

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-509018

(P2015-509018A)

(43) 公表日 平成27年3月26日 (2015. 3. 26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 J	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/663 (2006.01)	A 6 1 K 31/663	4 C 0 8 1
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2014-552692 (P2014-552692)  
 (86) (22) 出願日 平成25年1月18日 (2013. 1. 18)  
 (85) 翻訳文提出日 平成26年8月22日 (2014. 8. 22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2013/050107  
 (87) 国際公開番号 W02013/108035  
 (87) 国際公開日 平成25年7月25日 (2013. 7. 25)  
 (31) 優先権主張番号 1200868.6  
 (32) 優先日 平成24年1月19日 (2012. 1. 19)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 500353989  
 デビュー インターナショナル リミテッド  
 イギリス国 ウェスト ヨークシャー L  
 S 1 1 8 D T リーズ ピーストン セ  
 ント アンソニーズ ロード  
 (74) 代理人 100088605  
 弁理士 加藤 公延  
 (74) 代理人 100130384  
 弁理士 大島 孝文

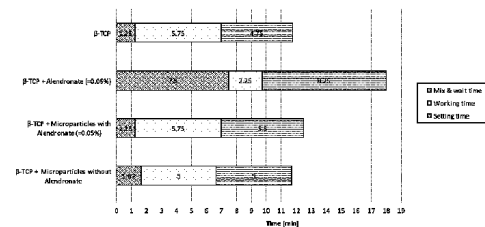
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨充填剤組成物

(57) 【要約】

骨充填剤組成物は、液体構成成分及びリン酸カルシウム系粉末構成成分から形成される硬化性リン酸カルシウム系骨充填剤と、粒子形態のビスホスホネートを含む製剤との混合物を含む。ビスホスホネートの粒子は、製剤が注入される際に吸収する高分子材料の粒子中に埋め込まれる。

Figure 4: Effect on handling characteristics of  $\beta$ -TCP cement of added drug, and of polymer microparticles with and without drug



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

硬化性リン酸カルシウム系骨充填剤との混和に用いる製剤であって、粒子形態のビスホスホネートを含み、前記ビスホスホネートの前記粒子が、前記製剤が注入される際に吸収される高分子材料の粒子中に埋め込まれる、製剤。

## 【請求項 2】

前記ビスホスホネートの前記粒子が、融解処理技術を使用して前記高分子材料に埋め込まれる、請求項 1 に記載の製剤。

## 【請求項 3】

前記高分子材料の前記粒子の 90 重量%が、約 100  $\mu\text{m}$ 以下の粒径を有する、請求項 1 又は請求項 2 に記載の製剤。 10

## 【請求項 4】

前記ビスホスホネートの重量比は、前記製剤の重量に対する割合として表すと、約 30%以下である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 5】

前記ビスホスホネートの重量比は、前記製剤の重量に対する割合として表すと、少なくとも約 0.5%である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 6】

前記高分子材料の前記粒子中に埋め込まれる前記ビスホスホネートの前記粒子は、約 70  $\mu\text{m}$ 以下の粒径を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の製剤。 20

## 【請求項 7】

前記高分子材料が疎水性である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 8】

前記高分子材料が、疎水特性を有するモノマー及び親水特性を有するモノマーを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 9】

前記高分子材料鎖が、親水性種で終端化されている、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 10】

前記高分子材料が半結晶質である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の製剤。 30

## 【請求項 11】

前記高分子材料が非晶質である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 12】

前記高分子材料がラクチドポリマーを含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 13】

前記高分子材料がラクチドグリコリドコポリマーである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 14】

前記高分子材料が少なくとも約  $2.49 \times 10^{-23}$  kg (約 15 kD) の分子量を有する、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の製剤。 40

## 【請求項 15】

前記高分子材料が約  $3.32 \times 10^{-22}$  kg (約 200 kD) 以下の分子量を有する、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 16】

前記高分子材料の前記粒子が繊維形態である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 17】

前記繊維が押出加工によって形成される、請求項 16 に記載の製剤。

## 【請求項 18】

液体構成成分とリン酸カルシウム系粉末構成成分とから形成される硬化性リン酸カルシウム系骨充填剤と、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の製剤との混合物を含む、骨充填剤組成物。

【請求項 19】

前記粉末構成成分が、前記骨充填剤の前記粉末構成成分の総重量に対する割合として表すと、少なくとも 50 重量%の - リン酸三カルシウムを含む、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記ビスホスホネート担持高分子材料粒子が、前記骨充填剤の粉末構成成分の総重量に対する割合として表すと、約 50 重量%以下の量で存在する、請求項 18 または請求項 19 に記載の組成物。

10

【請求項 21】

前記ビスホスホネート担持高分子材料粒子は、前記骨充填剤の粉末構成成分の総重量に対する割合として表すと、少なくとも約 1 重量%の量で存在する、請求項 18 ~ 20 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、硬化性リン酸カルシウム系骨充填剤との混和に用いるビスホスホネート製剤及びビスホスホネート製剤を含む骨充填剤組成物に関する。

20

【背景技術】

【0002】

ビスホスホネートが骨粗鬆症の治療に使用できることは既知である。ビスホスホネートは、骨の表面に結合して作用し、その結果、骨吸収速度が減少する。ビスホスホネートは、骨の表面に破骨細胞の前駆体が移動し、その結果、骨表面に活発な吸収性破骨細胞が形成されるのを抑制すると考えられている。ビスホスホネートが破骨細胞形成の上昇を引き起こすことが示唆されている (Reinholz G Gらによる論文 (題目「Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts」(Cancer Research 発行、vol. 60, 6001 ~ 6007, 2000) を参照のこと)。

30

【0003】

国際公開第 WO - A - 02 / 062352 号は、骨吸収速度を減少するのを目的としてビスホスホネートを送達するデバイスを開示している。ビスホスホネートは、薬剤が患者の循環中に放出され得る埋め込み可能なデポ剤として機能し得る持続放出性剤形において提供されている。あるいは、その剤形は、放出される際、薬剤が拡散によって作用部位に到達し得るように所望の作用部位の近くに埋め込まれ得る。薬剤は、液体中に懸濁されることが可能であるか、又はポリマーマトリックス中に溶け込むことが可能である。

【0004】

リン酸カルシウム系骨充填剤材料は、骨粗鬆症の患者の治療における使用が提案されている。材料を椎体に注入することが可能であり、そこで材料は椎体を増強するために硬化する。国際公開第 WO - A - 02 / 062351 号は、骨粗鬆症骨組織の形成を引き起こし得る骨壊死の治療におけるビスホスホネートの使用に関する。この文献は、有効量のビスホスホネートと組み合わせたリン酸三カルシウム、及び担体媒体として吸収性有機材料を含有し得る骨補填材の骨表面に対する直接的な適用を開示している。

40

【0005】

リン酸カルシウム系骨充填剤にビスホスホネート粒子を組み込むことで、骨充填剤の硬化速度に影響を及ぼし得ることが分かっている。

【図面の簡単な説明】

【0006】

50

【図1】SOWエマルジョン法を使用した薬剤溶出微小粒子の調製フローチャートである。

【図2】W<sub>1</sub>O<sub>2</sub>エマルジョン法を使用した薬剤溶出微小粒子の調製のフローチャートである。

【図3】押出加工による薬剤溶出繊維の調製のフローチャートである。

【図4】薬剤を加えたTCPセメント、薬剤を含むポリマー微小粒子を加えたTCPセメント及び薬剤を含まないポリマー微小粒子を加えたTCPセメントのハンドリング特性における効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0007】

10

本発明は、硬化性リン酸カルシウム系骨充填剤との混和に用いる製剤を提供し、これは、粒子形態のビスホスホネートを含み、このビスホスホネート粒子は、製剤が埋め込まれる際に吸収する高分子材料の粒子中に埋め込まれる。

【0008】

20

本発明の製剤は、充填剤が骨粗鬆症の治療に使用できることを意味する特性をリン酸カルシウム系骨充填剤に付与することが可能であるという利点を有する。更には、ビスホスホネート粒子を、吸収性高分子材料の粒子中に埋め込んで提供することで、硬化反応における反応によって硬化するときリン酸カルシウム骨充填剤の速度に及ぼす悪影響を低減するのに役立つことが分かっている。これは、充填剤の骨充填剤構成成分とカプセル化ビスホスホネート粒子とを混合してから、注入可能な状態に到達するまでの時間は、カプセル化ビスホスホネート粒子を含まない充填剤が同じ状態に到達するまでにかかるその対応す時間より著しく長くはないことを意味する。これは、カプセル化ビスホスホネート粒子を含む充填剤が注入され得るあるいは操作され得る期間の持続時間は、カプセル化ビスホスホネート粒子を含まない充填剤の場合のその対応する期間よりも著しく短くはないことを意味する。これらは、外科医にとっては著しい実用面での利点を示している。

【0009】

30

本発明の製剤は、ポリマー中に埋め込まれるビスホスホネートを含有するリン酸カルシウム系骨充填剤組成物の機械的特性（例えば、引張強度、圧縮強さ、及び強靱性（耐破壊性）のうちの一つ以上）は、ポリマー中に埋め込まれるビスホスホネートを含有しないリン酸カルシウム系骨充填剤組成物のその対応する機械的特性と比較して向上され得るという利点を有する。いくつかの状況下においては、本発明の組成物の機械的特性は、ビスホスホネートを含有しないリン酸カルシウム系骨充填剤組成物の機械的特性と少なくとも同程度であると予測される。

【0010】

40

薬剤におけるビスホスホネートの種別は、ピロホスフェートのホスフェート-酸素-ホスフェート結合（P-O-P）（骨において強力な親和力を有する、幅広く分布している天然のヒト代謝物）に基づくものである。酸素を炭素原子で置換する（P-C-P）ことで、ピロホスフェートを破壊する通常の酵素によって代謝されない骨選択性薬剤の群が生成される（Gatti D及びAdami Sによる論文（題目「New bisphosphonates in the treatment of bone diseases」（Drugs & Agingから発行、vol. 15, 285~296ページ、1999）を参照のこと）。本発明で有用なビスホスホネートは、一般的には、抗異化特性を有する。ビスホスホネート化合物の例は、米国特許第6090410号、米国特許第6008207号、米国特許第6008206号、米国特許第5994329号、米国特許第5958908号、米国特許第5854227号、米国特許第5849726号、米国特許第5804570号、米国特許第5681590号、米国特許第5583122号、米国特許第5574024号、米国特許第5431920号、米国特許第5358941号、米国特許第5356887号、米国特許第5344825号、米国特許第5270365号、米国特許第5237094号、米国特許第5227506号、米国特許第5183815号、米国特許第5070108号、米国特許第5041428号、米国特許

50

第4980171号、米国特許第4963681号、米国特許第4942157号、米国特許第4927814号、米国特許第4922007号、米国特許第4876248号、米国特許第4711880号、米国特許第4621077号、米国特許第4267108号及び米国特許第4054598号に開示されている。

【0011】

本発明の製剤において有用であり得るビスホスホネート化合物の具体例としては、アレンドロネート (elendronate) (4 - アミノ - 1 - ヒドロキシブチリデン) ビスホスホネート (Gentili, Merck Sharp & Dohme)、エチドロネート (1 - ヒドロキシエチリデン) ビスホスホネート (Gentili; Procter & Gamble)、クロドロネート (ジクロロメチレン (dichloromethylene)) ビスホスホネート (Astra; Boehringer Mannheim; Gentili; Leiras; Rhone - Poulenc Rorer)、チルドロネート [ (4 - クロロフェニル) チオ ] - メチレン ] ビスホスホネート (Sanofi)、パミドロネート (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジイル) ビスホスホネート (Ciba - Geigy; Gador)、ネリドロネート (6 - アミノ - 1 - ヒドロキシヘキシリデン) ビスホスホネート (Gentili)、シマドロネート [ (シクロヘプチルアミノ) - メチレン ] ビスホスホネート (Yamanouchi)、EB - 1053 [ 1 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジニル) - プロピリデン ] ビスホスホネート (Leo)、オルパドロネート [ 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ヒドロキシプロピリデン ] ビスホスホネート (Gador)、イバンドロネート [ 1 - ヒドロキシ - 3 - (メチルペンチルアミノ) プロピリデン ] ビスホスホネート (Boehringer Mannheim)、リセドロネート ( [ 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) - エチリデン ] ビスホスホネート (Procter & Gamble)、YH 529 [ 1 - ヒドロキシ - 2 - イミダゾ - (1, 2 - a) - ピリジン - 3 - イルエチリデン ] ビスホスホネート (Yamanouchi)、及びゾレドロネート [ 1 - ヒドロキシ - 2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - エチリデン ] ビスホスホネート (Ciba - Geigy) が挙げられる。

10

20

【0012】

本発明の製剤から得られる利点は、高分子材料が、硬化の際にリン酸カルシウム材料に及ぼすビスホスホネートの効果を遮蔽するという能力によって影響される。高分子材料は、リン酸カルシウム材料が硬化する間、水性媒体中で実質的に不溶性でなければならない。高分子材料は、本発明の製剤が埋め込まれた後に、溶解、又は別の機構、又は機構の組み合わせの結果として高分子材料が消失するように、長時間吸収が可能でなければならない。高分子材料の吸収には、溶解が含まれ得る。高分子材料の吸収には、例えば加水分解などの、製剤が埋め込まれる際に接触する材料との反応が含まれ得る。かかる加水分解は、高分子材料の鎖切断をもたらし得る。

30

【0013】

高分子材料は、疎水特性を有することが好ましい。かかる材料は、少なくとも90°の水接触角によって特徴付けられる。

【0014】

高分子材料は、疎水特性を有するモノマー及び親水特性を有するモノマーを含み得る。かかる材料は、90°以下の水接触角によって特徴付けられる。

40

【0015】

高分子材料は、ポリマー鎖を構成する繰り返し単位とは異なる末端基を含み得る。この鎖末端基は、製剤において、高分子材料と他の構成成分との相互作用に影響を及ぼし得る。鎖末端基は、製剤が埋め込まれる際に接触する高分子材料と材料との間の相互作用に影響を及ぼし得る。例えば、高分子鎖を形成する繰り返し単位が疎水特性を有する場合、鎖はより高い親水特性を有する末端基を含み得る。これは、例えば、高分子材料と、高分子材料に埋め込まれたビスホスホネート粒子との間の相互作用を向上するのに使用され得る。親水性末端基の一例は、酸基である。高分子は、疎水特性を有する基によって終端化され得る。かかる末端基は、エステル基であり得る。

50

## 【0016】

高分子材料は、ラクチドポリマーを含み得る。このポリマーは、例えば、ラクチド/グリコリドコポリマーとして、又は  $\epsilon$ -カプロラクトン又は  $\epsilon$ -バレロラクトンとともに、コポリマー中にラクチド基を含み得る。ラクチドは、D-エナンチオマーであり得る。ラクチドは、L-エナンチオマーであり得る。ラクチドは、D-エナンチオマー及びL-エナンチオマーを含み得る。

## 【0017】

高分子材料は、グリコリドポリマーを含み得る。

## 【0018】

本発明の製剤に有用であり得る高分子材料の好適な例としては、グリコリド/ラクチドコポリマー(PGA/PLA)、ポリ-L-ラクチド(PLLA)、ポリ-D-ラクチド(PDLA)、ポリ-DL-ラクチド(PDLLA)、L-ラクチド/D-ラクチドコポリマー、L-ラクチド/DL-ラクチドコポリマー、ラクチド/ $\epsilon$ -カプロラクトンコポリマー、及びラクチド/ $\epsilon$ -バレロラクトンコポリマーが挙げられる。

10

## 【0019】

ラクチドポリマー又はラクチド/グリコリドコポリマーに基づく高分子材料は、酸基によって終端化され得る。かかる末端基は、親水特性を有し得る。酸末端ポリマーは、求核置換反応において別の種と反応し得る。これは、吸収プロセスに対するポリマーの抵抗性を高めるのに役立つ。例えば、酸末端ポリマーは、エステル末端ポリマーを形成するために、アルコールと反応され得る。生じた末端基は、疎水特性を有し得る。吸収プロセスに対する感受性は、置換基(例えば、ポリマー最終生成物がエステル末端ポリマーである場合にはアルコール)の分子量に影響され得る。置換基として使用されるアルコールは、 $C_5$ 以下であり、より好ましくは $C_4$ 以下であり、特に $C_3$ 以下であり、例えばエタノールであるのが好ましい。

20

## 【0020】

埋め込み後に吸収する高分子材料の能力は、高分子材料の結晶度によって変化し得る。ポリマーの結晶度は、示差走査熱量計法を使用して測定され得る。比較的高い結晶度を有するポリマーは、比較的低い結晶度を有するポリマーよりもゆっくりと吸収される。本発明において、製剤が埋め込まれた後に、高分子材料を適度に短い時間にわたって収させるためには、低い結晶度を有する高分子材料を使用するのが好ましい。しかしながら、高い結晶度を有する(例えば、少なくともいくつかのポリ(L-ラクチドを含む))ポリマーは、長期間にわたってビスホスホネートが放出される用途において使用することを意図する有用な製剤において使用され得る。

30

## 【0021】

埋め込み後に吸収する高分子材料の能力は、高分子材料の分子量によって変化し得る。比較的高分子量の高分子材料に基づく製剤は、低分子量の高分子材料を使用する際の時間よりも長い時間にわたってビスホスホネートを放出するであろう。高分子量を有する高分子材料は、少なくとも約 $1.66 \times 10^{-23}$  kg (約10 kD)、より好ましくは少なくとも約 $2.49 \times 10^{-23}$  kg (約15 kD)、特に少なくとも約 $3.32 \times 10^{-23}$  kg (約20 kD)の分子量を有するのが好ましい。いくつかの用途において、少なくとも約 $4.15 \times 10^{-23}$  kg (約25 kD)の分子量を有するのが適切であり得る。一般的には、高分子材料は、約 $2.49 \times 10^{-22}$  kg (約150 kD)以下、好ましくは約 $2.32 \times 10^{-22}$  kg (約140 kD)以下、特に約 $2.16 \times 10^{-22}$  kg (約130 kD)以下の分子量を有するであろう。本文書で表される分子量の値は、重量平均分子量である。

40

## 【0022】

高分子材料は、ラクチドポリマー、又は、例えば、(D, L)ラクチド/グリコリドコポリマーなどのラクチド/グリコリドコポリマー、又はポリ(D, L)ラクチドであるのが好ましい。グリコール酸ポリマーは、部分非晶質性及び部分結晶質(半結晶質)である。それらは、親水性である傾向がある。ラクチド酸ホモポリマーは、半結晶質であって、

50

疎水性である。高分子材料は、好ましくは疎水性であるべきである。材料は、好ましくは非晶質であるか、又は半結晶質であるべきである。高分子材料は、好ましくは少なくとも約  $2.49 \times 10^{-23}$  kg (約 15 kD) の分子量を有するべきである。高分子材料は、好ましくは約  $3.32 \times 10^{-22}$  kg (約 200 kD) 以下、より好ましくは約  $2.90 \times 10^{-22}$  kg (約 175 kD) 以下、特に約  $2.49 \times 10^{-22}$  kg (約 150 kD) 以下、例えば、約  $2.32 \times 10^{-22}$  kg (約 140 kD) 以下の分子量を有するべきである。好ましい材料の多くは、約  $2.16 \times 10^{-22}$  kg (約 130 kD) 以下の分子量を有する。

【0023】

好ましくは、ラクチドポリマー又はラクチド/グリコリドコポリマーである高分子材料の固有粘度の中間点は、少なくとも約  $0.10 \text{ dl} \cdot \text{g}^{-1}$  であり、より好ましくは少なくとも約  $0.15 \text{ dl} \cdot \text{g}^{-1}$  である。好ましくは、ラクチドポリマー又はラクチド/グリコリドコポリマーである高分子材料の固有粘度の中間点は、約  $6.0 \text{ dl} \cdot \text{g}^{-1}$  以下であり、より好ましくは約  $4.5 \text{ dl} \cdot \text{g}^{-1}$  以下であり、例えば、 $3.0 \text{ dl} \cdot \text{g}^{-1}$  以下であるか、又は約  $1.50 \text{ dl} \cdot \text{g}^{-1}$  以下であり、又は約  $1.0 \text{ dl} \cdot \text{g}^{-1}$  以下であるか、又は約  $0.60 \text{ dl} \cdot \text{g}^{-1}$  以下である。これらのポリマーにおける固有粘度は、毛細管粘度計において、25 で、 $\text{CHCl}_3$  中  $1.0 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$  のポリマー溶液を使用して測定され得る。

10

【0024】

本発明に使用するのに好適な高分子材料は、少なくとも約  $0.20 \text{ dl} \cdot \text{g}^{-1}$  の固有粘度中間点を有する酸末端ポリ-DL-ラクチドである。この材料の一例は、商標名 PURASORB PDL-02A で Purac division of CSM NV から入手可能である。

20

【0025】

本発明の製剤に使用するのに好適な高分子材料は、少なくとも約  $0.50 \text{ dl} \cdot \text{g}^{-1}$  の固有粘度中間点を有するエステル末端ポリ-DL-ラクチドである。この材料の一例は、商標名 PURASORB PDL-05 で Purac division of CSM NV から入手可能である。

【0026】

本発明の製剤に使用するのに好適なコポリマーは、ラクチド/グリコリドコポリマーである。好ましくは、好適なコポリマーにおける (D, L) ラクチド及びグリコリドのモル比の値は、少なくとも約 0.75、特に少なくとも約 0.9、例えば少なくとも約 1.0 である。好ましくは、このモル比の値は、約 4.5 以下、より好ましくは約 4.0 以下、例えば約 3.5 以下である。

30

【0027】

好適な酸末端コポリマー材料の例は、商標名 PURASORB PDLG-5002A、PDLG-5004A 及び PDLG-7502A で Purac division of CSM NV から入手可能である。これらの材料の特性は、以下の表に記されている。

【0028】

40

【表1】

	PDLG-5002A	PDLG-5004A	PDLG-7502A	PDL-02A
DL-ラクチド含有量(モル%)	47~53	47~53	72~78	100
グリコリド含有量(モル%)	53~47	53~47	28~22	0
固有粘度( $\text{dl} \cdot \text{g}^{-1}$ )	0.16~0.24	0.32~0.48	0.16~0.24	0.16~0.24

【0029】

好適なエステル末端コポリマー材料の例は、商標名 PURASORB、PDLG-50

50

04、PDLG-5010及びPDLG-7507で、Purac division of CSM NVから入手可能である。これらの材料の特性は、以下の表で記されている。

【0030】

【表2】

	PDLG-5004	PDLG-5010	PDLG-7507	PDL-05
DL-ラクチド含有量(モル%)	47~53	47~53	72~78	100
グリコリド含有量(モル%)	53~47	53~47	28~22	0
固有粘度(dl. g <sup>-1</sup> )	0.32~0.48	0.84~1.24	0.61~0.91	0.4~0.6

10

【0031】

コポリマーのラクチド構成成分及びグリコリド構成成分の比率の変動は、埋め込み後にポリマーが吸収される際の速度を制御するのに使用され得る。

【0032】

ビスホスホネートの重量比は、製剤の重量に対する割合として表すと、約30%以下、より好ましくは約25%以下、特に約20%以下、例えば約15%以下であるのが好ましい。ビスホスホネートの重量比は、製剤の重量に対する割合として表すと、少なくとも約0.5%、より好ましくは少なくとも約1.0%、特に少なくとも約1.5%であるのが好ましい。

20

【0033】

ビスホスホネート粒子が埋め込まれる高分子材料の粒子は、低アスペクト比を有する。低アスペクト比を有する粒子は、粒子の最大横方向寸法と最小横方向寸法との間の差が小さい。しばしば、高分子材料の粒子は略球形である。球形粒子は、アスペクト比が1である。楕円形態の高分子材料の粒子は、1を超えるアスペクト比を有する。本発明の粒子は、約3以下、又は約2以下、又は約1.5以下のアスペクト比を有し得る。かかる粒子は、乳化技術を使用して形成され得る。乳化技術に関する情報は、Nafeaらによる論文「Alendronate PLGA microspheres with high loading efficiency for dental applications」(Journal of Microencapsulation, 2007, Vol 24(6), pp 525~528)に含まれている。好適な技術としては、固体-油-水技術などのシングルエマルジョン技術、及び水-油-油技術などのダブルエマルジョン技術が挙げられる。水-油-油技術は、二成分溶媒系に溶解するポリマーからなる有機相O<sub>1</sub>中の薬剤の内部水溶液の乳化を含む。第1 W/O<sub>1</sub>エマルジョンは、乳化剤を含有する非水性処理媒体O<sub>2</sub>に乳化されて、W-O<sub>1</sub>-O<sub>2</sub>エマルジョンが形成された。一晩エマルジョンを攪拌して、溶媒が蒸発により除去された。容積比が変動可能なW-O<sub>1</sub>-O<sub>2</sub>相が使用された。使用したポリマー溶液の濃度は、6.25%(w/v)であった。水-油-油技術を使用することは、薬剤が粒子中に取り込まれる際の効率を上げることが可能であるため、ポリマー中の水溶性薬剤をカプセル化するのが望ましい場合に利点を有し得る。

30

40

【0034】

本発明の製剤は、ポリマーが流体相に存在している状態で、薬剤をポリマーと混合する融解処理技術を使用して作成され得る。このプロセスは、ポリマーの粒子と薬剤の粒子との混合物を熱に曝して、ポリマーを融解することで実行され得る。このプロセスは、ポリマーが融解した後に、薬剤の粒子をポリマーに加えることで実行され得る。次に、ポリマーと薬剤との混合物を硬化させる。この方法は、ポリマー粒子と薬剤粒子との混合物を成形する工程を含む。例えば、これは、ポリマー粒子と薬剤粒子との混合物を押出加工することでなされ得る。この技術は、例えば、繊維形態のような細長い高分子材料の粒子を作製するのに使用され得る。押出加工で生成された繊維は、続けて、例えば、伸張、紡績な

50

どの処理工程によって、好ましくは繊維は加熱されながら修飾され得る。細長い粒子は、本発明の製剤が混合される際に、骨充填剤材料を補強するのに役立つという利点を有し得る。細長い粒子の横方向寸法は、少なくとも約0.1mm、より好ましくは約0.5mm、例えば少なくとも約1.0mmであるのが好ましい。細長い粒子の横方向寸法は、約5.0mm以下、例えば、約3.0mm以下であるのが好ましい。細長い粒子の長さは、少なくとも約1.0mm、より好ましくは少なくとも約2.0mm、例えば少なくとも約3.0mmであるのが好ましい。細長い粒子の長さは、約25mm以下、より好ましくは約15mm以下、特に約10mm以下、例えば約7mm以下であるのが好ましい。

【0035】

したがって、高分子材料の粒子は、繊維形態であるのが好ましい。繊維は、一般的に、その長さに沿って、一定の断面を有する。繊維は、横方向寸法（断面が円形の場合、繊維の直径）の平均の少なくとも2倍の長さをしばしば有する。いくつかの用途において、繊維の長さとの繊維の横方向寸法の平均との比率の値は、少なくとも約1.5、又は少なくとも約2.0、又は少なくとも約2.5、例えば少なくとも約3.0であるのが好ましい。

【0036】

ポリマー粒子の寸法の選択に影響を及ぼす因子としては、ポリマー粒子からの薬剤の放出速度、及びポリマー粒子の物理的特性に対する効果が挙げられる。薬剤が体液に近づきにくいため、より大きな粒子を使用することで、薬剤が高分子粒子から放出されるのにかかる時間は増加され得る。

【0037】

粒子を形成するために、融解処理技術を使用することは、粒子から薬剤が放出される速度とエマルジョンから作成される粒子とを比較することができるという利点を有する。これは、気孔率がより低いからであり得る。

【0038】

高分子材料の粒子に埋め込まれるビスホスホネート粒子の90重量%は、約50μm以下、より好ましくは約30μm以下、特に約25μm以下の粒径(D90)を有することが好ましい。小さなビスホスホネートの粒子を使用することで、高分子材料による薬剤粒子のカプセル化が容易になり得る。

【0039】

ビスホスホネート粒子が埋め込まれる高分子材料の粒子の90重量%は、約100μm以下、より好ましくは約85μm以下、特に約70μm以下の粒径(D90)を有することが好ましい。好ましくは、90重量%の高分子材料の粒子は、通常、少なくとも約50μmの粒径(D90)を有する。

【0040】

製剤は、リン酸カルシウム粉末とともに使用されるのが好ましく、ここで90重量%のリン酸カルシウムは、約75μm以下、好ましくは約50μm以下、より好ましくは約30μm以下、特に約25μm以下の粒径(D90)を有する。小さな粒径を有するリン酸カルシウム粉末を使用することは、所望の機械的特性を有する硬化済み骨充填剤をもたらすのに役立つ。

【0041】

製剤は、リン酸カルシウム粉末とともに使用されるのが好ましく、ここでリン酸カルシウム粉末の粒径D90と、高分子材料の粒子の粒径D90との比率は、少なくとも約0.1、好ましくは少なくとも約0.2、より好ましくは少なくとも約0.3、例えば少なくとも約0.4である。製剤は、リン酸カルシウム粉末とともに使用されるのが好ましく、ここでリン酸カルシウム粉末の粒径D90と、高分子材料の粒子の粒径D90との比率は、少なくとも約1.5以下、好ましくは約1.1以下である。高分子材料の粒子の粒径と同じ粒径を有するリン酸カルシウム粉末を使用することで、所望の機械的特性を有する硬化済み骨充填剤をもたらすことに役立つ。

【0042】

リン酸カルシウムと接触するために曝されているビスホスホネート粒子の表面積を小さ

10

20

30

40

50

くし、ビスホスホネート粒子が高分子材料中にほぼ又は実際に完全にカプセル化されるように、ビスホスホネート粒子を高分子材料に埋め込むのが好ましい。いくつかの実施形態において、ポリマー/ビスホスホネート粒子をリン酸カルシウム粉末と混合する際、ポリマー粒子の表面に曝されるいくつかのビスホスホネートが存在し、それによって、リン酸カルシウムと接触し得ることが予想される。

【0043】

ビスホスホネート粒子が少なくとも部分的に高分子材料で覆われるように、ビスホスホネート粒子が高分子材料に埋め込まれるのが好ましい。ビスホスホネート粒子は、高分子材料に少なくとも部分的に覆われるように、ビスホスホネート粒子に塗布される高分子材料のコーティングを有し得ることが想定される。これらの実施形態では、ビスホスホネート粒子の寸法は、ビスホスホネート粒子が埋め込まれる高分子材料の粒子の寸法よりもほんの少し小さいであろう。

10

【0044】

ビスホスホネート粒子の少なくともいくつかは、ビスホスホネート粒子が高分子材料で完全に覆われるように高分子材料の粒子中に完全に埋め込まれているのが好ましい。

【0045】

各高分子材料の粒子に複数のビスホスホネートの粒子を有し、高分子材料の任意の粒子中の各ビスホスホネート粒子が、高分子材料に少なくとも部分的に覆われ、好ましくは完全に覆われた状態で、ビスホスホネート粒子は高分子材料に埋め込まれ得る。これは、ビスホスホネート粒子の寸法が、高分子材料の粒子の寸法よりも著しく小さいときに、例えば、90重量%が、約25 $\mu\text{m}$ 以下の粒径を有し、高分子粒子の寸法が少なくとも約50 $\mu\text{m}$ であるように、ビスホスホネート粒子が調製される際にしばしばある。ビスホスホネート粒子のサンプルは、90重量%が、約25 $\mu\text{m}$ 以下の粒径を有するように調製され、サンプルは粒径が30 $\mu\text{m}$ より著しく小さい粒子を大量に含むことが理解されるであろう。例えば、25 $\mu\text{m}$ 以下の粒径D90を有するビスホスホネート粒子のサンプルは、以下の粒度分布を有し得る：

20

【0046】

【表3】

最大粒径( $\mu\text{m}$ )	重量比率(%)
0.39	10
7.37	50
24.56	90

30

【0047】

したがって、ポリマー粒子は、高分子材料に完全に覆われている1つ以上のビスホスホネート粒子、及び高分子材料に部分的に覆われている1つ以上のビスホスホネート粒子を含み得る。

【0048】

リン酸カルシウム系骨充填剤は、液体又はペースト状から固体状まで変形し、反応の最終生成物はリン酸カルシウムである $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{H}_3\text{PO}_4 - \text{H}_2\text{O}$ 系に基づいている。この系は、通常、1種以上のリン酸カルシウム粉末及び1種以上の水性溶液の濃縮混合物を含む。

40

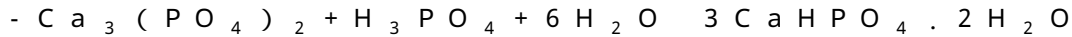
【0049】

リン酸カルシウム最終生成物は、材料が埋め込まれる際に吸収する能力を有するべきである。好適なリン酸カルシウム最終生成物は、ブルシャイトと呼ばれるリン酸二カルシウム二水和物である。これは、開始ホスフェートが $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ リン酸カルシウムである場合に形成され得る。反応生成物としてのブルシャイトの形成は、反応中に酸性条件を使用することによって制御され得る。

50

## 【0050】

ブルシャイトが -リン酸酸カルシウム開始生成物から形成される際の、反応の一例は以下である：



## 【0051】

好ましくは、リン酸カルシウム系骨充填剤を形成する粉末構成成分は、骨充填剤の粉末構成成分の全重量の少なくとも約85重量%、より好ましくは約90重量%、特に少なくとも約97.5重量%の量で -リン酸三カルシウムを含有する。粉末構成成分は、例えば、ピロリン酸ナトリウム及びヒドロキシアパタイト( $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ )などの他の材料を含み得る。

10

## 【0052】

好ましくは、硬化済み骨充填剤材料中のブルシャイト含有量は、骨充填剤材料(ビスホスホネートを担持しないポリマー粒子)の総重量に対する割合として表すと、少なくとも約50重量%、より好ましくは少なくとも約60重量%、特に少なくとも約70重量%である。

## 【0053】

その他の態様では、本発明は、液体構成成分及びリン酸カルシウム系粉末構成要素から形成される硬化性リン酸カルシウム系骨充填剤と、前述したような製剤との混合物を含む。

## 【0054】

骨充填剤の粉末構成要素は、骨充填剤の粉末構成要素の総重量に対する百分率として表すと、少なくとも約50重量%の -リン酸三カルシウムを含む。

20

## 【0055】

ビスホスホネート担持高分子材料粒子は、骨充填剤の粉末構成要素の総重量に対する百分率として表すと、約60重量%以下、より好ましくは約50重量%以下、例えば、45重量%以下、又は、40重量%以下の量で存在するのが好ましい。

## 【0056】

ビスホスホネート担持高分子材料粒子は、骨充填剤の粉末構成要素の総重量に対する百分率として表すと、少なくとも約10重量%の量で存在するのが好ましい。粒子が乳化技術によって作製される際、組成物中のビスホスホネート担持高分子材料の量は、少なくとも約10%であるのが特に適切であり得る。

30

## 【0057】

骨充填剤組成物中のビスホスホネート担持高分子材料粒子は、骨充填剤の粉末構成要素の総重量に対する百分率として表すと、約25重量%以下、より好ましくは約20重量%以下、例えば、15重量%以下の量で存在するのが好ましい。ビスホスホネート担持高分子材料粒子中のビスホスホネート量が、溶媒におけるビスホスホネートの溶解度によって限定されない場合、融解処理技術によって粒子が作成される場合には、組成物中のビスホスホネート担持高分子材料の量は、25%以下(又は前記の下限以下)であるのが特に適切である。

## 【0058】

ビスホスホネート担持高分子材料粒子は、骨充填剤の粉末構成要素の総重量に対する百分率として表すと、少なくとも約1重量%、より好ましくは少なくとも約3重量%、例えば、少なくとも約5重量%の量で骨充填剤組成物中に存在するのが好ましい。

40

## 【0059】

ビスホスホネートの重量比は、組成物の重量に対する割合として表すと、約6重量%以下、より好ましくは約5重量%以下、例えば、約4重量%以下であるのが好ましい。ビスホスホネートの重量比は、製剤の重量に対する割合として表すと、少なくとも約0.01重量%、より好ましくは少なくとも約0.05重量%、特に少なくとも約1.0重量%、例えば少なくとも約1.5重量%であるのが好ましい。組成物中のビスホスホネートの量は、粒子が乳化技術によって作製される場合、6%以下(又は前記の下限以下)であるの

50

が特に適切である。

【実施例】

【0060】

実施例1 - 固体 - 油 - 水乳化法

粒子の調製

以下の材料を使用して粒子を製造した：

- ・酸末端ラクチド/グリコリドコポリマー Purasorb PDLG-5004A (IV = 0.41 dl · g<sup>-1</sup>; 分子量 = 53 kD) (Purac から供給)。
- ・酸末端ラクチド/グリコリドコポリマー Purasorb PDLG-5002A (IV = 0.21 dl · g<sup>-1</sup>; 分子量 = 20 kD) (Purac から供給)。
- ・酸末端ラクチド/グリコリドコポリマー Purasorb PDLG-7502A (IV = 0.18 dl · g<sup>-1</sup>; 分子量 = 17 kD) (Purac から供給)。
- ・酸末端ラクチド/グリコリドコポリマー Purasorb PDL-02A (IV = 0.21 dl · g<sup>-1</sup>; 分子量 = 22 kD) (Purac から供給)。
- ・エステル末端ラクチド/グリコリドコポリマー Purasorb PDLG-5004 (IV = 0.41 dl · g<sup>-1</sup>; 分子量 = 42 kD) (Purac から供給)。
- ・エステル末端ラクチド/グリコリドコポリマー Purasorb PDLG-5010 (IV = 1.04 dl · g<sup>-1</sup>; 分子量 = 128 kD) (Purac から供給)。
- ・エステル末端ラクチド/グリコリドコポリマー Purasorb PDLG-7507 (IV = 0.76 dl · g<sup>-1</sup>; 分子量 = 101 kD) (Purac から供給)。
- ・エステル末端ラクチド/グリコリドコポリマー Purasorb PDLG-05 (IV = 0.50 dl · g<sup>-1</sup>; 分子量 = 62 kD) (Purac から供給)。
- ・アレンドロン酸ナトリウム (Polpharma SA から供給)、25 μm 未満の粒径 D90 まで研磨したもの。
- ・ポリ(ビニルアルコール) (Sigma Aldrich から供給)、13 ~ 124 kD の分子量を有する 87 ~ 89% 加水分解物 (製品コード 363170)。
- ・ジクロロメタン、HPLC 等級 (BDH Prolabo VWR から供給)。
- ・塩化ナトリウム、Ph Eur 等級 (BDH Prolabo VWR から供給)。
- ・脱イオン水 (商標名 ELGA Purelab Option Q DV25 で Veolia Water Solutions & Technologies SA から入手可能な精製機を使用して精製したもの)。

【0061】

以下の固体 - 油 - 水乳化法を使用して、9%の含有量の標的薬剤を有するアレンドロネートカプセル化ポリマー粒子を調製するためにこれらの材料を使用した。

【0062】

1.00 g のポリマーを 4 mL のジクロロメタン (DCM) に溶解した。その溶液に 100 mg のアレンドロン酸ナトリウムを加えた。ポリマーが溶解するまで、その懸濁液をボルテックスミキサーで、最高速度で均質化した。

【0063】

マグネチックスターラーで攪拌しながら、生じた懸濁液を、10 mL のガラスシリンジから、0.1% (w/w) ポリ(ビニルアルコール) (PVA) 及び 4% (w/w) の塩化ナトリウムの溶液にゆっくりと注入した。

【0064】

次に、IKA T25 ローターステーターホモジナイザーを 6400 rpm で使用して、水中のポリマー粒子の懸濁液を均質化し、DCM 溶媒が蒸発し得る条件下でマグネチックスターラーで更に攪拌した。

【0065】

遠心分離及び濾過によって液相からポリマー粒子を分離した後、脱イオン水で洗浄した。次に、ポリマー粒子を凍結乾燥した。

【0066】

10

20

30

40

50

この固体 - 油 - 水法を、図 1 に示す。

【0067】

薬剤カプセル化効率及びポリマー粒子の粒径を以下で評価した：

【0068】

薬剤カプセル化効率の測定

HPLC

クロマトグラフィー分析は、コロナ荷電化粒子検出器 (ESA) を備えた Agilent 1200 HPLC system (Agilent) において実行し、ポリマー粒子中にカプセル化されたアレンドロン酸ナトリウムの含有量を測定する。使用する移動相は、移動相 A として脱イオン水 (ELGA, Purelab Option Q DV2 5) 中 5% のアセトニトリル (BDH Prolabo VWR)、及び移動相 B として 0.03% のトリフルオロ酢酸 (Sigma Aldrich) を含む脱イオン水中 5% のアセトニトリルである。勾配は、2 分間の保持時間を含む、5 分間で 30% (B) ~ 100% (B) で直線状に増加させた。流速は、10  $\mu$ L の注入容量で、0.5 mL  $\cdot$  分<sup>-1</sup> である。商標名 Primesep SB で、Sielc Technologies から供給される、寸法：3.2 x 50 mm、厚み 5  $\mu$ m のカラムで分離を行う。カラム温度を 40 で維持する。標準物質を、希釈剤 (移動相 A) 中 0.5 mg  $\cdot$  mL<sup>-1</sup> 濃度のアレンドロン酸ナトリウム (Polpharma SA) で複数個作成する。ポリマー粒子をジクロロメタン (BDH Prolabo VWR) で超音波分解し、ポリマーを溶解することでサンプルを調製する。次に、脱イオン水を加え、アレンドロン酸ナトリウムを溶解する。アレンドロン酸ナトリウムは DCM に溶解せず、水と DCM には相溶性がないために、2 つのサンプル層が形成され、その上層には水及びアレンドロン酸ナトリウムが含まれる。上層からのサンプルを、3500 rpm で 5 分間遠心分離にかけ (Clifton)、分析のためにその上澄みを濾過して HPLC バイアル瓶に入れる。

【0069】

紫外可視吸光度測定法

100 mL のメスフラスコに 162.5 mg 測り取ったアレンドロン酸ナトリウムを使用して、アレンドロン酸ナトリウム溶液 (10625 mg  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>) を作成する。メスフラスコを脱イオン水でおよそ半分満たし、アレンドロネートが全て溶解するまで (およそ 5 ~ 10 分間)、溶液を 40 に設定した水浴で加熱する。溶液を脱イオン水で既定の容積に仕上げ、室温まで冷却する。冷却された後は、必要であれば既定の容積まで脱イオン水を溶液に注ぎ足す。

【0070】

誘導体化試薬 (5.5 mM の CuSO<sub>4</sub>、3 mM の HNO<sub>3</sub>) を、0.8778 g の CuSO<sub>4</sub> 及び 0.19 mL の 70% 硝酸を使用して作成し、1000 mL のメスフラスコに脱イオン水を使用して仕上げた。

【0071】

100 mL のメスフラスコに、1.0 mL、3.0 mL、5.0 mL 及び 10.0 mL のアレンドロネート溶液のアリコートをして較正溶液を作製する。50 mL の誘導体化試薬をフラスコに加え、溶液に、脱イオン水を既定の容量まで注ぎ足す。標準溶液の最終濃度は、0.01625、0.04875、0.08125 及び 0.1625 mg  $\cdot$  mL<sup>-1</sup> となる。誘導体化溶液及び水を使用して、同様にブランク標準溶液を作成する。

【0072】

アッセイされるアレンドロネート / ポリマー粒子の 55 mg サンプルを、4.0 mL のジクロロメタンで 15 分間超音波分解する。10 mL の脱イオン水を加えた後、5 分間更に超音波分解する。上部の水層からサンプルを 5.0 mL 引き抜き、遠心管に移し、次に、5 分間 3500 rpm で遠心分離する。上澄みのサンプルを 2.0 mL バイアル瓶に移し、2.0 mL の誘導体化試薬と反応させる。

【0073】

235 nm の吸光度を測定し、較正曲線を作製した。サンプル中のアレンドロネート濃

度は、この較正曲線から得られる。

【0074】

薬剤カプセル化粒子の粒径測定

HELOS & RODOS (Sympatec GmbH) レーザ回折式粒度分布測定装置 (PSA) を使用して、粒径を測定した。粒子をVIBRIシュート部に載置し、RODOS乾式分散法で分析した。全試験を3回繰り返した。シュート部の前面の材料を、30%の供給速度及び0.25MPa (2.5バール) の圧力で、分散漏斗に移した。各分析前に、参照として空気流の測定を実行した。測定結果を、粒度分布測定装置によるフラウンホーファー等式を使用して分析し、粒径を算出した。

【0075】

得られた結果は、以下の表で示される。

【0076】

【表4】

ポリマー	カプセル化効率 (%)	粒径D50 (μm)
PDLG-5004A	70	35
PDLG-5002A	57	64
PDLG-7502A	41	30
PDL-02A	69	42

【0077】

同じ方法をあ使用するが、アレンドロン酸ナトリウムを含まずに対照粒子を調製した。

【0078】

リン酸カルシウムセメント調製

4つの粉末ブレンドを以下のようにして調製した：

I：対照（薬剤及びポリマーを含まないリン酸カルシウムセメント）：25μm未満の粒径D90を有する9.75gの - リン酸三カルシウム粉末 (Plasma Biot al Ltd から供給) と、0.25gのピロリン酸ナトリウム (Alfa Aesar GmbH から供給) とを粉末ブレンダー - を使用してブレンドした。粉末ブレンダー - は、35~90rpm間のブレンド速度で、粉末が完全に混合されるまで、10~90分の間作動させた。混合条件は、粉末混合物の総質量によって変動する。

【0079】

II：薬剤を含むリン酸カルシウムセメント：25μm未満の粒径D90を有する9.7gの - リン酸三カルシウム粉末、0.25gのピロリン酸ナトリウム及び0.05gアレンドロン酸ナトリウム (Polpharma SA から供給) を粉末ブレンダー - を使用してブレンドした。

【0080】

III：対照（薬剤を含まないポリマー粒子を含むリン酸カルシウムセメント）：25μm未満の粒径D90を有する8.587gの - リン酸三カルシウム粉末、0.25gのピロリン酸ナトリウム及び1.163gのブランク薬剤非含有ポリマー粒子を粉末ブレンダー - を使用してブレンドした。

【0081】

IV：薬剤がカプセル化されたポリマー粒子を含むリン酸カルシウムセメント：25μm未満の粒径D90を有する8.587gの - リン酸三カルシウム粉末、0.25gのピロリン酸ナトリウム及び1.163gのアレンドロネートカプセル化粒子を粉末ブレンダー - を使用してブレンドした。

【0082】

4Mのオルトリン酸 (Sigma - Aldrich) と0.1Mの硫酸 (Sigma -

Aldrich) との水溶液と粉末ブレンドを混合した。このアプローチの詳細は、米国特許第 6018095 号で開示されている。生成物は、吸収性リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム二水和物 (ブルシャイト) である。液体対粉末の比率は、 $0.5 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$  であり、スパチュラを使用してブレンドを 30 ~ 60 秒間混合し、混合物を乳状形態からペーストまで変形させた。ペーストの一部を 10 mL のシリンジに載置し、残りは、最終凝結時間の測定用に保持した。

#### 【0083】

ギルモア針装置 (Labquip Projects Ltd から供給) を使用して、ASTM C66-99 に従って凝結時間を測定し、最終凝結時間 ( $t_i$  及び  $t_f$ ) を決定した。装置は、 $113.4 \pm 0.5 \text{ g}$  質量の軽量針及び  $t_i$  を決定するための直径  $2.12 \pm 0.05 \text{ mm}$  の針先、並びに  $453.6 \pm 0.5 \text{ g}$  質量の重量針及び  $t_f$  を決定するための直径  $1.06 \pm 0.05 \text{ mm}$  の針先、から構成されている。

10

#### 【0084】

10 g の粉末バッチを 5 mL の液体と 1 分間混合した。高さ 6 mm 及び直径 12 mm の試料シリンダを 3 個備える PTFE 型の中に、手で適用するには、最大で 4 分間が可能である。型を臨床環境を示す 37 の炉中に載置した。セメント表面上に針を載置し、セメント試料を 1 分毎に試験した。セメント試料が軽量針によって目に見える刻み目が見えなくなる時間として、初期凝結時間を定義する。最終凝結時間は、重量針によって目に見える刻み目が見えなくなる時間である。

20

#### 【0085】

現段階での取り扱う全特性に応じて、15 ~ 45 秒の設定された間隔でシリンジからガラスブロック上にセメントを押し出した。作用時間帯の開始は、セメントが練り歯磨き状の稠度を示した時に記録し、この段階前の時間は、混合及び待機時間と呼ぶ。セメント材料における作用時間帯は、材料の稠度が、約  $0.3 \sim 0.5 \text{ mL}$  量でガラス表面上に押し出される際に、材料が自由に流動せず、高度に自立する時、開始する。作用時間帯の終了は、セメントの稠度が、約 2 mm の直径を有するカニューレを通して、シリンジから手でセメントを押し出すことが不可能となった際に到達する。これは、表 4 に示されるように、凝結時間帯の開始として記録する。

#### 【0086】

実施例 2 - 水 - 油 - 油乳化法

30

粒子の調製

以下の材料を使用して粒子を製造した：

- ・エステル末端ラクチド / グリコリドコポリマー Purasorb PDLG-5004 ( $IV = 0.41 \text{ dl} \cdot \text{g}^{-1}$ ; 分子量 = 42 kD) (Purac から供給)。

- ・アレンドロン酸ナトリウム (Polpharma SA から供給)、25  $\mu\text{m}$  未満の粒径 D90 まで研磨されたもの。

- ・液体パラフィン (Merck から供給)。

- ・ソルビタントリオレート界面活性剤 (商標名 Span 85 で Sigma Aldrich から供給)。

- ・n-ヘキサン (Fisher Scientific から供給)。

40

- ・ジクロロメタン (HPLC 等級、BDH Prolabo VWR から供給)。

- ・アセトニトリル (Acros Organics から供給)。

#### 【0087】

50 mg のアレンドロン酸ナトリウムを小さなバイアル瓶に測り入れた。ある量の脱イオン水 (以下の表参照) をバイアル瓶に加えて、ゆっくりと攪拌した。乳化剤として、0.4% (w/v) ポリ (ビニルアルコール) を水相に加えて、第 1 エマルジョンを形成した。アレンドロネート溶液を 40 ~ 50 まで加熱して、アレンドロネートを溶解した。250 mg の PLGA コポリマー (PDLG 5004) をガラスシリンジに測り入れ (蓋を閉めて)、ジクロロメタンとアセトニトリルの混合物 (1 : 1) 中に溶解した。このシリンジを穏やかに攪拌し、ポリマーを溶解した。ポリマー溶液を含有するシリンジにア

50

レンドロネート水溶液を加え、1750g (14400rpm) で1分間均質化し、第1 W - O<sub>1</sub> エマルジョンを形成した。

【0088】

第1エマルジョン W - O<sub>1</sub> をパラフィンとソルビタントリオレート界面活性剤の混合物 (96 : 4 (w/w)) に加えて、第2非水相 (O<sub>2</sub>) を生じさせ、2回均質化して第2エマルジョン (W - O<sub>1</sub> - O<sub>2</sub>) を形成した。30分後、生じたエマルジョンをマグネチックスターラーで攪拌し、溶媒を蒸発させた。攪拌後、エマルジョンを遠心分離した。各回15mL ずつの n - ヘキサンで析出物を8回洗浄し、パラフィンを洗い落とせる設定速度で遠心分離した。生じた析出物を2mL の n - ヘキサン中に分散させ、一晚蒸発させて、微小粒子を得た。

10

【0089】

水 - 油 - 油法の工程を、図2に示す。

【0090】

【表5】

処理条件

バッチ	第2エマルジョン 第1均質化	第2エマルジョン 第2均質化	蒸発時間	容量比率 (W:O <sub>1</sub> :O <sub>2</sub> )	遠心分離洗浄
W001	10800rpm 2分	14000rpm 30分	24分	0.5:4:50	パラフィン:2400rpm ヘキサン:2400rpm
W002	16000rpm 2分	15000rpm 30分	24分	0.7:4:50	パラフィン:5000rpm ヘキサン:3500rpm
W003	10800rpm 2分	14000rpm 30分	27分	1:4:50	パラフィン:5000rpm ヘキサン:3500rpm

20

【0091】

30

【表6】

粒子特性

バッチ	カプセル化効率 (%)	粒径 (μm)
W001	72	x <sub>10</sub> - 1.65 x <sub>50</sub> - 18.35 x <sub>90</sub> - 141.79
W002	57	x <sub>10</sub> - 2.095 x <sub>50</sub> - 60.245 x <sub>90</sub> - 159.6
W003	89	x <sub>10</sub> - 3.44 x <sub>50</sub> - 29.335 x <sub>90</sub> - 110.07

40

【0092】

実施例3 - 融解処理

粒子の調製

以下の材料を使用して粒子を製造した：

・エステル末端 L - ラクチド / DL - ラクチドコポリマー (70 : 30) Resome  
r LR706 (IV = 4.0 dl . g<sup>-1</sup> (3.3 ~ 4.2 dl . g<sup>-1</sup>)) (Boe

50

hringer Ingelheimから供給)。

・ポリ(ε-カプロラクトン) Resomer C (IV = 1.0 dl · g<sup>-1</sup>) (Boehringer Ingelheimから供給)。

・酸末端ラクチド/グリコリドコポリマー Purasorb PDLG-5004A (IV = 0.41 dl · g<sup>-1</sup>; 分子量 = 53 kD) (Puracから供給)。

・アレンドロン酸ナトリウム (Polpharma SAから供給)、25 μm未満の粒径D90まで研磨されたもの。

【0093】

3mmのダイ直径を備える二軸押し出し機 (Leistritz type ZSE 18 HP-40D) を使用して、繊維を含有する製剤を製造した。スクリーンは、18mmの直径を有し、スクリーンの長さ/直径の比率は40である。製剤を、1:4の製剤:ポリマーの重量比でポリマーに加えた。上述の各ポリマーからサンプルを製造した。3つのポリマーの押し出し温度は、それぞれ、170~175、70~75、及び100~110であった。

10

【0094】

ポリマー製剤混合物を振とう器 (RETSCH, AS 200basic) で均質化し、真空炉 (<500 Pa (5mバール)) において40で24時間乾燥させた。

【0095】

所望のダイ直径を使用するか、ダイから押し出された繊維からの引抜きによって、繊維を生成した。細い繊維を生成するために、溶融紡糸が使用され得る。

20

【0096】

融解処理法の工程を、図3に図示する。

【0097】

粒子の特性

粒子中のアレンドロネート濃度を、紫外可視吸光度測定法を使用して測定した(以下)

:

【0098】

【表7】

バッチ	カプセル化効率(%)
ポリ(L-DL)ラクチド	78
ポリ(カプロラクトン)	69
PLGA	55

30

【0099】

〔実施の態様〕

(1) 硬化性リン酸カルシウム系骨充填剤との混和に用いる製剤であって、粒子形態のビスホスホネートを含み、前記ビスホスホネートの前記粒子が、前記製剤が注入される際に吸収される高分子材料の粒子中に埋め込まれる、製剤。

40

(2) 前記ビスホスホネートの前記粒子が、融解処理技術を使用して前記高分子材料に埋め込まれる、実施態様1に記載の製剤。

(3) 前記高分子材料の前記粒子の90重量%が、約100 μm以下の粒径を有する、実施態様1又は実施態様2に記載の製剤。

(4) 前記ビスホスホネートの重量比は、前記製剤の重量に対する割合として表すと、約30%以下である、実施態様1~3のいずれかに記載の製剤。

(5) 前記ビスホスホネートの重量比は、前記製剤の重量に対する割合として表すと、少なくとも約0.5%である、実施態様1~4のいずれかに記載の製剤。

【0100】

(6) 前記高分子材料の前記粒子中に埋め込まれる前記ビスホスホネートの前記粒子は

50

、約70 μm以下の粒径を有する、実施態様1～5のいずれかに記載の製剤。

(7) 前記高分子材料が疎水性である、実施態様1～6のいずれかに記載の製剤。

(8) 前記高分子材料が、疎水特性を有するモノマー及び親水特性を有するモノマーを含む、実施態様1～7のいずれかに記載の製剤。

(9) 前記高分子材料鎖が、親水性種で終端化されている、実施態様1～8のいずれかに記載の製剤。

(10) 前記高分子材料が半結晶質である、実施態様1～9のいずれかに記載の製剤。

【0101】

(11) 前記高分子材料が非晶質である、実施態様1～10のいずれかに記載の製剤。

(12) 前記高分子材料がラクチドポリマーを含む、実施態様1～11のいずれかに記載の製剤。

(13) 前記高分子材料がラクチドグリコリドコポリマーである、実施態様1～11のいずれかに記載の製剤。

(14) 前記高分子材料が少なくとも約 $2.49 \times 10^{-23}$  kg (約15 kD)の分子量を有する、実施態様1～13のいずれかに記載の製剤。

(15) 前記高分子材料が約 $3.32 \times 10^{-22}$  kg (約200 kD)以下の分子量を有する、実施態様1～14のいずれかに記載の製剤。

【0102】

(16) 前記高分子材料の前記粒子が繊維形態である、実施態様1～15のいずれかに記載の製剤。

(17) 前記繊維が押出加工によって形成される、実施態様16に記載の製剤。

(18) 液体構成成分とリン酸カルシウム系粉末構成成分とから形成される硬化性リン酸カルシウム系骨充填剤と、実施態様1～17のいずれかに記載の製剤との混合物を含む、骨充填剤組成物。

(19) 前記粉末構成成分が、前記骨充填剤の前記粉末構成成分の総重量に対する割合として表すと、少なくとも50重量%のリン酸三カルシウムを含む、実施態様18に記載の組成物。

(20) 前記ビスホスホネート担持高分子材料粒子(bisphosphonate loaded polymeric material particles)が、前記骨充填剤の粉末構成成分の総重量に対する割合として表すと、約50重量%以下の量で存在する、実施態様18または実施態様19に記載の組成物。

【0103】

(21) 前記ビスホスホネート担持高分子材料粒子は、前記骨充填剤の粉末構成成分の総重量に対する割合として表すと、少なくとも約1重量%の量で存在する、実施態様18～20のいずれかに記載の組成物。

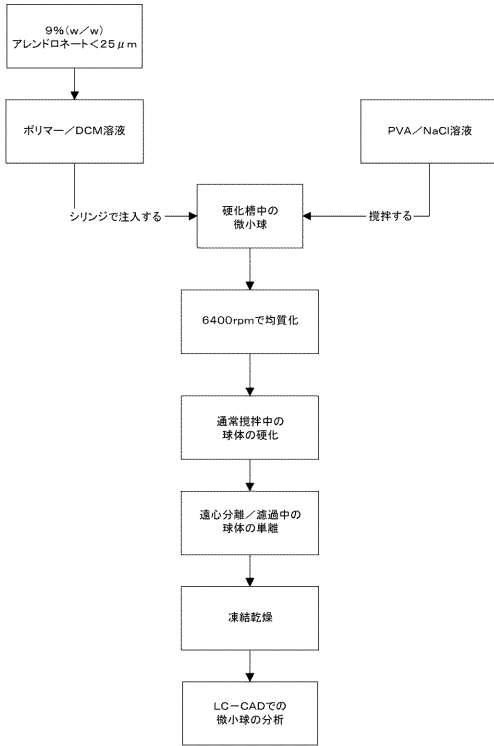
10

20

30

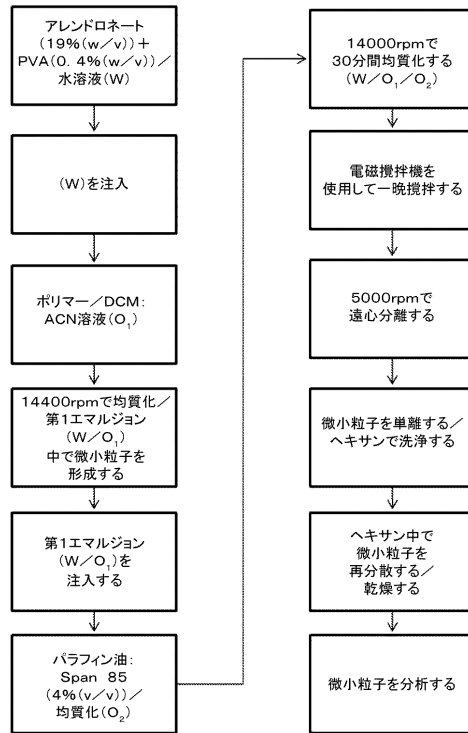
【 図 1 】

SOWエマルジョン法を使用した薬剤溶出微小粒子の調製フローチャート



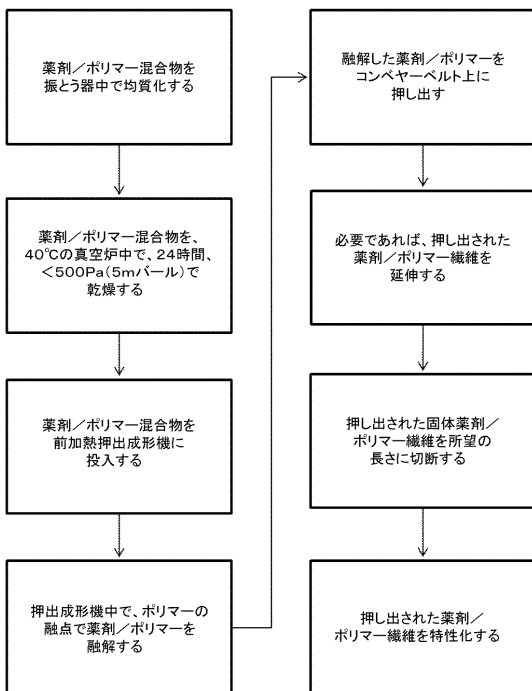
【 図 2 】

W-O<sub>1</sub>-O<sub>2</sub>エマルジョン法を使用した薬剤溶出微小粒子の調製のフローチャート



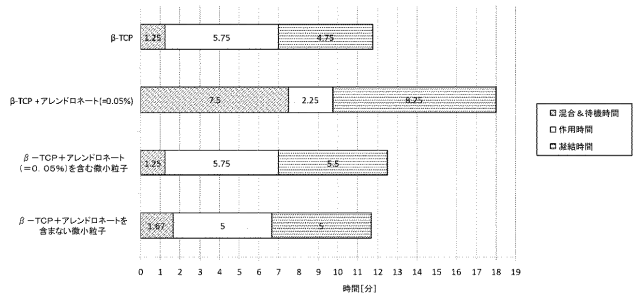
【 図 3 】

押出加工による薬剤溶出繊維の調製のフローチャート



【 図 4 】

薬剤を加えたβ-TCPセメント、薬剤を含むポリマー微小粒子を加えたβ-TCPセメント及び薬剤を含まないポリマー微小粒子を加えたβ-TCPセメントのハンドリング特性における効果



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2013/050107
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61L27/12      A61L27/54      A61L24/00      A61L24/02 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/080933 A1 (ROYAL ALEXANDRA HOSP CHILDREN [AU]; LITTLE DAVID GRAHAM [AU]) 17 October 2002 (2002-10-17) page 1, paragraph 1 claims 1, 7-9, 15, 16 -----	1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 April 2013		25/04/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Heck, Georg

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2013/050107

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02080933	A1	17-10-2002	
		EP 1383509 A1	28-01-2004
		JP 2004526747 A	02-09-2004
		NZ 528659 A	25-02-2005
		US 2004157798 A1	12-08-2004
		WO 02080933 A1	17-10-2002
-----			

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 アリ・サアド・アブドゥル・マジード

イギリス国、エルエス 1 1・8 ディーティアー ヨークシャー、リーズ、ピーストン、セント・アンソニーズ・ロード、デピュー・インターナショナル・リミテッド 気付け

Fターム(参考) 4C076 AA51 AA94 BB32 EE24 FF31 GG11

4C081 AB04 BB06 CA161 CC01 CE02 CF011 CF021 DA11 DB01 DC13

EA03

4C086 AA01 DA34 MA01 MA02 MA04 MA05 MA67 NA12 ZA97