

公告本

申請日期	85 年 5 月 24 日
案 號	85106195
類 別	A61K37/02

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

449478

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	用於結締組織癒合與修復之藥學組成物
	英 文	Pharmaceutical compositions for healing and repair of connective tissue attachment
二、發明 創作人	姓 名	(1) 約翰·姆·渥茲尼 Wozney, John M. (2) 盧塞·華倫 Warren, Russel F. (3) 史考特·羅迪歐 Rodeo, Scott A.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國麻州·哈得遜·老波頓路五十九號 59 Old Bolton Road, Hudson, Massachusetts 01749, USA (2) 美國康乃狄格州·格林威區·約翰街二一五號 215 John Street, Greenwich, Connecticut 06831, USA (3) 美國紐約州·紐約市·東第七十一街三一〇號 310 East 71st Street, New York, New York 10021, USA
	代 表 人 姓 名	(1) 遺傳學學會股份有限公司 Genetics Institute, Inc. (2) 紐約殘障救助協會特殊外科醫院 New York Society for the Relief of the Ruptured and Crippled Maintaining the Hospital for Special Surgery (1) 美國 (2) 美國 (1) 美國麻州·劍橋·劍橋公園大道八十七號 87 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA (2) 美國紐約州·紐約市·東第七十街五三五號 535 East 70th Street, New York, New York 10021, USA (1) 湯瑪斯·戴思羅席爾 DesRosier, Thomas J. (2) 康思坦斯·摩根林 Margolin, Constance
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 遺傳學學會股份有限公司 Genetics Institute, Inc. (2) 紐約殘障救助協會特殊外科醫院 New York Society for the Relief of the Ruptured and Crippled Maintaining the Hospital for Special Surgery (1) 美國 (2) 美國 (1) 美國麻州·劍橋·劍橋公園大道八十七號 87 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA (2) 美國紐約州·紐約市·東第七十街五三五號 535 East 70th Street, New York, New York 10021, USA (1) 湯瑪斯·戴思羅席爾 DesRosier, Thomas J. (2) 康思坦斯·摩根林 Margolin, Constance

裝

訂

線

449478

申請日期	85 年 5 月 24 日
案 號	85106195
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書
新 型

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 瓊·漢娜芬 Hannafin, Jo A.
	國 籍	(4) 美國
	住、居所	(4) 美國紐約州·新洛契爾·克林頓街二〇〇號 200 Clinton Avenue, New Rochelle, New York 10801, USA
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

449478

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

美國 1995 年 6 月 5 日 08/462,497 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明的領域

本發明乃有關於組織修復的領域，特別是，結締組織如肌腱，軟骨或韌帶對骨頭之間功能性附著的再生。此功能性的附着可能因外傷或壓力，或因退化性或先天性疾病而被損壞。因此，本發明在重建手術或其他對於結締組織和骨頭之間功能性附著的再生的步驟上是有用的。

本發明的背景

需要的發生和原因的背景

雖然有一些重建手術步驟是依靠結締組織，特別是肌腱或韌帶對骨頭的固定癒合或附着，但卻很少人瞭解有關肌腱對骨頭接觸面的癒合方法。由於對骨頭做移植固定的部位是移植後初期最脆弱的部分，因此改善初期移植固定之強度的方法具有重要的臨床應用。而這對施行膝部，肩部，臀部，手部，腳踝和肘部之手術時特別重要。

肌腱或韌帶附着至骨頭上的發展情形了解得很少。而此附着部位是由膠原纖維，已知是“Sharpey氏纖維”居間連接的，此纖維是由肌腱連接到骨頭不間斷的。Sharpey氏纖維被認為是由發育中的骨骼藉韌帶的進行性礦質化或在生長期間促進骨頭發育的骨膜膠原纖維所形成的。研究顯示骨頭到肌腱的癒合藉由骨頭向內生長至纖維血管接觸面組織，而此組織最初是在肌腱和骨頭間形成。而接觸面組織和後來的向內生長至外部肌腱的骨頭有進行性礦質化產生。不管骨頭生長至膠原組織中的證據，此種骨頭向

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

續

五、發明說明 (2)

內生長的機轉，以及附著的效力和強度仍不確定，一先前有關肌腱到骨頭癒合的研究顯示肌腱和骨頭之間纖維組織接觸面的形成。Rodeo et al., J. Bone and Joint Surgery, 75 - A : 1795 - 1803 (1993)。

因此，不管在這領域許多實質上的努力，獲得一個修復結締組織，如肌腱或韌帶和骨頭間功能性附著的有效方法是必需的。

本發明的摘要

本發明對結締組織和骨頭間功能性附著的再生，提供了方法和組成物。尤其，本發明也包含了治療病患其肌腱或韌帶對骨頭具有脫離或退化性附著之方法。一些實施例包括了對膝部，肩部，手部，腳踝和肘部的重建手術。本發明可證明有效的特別部位包括前十字韌帶 (ACL) 或旋轉環帶的重建。本發明的方法和組成物之所以有利乃在於它們使用成骨蛋白質，此蛋白質可藉由 DNA 重組技術而得，因此可以無限地供應。本發明的方法和組成物對於附著組織的再生更有利，可促進此再生或使之有更大的最終強度，並且在結締組織和骨頭間所形成之附著可在手術後或修復開始作用時很快的達到一功能性的強度。本發明的方法和組成物更有利於誘導結締組織和骨頭間功能性附著的再生，並減少或避免在組織類型間接觸面纖維或粒狀組織形成。

本發明的方法特別適用於在骨頭小管中的圓形肌腱或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(3)

在骨頭表面的扁平形肌腱的固定。一些臨床的實施例是有關聯的。一個普通的臨床實施例是前十字韌帶 (A C L) 的重建。重建可藉由利用由脛骨和膝蓋骨兩者所阻斷的膝蓋骨韌帶中央第三節和一被附著的骨頭來執行，或利用半腱性和薄的肌腱來執行。利用膝蓋骨肌腱的好處包括立即的骨頭固定，使得手術後很快的恢復並增加強度。然而，利用膝蓋骨韌帶的中央第三節會有不良的後遺症，包括膝蓋骨骨折，膝蓋骨韌帶斷裂，以及膝蓋骨與股骨的接合處之變性。利用半腱性和薄的肌腱的好處包括較早得到癒合的結果，膝部的伸肌構造不會斷裂，在手術一年後有較好的四頭肌強度，並且可使腿筋的強度損失達到最低。而最主要的陷阱是有關於在骨頭小管內之肌腱之固定之強度以及在固定部位移植失敗的危險。此兩個韌帶重建的方法間主要的不同是移植物的固定。

使用 B M P 以增加肌腱對骨頭的癒合，可使利用半腱性和細的肌腱進行 A C L 重建的方法更理想，如此可預防膝蓋骨的損害和天生在膝蓋骨韌帶所得的伴隨之伸肌構造的斷裂。臨床前的評估顯示 r h B M P - 2 可改善骨頭對肌腱移植物的早期癒合，誠如被組織學和生物力學的評估所証實的。增加肌腱對骨頭固定的強度將可更早及更有效的修復，而導致更早恢復正常的活動，工作或運動。

其他本發明可直接適用的一般臨床實施例包括下列：旋轉環帶肌腱對肱骨較大結節的修復，關節窩邊緣對肩胛骨頭部的再附著，利用一置於通過骨頭小管的肌腱移植植物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(4)

所進行之側邊腳踝韌帶之重建，利用被固定在骨頭表面或通過骨頭小管的肌腱移植物所進行之肘部或膝部醫學上側邊韌帶之重建，利用被置於骨頭小管內之肌腱移植物來進行拇指尺骨側邊韌帶之重建，以及進入骨頭小管或在指（趾）骨表面之指（趾）的屈肌或伸肌之修復。本發明廣泛地適用於結締組織對骨頭進行再附著的任何情況，不管是在骨頭的表面或是在骨頭的小管內。

本發明的詳細描述

根據本發明，提供了方法和組成物以治療需進行重建手術來修復結締組織和骨頭間功能性附著的病人。對於全部附著結構可能被影響的修復或改良，本方法和組成物是有利的：對肌腱或韌帶，側邊骨頭，以及功能性附著。本發明方法包括了適用於需要重建手術的部位，或損害的部位，結締組織對骨頭的撕裂或分離，而組成物的量包含了一個或多個純化的成骨蛋白質，其對結締組織對骨頭的功能性附著的再生是有效的。本方法更包含了給予一含有純化或重組的成骨蛋白質的組成物到有必要進行在一適合的載體存在下附著的結締組織對骨頭進行再生的部位，因而結締組織，骨頭和功能性附著結構被再生，且減少發生在附著部位的纖維化或粒狀組織。本組成物與一有效之載體合併給予較佳。本發明的方法之主要好處之一是它可使結締組織，骨頭和功能性附著結構在加速的方法下進行可被控制的再生，因而此附著比起用相同的步驟但不加成骨蛋

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(5)

白質的情況，在較早的時間可獲得更大的功能性強度。

成骨蛋白質

成骨蛋白質將之分類為蛋白質的亞網較佳，已知一般為骨頭成形蛋白質(BMPs)，其已表現出具有成骨活性，以及其他成長和不同類型的活性。這些BMPs包括有BMP-2，BMP-4，BMP-5，BMP-6，BMP-7，BMP-8，BMP-9，BMP-10，BMP-11，BMP-12以及BMP-13，也包括蛋白質的TGF- β 超科的其他種類，如成長和不同的因子，或是GDFs，和MP52。這些BMP蛋白質中的一種之結構已在美國專利4,877,864；

5,108,922；5,013,649；

5,116,738；5,106,748；

5,187,076；5,141,905；和在PCT

申請書WO91/18098；WO93/00432；

WO94/26893以及WO94/26892；及審

查中的專利申請書，在1994年12月22日編檔之連續期數08/362670被發表出來。GDFs的一種中之結構在WO94/15965，

WO94/15949；WO95/01801；

WO95/01802；WO94/21681；

WO94/15966中被發表出來。MP52的結構在

WO93/16099中被發表出來。上述申請書的發表

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(6)

內容併入本文為參考資料。B M P 以 B M P - 2 較佳，其順序已在美國專利 5, 013, 649 中被發表，其發表內容併入本文為參考資料。其他在此技藝中的已知之 B M P s 也可被利用。目前，最佳的 B M P 是 B M P - 2。

B M P 可重組產生，或由蛋白質組成物中純化而來。B M P 可以與其他的 B M P s 形成同質二量體或是異質二量體（例如，由 B M P - 2 和 B M P - 6 各一單體所組成的異質二量體）或是和 T G F - β 超科的其他種類，如活心生物，抑制物及 T G F - β 1 形成同質二量體或異質二量體（例如，由 B M P 和 T G F - β 超科的一相關種類各一單體所組成的異質二量體）。這類的異質二量體蛋白質的實施例已以舉例方式在已出版的 P C T 專利申請書 W O 93 / 09229 中被描述，其詳細內容併入本文為參考資料。

成骨蛋白質在此的有效量是指此量可刺激滲透的原始細胞所增加的成骨活性，並且也與所須治療的損害的大小和種類，以及所使用的載體有關。一般而言，所使用的蛋白質量是在大約 0.05 到大約 1.5 毫克的範圍內。

在一較佳的具體表現中，成骨蛋白質是和一有效量的可以誘導似肌腱或似韌帶組織產生的蛋白質一起給與。這類蛋白質包括 B M P - 12, B M P - 13 以及 B M P - 12 超科的其他種類，以及 B M P 52。這些蛋白質以及它們對似肌腱和似韌帶組織的再生之使用在美國申請書連

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (7)

續期數 08 / 362, 670, 於 1994 年 12 月 22 日編檔著已發表出來, 其發表內容併入本文為參考資料。在另一個較佳的具體表現中, 將由一單體單位是成骨蛋白質如 BMP - 2, 而另一單體次單位是誘導肌腱蛋白質, 如 BMP - 12 所形成之異質二量體, 依照下述之方法給與, 以期誘導出結締組織和骨頭間功能性附著的形成。

載體

在本發明中實際操作上可做為有效載體的物質包括具有黏性和極性之藥學上可接受之物質, 例如, 當將之加至骨頭成形蛋白質時, 會形成一具有專用的控制特性 (也就是維持在損害的部位不會太鬆軟濕滑), 可適用於結締組織到骨頭附著的再生的部位。將載體加至骨頭成形蛋白質中可使蛋白質在疾病或損害的部位維持一段足夠的時間, 使得蛋白質能夠增加滲透的哺乳動物原始細胞的再生成骨活性的其他天生速率, 並且可形成一個空間, 使得新的組織可以生長並允許細胞的向內生長。而載體也可使得骨頭成形蛋白質超過一時間間隔由受傷或損害部位釋放出來, 使得原始細胞的再生成骨活性的速率增加得最理想。

最佳的一類載體包含有膠原質物質。較佳的膠原質物質包括 Collastat^R和 Helistat^R膠原質海綿狀物質 (Integra Lifesciences Corp. Plainsboro, N.J.)。其他在本發明中適於使用的膠原質物質在美國專利

5, 206, 028; 美國專利 5, 024, 841, 美

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明()
8

國專利 5, 256, 418 中有描述。膠原質載體以海綿狀物的型式較佳。此膠原質海綿狀物可以事先將此海綿狀物浸在所需體積和濃度的蛋白質中一段合適的時間而使之與蛋白質滲合在一起。膠原質海綿狀物和蛋白質浸潤滲合在一起較佳的範圍是由大約 10% 到大約 150% v/v [m l 蛋白質 / c c 乾燥之海綿狀物]，而更佳的是大約 10 到大約 60% v/v。也可二者擇其一，在製造過程中將蛋白質吸附到膠原質海綿狀物中。在這個情況中，將骨頭形成蛋白質在製造過程中加至膠原質海綿狀物中較佳，並用冷凍乾燥形成一單一的產物。所加的蛋白質較佳的比例是由大約 10 到大約 150% v/v，更佳的範圍是由大約 60 到大約 80% v/v。在本發明中可使用的其他型式的膠原質是膠原質凝膠，以及交叉連結的聚合膠原質。

另一種較宜用於骨頭成形蛋白質的載體是多孔性微粒聚合物，在美國專利 5, 171, 579 中有詳細的描述，而其全部內容併入本文為參考資料，而較佳的多孔性微粒聚合物是多乳酸和多羥基乙酸的共同聚合物。而蛋白質和聚合物由一使接收製劑，如自體血液來接收較佳。在本發明中所使用的二者擇一的另一載體是成骨蛋白質，多孔性微粒聚合物和另一種使接收製劑，如纖維素物質的組合。其他較佳的使接收製劑包括有玻尿酸，藻膠酸化鈉，聚乙二醇，氧化聚氧乙烯，羧基乙烯基聚合物和聚乙烯醇。

作為使接收製劑有最佳具體表現的是羧基甲基纖維素，這

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

續

五、發明說明 (9)

些組成物在已出版的 P C T 申請書 W O 9 3 / 0 0 0 5 0 中有描述，而其全部內容併入本文為參考資料。維維素蛋白質使接數劑以大約 1 到大約 1 0 % (w / v 植入) 的濃度存在較佳。而此多孔性微粒聚合物 / 纖維素使接收製劑也可隨意地與作為稀釋劑之水狀丙三醇混合，較佳的濃度是大約 1 0 到大約 8 0 % (v / v) ；而使接吸製劑 / 液體溶液：多孔性微粒聚合物的比例由大約 0 . 1 到大約 0 . 9 (v / v) 最佳。而二者擇其一的，多孔性微粒聚合物可被製成融合的海綿狀物，在尚未審查的申請書連續期數 0 8 / 3 0 8 , 7 8 7 , 在 1 9 9 4 年 9 月 1 9 日編檔者中有描述，其內容併入本文為參考資料。和多孔性微粒聚合物一起使用的成骨蛋白質的量一般在 0 . 0 1 到 1 毫克蛋白質的範圍，所使用的組成物每一立方公分所含的蛋白質由 0 . 0 5 到 0 . 6 毫克為較佳。

另一種較佳的載體是纖維素物質，如烷基纖維素（包括羥基烷基纖維素），包括甲基纖維素，乙基纖維素，羥基乙基纖維素，羥基丙基纖維素，羥基丙基甲基纖維素，以及羧基甲基纖維素，而最佳的是羧基甲基纖維素的陽離子塩類。

在纖維素載體和膠原質凝膠的情況中，載體以水合的纖維素黏性凝膠的型式出現較佳。黏性可藉由機械的方法來增加，如高度的攪動一段合適的時間，接著高壓滅菌，或是用化學方法，B M P 和纖維素載體存在於合適緩衝液的溶液中是較佳的，一種較佳的緩衝溶液是一組成物包括

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

綫

五、發明說明 (10)

有，除了成骨蛋白質外，大約 1 . 0 到大約 1 0 . 0 % (w / v) 的胺基醋酸，大約 0 . 1 到大約 5 . 0 % (w / v) 的糖類，以蔗糖較佳，大約 1 到大約 2 0 毫莫耳的麩酸鹽酸鹽，以及隨著的大約 0 . 0 1 到大約 0 . 1 % 的非離子性界面活性劑，如聚山梨酸酯 8 0 。較佳的溶液是由大約 1 % 到大約 2 0 % w / v 纖維素載體 / 緩衝液，如果有需要，也可加入鹽類。一較佳的黏性凝膠載體在下列實施例 2 中有描述，和黏性凝膠載體一起使用之成骨蛋白質的量，一般的範圍由大約 0 . 0 5 到大約 1 . 5 毫克，而所需植入物質的每立方公分含有由大約 0 . 1 到大約 1 . 0 毫克較佳。

在本發明的方法和組成物中，對 B M P s 可做為合適於載體的其他物質包括玻尿酸，外科的網狀組織或縫合線聚乙二醇鹽，對溫度敏感的聚合物，去礦質化的骨頭，礦物和陶製品，如磷酸鈣，塩基式磷灰石，等等。除外尚可將上述描述之物質合併使用。

然而，在本發明中一個較佳的具體表現是沒有使用載體。取而代之的，本發明的蛋白質是存在在一合適的緩衝液，如上列所述之中，直接適用在修復組織所需的部位。例如，蛋白質可利用刷子或其他合適的適用物，如注射用針筒來給予。二者擇其一地，蛋白質也可直接施於修復組織所需的部位。

接下來的實施例更描述了本發明中使用存在於膠原質海綿狀物載體的 B M P - 2 具體表現的實行。這些實施例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

絲

五、發明說明()

11

並沒有限制，且將會被熟於此技藝之人士所認同，可依照上述之詳細說明做改變。

實施例

實施例 1：在外科手術所製造的肌腱對骨頭分離損害中所使用的 B M P - 2 和膠原質海綿狀物聚合物載體

使用二十隻成年的雜種犬。將其兩個膝部接合處的長形指狀伸肌肌腱由牠們的大腿骨止端分離出來並通過一錐形間隙移植到基部脛骨的幹骺端。將其兩個後腿的膝部接合處的長形指狀伸肌由牠的大腿骨止端分離出來並通過一骨頭小管移植到基部脛骨的幹骺端。重組的人類 B M P - 2 (r h B M P - 2) 被用在一肢的肌腱與骨頭接觸面，用類型 I 的膠原質海綿狀物作載體〔圖 1〕。而位於對側的肢所使用的是沒有 r h B M P - 2 的膠原質海綿狀物〔對照組〕。

這些動物在手術的過程中都經麻醉，通過側生的外膝蓋骨切口而通入膝部接合處；長形的指狀伸肌肌腱被確認然後藉由銳利的解剖將之由位在側面的大腿髁處之止端分離出來。然後覆蓋在脛骨肌肉頂端的筋膜就被切開，而肌肉向側邊收縮。而在基部脛骨的幹骺端與骨頭的長軸成 45 度角的地方會產生一錐形直徑 4 . 8 毫米的間隙。

Helistat^R 膠原質海綿狀物是與重組的人類 B M P - 2 (r h B M P - 2) 摻合在一起，然後此海綿狀物會包圍在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (12)

分離的肌腱外面。而肌腱沒有固定的一端被用手拉而通過錐形間隙，在拉緊的狀態下，在基部脛骨的幹骺端的中間面用 4 - 0 不銹鋼做簡單的斷續縫合而將之固定。此肌腱很舒適的接合在骨頭小管內，並遍及整個小管的長度與骨頭接觸。而接合處的被膜，筋膜和皮下組織用 3 - 0 鉻製的線以斷續的縫合來封閉它們，而皮膚則用 3 - 0 的不銹鋼用斷續的縫合來封閉之。此步驟也在對側的膝部再做一次。肢並未被固定，而這些狗可被允許在各自的室內奔跑運動。

八隻犬在二和四週被犧牲掉，四隻犬在八週被犧牲掉。高解析度的 X 光片被製作，以及在光線和偏極光的顯微鏡下，肌腱 - 骨頭接觸片的顯微鏡切片被偵察到。標示有四環黴素的切片在螢光顯微鏡下被偵察到。二週和四週的標本，其最終失敗的生物力學試驗用一張力速率為

50 . 8 毫米 / 秒的 M T S 物質測試儀器來完成。而失敗的量被平均，且有使用 r h B M P - 2 的一邊與對照組用 Student's paired t-test 來比較。結果：一連串的組織學分析顯示，與僅使用膠原質載體的肢體比較，有使用 r h B M P - 2 的肢在肌腱和骨頭接觸面會產生大量的纖維組織母細胞增殖，肥胖似骨母細胞的細胞，以及新的骨頭小柱。在治療進行中，使用 r h B M P - 2 的肢體的接觸面的新的骨頭小柱會成熟並更接近肌腱，而未使用 r h B M P - 2 的肢體，有纖維或顆粒組織的區域，會將肌腱和骨頭小管分離。有螢光鉻標示的標本的 Von koss -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (13)

a 強度切片和螢光顯微鏡檢查証實了在肌腱－骨頭接觸面的最新形成的骨頭有漸進的礦質化。在骨頭誘導的方法中，高解析度的 X 光片証實先前存在的薄層骨頭被再吸收，而在四和八週的 r h B M P - 2 標本中新的骨頭有漸進礦質化。而宿主對膠原質移植物的免疫學上的反應則沒有証據。

最終失敗強度 (N) 的成對比較証實使用 r h B M P - 2 的肢體比二週的標本 ($P = 0.035$) 和四週的標本 ($P = 0.05$) 兩者都顯著的較強。使用 r h B M P - 2 的肢體和對照組肢體 ($P = 0.005$) 在強度上由二週到四週有統計學上顯著的增加。〔圖 2 〕。

討論：骨頭成形蛋白質增加了在骨頭小管中肌腱移植物的癒合。先前有關肌腱到骨頭癒合的研究証實了在肌腱和骨頭間的纖維組織接觸面。r h B M P - 2 在此接觸面組織所誘導出的大量的新的骨頭沈澱物，會導致在較早的時間點上骨頭對肌腱會有較緊密的接合，而使用 r h B M P - 2 的肢體的肌腱和骨頭間的 Sharpey's 纖維則有較完整的產生。而固定所增加的強度和在使用 r h B M P - 2 的肢體中所看到的骨頭向內生長的組織學上的程度有相互關係。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 ()

附件 1-1 :

第 85106195 號專利申請案中文說明書修正頁

民國 90 年 6 月呈

圖示簡要說明

圖 1 : 表示重組人類骨質成形蛋白質-2 (rhBMP-2)之膠原質海綿狀物載體，對
外科手術所製造的肌腱對骨頭之分離損害所產生之結締組織與骨頭之
間功能性接觸的再生作用。結果顯示，BMP 可增進肌腱對骨頭之癒合
作用。圖 1 右側為肌腱-載體-骨頭之交接處的橫切面圖。

圖 2 : 表示經 rhBMP-2 處理之肢體的最終失敗強度(N)的成對比較。結果證實
rhBMP-2 可誘使骨頭與肌腱間之纖維組織接觸面誘導出大量新生的骨
質沉積物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

用於結締組織癒合與修復之藥學組成物

用以治療包括結締組織的功能性附著，如肌腱或韌帶對骨頭的損害及疾病的方法與組成物已被提出。較佳的方法包括給予含有促進骨頭發育蛋白質及適當載體的組成物。此方法可使得結締組織和骨頭之間的功能性附著再生，並在再生的骨頭和結締組織之間的接觸面形成最少的纖維化或顆粒化組織。此方法和組成物在重建手術中增加組織的移植物是很有用的。而此方法和組成物在較早的時間點上可使骨頭對結締組織形成較緊密的接合，並在較早的時間點上增加固定強度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱:)

Pharmaceutical compositions for healing and repair of connective tissue attachment

Methods and compositions are provided for the treatment of defects and disease involving the functional attachment of connective tissue, such as tendon or ligament, to bone. Preferred methods comprise administering a composition containing a bone morphogenetic protein and a suitable carrier. The method results in the regeneration of functional attachment between the connective tissue and bone, such that minimal fibrous or granulation tissue is formed at the interface between the regenerated bone and connective tissue. The method and composition are useful for augmenting tissue grafts in reconstructive surgery. The method and compositions result in closer apposition of bone to the connective tissue at earlier time points and increased strength of fixation at earlier time points.

訂

六、申請專利範圍

1. 一種藥學組成物，用於結締組織和骨頭間功能性附著的再生，包含有足夠量的純化的骨頭成形蛋白質（BMP），可造成結締組織到骨頭間功能性附著的再生。

2. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中此組成物包含有存在於合適載體的重組人類BMP-2。

3. 如申請專利範圍第2項之組成物，其中此載體包含有一膠原質海綿狀物。

4. 如申請專利範圍第2項之組成物，其中此載體是由集團中被選出的，包括有：

a) 膠原質海綿狀物；

b) 纖維素黏性凝膠；以及

c) 多孔性微粒聚合物和使接收劑。

5. 如申請專利範圍第4項之組成物，其中此載體包含有多孔性微粒聚合物和使接收劑是由含有纖維素物質和自體血液的集團中選出的。

6. 如申請專利範圍第1項之組成物，更包含了一種蛋白質能夠在部位誘導形成似肌腱或似韌帶之組織。

7. 如申請專利範圍第6項之組成物，其中此組成物包含有存在於合適的載體中之BMP-2和BMP-12。

8. 一種藥學組成物，用於結締組織和骨頭間功能性附著之再生，包含有由集團中所選出的一或多個BMPs，包括有

a) BMP-2；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

號

六、申請專利範圍

b) B M P - 1 2 ; 以及

c) B M P - 2 和 B M P - 2 之異質二量體。

9. 一種藥學組成物，用於肌腱和骨頭間功能性附著的再生，包含有一有效量之骨頭成形蛋白質。

10. 如申請專利範圍第9項之組成物，其包含有存在於合適載體中之重組人類 B M P - 2 。

11. 如申請專利範圍第10項之組成物，其中此載體包含有膠原質海綿狀物。

12. 如申請專利範圍第10項之組成物，其中此載體是由隻團中選出的，包括有：

a) 膠原質海綿狀物；

b) 纖維素黏性凝膠；以及

c) 多孔性微粒聚合物和使接收劑。

13. 如申請專利範圍第12項之組成物，其中此載體包含有多孔性微粒聚合物和使接收劑是由含有纖維素物質和自體血液之集團中選出的。

14. 如申請專利範圍第9項之組成物，更包含了一種蛋白質能夠在部位誘導形成似肌腱或似韌帶之組織。

15. 如申請專利範圍第14項之組成物，其中此組成物包含有存在於合適載體中之 B M P - 2 和 B M P - 1 2 。

16. 一種藥學組成物，用於肌腱和骨頭間功能性附著的再生，包含有一／或多個由集團中選出之 B M P s ，包括有：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

號

六、申請專利範圍

- a) B M P - 2 ;
- b) B M P - 1 2 ; 以及
- c) B M P - 2 和 B M P - 1 2 之異質二量體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

號

附件 2-1 :

第 85106195 號專利申請案中文圖式修正本

民國 90 年 6 月呈

圖 1

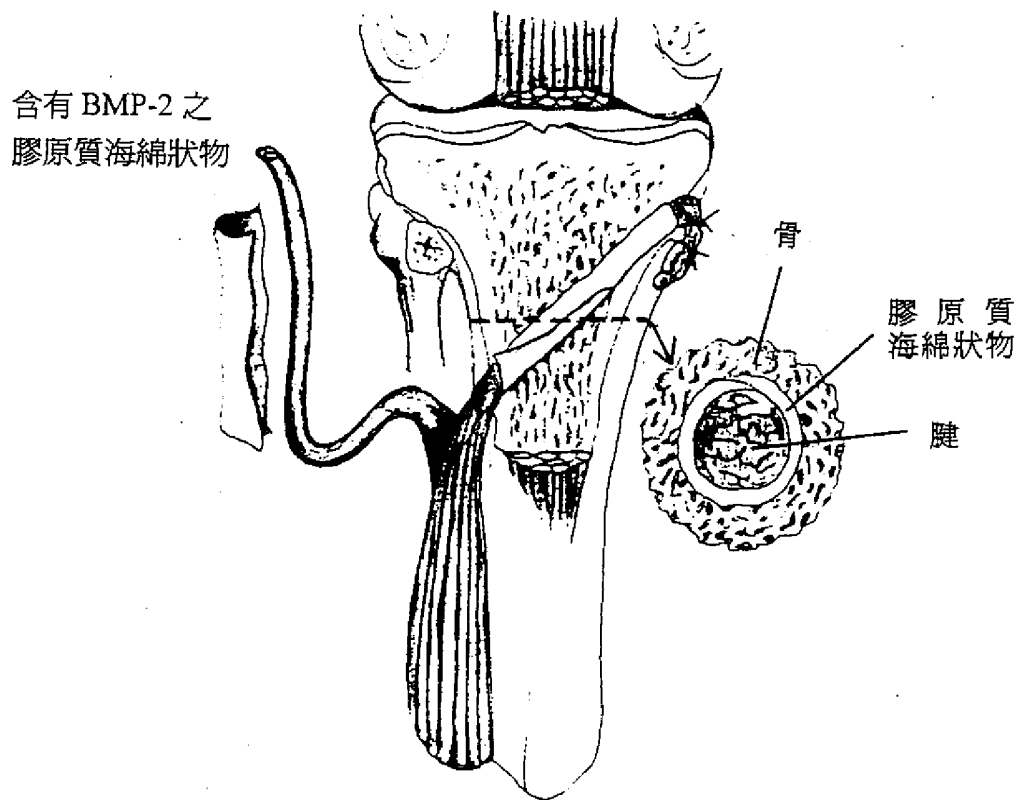
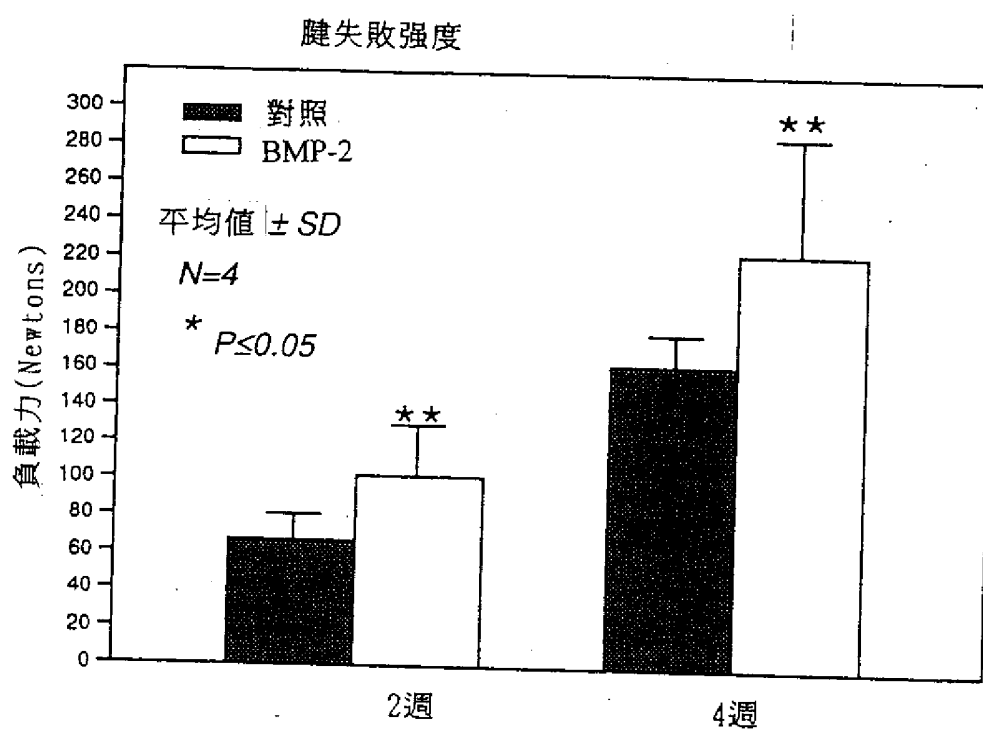


圖 2



五、發明說明 ()

附件 1-1 :

第 85106195 號專利申請案中文說明書修正頁

民國 90 年 6 月呈

圖示簡要說明

圖 1 : 表示重組人類骨質成形蛋白質-2 (rhBMP-2)之膠原質海綿狀物載體，對
外科手術所製造的肌腱對骨頭之分離損害所產生之結締組織與骨頭之
間功能性接觸的再生作用。結果顯示，BMP 可增進肌腱對骨頭之癒合
作用。圖 1 右側為肌腱-載體-骨頭之交接處的橫切面圖。

圖 2 : 表示經 rhBMP-2 處理之肢體的最終失敗強度(N)的成對比較。結果證實
rhBMP-2 可誘使骨頭與肌腱間之纖維組織接觸面誘導出大量新生的骨
質沉積物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

附件 2-1 :

第 85106195 號專利申請案中文圖式修正本

民國 90 年 6 月呈

圖 1

