

Tentamen Octrooigemachtigden

Tentamen “Verdedigen van een octrooiaanvraag” (deel B)

chemie

2 oktober 2018

13.30 – 17.30 uur

TENTAMENOPGAVE “VERDEDIGEN VAN EEN OCTROOIAANVRAAG” (B) CHEMIE 2018

Geachte octrooigemachtigde,

5 Ons bedrijf B&DTechnics maakt producten voor bot- en tandprothesen. Wij vervaardigen en verkopen kant-en-klare poeder- en vloeistofmengsels voor het door de chirurg of tandarts ter plekke maken van dergelijke prothesen. Onze belangrijkste producten zijn injecteerbare calciumfosfaatsamenstellingen voor het in situ vervaardigen van prothesen. In enkele specifieke gevallen worden de prothesen ook van te voren door gespecialiseerde bedrijven in standaardafmetingen gemaakt die door de arts direct gebruikt kunnen worden.

10

Vorig jaar hebben wij een Nederlandse octrooiaanvraag (NL 1234567) ingediend voor een bioresorbeerbare calciumfosfaatsamenstelling die pijnstillende eigenschappen bezit. In het nieuwheidsrapport worden twee documenten genoemd, te weten D1 (US6217911) en D2 (US 6972130).

15

Ik wil van u gedetailleerd weten in hoeverre deze documenten inderdaad schadelijk zijn voor mijn octrooiaanvraag. In het geval dat de conclusies niet in deze vorm gehandhaafd kunnen blijven verzoek ik u verder een nieuwe set conclusies op te stellen en mij gedetailleerd uit te leggen op welke passages in de aanvraag deze conclusies zijn gebaseerd, en waarom die conclusies wel aan 20 de materiële vereisten van octrooieerbaarheid voldoen. Ik wil ook van u weten waarom dergelijke nieuwe conclusies voor ons bedrijf de beste conclusies zijn.

In het nieuwheidsrapport wordt ook gemeld dat de beschrijving onduidelijk is omdat het principe van Le Chatelier niet is gedefinieerd. Ik merk op dat dit al een heel oud principe is dat beschreven is in 25 vele basale handboeken. Voor uw informatie heb ik een kopie uit Wikipedia meegestuurd (Annex 1). De in de octrooiaanvraag genoemde verschuiving van het reactie-evenwicht (die leidt tot versnelling van de uithardingsreactie) is dus algemeen bekend.

In het geval dat u van mening bent dat de aanvraag ook nog uitvindingen bevat die op een ander 30 uitvindingsprincipe zijn gebaseerd dan vraag ik u om voor deze verdere uitvindingen de onafhankelijke conclusies op te stellen en duidelijk te maken waarom deze op niet-eenheidsbezwaren zouden stuiten en waarom ze toegestaan, nieuw en inventief zijn. Uit kostenoverweging overweeg ik momenteel overigens om voor deze eventuele verdere uitvindingen geen af te splitsen aanvragen in te dienen.

35

B&DTechnics

BESCHRIJVING NL 1234567

BIORESORBEERBARE CALCIUMFOSFAATSAMENSTELLING MET PIJNSTILLENDE 5 EIGENSCHAPPEN

[Technisch gebied]

De uitvinding heeft betrekking op een bioresorbeerbare calciumfosfaatsamenstelling die pijnstillende
eigenschappen bezit, die in het bijzonder bruikbaar is als een bot- of tandprothese, en die in staat is
10 om pijn geassocieerd met orthopedische bewerkingen te verlichten.

[Achtergrond van de uitvinding]

De zenuwwerking in het bot- en tandsysteem is complex. Daarom worden orthopedische operaties
vaak geassocieerd met ernstige pijn. De pijn na zware orthopedische operaties is een van de meest
15 intense tijdens de postoperatieve periode. De pijn is matig tot ernstig gedurende 48 tot 72 uur na de
operatie; daarna verdwijnt deze snel.

Tot op heden zijn verschillende benaderingen ontwikkeld om dergelijke pijn te behandelen of te
voorkomen. Analgetica kunnen worden toegediend via een algemene route (intraveneus of oraal).
20 Bij deze benadering worden over het algemeen conventionele analgetica (paracetamol, codeïne),
niet-steroïdale anti-inflammatoire pijnstillende middelen (NSAID's), AINS (ketoprofen,
indomethacine) of van morfine afgeleide producten gebruikt.

De toediening via de algemene route impliceert echter relatief hoge doseringen en brengt daarmee
vaak bijwerkingen mee. Sommige patiënten kunnen niet in aanmerking komen voor een dergelijke
25 behandeling omdat ze een contra-indicatie vertonen voor de gebruikte producten, zoals een
maagzweer of chronische ademhalingsinsufficiëntie.

Het doel van de uitvinding is om een middel te verschaffen om pijn ten gevolge van orthopedische of
tandheekkundige operaties te beperken, welk middel beperkte of verminderde bijwerkingen en een
30 dito infectierisico heeft.

[Samenvatting van de uitvinding]

Volgens de uitvinding wordt een op calciumfosfaat gebaseerde bioresorbeerbare samenstelling
voorgesteld die bruikbaar is als een bot- of tandprothese dat een pijnstillend middel omvat in een
35 formule die geschikt is om in situ vrij te komen.

De uitvinding heeft dus betrekking op een samenstelling die bruikbaar is als bot- of tandprothese die één of meer calciumfosfaatverbindingen omvat in combinatie met een pijnstillend middel.

5 De uitvinding heeft verder betrekking op een bereidingsproces van een samenstelling volgens de uitvinding, omvattende de volgende stappen: (a) het verschaffen van een calciumfosfaatpoeder, een vloeistof en een pijnstillend middel; (b) het mengen van de componenten om een suspensie te verkrijgen; en (c) het verwijderen van de vloeistof uit de suspensie om een vaste stof die een samenstelling is van een calciumfosfaat dat beladen is met het pijnstillende middel, te verkrijgen; en (d) eventueel comprimeren en malen van de vaste stof.

10

Ook heeft de uitvinding betrekking op het gebruik van een samenstelling die verkrijgbaar is volgens de werkwijze van de uitvinding bij de behandeling van pijn na orthopedische en tandheelkundige operaties.

15 De uitvinding heeft voorts betrekking op een vervaardigingsproces van een voorwerp gecombineerd met een pijnstillend middel omvattende de volgende stappen: (i) het mengen van een samenstelling volgens de uitvinding met een geschikte hoeveelheid van een waterig medium; (ii) het brengen van dit mengsel in een geschikte vorm; en (iii) het inbrengen van het gevormde mengsel in een lichaamsdeel.

20

De beschreven samenstelling zorgt voor de toediening van een pijnstillend middel in situ, met name voor het verlichten van pijn na orthopedische en tandheelkundige chirurgie.

25 De samenstelling zorgt voor de toediening van lage doses pijnstillers, waardoor het risico op bijwerkingen wordt verminderd. Het pijnstillend middel wordt op een gecontroleerde manier in situ uit de samenstelling vrijgegeven, gedurende een periode van postoperatieve pijn.

[Definities]

Zoals hierin gebruikt betekent "bioresorbeerbaar" dat de afbraakproducten in vivo worden gemetaboliseerd of door het lichaam via natuurlijke wegen worden uitgescheiden.

30

Een "biokeramisch materiaal" is een biocompatibel en bij voorkeur botgroei-stimulerend keramisch materiaal dat gebruikt kan worden voor reconstructieve botchirurgie en tandimplantaten.

35 Een "cement" is zowel het deeg dat verkregen wordt uit het mengen van een vaste fase en een waterig medium, als het geharde materiaal verkregen na uitharding.

Een "calciumfosfaatverbinding" is een verbinding die calciumionen en orthofosfaat (PO_4^{3-}), metafosfaat (PO_3^-) of pyrofosfaat ($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$) bevat, eventueel water en soms kleine hoeveelheden

andere ionen, zoals waterstofionen en hydroxide-ionen. Dergelijke calciumfosfaatverbindingen omvatten:

hydroxyapatiet (HA): $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$;

monocalciumfosfaatmonohydraat (MCPH): $\text{CaH}_4(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$;

5 dicalciumfosfaatdihydraat (DCPD): $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$;

watervrij dicalciumfosfaat (DCPA): CaHPO_4 ;

geprecipiteerde of calcium-deficiënte apatiet (CDA): $(\text{Ca}, \text{Na})_{10}(\text{PO}_4, \text{HPO}_4)_6(\text{OH})_2$;

tricalciumfosfaat (α -TCP en β -TCP): $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; en/of

tetracalciumfosfaat (TTCP): $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_8$.

10

Een "microdeeltje" heeft een diameter kleiner dan 1 mm, bij voorkeur tussen 100 nm en 300 μm , bij voorkeur tussen 1 en 250 μm , met meer voorkeur tussen 40 en 80 μm .

15

Een "implantaat" is een medisch voorwerp dat in het lichaam wordt gebracht om gedeeltelijk of geheel een biologische structuur te vervangen, zoals een tand, een gewricht, een bot of kraakbeen.

[De samenstelling]

Volgens de meest algemene definitie is de uitvinding gericht op een samenstelling die ten minste één calciumfosfaatverbinding omvat in combinatie met een pijnstillend middel.

20

CPC (calciumfosfaatcement) kan meerdere vormen aannemen, zoals een deegvorm en een injecteerbare vorm. CPC in deegvorm heeft het volgende voordeel: boetseerbaarheid waarmee het aangepast kan worden aan de locatie en de vorm van het defect. Injecteerbare calciumfosfaatcementen hebben daarnaast als voordeel dat de verwerking en aflevering van het
25 cement verbeterd wordt.

30

CPC-systemen bestaan uit een poeder en een waterig medium als een vloeibaar bestanddeel. De poedercomponent bestaat gewoonlijk uit één of meer calciumfosfaatverbindingen met of zonder extra calciumzouten. Andere additieven kunnen in kleine hoeveelheden zijn opgenomen om de gebruikstijden aan te passen, injecteerbaarheid te verkrijgen, de cohesie of zwellingsijd te verminderen en/of om macroporositeit te introduceren.

35

Het vloeibare bestanddeel kan in principe elke waterige oplossing zijn en is in het bijzonder een of meer van de volgende: zoutoplossing, gedeïoniseerd water, verdund fosforzuur, verdunde organische zuren (azijnzuur, citroenzuur, melkzuur), en waterige oplossingen van natriumfosfaat (alkalisch of neutraal), natriumcarbonaat of bicarbonaat, natriumalginaat, natriumbicarbonaat, natriumcitraat en/of natriumchondroitinesulfaat.

De samenstelling volgens de uitvinding kan in de vorm van een poeder zijn, bij voorbeeld met een gemiddelde diameter tussen ongeveer 0,2 μm en 100 μm ; het kan ook in de vorm van korrels zijn met een gemiddelde diameter die ongeveer 1 mm tot 5 mm is.

- 5 Bij gebruik zal de samenstelling in het algemeen worden gemengd met een vloeistof (vloeibaar bestanddeel) om een cement te vormen, die in een geschikte vorm kan worden aangebracht voordat het vervolgens uithardt.

10 HA (hydroxyapatiet) is de meest oplosbare van de groep van calciumfosfaatverbindingen en wordt in veel CPC's gebruikt.

15 In het bijzonder omvat de samenstelling volgens de uitvinding ten minste één van de boven gedefinieerde calciumfosfaatverbinding gekozen uit de groep bestaande uit HA, CDA, DCPD, DCPA, en α -TCP.

15 In een voorkeursuitvoeringsvorm hebben de calciumfosfaatverbindingen van de samenstelling volgens de uitvinding een specifiek BET-oppervlak, gemeten volgens de Brunnauer Emmet Teller methode, tussen ongeveer 500 $\text{m}^2.\text{kg}^{-1}$ en 300 000 $\text{m}^2.\text{kg}^{-1}$, bij voorkeur tussen ongeveer 1000 $\text{m}^2.\text{kg}^{-1}$ en 100 000 $\text{m}^2.\text{kg}^{-1}$ en met de meeste voorkeur tussen ongeveer 5 000 $\text{m}^2.\text{kg}^{-1}$ en 50 000 $\text{m}^2.\text{kg}^{-1}$.

20 In een voorkeursuitvoeringsvorm omvat de samenstelling volgens de uitvinding ten minste ongeveer 40%, bij voorkeur ongeveer 50%, liever ongeveer 60%, nog meer bij voorkeur ongeveer 70%, met de meeste voorkeur ongeveer 80 gew.% α -TCP.

- 25 De samenstelling volgens de uitvinding bevat verder een pijnstillend middel, in het bijzonder een aan morfine gerelateerde substantie.

30 Lidocaïne is bij behandeling van pijn bij orthopedische bot- en tandprothesen het meest gebruikelijke pijnstillende middel en is uitgebreid bestudeerd, maar de effecten van andere lokale verdovingsmiddelen zoals bupivacaïne en ketoprofen zijn waarschijnlijk vergelijkbaar met die van lidocaïne.

35 Het pijnstillende middel kan eenvoudig gemengd worden, geadsorbeerd op het oppervlak van het minerale bestanddeel en/of geabsorbeerd worden binnen zijn poreuze structuur. Bij voorkeur wordt het pijnstillende middel ten minste gedeeltelijk geabsorbeerd, omdat dit gedurende een lange periode een gecontroleerde afgifte van het pijnstillende middel uit de samenstelling veroorzaakt.

De hoeveelheid van de pijnstillende middelen dat in de samenstelling volgens de uitvinding aanwezig is, kan grotendeels variëren afhankelijk van de toepassing.

5 In het algemeen zal de samenstelling volgens de uitvinding tussen 0,5 en 20%, bij voorkeur 1 tot 10 gew.% pijnstillend middel bevatten.

De samenstelling kan verder andere componenten omvatten, zoals biokeramische materialen en polymeren.

10 In een voorkeursuitvoeringsvorm omvat de samenstelling volgens de uitvinding verder biokeramische materialen van één of meer gesinterde calciumfosfaatverbindingen gekozen uit de groep bestaande uit hydroxyapatiet (HA), alfa-tricalciumfosfaat (α -TCP) en bifasisch calciumfosfaat (BCP).

15 In een andere voorkeursuitvoeringsvorm omvat de samenstelling volgens de uitvinding biokeramische materialen van gesinterde calciumfosfaatverbindingen gekozen uit een mengsel van hydroxyapatiet (HA) en ten minste 70% alfa-tricalciumfosfaat (α -TCP) omdat daarbij de gebruikstijden makkelijker zijn in te stellen dan bij andere samenstellingen.

20 De meest gebruikelijke methode die bekend is voor het bereiden van biokeramische materialen van gesinterd calciumfosfaat omvat het gebruik van poeders bereid uit waterige oplossingen van de uitgangskemicaliën. Deze poeders worden onder hoge druk gecompriëerd en vervolgens gesinterd. Bifasisch calciumfosfaat (BCP) wordt verkregen wanneer hydroxyapatiet gesinterd wordt bij hoge temperatuur. Neerslagen van hydroxyapatieten kunnen op bekende wijze worden gemaakt
25 uit een waterige oplossing van $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ en NaH_2PO_4 .

Biokeramische materialen volgens de uitvinding zijn bij voorkeur in de vorm van op zich bekende korrels of geagglomererde korrels. Als ze bestemd zijn voor een 3D-implantaat, kunnen de biokeramische materialen bij voorkeur aanwezig zijn in de bekende vorm van kegels, cilinders en naalden.

30 De samenstelling volgens de uitvinding kan verder één of meer biocompatibele en bioresorbeerbare polymeren omvatten. De anorganische component van de samenstelling volgens de uitvinding maakt een sterke binding mogelijk met de inheemse bot- en osteogene delen. Het organische bestanddeel in de vorm van biocompatibel en bioresorbeerbaar polymeer maakt het mogelijk om
35 macroporositeit in de minerale matrix te verkrijgen en verbetert de cohesie, de elasticiteiten, de reologische eigenschappen en is noodzakelijk voor de injecteerbaarheid van het cement.

Van de verschillende typen biocompatibele en bioresorbeerbare polymeren die werden getest, bleken polymeren uit de lineaire polyesterfamilie beter bruikbaar in de uitvinding dan het gebruikelijke polyvinylalcohol. Voorbeelden van biocompatibele en bioresorbeerbare lineaire polyesters zijn commercieel verkrijgbare polymelkzuur, polyglycolzuur of poly(ϵ)caprolacton en hun geassocieerde copolymeren, b.v. poly (lactide-co-glycolide) bij alle lactide- en glycolideverhoudingen, en zowel L-lactide of D, L-lactide en hun zouten en mengsels daarvan.

5
10
Gebleken is dat de hierboven genoemde polymeren een positief effect hebben op de injecteerbaarheid van het cement. De polyesterpolymeren zorgen voor een 'smerend' effect, waardoor de wrijving tussen het cementmengsel en het binnen oppervlak van de injectiespuit/naald vermindert, en een betere injecteerbaarheid wordt verkregen.

De biocompatibele en bioresorbeerbare polymeren die worden gebruikt zijn op zich bekend en kunnen toegepast worden als fijne poeders, vezels of microdeeltjes.

15

[Bereidingsproces]

Een ander doel van de onderhavige uitvinding heeft betrekking op een bereidingsproces voor het beladen van de calciumfosfaatverbinding met het pijnstillende middel, waardoor de samenstelling volgens de hierboven beschreven uitvinding wordt verkregen.

20

Bij voorkeur omvat het bereidingsproces volgens de uitvinding de volgende stappen: (a) het verschaffen van een calciumfosfaat bevattend poeder, een vloeistof en een pijnstillend middel; (b) het mengen van de componenten om een suspensie te verkrijgen; (c) het verwijderen van de vloeistof uit de suspensie om een vaste stof die een samenstelling is van een calciumfosfaat dat beladen is met het pijnstillend middel, te verkrijgen; en (d) eventueel comprimeren en malen van de vaste stof.

25

Dit proces maakt de associatie, door absorptie, van het pijnstillende middel binnen de poreuze structuur van het calciumfosfaat mogelijk, hetgeen kan leiden tot een gecontroleerde afgifte van het pijnstillende middel uit het verkregen materiaal.

30

In een voorkeursuitvoeringsvorm omvat de suspensie in stap (b) ongeveer 0,5 tot ongeveer 20 gew.% pijnstillend middel, bij voorkeur ongeveer 1 tot ongeveer 10 gew.% pijnstillend middel.

35

[Bereidingsproces van voorwerpen gecombineerd met pijnstillende middelen]

5 Een verder doel van de onderhavige uitvinding heeft betrekking op het gebruik van de samenstelling volgens de uitvinding voor de vervaardiging van voorwerpen die gecombineerd zijn met pijnstillende middelen.

10 Meer in het bijzonder omvat het bereidingsproces van een voorwerp gecombineerd met een pijnstillend middel volgens de uitvinding de volgende stappen van: (i) het mengen van een samenstelling volgens de uitvinding in de vorm van een poeder met een geschikte hoeveelheid waterig medium; (ii) het mengsel in een geschikte vorm brengen; en (iii) het uitharden van het mengsel tot een voorwerp gecombineerd met een pijnstillend middel.

15 Bij voorkeur is het vers bereide mengsel in een vorm die polymeren bevat en derhalve geschikt is om te worden geïnjecteerd.

20 De uithardingstijd, die in het algemeen varieert van ongeveer 10 tot ongeveer 60 minuten, bij voorkeur ongeveer 10 tot ongeveer 30 minuten, en idealiter ongeveer 20 minuten, hangt af van de samenstelling van de poeder en vloeibare componenten, de verhouding tussen poeder en vloeistof en de deeltjesgroottes van de poedercomponenten. De uithardingstijd van het cement is een belangrijk kenmerk van het cement, in het bijzonder als het cement bestemd is voor gebruik bij in situ injecteren. Als de uithardingstijd te kort is, heeft de chirurg geen tijd om het cement te gebruiken voordat het uithardt. Als de uithardingstijd te lang is, moet de chirurg wachten tot hij de wond kan sluiten.

25 Een zeer efficiënte manier om de uithardingsstijd te verkorten is om grote concentraties fosfaationen in de mengoplossing te hebben. Dit kan op twee manieren gebeuren: (i) een oplosbaar fosfaat-zout wordt toegevoegd als poeder in de cementformulering. Bij contact met de mengoplossing lost het fosfaat-zout op, waardoor de chemische reactie wordt versneld onder opname van fosfaat (Le Chatelier-principe); (ii) een oplosbaar fosfaat-zout wordt vooraf opgelost in de mengvloeistoffase.

30 Wanneer de uithardingstijd te kort is kunnen door de vakman additieven toegevoegd worden om de uithardingstijd te verlengen. Typische voorbeelden zijn verbindingen die de nucleatie en/of de groei van apatietkristallen remmen. Veel voorkomende voorbeelden zijn citraat- of magnesiumionen. Een bijzonder interessante verbinding is calciumcarbonaat. De vakman kan de geschikte uithardingstijd
35 verkrijgen met routinematige analyses.

Voorbeeld 1

HA-lidocaïne associatie

Het pijnstillende middel lidocaïne werd eerst verdund in ethanol en een geschikte hoeveelheid
5 lidocaïne werd toegevoegd aan HA poeder (deeltjesgrootte 40-80 μm). Het mengsel werd
vervolgens gedurende 1 uur bij kamertemperatuur gemengd met een roersnelheid van 50 tpm. Na
het mengen werd de ethanol verwijderd door lyofilisatie met behulp van geschikte apparatuur.

Het poeder werd gecompriëerd op een koude isostatische pers door isostatische compressie bij
10 140 MPa gedurende 5 minuten.

Een deel van de verkregen blokken werd daarna in een mortel gebroken tot een geschatte
gemiddelde deeltjesgrootte van 200 nm. Het verkregen product wordt "HA-lidocaïne" genoemd.

15 Voorbeeld 2

Analgetische afgifte kinetiek

Als eerste werd een methode voor het analyseren van de stabiliteit van bupivacaïne ontwikkeld. 200
mg HA-bupivacaïne poeder werd bereid zoals in voorbeeld 1 voor lidocaïne. Het afgegeven
20 bupivacaïne werd geanalyseerd met behulp van UV-spectrofotometrie. Verschillende golflengten
werden getest. Bij korte golflengten (200 nm) is de bepaling het nauwkeurigst, maar het resultaat
kan worden beïnvloed door de aanwezigheid van fosfaationen die door de HA worden vrijgegeven.
Daarentegen verstoort de fosfaat-ionenabsorptie bij lange golflengten (262-270nm) de absorptie van
bupivacaïne niet. Bijgevolg werd bupivacaïne geanalyseerd bij 270 nm.

25

Dezelfde methode werd toegepast om de afgifte van lidocaïne te bepalen. Een eerste test
bevestigde dat de bupivacaïne binnen de samenstelling stabiel is gedurende 3 maanden bij 4 °C.

200 mg HA-bupivacaïne poeder werd onder voortdurend roeren in gedestilleerd water (15 ml) bij 37
30 °C gebracht. Na een incubatietijd van 30 minuten, 2h30, 5h, 24h, 48h, 5 dagen, werd 2 ml vloeistof
verwijderd, gefilterd en geanalyseerd met behulp van UV-spectrofotometrie. De verwijderde vloeistof
werd vervangen door 2 ml gedestilleerd water.

De resultaten wijzen erop dat HA-bupivacaïne en HA-lidocaïne vergelijkbare vrijgavekinetiek
hebben. Lidocaïne wordt echter sneller vrijgegeven dan bupivacaïne. 53% van de lidocaïne wordt
35 vrijgegeven in de eerste 30 minuten versus 26% van de bupivacaïne. Zowel lidocaïne en
bupivacaïne zijn volledig vrijgegeven na 48 uur.

Voorbeeld 3

De botsterkte, injecteerbaarheid en uithardingstijd van HA-lidocaine en varianten daarvan werden bepaald met standaardmethodes.

- 5 De injecteerbaarheid werd gemeten met een standaard injectiespuit met een 40 mm naald. De injectiespuit werd gevuld met monsters van 1 ml. Parameters voor injecteerbaarheid zijn Plunger-Stopper Break Loose Force (PBF), Maximum Force (F_{max}), en Dynamic Glide Force (DGF). De resultaten zijn uitgedrukt als het gemiddelde van drie bepalingen. Een totale score van ten minste 30 is noodzakelijk voor de injecteerbaarheid. Een score van ten minste 40 betekent een goede injecteerbaarheid.
- 10 De sterkte werd gemeten door middel van Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA). De verkregen X-ray beelden worden met een computer berekend naar de mineraalhoeveelheid van het bot en uitgedrukt als bone mineral density (BMD) in g/cm^2 . De waarden worden uitgedrukt als T-score. Normale BMD waarden liggen tussen 1 en 2,5.
- De uithardingstijd werd van een 1 ml monster bij 37 °C gemeten en uitgedrukt in minuten.
- 15 De volgende resultaten werden verkregen:

	BMD (g/cm^2)	injecteerbaarheid (totale score)	uithardingstijd (min)
HA-lidocaine	1,7	25	30
HA-lidocaine/{gesinterd HA: α -TCP (1:3 w/w)} 4/1 w/w	1,6	25	35
HA-lidocaine/{gesinterd HA: α -TCP (1:3 w/w)} 2/2 w/w	1,6	25	20
HA-lidocaine/ polyvinylalcohol	1,8	30	30
HA-lidocaine/polyglycolzuur	1,7	40	30
HA-lidocaine/polymelkzuur	1,8	45	30
HA-lidocaine/natriumfosfaat (oplosbaar)	1,7	25	15

CONCLUSIES

1. Een samenstelling die bruikbaar is als bot- en tandprothese omvattende één of meer calciumfosfaatverbindingen in combinatie met een pijnstillend middel.
5
2. Samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de samenstelling in de vorm van een poeder is.
3. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2, waarbij de samenstelling een specifiek BET-oppervlak heeft tussen ongeveer $500 \text{ m}^2 \text{ kg}^{-1}$ en ongeveer $300\,000 \text{ m}^2 \text{ kg}^{-1}$.
10
4. Samenstelling volgens één der conclusies 1 tot 3, waarbij het pijnstillend middel een aan morfine gerelateerde stof is.
5. Samenstelling volgens conclusie 4, waarbij het pijnstillend middel lidocaïne is.
15
6. Bereidingsproces voor een samenstelling volgens een van de conclusies 1 tot en met 5, omvattende de volgende stappen: a) het verschaffen van een calciumfosfaatpoeder, een vloeistof en een pijnstillend middel; b) het mengen van de componenten om een suspensie te verkrijgen; en c) het verwijderen van de vloeistof uit de suspensie om een vaste stof die een samenstelling is van een calciumfosfaat dat beladen is met het pijnstillend middel, te verkrijgen; en d) eventueel comprimeren en malen van de vaste stof.
20
7. Gevormd voorwerp bestaande uit of omvattende een samenstelling volgens een van de conclusies 1 tot en met 5.
25
8. Gevormd voorwerp volgens conclusie 7 in de vorm van een bot- of tandimplantaat of implantaatbekleding.

D1

US6217911

Date: 2001-04-17

5

FIELD OF THE INVENTION

10 This invention relates to providing novel pharmaceutical compositions for local delivery and sustained release of non-steroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from biocompatible, biodegradable poly(DL-lactide-co-glycolide) (PLGA) microspheres. The resulting product is applied locally into soft tissues surrounding a surgical incision or traumatic wound site where it will locally sustain release of the NSAID.

15 The invention also relates to providing novel pharmaceutical compositions for local delivery and sustained release of lidocaine PLGA microspheres.

15

BACKGROUND OF THE INVENTION

20 Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been effective in reducing inflammation and inducing analgesia; however, the conventional oral dosage forms of these drugs characteristically have short half-lives and irritate the gastrointestinal mucosa.

20

Therefore, currently available slow release oral dosage forms of NSAIDs induces systemic effects and the drug is not efficiently used at the site of inflammation.

25

In the currently available slow release oral dosage forms of NSAIDs, fillers or additives are needed in order to accelerate or retard drug release.

Several publications and patents are available for sustained release of active agents from biodegradable polymers, particularly, poly(lactide/glycolides) (PLGA)

30

In addition, the prior art use of PLGA copolymers were end-capped, in that the terminal carboxyl end groups were blocked

Investigations in controlled release research has been proceeding especially to obtain a 1-2 month delivery system for biologically active agents or polypeptides using biologically resorbable, biocompatible polymers such as poly(lactide/glycolide) polymers. However, most of these systems have one or more of the following problems: poor encapsulation efficiency and large `burst release` followed by an intermediate `no release` or `lag phase` until the polymer degrades. In general, release from these polymers occur over a period from about 4 weeks to about several months.

35

SUMMARY OF THE INVENTION

40 This invention provides novel pharmaceutical compositions for local delivery and sustained release of non-steroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from biocompatible, biodegradable polymers such as poly(DL-lactide-co-glycolide) (PLGA) microspheres. The resulting product is applied locally into soft tissues surrounding a surgical incision or traumatic wound site where it will locally sustain release the NSAID. In the context of this invention, ketoprofen, is preferred. Ketoprofen is an important non-steroidal anti-inflammatory drug, and is formulated into a drug delivery system that releases the drug in an aqueous solution or soft tissue for 7-60 days, depending upon its formulation.

45

In general the excipients used in the PLGA formulation have molar compositions ranging from 100/0 to 50/50 lactide/glycolide with molecular weights of 10-100 kDa. In addition, two forms of the PLGA can be employed; namely: 1) the more hydrophobic end-capped polymer with the terminal residues functionalized as esters; and 2) the more hydrophilic uncapped polymer with the terminal residues existing as carboxylic acids.

50

The invention also provides novel pharmaceutical compositions for local delivery and sustained release of lidocaine PLGA microspheres.

One object of the invention is to provide biodegradable PLGA microspheres for sustained delivery of NSAIDs.

Another object of the invention is to provide sustained, local delivery of NSAIDs, for durations greater than 24 hours and for up to 2 months from a single dose.

5

A further object of the invention is to provide NSAID-loaded microspheres suitable for incorporation in bioadhesives or gel formulations to be used in wound or trauma sites and as an oral bandage for painful mouth lesions.

10

A further object yet still of the invention is to provide the benefits of local pain obtusion and thereby allow for decreased dosing of the systemic medications such as broad action opioids.

A further object yet still is to provide sustained released lidocaine PLGA microspheres for the treatment of dental pain.

15

We claim:

1. A controlled release microcapsule pharmaceutical formulation for burst-free, sustained, programmable release of a non-steroidal, antiinflammatory drug over a duration from 24 hours to 2 months, comprising a non-steroidal, antiinflammatory drug, and a mixture of uncapped biocompatible, biodegradable poly (lactide/glycolide) polymer and end-capped biocompatible, biodegradable poly (lactide/glycolide) polymer.

20

2. The microcapsule pharmaceutical formulation of claim 1, wherein the biodegradable poly (lactide/glycolide) polymers comprise a ratio of lactide to glycolide from 100/0 to 50/50.

D2

US 6972130

Filing Date: February 3, 2006

5 **Date of publication: August 6, 2007**

Bioceramic compositions

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Much research in the area of biopharmaceutics is directed toward the development of effective implantable vehicles for drug delivery and other surgical applications. Such vehicles must be biocompatible and must also be capable of protecting the activity of any biologically active agent they are intended to be delivered. Many biologically active agents are labile and easily lose activity when they are incorporated into a delivery material. Preservation of protein activity has posed particularly difficult problems.

15 In the drug delivery area, calcium phosphate materials have been studied as potential delivery vehicles due to their well-known biocompatibility and their affinity for protein reagents.

20 However, although a number of calcium phosphate materials have been referred to as "resorbable", such compounds, usually comprising or derived from tricalcium phosphate (TCP), tetracalcium phosphate (TTCP) or hydroxyapatite (HA), are in fact only weakly resorbable. Of the group, the tricalcium phosphate compounds have been demonstrated to be the most resorbable and, after many years of study, they are still not widely used in clinical settings. Recent studies have led to the conclusion that the "biodegradation of TCP, which is higher than that of hydroxyapatite, is not sufficient".

25 There remains a need for the development of a drug delivery vehicle that is biocompatible, fully resorbable, and not detrimental to drug activity. There is also a need to develop suitable materials for use as scaffolds in tissue repair. The present invention solves these needs, providing materials and compositions useful in drug delivery and in tissue repair.

DEFINITIONS

30 "Amorphous" - By "amorphous" as that term is used here, it is meant a material with significant amorphous character. Significant amorphous character is characterized by a broad, featureless X-ray diffraction pattern. It is recognized that a small degree of crystallinity may exist in the material.

"Hydrated precursor" – The term "hydrated precursor", as used herein, refers to the paste or putty formed by hydration of the dry amorphous calcium phosphate (ACP) precursors in the presence of a limited amount of aqueous solution. The hydrated precursor may comprise both precursors and products, in various combinations, depending on the extent to which the conversion has progressed.

35 "Poorly-crystalline calcium phosphate", "PC calcium phosphate" and "PCCP material", as those terms are used herein, describe a synthetic poorly crystalline calcium phosphate. The PCCP material is not necessarily restricted to a single

calcium phosphate phase provided it has the characteristic XRD and FTIR pattern. A PC calcium phosphate has substantially the same X-ray diffraction spectrum as bone.

SUMMARY OF THE INVENTION

5

The present invention provides a synthetic, poorly crystalline calcium phosphate (PCCP) material that has excellent biocompatibility, resorbability, and processability characteristics and is useful in drug delivery and cell seeding (in vivo and in vitro) applications.

10

The synthetic PCCP material utilized in the present invention is compatible with cells and with a wide array of biologically active agents. The material can be employed to deliver agents or cells to any of a variety of sites in the body, or can be used in vitro. The material is characterized by a distinctive X-ray diffraction pattern that reveals its poor crystallinity.

The PCCP material utilized in the present invention is strongly bioresorbable.

15

In preferred embodiments of the present invention, the synthetic PCCP material is formed in a conversion reaction in which an amorphous calcium phosphate (ACP) precursor is exposed to a physiologically acceptable aqueous solution.

20

The PCCP material of the present invention may be formed into any of a variety of useful delivery shapes, either before or after the introduction of biologically active agent or cell, and may be delivered to the site by, for example, injection or surgical implantation. The material may be introduced into a site in a wet, non-hardened state (i.e., as a hydrated precursor) and allowed to harden in situ. The vehicle may alternately be hardened in vitro at an elevated temperature, generally at or above 37 °C, and thereafter surgically implanted into a subject (animal or human).

25

The present invention therefore provides vehicles for delivering biologically active agents, which vehicles comprise PC calcium phosphate and a biologically active agent. The inventive vehicles optionally comprise, for example, other bioresorbable materials, erosion rate modifiers, cells, or other factors that modify one or more characteristics of the vehicle (such as polymers to affect its strength, adherence, injectability, frictional characteristics, etc.). One advantage of the delivery system of the present invention is that it allows a high local concentration of a biologically active agent, which can be any type of drug, to be achieved, which is particularly useful with drugs that have toxic side effects, such as anti-inflammatory, antibiotic and analgesic drugs, and also with labile drugs.

30

DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENT

The PCCP Material

35

The PCCP material employed in the present invention is characterized by its biocompatibility, its biological resorbability and its minimal crystallinity. The material may be highly porous and rapidly resorbable or of decreased porosity and slowly resorbable. Its crystalline character is substantially the same as natural bone, and lacks the higher degree of crystallinity seen in the bone substitute known to the art. The inventive PCCP material also is biocompatible and not detrimental to the host.

40

The resorbability of the PCCP material employed in the instant invention is attributable to the combination of its porosity, its chemical composition, and its crystallinity. The low crystallinity of the inventive PCCP material, and/or the presence of stable amorphous domains within it, is believed to promote its resorbability in biological systems.

5 The PCCP material of the present invention may be implanted in a patient in a paste or putty form (i.e., as a hydrated precursor). Since the reaction that produces the hardened PCCP material can be initiated outside the body, and proceeds slowly at room temperature, the possibility that the material will "set up" prior to application to the surgical site and become unusable is minimized. The reaction accelerates significantly at body temperature and the material hardens in place. This feature is particularly useful in the surgical setting, where custom fitting of the device to the implant location is typically required. For example, in some preferred embodiments of the invention, an antibiotic and/or regenerative factor is delivered to a fracture site. In such embodiments, the inventive paste containing the therapeutic agent will be applied to and used to fill a fracture site, as well as to deliver the desired agent.

10 Alternatively, the inventive PCCP material may be pre-hardened outside the body, loaded with the desired biological agent or cell(s), and implanted at a later time. This approach is useful in those situations where custom shapes are not essential, and where production of large numbers of implants is desired.

15 Generally, the conversion reaction of the present invention is completed after application to the surgical site. The material typically hardens in less than five hours, and substantially hardens in about one to five hours, under physiological conditions. Preferably, the material is substantially hardened within about 10-30 minutes. The consistency and formability of the PCCP material, as well as the speed of the formation reaction, may be varied according to the therapeutic need by modifying a few simple parameters.

20 The PCCP material of the present invention is formed in a conversion reaction that employs an amorphous calcium phosphate (ACP) precursor, preferably an activated ACP, which is converted in a controlled fashion in part or whole to the PCCP material of the invention. Preferably, the PCCP material of the present invention has a porosity of (solvent exchange method with isopropanol at RT) between 40 and 50% and a specific surface (BET method) between 5 000 m².kg⁻¹ en 50 000 m².kg⁻¹. A conversion reaction that can be initiated outside the body, that can be carried on in a paste-like configuration, and that significantly accelerate at 37 °C leading to a hardened calcium phosphate product are greatly preferred.

25 The conversion of ACP to a PCCP material is initiated in the presence of water. Generally, the ACP is provided as a powder and optionally combined with a biologically active agent, and is exposed to a limited amount of water, so that a paste or putty is formed. The hydrated precursor then hardens by evaporation of the solvent, and the hardening is associated with formation of the PCCP material. It is an aim of this invention to provide methods for producing a hydrated precursor paste or putty that hardens predictably and has utility in dental, orthopedic, cell therapy, and/or other applications. If the biologically active agent is present during the conversion reaction, it can be absorbed within the porous structure of the resulting hardened PCCP material, and/or it can be adsorbed to the surface thereof.

30 In a preferred embodiment of the present invention, the conversion that produces the PCCP material is initiated by adding physiological saline to a dry component so that a thick paste forms that hardens in about a half an hour. Other physiologically acceptable aqueous solutions, such as serum, tissue culture medium, or another buffered solution of distilled water, may be used in place of saline.

35 It is important to control the neutral tendency of amorphous calcium phosphate to convert to highly crystalline calcium phosphate. On the other hand, the time course of conversion should be appropriate to have surgical utility. One approach to extend the hardening time is to combine a precursor ACP containing an inhibitor of crystal formation with an ACP that does not contain an inhibitor of crystal formation. The ACPs may be mixed in a dry state, with the appropriate particulate size and an excess of the inhibitor-containing ACP. The dry mixture can then be exposed to crystal-forming conditions such as the addition of water, followed by an elevation in temperature (e.g., as occurs following introduction into the body), to

convert the ACPs to the PCCP material of the invention. Examples of inhibitors of crystal formation that are known to the art include carbonate, citrate and magnesium.

5 The present invention provides a novel process for activating a standard amorphous calcium phosphate precipitate into highly reactive amorphous solids. The amorphous solids can be used in the conversion reaction described above to form a poorly-crystalline synthetic calcium phosphate that provides bioactivity, bioresorbability and structural integrity. To activate an ACP, the ACP powder is heated to drive off remaining free water and water of hydration. The heating step is carried out at a temperature of less than 500-600 °C, but more than 425 °C, so as to prevent conversion of the amorphous calcium phosphate into crystalline calcium phosphate. Heating is preferably carried out at a temperature in the range of 450-460 °C, preferably for ½ hour to 6 hours.

10 It is within the scope of the invention to facilitate hardening and the conversion of the activated ACP into a PCCP material by addition of one or more facilitators, The facilitators provide surface area, the presence of which facilitates the hardening and conversion of amorphous calcium phosphate to poorly crystalline calcium phosphate. For example, Al₂O₃, mica, glass and sand, among other things, are useful facilitators.

15 In a preferred embodiment the ACP and corresponding PCCP materials according to the present invention comprises one or more of hydroxyapatite (HA) Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂; monocalcium phosphate monohydrate (MCPH), CaH₄(PO₄)₂.H₂O; dicalcium phosphate dihydrate (DCPD), CaHPO₄.2H₂O; anhydrous dicalcium phosphate (DCPA), CaHPO₄; precipitated or calcium-deficient apatite (CDA), (Ca,Na)₁₀(PO₄,HPO₄)₆(OH)₂; tricalcium phosphate (TCP), Ca₃(PO₄)₂; and tetracalcium phosphate (TTCP), Ca₄P₂O₉.

20 The following claims cover all the possible generic and specific features of the invention.

We claim:

1. A bioresorbable implant composition comprising:
a poorly-crystalline calcium phosphate; and
a biologically active agent.
- 25 2. The implant composition of claim 1, wherein said biologically active agent is selected from the group consisting of anti-inflammatory, antibiotic, and analgesic drugs.
3. The implant composition of claim 1 or 2 further comprising:
a physiologically acceptable aqueous solution in an amount sufficient to hydrate the amorphous calcium phosphate and to form a poorly crystalline calcium phosphate paste or putty.
- 30 4. The implant composition of claim 3 wherein the physiologically acceptable aqueous solution is selected from the group of water, buffered solution, saline solution, serum and tissue culture medium.
5. The implant composition of any one of claims 1-4 wherein the amorphous calcium phosphate or the poorly-crystalline calcium phosphate is selected from the group of hydroxyapatite (HA); monocalcium phosphate monohydrate (MCPH); dicalcium phosphate dihydrate (DCPD); anhydrous dicalcium phosphate (DCPA); precipitated or calcium-deficient apatite (CDA); tricalcium phosphate (TCP); and tetracalcium phosphate (TTCP).
- 35

Annex 1 (Wikipedia)

Principe van Le Chatelier

5 Het **principe van Le Chatelier** of het **principe van de kleinste dwang** is een welbekend thermodynamisch principe dat in de scheikunde gebruikt wordt om te voorspellen hoe het chemisch evenwicht van een bepaalde reactie zal verschuiven als één of meerdere van de reactiecondities gewijzigd worden.

Het principe kan als volgt samengevat worden:

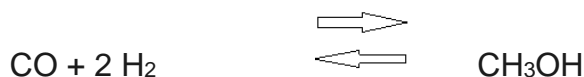
“ Als in een chemisch systeem een verandering optreedt in concentratie, temperatuur, volume of totale druk, met andere woorden, een evenwichtsverstoring, dan zal het evenwicht zodanig verschuiven dat die verandering tenietgedaan wordt. Uiteindelijk evolueert het systeem naar een nieuw evenwicht. ”

10 Het principe is vernoemd naar de Franse scheikundige Henry Louis Le Chatelier, die het in 1884 formuleerde. Het wordt ook wel het principe van Le Chatelier en Van 't Hoff genoemd, naar de Nederlandse scheikundige Jacobus van 't Hoff. Het principe is gebaseerd op het feit dat de evenwichtsconstante voor een gegeven reactie constant is bij een bepaalde temperatuur.

Verstoring van het chemisch evenwicht

15 Concentratie

Als de concentratie van één van de reactiepartners verandert, zal het evenwicht zodanig verschuiven dat die concentratieverandering tegengewerkt wordt. Dit kan geïllustreerd worden met de reactie van koolstofmonoxide en waterstofgas tot methanol.



20 Als de concentratie CO verhoogd wordt, zal het systeem die concentratieverandering proberen ongedaan te maken door het evenwicht naar rechts te verschuiven, en dus zal de concentratie aan methanol toenemen.

Omgekeerd zal, als de concentratie CO verlaagd wordt, het evenwicht naar links verschuiven. De hoeveelheid methanol zal dan dus verminderen.

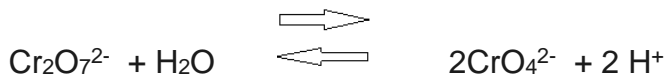
Uiteraard is dit principe louter een gevolg van het feit dat de evenwichtsconstante voor deze reactie constant is bij een bepaalde temperatuur. De verhouding van reactieproducten en reagentia ligt dus vast. Iedere verandering in concentratie verstoort het evenwicht en zal dus tot gevolg hebben dat het evenwicht hersteld wordt.

5

Chromaat-dichromatevenwicht

Verschuiving van chemisch evenwicht door toevoeging van natriumhydroxide aan een dichromaat-oplossing.

10 Een klassiek voorbeeld van een zichtbare verschuiving van een chemisch evenwicht is een waterige oplossing van kaliumdichromaat waaraan natriumhydroxide wordt toegevoegd. Het dichromaat-anion is in water steeds in evenwicht met het chromaat-anion:



15 In water ligt het evenwicht naar de linkerzijde, waardoor de oplossing oranje gekleurd is (er is dus veel meer dichromaat dan chromaat aanwezig). Wanneer echter natriumhydroxide wordt toegevoegd, zal het evenwicht verschuiven, omdat de hydroxide-ionen reactie aangaan met de protonen in water. Hierbij wordt water gevormd. Omdat er in de reactie zelf water nodig is om het evenwicht in te stellen, zal de reactie naar rechts verschuiven (naar de kant van het chromaat). Bijgevolg zal de oplossing verkleuren tot geel. Bij voldoende
20 aanzuren van de oplossing kan het evenwicht opnieuw naar links verdreven worden en zal de oplossing opnieuw oranje kleuren.