato de cálcio com partículas poliméricas sem fármaco): 8,587 g de fosfato tricálcico β em pó com

uma tamanho de partícula D90 menor que 25 μm foram misturados com 0,25 g de pirofosfato de sódio e 1,163 g de partículas poliméricas branco, sem fármaco, utilizando-se o misturador de pó.

[0077] IV: Cimento de fosfato de cálcio com partículas poliméricas com fármaco encapsulado: 8,587 g fosfato tricálcico β em pó com um tamanho de partícula D90 menor que 25 μm foram misturados com 0,25 g de pirofosfato de sódio e 1,163 g de partículas encapsuladas de alendronato utilizando-se um misturador de pó.

[0078] As misturas de pó foram misturadas com solução aquosa de 4M de ácido ortofosfórico (Sigma-Aldrich) e 0,1M de ácido sulfúrico (Sigma-Aldrich). Detalhes dessa abordagem são apresentados em US-6018095. O produto é uma fosfato de cálcio reabsorvível, fosfato dicálcico di-hidratado (bruchita). A razão entre líquido e pó foi de 0,5 ml.g^{-1} e a mistura foi misturada utilizando-se uma espátula por 30 a 60 segundos para permitir que a mistura se transformasse de uma forma leitosa em uma pasta. Uma parte da pasta foi colocada em um seringa de 10 ml e o restante foi retido para medição do tempo de endurecimento final.

[0079] Os tempos de endurecimento foram medidos de acordo com ASTM C66-99 utilizando-se o aparelho de agulha Gillmore (fornecido por Labquip Projects Ltd) para determinar os tempos de endurecimento inicial e final (t_i e t_f). O aparelho consiste de uma agulha leve de massa $113,4 \pm 0,5$ g e com um diâmetro da ponta da agulha de $2,12 \pm 0,05$ mm para determinar o t_i e uma agulha pesada de massa $453,6 \pm 0,5$ g e com um diâmetro da ponta da agulha de $1,06 \pm 0,05$ mm para determinar o t_f .

[0080] Uma batelada de pó de 10 g foi misturada com 5 ml de líquido por 1 minuto. Foi permitido um tempo máximo de 4 minutos para aplicação manual nos moldes de PTFE, com cilindros de três amostras, com altura de 6 mm e diâmetro de 12 mm. O molde foi colocado em

um forno a 37°C para representar o ambiente clínico . A amostra de cimento foi testada a cada minuto colocando-se as agulhas na superfície do cimento. O tempo de endurecimento inicial foi definido como o tempo que a amostra de cimento aguenta o peso da agulha mais leve sem indentação verificável. O tempo de endurecimento final é quando o espécime aguenta o peso da agulha mais pesada sem indentação verificável.

[0081] O cimento foi extrudado da seringa em um bloco de vidro em intervalos fixos de 15 a 45 segundos dependendo do estágio atual das características de manuseio como um todo. O início do período de trabalho foi registrado quando o cimento apresentou consistência comparável a uma pasta de dentes e o tempo anterior a este estágio é chamado de período de mistura e espera. O período de trabalho para um material de cimento começa quando a consistência do material é tal que o material não escorre livremente e é predominantemente autossuportado quando extrudado em uma superfície de vidro em uma quantidade de cerca de 0,3 a 0,5 ml. O final do período de trabalho é atingido quando a consistência do cimento é tal que não é mais possível extrudir o cimento manualmente de uma seringa através de uma cânula com um diâmetro de cerca de 2 mm. Isso marca o início do período do tempo de endurecimento, conforme mostrado na Figura 4.

EXEMPLO 2 - Método de emulsão água-óleo-óleo

Preparação das partículas

[0082] Os seguintes materiais foram utilizados para fabricar as partículas:

- Copolímero lactídeo/glicolídeo com éster na extremidade terminal Purasorb PDLG-5004 (IV=0,41 dl.g⁻¹; Peso molecular=42 kD) fornecido por Purac.

- Alendronato sódico, fornecido por Polpharma S A, moído em um tamanho de partícula D90 menor que 25 µm.

- Parafina líquida, fornecido por Merck.
- Tensoativo trioleato de sorbitano, fornecido por SigmaAldrich com a marca registrada Span 85.
- n-Hexano, fornecido por Fisher Scientific.
- Diclorometano, grau de HPLC, fornecido por BDH Prolabo VWR.
- Acetonitrila, fornecido por Acros Organics.

[0083] 50 mg de alendronato sódico foram pesados em um frasco de vidro pequeno. Um volume de água desionizada (consulte a tabela abaixo) foi adicionado ao frasco de vidro e gentilmente agitado. 0,4% em peso por volume de poli(álcool vinílico) foi adicionado como emulsificante à fase aquosa para formação da emulsão primária. A solução de alendronato foi aquecida para 40 a 50°C para dissolver o alendronato. 250 mg do copolímero PLGA (PDLG 5004) foram pesados em uma seringa de vidro (tampada) e dissolvidos em uma mistura a 1:1 de diclorometano e acrilonitrila. A seringa foi gentilmente agitada para dissolver o polímero. A solução aquosa de alendronato foi adicionada à seringa contendo a solução de polímero e homogeneizada a 1750 g (14400 rpm) por um minuto para formar a emulsão primária de A-O₁.

[0084] A emulsão primária de A-O₁ foi adicionada a uma mistura de parafina e tensoativo trioleato de sorbitano (96:4 em peso) que produziu a segunda fase não aquosa (O₂) e foi homogeneizada duas vezes para formar a emulsão secundária (A-O₁-O₂). Após 30 minutos, a emulsão resultante foi agitada em um agitador magnético para permitir a evaporação de solventes. Após a agitação, a emulsão foi centrifugada. O precipitado foi lavado oito vezes com porções de 15 ml de n-hexano em cada vez e centrifugado a uma velocidade designada para remover a parafina. O precipitado resultante foi disperso em 2 ml de n-hexano e evaporado em ar de um dia para o outro para obter as micropartículas.

[0085] As etapas do método água-óleo-óleo são mostradas graficamente na Figura 2.

Condições do processo

Lote	2° emulsão 1° homogeneização	2° emulsão 2° homogeneização	Tempo de evaporação	Razão em volume (A:O ₁ :O ₂)	Lavagem por centrifugação
AOO1	10800 rpm 2 min	14000 rpm 30 min	24 min	0,5:4:50	Parafina: 2400 rpm Hexano: 2400 rpm
AOO2	16000 rpm 2 min	15000 rpm 30 min	24 min	0,7:4:50	Parafina: 5000 rpm Hexano: 3500 rpm
AOO3	10800 rpm 2 min	14000 rpm 30 min	27 min	1:4:50	Parafina: 5000 rpm Hexano 3500 rpm

Propriedades das partículas

Lote	Eficiência de encapsulação (%)	Tamanho de partícula (µm)
AOO1	72	x ₁₀ -1,65 x ₅₀ -18,35 x ₉₀ -141,79
AOO2	57	x ₁₀ -2,095 x ₅₀ -60,245 x ₉₀ -159,6
AOO3	89	x ₁₀ -3,44 x ₅₀ -29,335 x ₉₀ -110,07

EXEMPLO 3 - Processamento por fusão

Preparação das partículas

[0086] Os seguintes materiais foram utilizados para fabricar as

partículas:

- Copolímero L-lactídeo/DL-lactídeo com éster na extremidade terminal (70:30) Resomer LR706 ($IV=4,0 \text{ dl.g}^{-1}$ (3,3 a $4,2 \text{ dl.g}^{-1}$)) fornecido por Boehringer Ingelheim.

- Poli(ϵ -caprolactona) Resomer C ($IV=1,0 \text{ dl.g}^{-1}$) fornecido por Boehringer Ingelheim.

- Copolímero lactídeo/glicolídeo com extremidade terminal ácida Purasorb PDLG-5004A ($IV=0,41 \text{ dl.g}^{-1}$; Peso molecular=53 kD) fornecido por Purac.

- Alendronato sódico, fornecido por Polpharma S A, moído em um tamanho de partícula D90 menor que $25 \mu\text{m}$.

[0087] Fibras contendo o fármaco foram fabricadas com o uso de uma extrusora de rosca dupla (Leistritz tipo ZSE 18 HP-40D) com diâmetro de matriz de 3 mm. Os parafusos têm um diâmetro de 18 mm e a razão comprimento/diâmetro do parafuso é 40. O fármaco foi adicionado ao polímero em uma proporção em peso de 1:4 de fármaco:polímero. Amostras foram fabricadas de cada um dos polímeros acima mencionados. As temperaturas de extrusão dos três polímeros foram 170 a 175°, 70 a 75°, e 100 a 110°C, respectivamente

[0088] As misturas de fármaco e polímero foram homogeneizadas em um agitador (RETSCH, AS 200 básico) e secas em um forno a vácuo ($<500 \text{ Pa}$ (5 mbar)) a 40°C por 24 horas.

[0089] Fibras são produzidas através do uso do diâmetro de matriz necessário ou através da extração da fibra extrudada da matriz. A fiação por fusão pode ser utilizada para produzir fibras mais delgadas.

[0090] As etapas do método de processamento por fusão são mostradas graficamente na Figura 3.

Propriedades das partículas

[0091] As concentrações de alendronato nas partículas foram determinadas com o uso do método de espectrofotometria no visível-UV,

da seguinte forma:

Lote	Eficiência de encapsulação (%)
Poli(L-DL)lactídeo	78
Poli(caprolactona)	69
PLGA	55

REIVINDICAÇÕES

1. Composição do enchimento ósseo, caracterizada pelo fato de que compreende uma mistura de um fosfato de cálcio curável à base do enchimento ósseo, que é formado a partir de um componente líquido e um componente em pó à base de fosfato de cálcio, e uma formulação, compreendendo um bisfosfonato sob a forma de particulado, sendo que as partículas do bisfosfonato são embutidas em partículas de um material polimérico que é reabsorvido quando a formulação é implantada.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o componente em pó compreende pelo menos 50%, em peso, de fosfato tricálcico β , expresso como uma porcentagem do peso total do componente em pó do enchimento ósseo.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que as partículas de material polimérico carregadas com bisfosfonato estão presentes em uma quantidade de não mais que 50%, em peso, expressa como uma porcentagem do peso total do componente em pó do enchimento ósseo.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que as partículas de material polimérico carregadas com bisfosfonato estão presentes em uma quantidade de, ao menos, 1%, em peso, expressa como uma porcentagem do peso total do componente em pó do enchimento ósseo.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que 90%, em peso, das partículas do material polimérico têm um tamanho de partícula de não mais que 100 μm .

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a proporção em peso do bisfosfonato, expressa como uma proporção do peso da formulação, não é maior que 30%.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que a proporção em peso do bisfosfonato, expressa como uma proporção do peso da formulação, é de, ao menos, 0,5%.

8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que as partículas do bisfosfonato que são embutidas nas partículas do material polimérico têm um tamanho de partícula de não mais que 70 μm .

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o material polimérico é hidrofóbico.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que o material polimérico compreende um monômero que tem propriedades hidrofóbicas e um monômero que tem propriedades hidrofílicas.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que as cadeias de material polimérico têm em sua extremidade terminal espécies hidrofílicas.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que o material polimérico é semicristalino e/ou é amorfo.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que o material polimérico inclui um polímero de lactídeo ou um copolímero de lactídeo glicolídeo.

14. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que o material polimérico tem um peso molecular de, ao menos, 15 kD e/ou de não mais que 200 kD.

15. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que as partículas do material polimérico estão na forma de fibras, que opcionalmente são formadas

por extrusão.

Figura 1: Fluxograma de preparação de micropartículas contendo o fármaco sujeitas a eluição usando-se um método de emulsão SOA

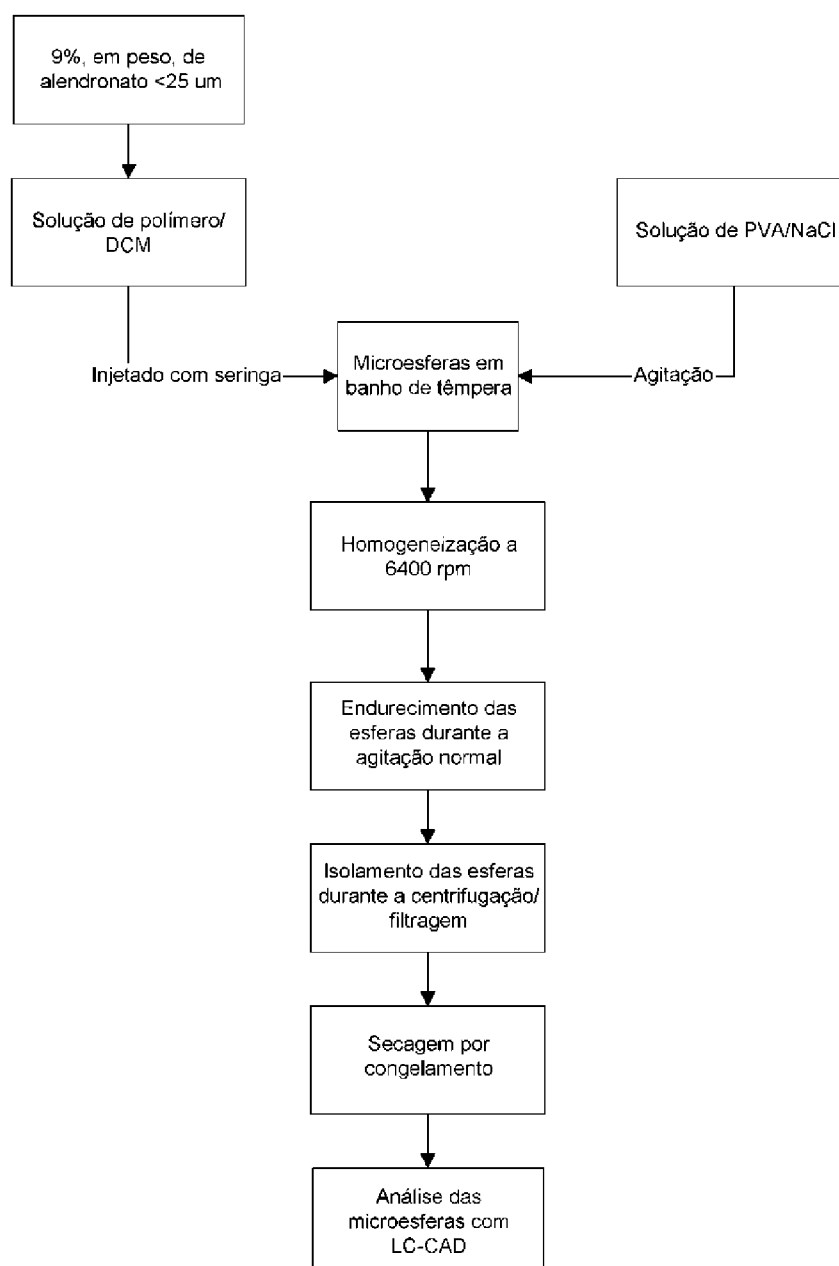


Figura 2: Fluxograma de preparação de micropartículas contendo o fármaco sujeitas a eluição usando-se um método de emulsão A-O₁-O₂

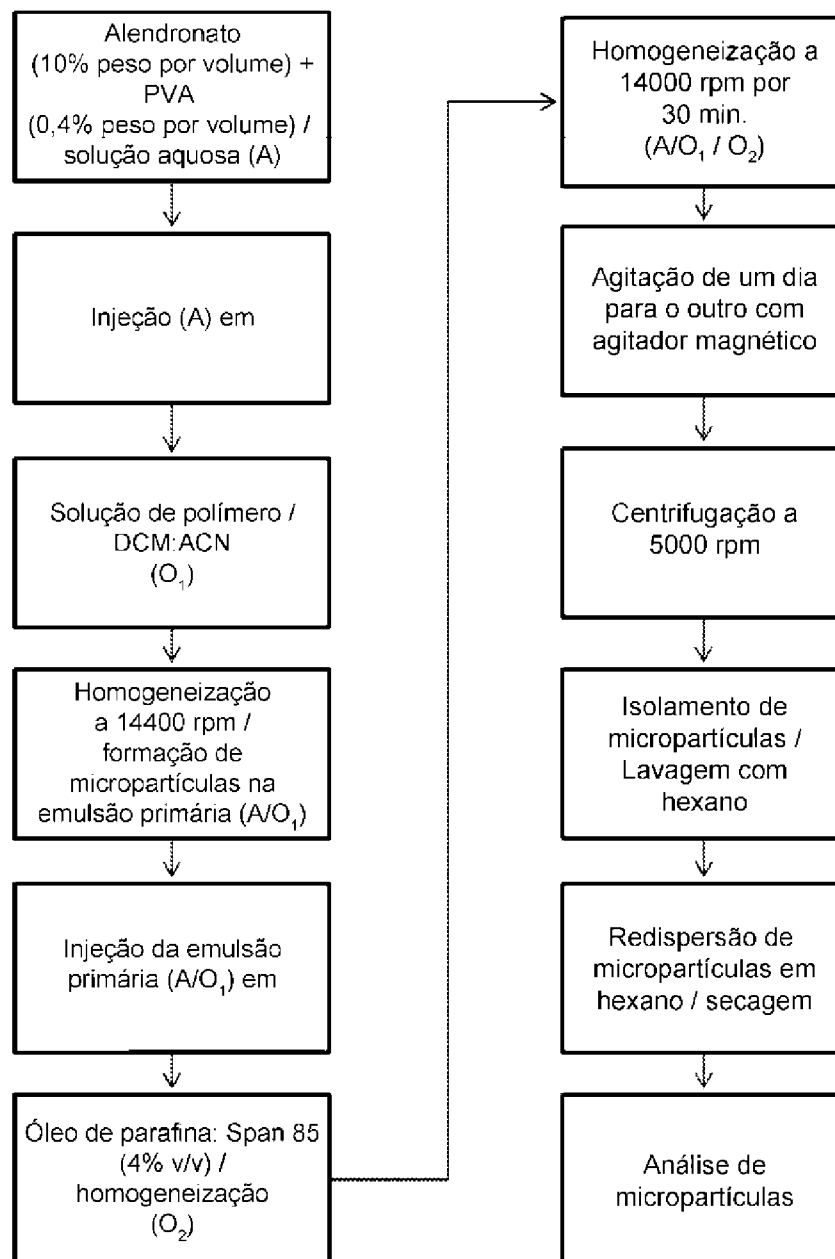


Figura 3: Fluxograma de preparação de fibras contendo o fármaco sujeitas a eluição por extrusão

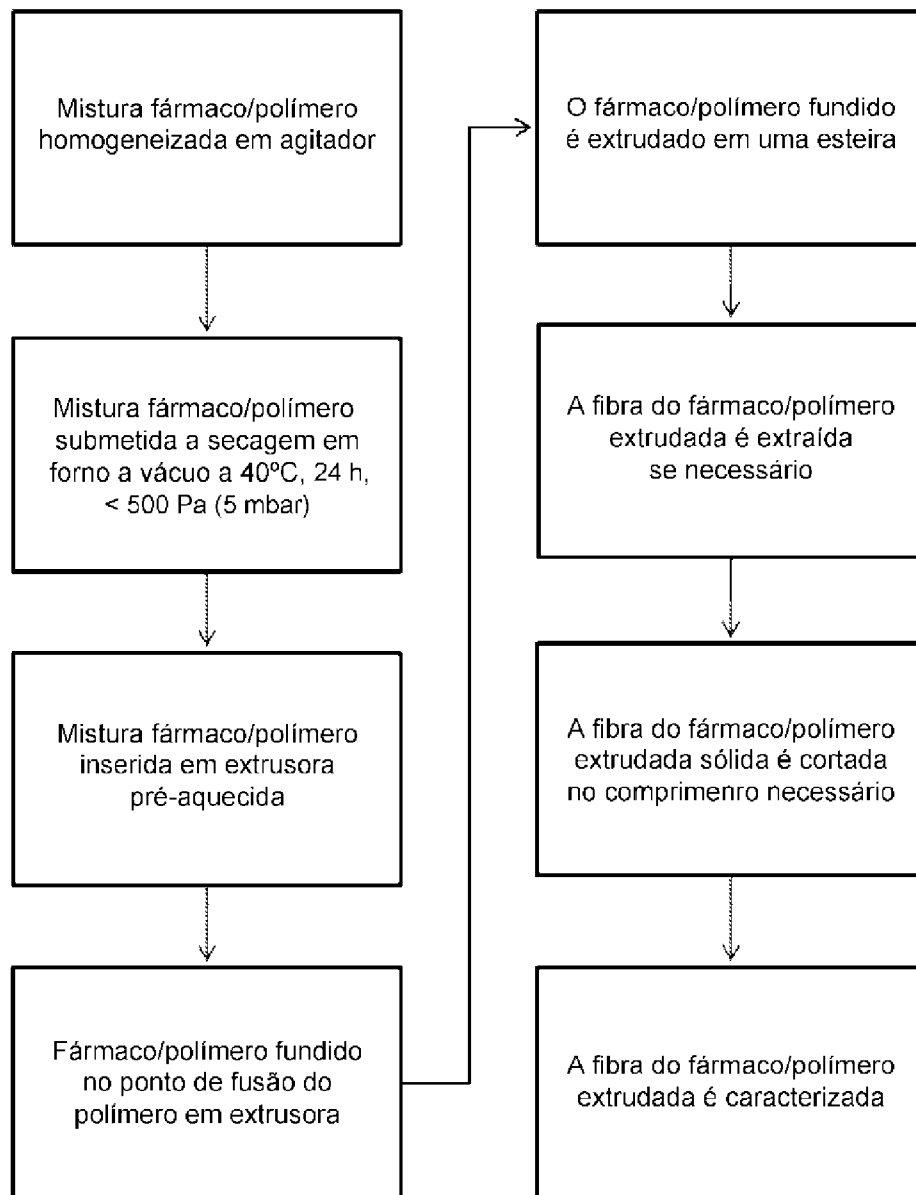
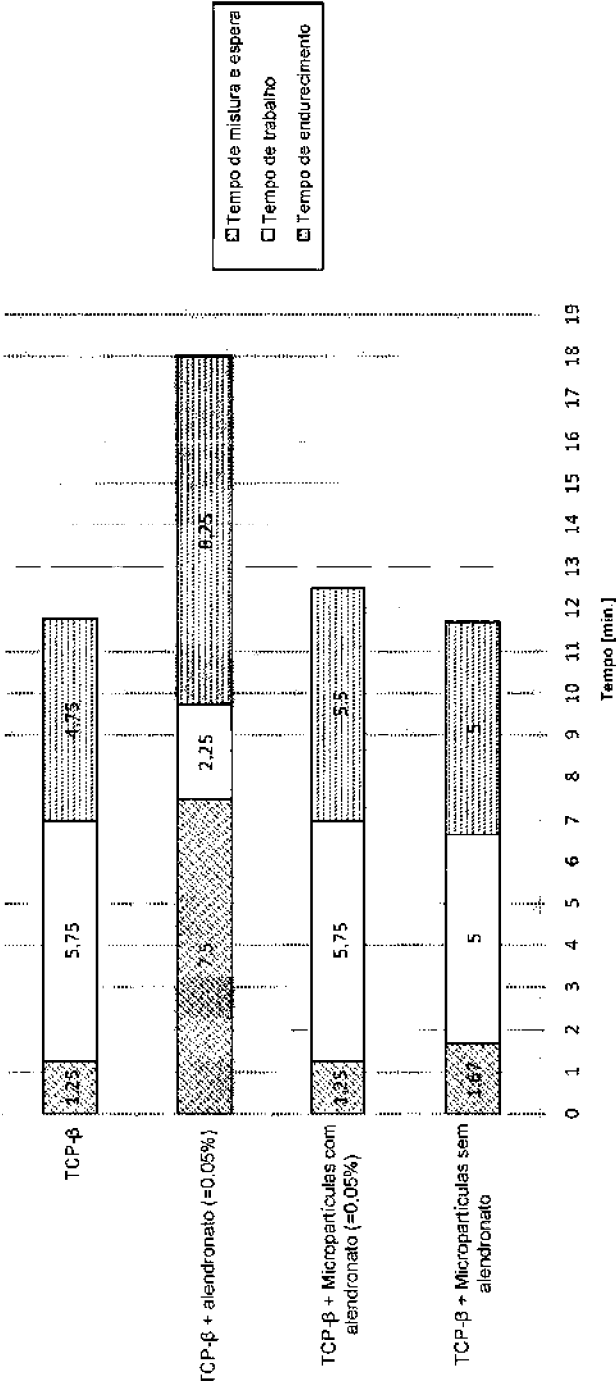


Figura 4: Efeito sobre as características de manuseio do cimento TCP- β do fármaco adicionado, e das micropartículas de polímero com e sem fármaco



RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÃO DE ENCHIMENTO ÓSSEO"**.

A presente invenção refere-se a uma composição de enchimento ósseo que compreende uma mistura de um enchimento ósseo curável à base de fosfato de cálcio, que é formado, a partir de um componente líquido e um componente em pó à base de fosfato de cálcio, e uma formulação que compreende um bisfosfonato sob a forma de particulado. As partículas do bisfosfonato são embutidas em partículas de um material polimérico que é reabsorvido quando a formulação é implantada.