

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-11825

(P2009-11825A)

(43) 公開日 平成21年1月22日(2009.1.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 B 17/58</b> (2006.01)	A 6 1 B 17/58 3 1 0	4 C 0 8 1
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 L	4 C 1 6 0

審査請求 未請求 請求項の数 27 O L 外国語出願 (全 31 頁)

(21) 出願番号	特願2008-159593 (P2008-159593)	(71) 出願人	506364352 ズイマー・インコーポレーテッド アメリカ合衆国・インディアナ・4658 0-2746・ワルソー・イースト・メイ ン・ストリート・345
(22) 出願日	平成20年6月18日 (2008.6.18)	(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(31) 優先権主張番号	11/765,007	(74) 代理人	100089037 弁理士 渡邊 隆
(32) 優先日	平成19年6月19日 (2007.6.19)	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

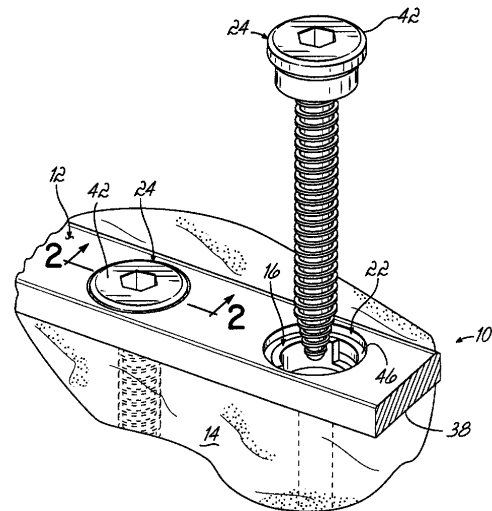
(54) 【発明の名称】 移植用部材用表面被覆されたスペーサー

(57) 【要約】

【課題】 骨の成長促進及び/又は骨折治癒をさらに助長する、移植用部材と共に使用するための改良スペーサーを提供する。

【解決手段】 本発明は、骨 1 4 の骨折を副子固定する、例えば骨板などの移植用部材と共に使用するための、ポリマースペーサーなどのスペーサー 1 6 に関する。スペーサー 1 6 は、骨治癒面 3 4 を形成する基体 2 6 を有し、少なくとも骨治癒面 3 4 の一部は、治療物質、ポリマー担体及び骨の成長促進及び/又は骨折治癒を助長する緩衝剤を含む被覆剤 1 8 を有する。装具一式がさらに開示され、この装具一式は、一つ以上のスペーサー 1 6、少なくとも一つの骨板 1 2 及び随意に骨 1 4 と骨板 1 2 とを固定する一つ以上の骨ネジ 2 4 を含有する。骨 1 4 の骨折治癒を助長する方法がさらに開示され、この方法は、スペーサー 1 6 の被覆部分を隣接する骨 1 4 にしっかりと据え付けるステップを含む。

【選択図】 図 1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

骨治癒面を形成する基体有し、少なくとも前記骨治癒面の一部に治療物質、ポリマー担体及び緩衝剤を含有する被覆剤を有するスペーサーを備えることを特徴とする骨板と共に使用される部材。

## 【請求項 2】

前記治療物質が、薬物、生物学的要素又はこれらの混合物を含有することを特徴とする請求項 1 に記載の部材。

## 【請求項 3】

前記治療物質が、骨形成物質、骨誘導性物質又はこれらの混合物を含有することを特徴とする請求項 1 に記載の部材。 10

## 【請求項 4】

前記治療物質が、骨成長因子であることを特徴とする請求項 1 に記載の部材。

## 【請求項 5】

前記骨成長因子が、骨形成タンパク質であることを特徴とする請求項 4 に記載の部材。

## 【請求項 6】

前記ポリマー担体が、生体吸収性又は水溶性ポリマー、ヒドロゲル形成ポリマー、ポリマー電解質、又はこれらの混合物を含有することを特徴とする請求項 1 に記載の部材。

## 【請求項 7】

前記緩衝剤が、脱イオン水、リン酸緩衝生理食塩水、生理食塩水、血清、全血又はこれらの混合物を含有することを特徴とする請求項 1 に記載の部材。 20

## 【請求項 8】

前記治療物質が成長因子を含有し、前記ポリマー担体がヒドロゲル形成ポリマーを含有し、前記緩衝剤が脱イオン水を含有することを特徴とする請求項 1 に記載の部材。

## 【請求項 9】

前記成長因子が組み換えヒト骨形成タンパク質 - 2 (rhBMP - 2) であり、前記ヒドロゲル形成ポリマーがポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロック共重合体であることを特徴とする請求項 8 に記載の部材。

## 【請求項 10】

前記治療物質が、ポリマー担体の体積当たりの治療物質の重さで表した場合に、約 0 . 0 1 m g / m L から約 5 0 m g / m L の範囲内で被覆剤に与えられ、前記ポリマー担体が、緩衝剤の単位体積当たりの重量が約 1 % から約 9 0 % の範囲内で被覆剤に与えられることを特徴とする請求項 1 に記載の部材。 30

## 【請求項 11】

前記スペーサーが、ポリマースペーサーであることを特徴とする請求項 1 に記載の部材。

## 【請求項 12】

骨板及び請求項 1 に記載の部材を備えることを特徴とする医療部材。

## 【請求項 13】

少なくとも一つのスペーサーが骨治癒面を特徴とする基体を有し、少なくとも骨治癒面的一部分に治療物質、ポリマー担体及び緩衝剤を含有する、一つ又はそれ以上のスペーサーと、 40

少なくとも一つの骨板と、

を備えることを特徴とする装具一式。

## 【請求項 14】

一つ又はそれ以上の骨ネジをさらに備えることを特徴とする請求項 13 に記載の装具一式。

## 【請求項 15】

隣接した骨に骨板をしっかりと据え付けるステップであって、

前記骨板はスペーサーを含み、該スペーサーは少なくともその一部に被覆剤を有し、該 50

被覆剤は治療物質、ポリマー担体及び緩衝剤を備えるとともに骨と接している、ステップを備えることを特徴とする骨治療方法。

【請求項 16】

前記骨板をしっかりと据え付けるステップの前に、前記スペーサーの少なくとも一部分に前記被覆剤を据えるステップをさらに包含することを特徴とする請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記スペーサーの少なくとも一部分に前記被覆剤を据えるステップの前に、被覆剤を形成する治療物質、ポリマー担体及び緩衝剤を混合するステップをさらに備えることを特徴とする請求項 16 に記載の方法。

10

【請求項 18】

前記治療剤が、薬物、生物学的要素又はこれらの混合物を含有することを特徴とする請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

前記治療剤が、骨形成物質、骨誘導性物質又はこれらの混合物を含有することを特徴とする請求項 15 に記載の方法。

【請求項 20】

前記治療剤が、骨成長因子であることを特徴とする請求項 15 に記載の方法。

【請求項 21】

前記骨成長因子が、骨形成タンパク質であることを特徴とする請求項 20 に記載の方法。

20

【請求項 22】

前記ポリマー担体が、生体吸収性又は水溶性ポリマー、ヒドロゲル形成ポリマー、ポリマー電解質又はこれらの混合物を含有することを特徴とする請求項 15 に記載の方法。

【請求項 23】

前記緩衝剤が、脱イオン水、リン酸緩衝生理食塩水、生理食塩水、血清、全血又はこれらの混合物を含有することを特徴とする請求項 15 に記載の方法。

【請求項 24】

前記治療物質が成長因子を含有し、前記ポリマー担体がヒドロゲル形成ポリマーを含有し、前記緩衝剤が脱イオン水を含有することを特徴とする請求項 15 に記載の方法。

30

【請求項 25】

前記成長因子が組み換えヒト骨形成タンパク質 - 2 (rhBMP - 2) であり、前記ヒドロゲル形成ポリマーがポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロック共重合体であることを特徴とする請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記治療物質が、ポリマー担体の体積当たりの治療物質の重さで表した場合に、約 0.01 mg/mL から約 50 mg/mL の範囲内で前記被覆剤与えられ、前記ポリマー担体が、緩衝剤の単位体積当たりの重量が約 1% から約 90% の範囲内で前記被覆剤に与えられることを特徴とする請求項 15 に記載の方法。

【請求項 27】

前記スペーサーが、ポリマースペーサーであることを特徴とする請求項 15 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般的に、例えば骨板などの移植用部材と共に使用するためのスペーサーに関するものであり、さらに具体的には、表面上に骨の成長促進及び/又は骨折治療などを助長する治療物質で被覆されたスペーサーに関するものである。

【背景技術】

【0002】

50

骨板などの移植用部材は、骨の骨折を副子固定するために体内に埋め込むことができる。そのため、骨板には一つ又はそれ以上の穴部が設けられ、一つ又はそれ以上の、例えば骨ネジなどの固定する手段及びスペーサー部材を付与することができる。スペーサー部材若しくはスペーサーは、骨板の穴部に適合、及びネジが適合するように形成することができる。要するにスペーサーは、骨板の対応する穴部に挿入され、続いてネジが前記穴部と前記スペーサーとに挿入される。骨折を副子固定するために、骨ネジは骨板を骨へ固定するよう当該骨にねじ込まれ、埋め込み時に前記スペーサーが骨折の方向において骨ネジと骨板との間に位置する。自然のポリマー及び弾性素材からなり得るスペーサーは、骨板と骨ネジとの間の緩衝材として作用し、骨と骨板との間の接触面積を減少させることで骨への圧縮応力の際の限定的なズレを容認することにより、骨折治療を向上させるために機能する。

10

【非特許文献1】Termaat et al., J Bone Joint Surg Am., 87:1367-138, 2005

【非特許文献2】Morris et al., J Bone Joint Surf Am., 87: 1609-1618, 2005

【非特許文献3】Aleksyniene and Hvid, Medicina (Kaunas), 40, 842-849, 2004

【非特許文献4】Pavoor et al., Biomaterials, 27, 1527-1533, 2006

【特許文献1】米国特許第5 5 3 4 5 2 4号明細書

【特許文献2】米国特許第6 4 5 5 5 4 1号明細書

【特許文献3】米国特許第5 6 5 8 9 3 5号明細書

【特許文献4】米国特許第5 3 9 7 7 9 6号明細書

【特許文献5】米国特許第5 5 5 4 5 9 4号明細書

20

【特許文献6】米国特許第6 3 1 3 1 1 9号明細書

【特許文献7】米国特許第6 4 9 2 3 5 6号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

骨の成長促進及び/又は骨折治癒をさらに助長する、例えば骨板などの移植用部材と共に使用するための改良スペーサーを提供することが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明に係るある典型的な特徴を以下に示す。これらの特徴は本発明がとることができる所定の形態の概要を単に提供するためだけであり、これらの特徴は本発明の範囲を狭く限定するものではないと解するべきである。実際、本発明は以下に明確に示していない種々の特徴を包含する場合がある。

30

【0005】

本発明に係る実施形態では、例えばポリマースペーサーなどのスペーサーと定義する部材は、骨の骨折を副子固定する、骨板などの移植用部材と共に使用するために設けられている。スペーサーは骨治癒面を特徴とする基体を有し、前記骨治癒面の少なくとも一部は治療物質、ポリマー担体及び骨の成長促進及び/又は骨折治癒を助長する緩衝剤を含有する被覆剤を備える。

【0006】

40

その他の実施形態では、装具一式は一つ若しくはそれ以上のスペーサー、少なくとも一つの骨板及び随意に骨と骨板とを固定する一つ若しくはそれ以上の骨ネジが設けられている。少なくとも一つのスペーサーは骨治癒面を形成する基体を含む。骨治癒面の少なくとも一部分は、治療物質、ポリマー担体及び骨の成長促進及び/又は骨折治癒を助長する緩衝剤を含有する被覆剤を有する。

【0007】

その他の実施形態では、骨に隣接する骨板を強固に定着させることを含む骨の治癒方法を提供し、前記骨板は少なくとも一部に被覆剤を含有するスペーサーを備える。前記被覆剤は骨と接触しており、当該被覆剤は治療物質、ポリマー担体及び骨を治癒する緩衝剤を含有する。一例を挙げれば、被覆剤は骨板を強固に定着する前にスペーサーの少なくとも

50

一部分に配置される。その他の例として、被覆剤を構成する治療物質、ポリマー担体及び緩衝剤は、少なくとも一部分に被覆剤を塗布する前に混合される。

【0008】

被覆剤に関して、治療物質は薬物、生物学的要素又はこれらの混合物を含有することができ、ポリマー担体は、生体吸収性又は水溶性ポリマー、ヒドロゲル形成ポリマー、ポリマー電解質又はこれらの混合物を含有することができ、緩衝剤は脱イオン水、リン酸緩衝生理食塩水、生理食塩水、血清、全血又はこれらの混合物を含有することができる。

【0009】

一つ又はそれ以上の典型的な実施形態に関して、下記に示す様々な特徴は上記の本発明に単体で、又はいずれかの組合せの形で組み込むことができる。さらに、上記の概要は本特許請求の範囲に記載されている内容に制限されることなく、本発明の背景及び特定の観点に読者を習熟させることを目的とする。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明に係る一つ又はそれ以上の詳細な実施形態を以下に示す。これらの実施形態の簡潔な説明を提供するために、事実に基づいた実施の全特徴が本明細書に記載されているわけではない。当然のことながら、どんなエンジニアリング又は設計プロジェクトの場合のような、そのような事実に基づいた実施の発展において、例えばシステム関連及びビジネス関連の制約の順守など、開発者の特定の目標を達成するために多数の特定実施について決定する必要があり、一つの実施から別の実施へと変化する場合もある。さらに、当然のことながらこうした開発努力は複雑及び時間がかかるかもしれないが、それでもなお、本発明の開示の利益を享受する当業者にとって設計、製作及び製造は日常的な仕事である。

20

【0011】

本発明の要素（例えば、これらの模範的な実施形態）の開示において、“一つの”、“一つの”及び“前記の”は、一つ又はそれ以上の要素が存在することを意味する。用語“備える”、“含む”及び“有する”は、包含的な及び掲載要素以外に追加要素が存在することを意味する。

【0012】

図1～3は、医療部材10を備えた本発明の実施形態を示し、当該医療部材は骨14の骨折を副子固定する（部分的に示される）、骨板などの埋め込み部材12と、骨板12との組み合わせで用い、骨成長及び/又は骨折治癒を促進する、被覆剤18で加工された、ポリマースペーサーなどのスペーサー16と、を有する。

30

【0013】

図1及び2に関して、骨板12は二つの穴部22を含み、各々の穴部22には対応するポリマースペーサー16及び対応する骨ネジ24が入る。骨板12は、例えばチタン又はチタン合金、タンタル又はタンタル合金（例えば、Ti6Al4V又はProtosul（登録商標））、ステンレス鋼又はその合金、コバルト基合金、コバルト-クロム合金、コバルト-クロム-モリブデン合金、ニオブ合金、ジルコニウム合金及びニチノールなどの形状記憶合金など、金属及び金属合金から成り得る。骨板12は、当技術分野で周知のように、例えば圧縮骨板（例として、軸方向へ圧縮された骨板）又は骨固定プレートと定めることができる。

40

【0014】

図3に最も良く示されているように、ポリマースペーサー16は略円形状のボディ26を備え、当該ボディはそれを貫き、対応する骨ネジ24を受け入れる開口部28を有し、さらに以下で説明されるような、ポリマースペーサー16を穴部22内に保持するためにボディ26から離れるよう略垂直に延在する突起32も有する。ポリマースペーサー16は、骨板12と骨ネジ24との間の緩衝材の役割を果たすこと、及び骨14と骨板12との間の接触面積を減少させ、結果として骨14への圧縮応力の際の限定的なズレが許容されることによって、骨折治療の向上に機能する。そして、略円形状で、そこに突起32を有するように示されているが、当業者によって様々なスペーサー16の構成が異なった形

50

態及びサイズの穴部 2 2 及び / 又はネジ 2 4 との協働で設けられると理解されなければならない。

【 0 0 1 5 】

スペーサー 1 6 の被覆剤 1 8 は、治療物質、ポリマー担体及び緩衝剤を含む。被覆剤 1 8 は、スペーサー 1 6 の底部又は骨折治癒機転の表面 3 4 に塗布され、骨板 1 2 が埋め込まれた場合、骨 1 4 (又は骨組織)と接する。このような被覆剤 1 8 は、応力遮蔽の進展の軽減を助けて、さらに骨の発達及び / 又は骨折治癒を促進する。そのような一つの適切な (骨ネジ 2 4 と共に) 骨板 1 2 及びポリマースペーサー 1 6 は本発明に係る実施形態に基づく被覆剤 1 8 を塗布することができ、このことは、パーラー (Buhler) らによる『複数個の骨ネジを用いた骨折副子固定用の骨板 (Bone Plate for Splinting a Fracture at a Bone with a Plurality of Bone Screws)』と題する特許文献 1 に開示され、全体として当該特許文献の参照に明確に盛り込まれている。

10

【 0 0 1 6 】

図 1 及び 2 に最も良く示すように、骨板 1 2 は個々の骨ネジ 2 4 を用いて骨 1 4 に取り付けられる。ネジ 2 4 を対応する穴部 2 2 に配置する前に、まず対応するポリマースペーサー 1 6 が個々の穴部 2 2 に配置される。ポリマースペーサー 1 6 を配置するためには、当該ポリマースペーサーが埋め込まれる際に骨 1 4 に隣接して位置する骨板 1 2 の底面 3 8 から穴部 2 2 へ押し込まれる。ポリマースペーサー 1 6 は、スナップ式又は摩擦形式の嵌合によって穴部 2 2 内の適切な位置に保たれ、骨板 1 2 へ埋め込まれる際、ポリマースペーサー 1 6 上の被覆剤 1 8 が骨に接するように方向付けられる。次いで、骨ネジ 2 4 は対応する穴部 2 2 及びスペーサー 1 6 を貫いて挿入され、最終的に骨 1 4 で固定され、接触面 4 0 を通じて前記骨を補強する。骨板 1 2 に埋まったネジ頭 4 2 は、その上部領域に、骨板 1 2 の穴中で輪状の丸縁 4 6 と接触し、ネジ軸 4 8 の方向に前記骨板の上への移動を制限する肩部 4 4 を有する。骨ネジ 2 4 の接触面 4 0 は骨板 1 2 の下面 3 8 を超えて突起し、前記接触面は底面 3 8 が骨 1 4 と接触しない程度に大きい。骨板 1 2 の底面 3 8 が骨ネジ 2 4 間で骨 1 4 と間隔を開けて位置するように、距離は約 0 . 2 mm より大きく選択する。

20

【 0 0 1 7 】

骨板 1 2 がポリマースペーサー 1 6 と肩部 4 4 との間で限られた力だけで留めるために、ポリマースペーサー 1 6 は骨治癒面 3 4 において骨板 1 2 の下面 3 8 から所定の距離で同様に突起しており、当該距離はネジ 2 4 の接触面 4 0 に対する距離より小さくすることができる。ポリマースペーサー 1 6 及びバイアス力によって生じる、肩部 4 4 と丸縁 4 6 との間の摩擦が許す範囲で、骨 1 4 の圧縮及び逆戻りが可能である。ポリマースペーサー 1 6 に用いる材料が生体吸収性と成り得ることから、後退時に大きくなるが扱いやすいままである圧力ピークが骨折部位において容認されるように、マイクロ移動 (micromovement) のふれを一時的に制御することが可能である。骨 1 4 はこのように治癒工程に従ってその移動機能を引き継ぎ、骨形成に非常に好ましい効果を及ぼす。

30

【 0 0 1 8 】

本発明の実施形態に従って、ポリマースペーサー 1 6 は生体吸収性又は生物学的安定性のあるポリマーを含有することができるとともに、望ましい伸縮性を有する。生体吸収性ポリマーは加水分解によって約 3 0 週間で再吸収されるポリ - D、L - 乳酸 (P D L L A) を含むことができる。適した P D L L A は、ドイツ、インゲルハイムのペーリングー社より入手可能な Resormer (登録商標) R 2 0 8 である。生体吸収性ポリマーは、ポリ - L - 乳酸 (P L L A)、P L L A と P D L L A との共重合体、ポリグリコリド (P G A) 及び P G A と異なる分子量 (又は固有粘度) のポリラクチドとの共重合体を含有できる。生物学的安定性のあるポリマーは、例えばポリメチルメタクリル酸、ポリエーテルエーテルケトン、超高分子量のポリエチレン及びポリウレタンを含有することができる。

40

【 0 0 1 9 】

図 2 に最もよく示されるように、ポリマースペーサー 1 6 の底又は骨を治癒する面 3 4 は被覆剤 1 8 で覆われ、当該被覆剤は骨 1 4 と接する。上述のように、前記被覆剤は治療

50

物質、ポリマー担体及び緩衝剤を含有する。前記治療物質は、骨成長及び/又は骨折治癒を促進するものである。前記被覆剤は、望ましい期間にわたって治療物質の望ましい用量の送達を可能とする厚みで覆われる。

【0020】

被覆剤18の治療物質は、例えば、骨形成物質、骨誘導性物質又はこれらの混合物などの薬剤若しくは生物学的要素を含有することができ、骨成長及び/又は治癒を促進し、医療装置の全体的な治癒特性を高める。このような骨形成及び骨誘導性物質には、例えば骨形成タンパク質(BMPs)ファミリーの要素、オステオプロテゲリン(Osteoprotegerin)又は他のいずれかの破骨細胞形成阻害剤、結合組織成長因子(CTGFs)、血管内皮細胞増殖因子(VEGFs)、トランスフォーミング増殖因子ベータ(TGF-βs)、細胞増殖分化因子(GDFs)、軟骨由来形成因子(CDMPs)及びLIM鉱化作用タンパク質(Lim Mineralization Proteins: LMPs)が含まれる。骨伝導性物質は、骨形成及び/又は骨誘導性物質と共に、被覆剤18に随意提供することができる。

10

【0021】

BMPsは、内因性骨組織上で骨誘導性又は増殖促進活性を有するか、又はプロコラーゲン前駆体として機能すると考えられるタンパク質類である。組織付着剤の骨誘導性物質として利用することができるBMPファミリーの既知要素は、BMP-1、BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、BMP-7、BMP-8、BMP-9、BMP-10、BMP-11、BMP-12、BMP-13、BMP-15、BMP-16、BMP-17及びBMP-18ポリヌクレオチド及びポリペプチド及び同じタンパク質をコードする成熟型ポリヌクレオチド及びポリペプチドを含む。BMPsは、全長BMPs又はその断片又はそれらの組み合わせ又は混合物、若しくは記載されたBMPs全てのポリペプチド断片をコード化しているポリペプチド又はポリヌクレオチドとして被覆剤に含むことができる。(非特許文献1を参照。)

20

【0022】

破骨細胞形成阻害剤は、移植部位を囲んでいる骨組織の破骨細胞によって骨吸収を防ぐ。破骨細胞及び破骨細胞形成阻害剤は、オステオプロテゲリンポリヌクレオチド及びポリペプチドと同じタンパク質をコードする成熟型オステオプロテゲリンポリヌクレオチド及びポリペプチドとを含む。オステオプロテゲリンタンパク質は、特にそのリガンドである、オステオプロテゲリンリガンド(TNFSF11/OPGL)と結合し、その両方は破骨細胞分化の重要な細胞外調節因子である。破骨細胞形成阻害剤は、さらにビスホスフォネート類(例えば、アレンドロネート、クロドロネート、エチドロネート、イバンドロネート、(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピリデン)-1,1-ビスホスホン酸(APD)、ジクロロメチレンビスホスホン酸、アミノビスホスホン酸ゾレンドロネート、ゾレドロン酸、及びパミドロネート(非特許文献2を参照)、特許文献1及び2(本明細書に参照によって組み込まれている)に記載の5-リポキシゲナーゼ阻害剤、特許文献3(本明細書に参照によって組み込まれている)に記載の複素環式化合物、特許文献4及び5(本明細書に参照によって組み込まれている)に記載の2,4-ジオキソイミダゾリドン及びイミダゾリドン誘導化合物、特許文献6(本明細書に参照によって組み込まれている)に記載のスルホンアミド誘導体及び特許文献7(本明細書に参照によって組み込まれている)に記載のアシルグアニジン化合物、などの化合物を含む。

30

40

【0023】

CTGFsは結合組織において増殖促進活性として機能すると考えられるタンパク質類である。CTGFファミリーの既知要素は、被覆剤18に取り込むことができるCTGF-1、CTGF-2、CTGF-4及び同じタンパク質をコードするポリペプチド及びポリヌクレオチドを含む。

【0024】

VEGFsは血管組織において増殖促進活性として機能すると考えられるタンパク質類である。VEGFファミリーの既知要素は、被覆剤18に取り込むことができるVEGF

50

- A、VEGF - B、VEGF - C、VEGF - D、VEGF - E 及び同じタンパク質をコードするポリペプチド及びポリヌクレオチドを含む。

【0025】

TGF - s は結合組織を含む様々な組織において増殖促進活性として機能すると考えられるタンパク質類である。TGF - ファミリーの既知要素は、被覆剤 18 に取り込むことができる TGF - 1、TGF - 2、TGF - 3 及び同じタンパク質をコードするポリペプチド及びポリヌクレオチドを含む。

【0026】

既知の GDF は、GDF - 1、GDF - 2、GDF - 3、GDF - 7、GDF - 10、GDF - 11 及び GDF - 15 が含まれる。通常、GDF - 1 ポリヌクレオチド及びポリペプチドは、核酸データベースアクセス番号 (GenBank Accession Number) M62302、AAA58501 及び AAB94786 に対応し、GDF - 2 ポリヌクレオチド及びポリペプチドは、核酸データベースアクセス番号 BC069643、BC074921、Q9UK05、AAH69643 及び AAH74921 に対応し、GDF - 3 ポリヌクレオチド及びポリペプチドは、核酸データベースアクセス番号 AF263538、BC030959、AAF91389、AAQ89234 及び Q9NR23 に対応し、GDF - 7 ポリヌクレオチド及びポリペプチドは、核酸データベースアクセス番号 AB158468、AF522369、AAP97720 及び Q7Z4P5 に対応し、GDF - 10 ポリヌクレオチド及びポリペプチドは、核酸データベースアクセス番号 BC028237 及び AAH28237 に対応し、GDF - 11 ポリヌクレオチド及びポリペプチドは、核酸データベースアクセス番号 AF100907、NP005802 及び 095390 に対応し、GDF - 15 ポリヌクレオチド及びポリペプチドは、核酸データベースアクセス番号 BC008962、BC000529、AAH00529 及び NP004855 に対応する。

【0027】

既知の CDMP s 及び LMP s は、CDMP - 1、CDMP - 2、LMP - 1、LMP - 2 及び LMP - 3 が含まれる。通常、CDMP - 1 ポリヌクレオチド及びポリペプチドは、核酸データベースアクセス番号 NM000557、U13660、NP000548 及び P43026 に対応し、CDMP - 2 ポリヌクレオチド及びポリペプチドは、核酸データベースアクセス番号 P55106 に対応し、LMP - 1 ポリヌクレオチド及びポリペプチドは、核酸データベースアクセス番号 AF345904 及び AAK30567 に対応し、LMP - 2 ポリヌクレオチド及びポリペプチドは、核酸データベースアクセス番号 AF345905 及び AAK30568 に対応し、LMP - 3 ポリヌクレオチド及びポリペプチドは、核酸データベースアクセス番号 AF345906 及び AAK30569 に対応する。

【0028】

ヒドロキシアパタイト (HA)、リン酸三カルシウム (TCP)、コラーゲン、フィブロネクチン (FN)、オステオネクチン (ON)、内皮細胞増殖因子 (ECGF)、セメント質付着抽出 (cementum attachment extract) (CAE)、ケタンセリン、ヒト成長ホルモン (HGH)、動物成長ホルモン、副甲状腺ホルモン (PTH) (非特許文献 3 を参照)、上皮細胞増殖因子 (EGF)、インターロイキン - 1 (IL - 1)、ヒト - トロンピン、インスリン様増殖因子 (IGF - 1)、血小板由来増殖因子 (PDGF)、線維芽細胞増殖因子 (FGF、FGF など) 及び Wnt タンパク質ならびにこれらの誘導体などのさらなる骨誘導性及び骨伝導性の物質、因子及び化合物も治療物質として含むことができる。

【0029】

その他の治療物質は、グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 (GSK - 3) 阻害剤、デキストラン及びグルコースなどの殺生 / 生物静止 (biostatic) 糖、ビタミン類、軟骨片、自然破砕、遺伝子組換えが行われた生体細胞又は他の変性細胞、ポリエチレングリコールのラウリン酸、ミリスチン酸及びステアリン酸モノエステルを含む脂肪酸エステルなどの透

10

20

30

40

50

過促進剤、ストロンチウム塩、フッ素塩、マグネシウム塩及びナトリウム塩などの塩、骨髓穿刺液、骨髓濃縮及びこれらの混合物及び組み合わせを含むことができる。

【 0 0 3 0 】

長鎖タンパク質又はフラグメントの治療剤は、生体内で半減期を増加させるためにポリエチレングリコール類 ( P E G ) 部分を接合する ( 別名 P E G 化 ( pegylation ) ) ことができる。ポリペプチドの P E G 化法は、当技術分野で周知である。さらに生物学的要因は、重要な生物学的要因をコード化するポリヌクレオチドを抱く遺伝子治療ベクターによって送達することができる。ベクターは、例えばファージの、プラスミドの、ウイルス性の又はレトロウイルス性のベクターと成り得る。そのような遺伝子治療及び送達は、当技術分野で周知である。遺伝子治療ベクターは、さらに適当なアデノウイルスベクターを備える。適当な遺伝子治療ベクターは、宿主ゲノムに組み込まない遺伝子治療ベクター及び宿主ゲノムに組み込む遺伝子治療ベクターを含む。望むポリヌクレオチドはプラスミド製剤で送達することも可能である。プラスミド D N A 又は R N A 製剤は、ウイルスシーケンス、ウイルス粒子、リポソーム組成、リポフェクチン又は沈殿剤及び同類のものを含む、細胞内への進入を助長、促進又は容易にする機能を果たす伝達媒体が存在しない骨誘導性ポリペプチドをコード化しているポリヌクレオチド配列に言及する。

10

【 0 0 3 1 】

生物学的要因は、ヘテロ二量体又はホモ二量体、同様にこれらの多量体又は組み合わせとして入手可能である。組み換え発現タンパク質は、天然型、切れた類縁体 ( truncated analogs )、突然変異タンパク質、融合タンパク質 ( 例えば、ヒト I g G の F C 部位を有する融合タンパク質 ) 及び骨、軟骨又は生体内及び生体外のバイオアッセイならびに人間を含む哺乳類の生体内移植で実証されているような、他の種の組織形成を誘導することが可能な他の構成する構造と成り得る。融合タンパク質の例として、成熟型骨誘導性ポリペプチドとヒト免疫グロブリン G ( I g G ) の F C 部位との間のリガンド融合を含む。融合タンパク質及び同じタンパク質をコードする作成物を生成する方法は、当技術分野で周知である。

20

【 0 0 3 2 】

適当な薬剤の例として、抗癌剤と、シスプラチン、イホスファミド、メトトレキサート及び塩酸ドキシソルピシンなどの化学療法剤と、免疫抑制剤と、スタチン剤と、鎮痛剤と、ケトロラクトロメタミン、塩酸リドカイン、塩酸ピバカイン及びイブプロフェンのような非ステロイド系抗炎症剤 ( N S A I D ) などの抗炎症剤と、抗生物質又は他の抗菌剤と、抗レトロウイルス薬とが含まれる。殺菌剤及び抗レトロウイルス薬は、埋め込み手術の間に患者に持たされる病原体による感染を防ぐために提供することができる。抗生物質及び抗レトロウイルス薬の投与は、埋め込み手術が行われる箇所に特有の院内感染又は他の要因の主な原因にとって有益である。抗生物質及び抗レトロウイルス薬は、トブラマイシンなどのアミノグリコシド系抗生物質、アモキシシリン、アンピシリン、アザクタム、バシトラシン、 $\beta$ -ラクタマーゼ類、 $\beta$ -ラクタム ( グリコペプチド )、バイオマイシン、クリンダマイシン、クロラムフェニコール、クロロマイセチン、セファゾリン、セファロスポリン類、シプロフロキサシン、エリスロマイシン、フルオロキノロン類、ゲンタマイシン、マクロライド類、メトロニダゾール、ネオマイシン、ペニシリン類、ポリマイシン B、キノロン類、ラパマイシン、リファンピン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン類、トリメトプリム、トリメトプリム・スルファメトキサゾール配合剤、バンコマイシン及びこれらの混合物ならびに組み合わせを含む。殺菌剤には、銀及び銅などの金属イオン群を含む。

30

40

【 0 0 3 3 】

一般的に被覆剤 1 8 のポリマー担体は、治療剤の調整及び持続した放出を許容する送達媒体として機能する。ポリマー担体は、生体吸収性又は水溶性ポリマー、ヒドロゲル形成ポリマー、ポリマー電解質又はこれらの混合物などの、天然又は合成ポリマーを含むことができる。適した生体吸収性又は水溶性ポリマーの例として、アルギン酸及びヒアルロン酸などの陰イオン性バイオポリマーと、キチン及びチトサンなどの陽イオン性バイオポリ

50

マーと、コラーゲン、ゼラチン及びフィブリンなどの両親媒性重合体と、デキストラン及びアガロースなどの中性バイオポリマーを含む。適したヒドロゲル形成ポリマーの例として、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロック共重合体（例えば、BASF Lutrol（登録商標）F127）、ポリ（エチレングリコール）-コ-ポリラクチド、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（アミノ酸）及び合成ポリペプチドとを含む。適したポリマー電解質の例として、ポリ（アクリル酸）と、多層膜構造を与えるポリ（アクリル酸）及びポリ（塩酸アリルアミン）とを含む（非特許文献4を参照）。

【0034】

被覆剤18の緩衝剤は、例えば脱イオン水、リン酸緩衝生理食塩水、生理食塩水（例えば、脱イオン水の0.9重量%NaCl水溶液）、血清若しくは全血又はこれらの混合物を含む。一般的に緩衝剤は、治療剤に好適なpH環境を与えるよう選択される。一実施形態では、緩衝剤はポリマー担体との併用で約4から約9のpH値を有する治療剤用溶液を提供する。他の実施形態では、緩衝剤/ポリマー担体溶液は約5から約8のpH値を有する。さらなる他の実施形態では、緩衝剤/ポリマー担体溶液は約5.5から約7.5のpH値を有する。

10

【0035】

被覆剤18の個々の構成要素の量に関して、一実施形態では、ポリマー担体の体積当たりの治療物質の重さで表した場合、治療物質は約0.01mg/mLから約50mg/mLの範囲内で与えられる。他の実施形態では、治療物質は約0.3mg/mLから約10mg/mLの範囲内で与えられる。さらなる他の実施形態では、治療物質は約0.5mg/mLから約5mg/mLの範囲内で与えられる。

20

【0036】

一実施形態では、ポリマー担体は緩衝剤の単位体積当たりの重量が約1%から約90%の範囲内で被覆剤18に与えられる。他の実施形態では、ポリマー担体は緩衝剤の単位体積当たりの重量が約5%から約50%の範囲内で与えられる。さらなる他の実施形態では、ポリマー担体は緩衝剤の単位体積当たりの重量が約10%から約30%の範囲内で与えられる。

【0037】

一例として、本発明に係る被覆剤18は成長因子、ヒドロゲル形成ポリマー及び緩衝剤を含むことが挙げられる。他の例として、被覆剤18は骨形成タンパク質（BMP）、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロック共重合体及び脱イオン水を含むことが挙げられる。さらなる他の例として、被覆剤18は1.5g/mL組み換えヒト骨形成タンパク質-2（rhBMP-2）及び20%wt/vol脱イオン水中のポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロック共重合体（例えば、BASF Lutrol（登録商標）F127）を含むことが挙げられる。

30

【0038】

被覆剤18は、スペーサー16の骨治癒面34上に約10nmから約1000µmの厚さで被覆されることが可能である。他の実施形態では、被覆剤18は骨治癒面34上に約100nmから約500µmの厚さで被覆される。さらなる他の実施形態では、被覆剤18は骨治癒面34上に約300nmから約300µmの厚さで被覆される。スペーサー16の骨治癒面34が被覆されているということは、スペーサー16の他の範囲又は部分が代わりに若しくはそれに加えて被覆され、骨治癒面34全体に満たない、又は、骨治癒面34を超えて被覆することができる。概して言えば、被覆剤18を除く、骨14（又は骨組織）と通常接するスペーサー16の表面（又は部分）は、一般的に骨成長及び/又は骨折治癒を最大限促進するために被覆されている。

40

【0039】

被覆剤18は、一般的に個々の構成要素を混ぜ合わせることによって調製することができる、さらに具体的には、最初に各々の治療剤、ポリマー担体及び緩衝剤の調製及び計量を含むことができる。次いで、治療剤は緩衝剤に添加することができ、溶液は均一になるまで混合される。混合は、機械的攪拌、磁気攪拌又は超音波によって成し得る。ポリマー担

50

体は均一溶液に添加することができ、続いて、均一溶液が得られるまで再度機械的攪拌、磁気攪拌又は超音波によって混合される。結果として生じた均一溶液を被覆剤 18 として定義する。混合工程の間、溶液は約 25 から約 80 まで高温になる場合がある。他の例として、温度は約 30 から約 60 の範囲内である。他の例として、温度は約 37 から約 45 の範囲内である。典型的に、混合プロセスは米国薬局方 (USP) 規格クリーンルーム (例えば、10000 又はそれ以上) 内で実施される。

【0040】

混合された時点で、被覆剤 18 は手術室などにおけるスパーサー 16 の後の被覆 (例として、浸漬被覆など) のために滅菌密封及び包装される。その他にも、調製されたばかりの被覆剤 18 を、スパーサー 16 の骨治癒面 34 上など、スパーサー 16 にすぐに適用することができる。続いて、スパーサー 16 は単体で、又は骨板 12 及び対応する骨ネジ 24 付きの装具一式として包装することができ、例えばガスプラズマプロセスによって滅菌することもできる。他の実施形態では、使用前に混合された被覆剤 18 又は事前に被覆されたスパーサー 16 ではなく、被覆剤 18 の各々の構成要素を外科医の為に別々に計量及び包装して提供することができる。手術に先立って、前述のように治療物質、ポリマー担体、緩衝剤などの構成要素を混合することができ、例えば浸漬被覆 18 などを通じて、骨 14 (又は骨組織) と接するスパーサー 16 の表面 34 上に被覆することが可能である。

10

【0041】

スパーサー 16 の浸漬被覆は、骨 14 (又は骨組織) と接する表面 34 を、被覆剤 18 を除けば、被覆剤 18 に浸すといった方法で果たすことができる。代わりに、スパーサー 16 全体を浸漬被覆することもできる。一つの実施形態では、スパーサー 16 (又はその一部分) を被覆剤 18 に約 5 秒から約 300 秒の間、浸すことができる。他の実施形態では、スパーサー 16 (又はその一部分) を被覆剤 18 に約 10 秒から約 180 秒の間、浸すことができる。さらなる他の実施形態では、スパーサー 16 (又はその一部分) を被覆剤 18 に約 30 秒から約 120 秒の間、浸すことができる。浸漬された後、被覆剤 18 は例えば空気乾燥などで乾かすことができる。

20

【0042】

スパーサー 16 上に複合被覆剤 18 を適用することができる。前記複合被覆剤は一つ又はそれ以上の異なる成分を含有することができる。これらの異なる成分は、例えば、化学的に及び/又は分子量において異なることが可能である。一例を挙げれば、前記複合被覆剤は、例えば同じであるか異なる放出特性を有する異なる薬剤と定義することができ、骨折の治癒経過において相乗的に作用することを要する場合もある。多層膜被覆剤は、好適な臨床結果を成し遂げるために、骨吸収及び治療剤放出の特性を調整することができる。

30

【0043】

本発明の範囲から逸脱することなく、上述の側面及び模範的な実施形態において様々な変更を行うことが可能であるため、上記の説明に含まれるすべての事項は例示的なものであり、制限的な意味で解釈されるものではないことを意図される。

【0044】

本発明に係る様々な特徴、局面及び効果は、添付図を参照するとともに下記の詳細な説明を読むことによりよく理解され、添付の図面において、同種の符号は複数の図を通して同種の部品を示している。

40

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図 1】第一骨ネジによって骨に固定された骨板の断片及び対応する第二骨ネジを受け入れられる骨板の穴に位置付けられたスパーサーの斜視図である。

【図 2】図 1 に示した骨板の 2 - 2 線に沿った断面図である。

【図 3】図 1 に示したスパーサーの斜視図である。

【符号の説明】

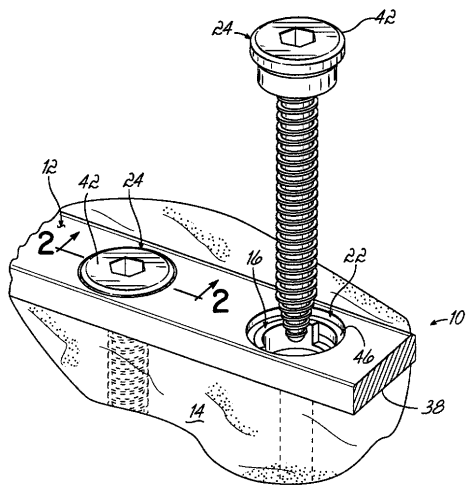
【0046】

10 医療部材

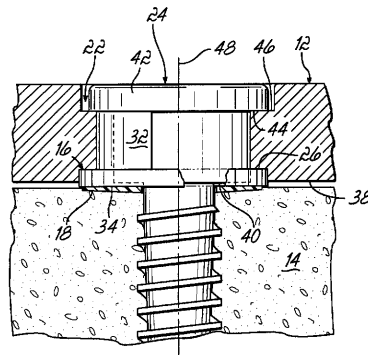
50

- 1 2 埋め込み部材
- 1 4 骨
- 1 6 スペース
- 1 8 被覆剤
- 2 2 穴部
- 2 4 骨ネジ
- 2 6 スペース 1 6 の円形状本体
- 2 8 開口部
- 3 2 突起
- 3 4 骨治癒面
- 3 8 底部
- 4 0 接触面
- 4 2 ネジ頭
- 4 4 肩部

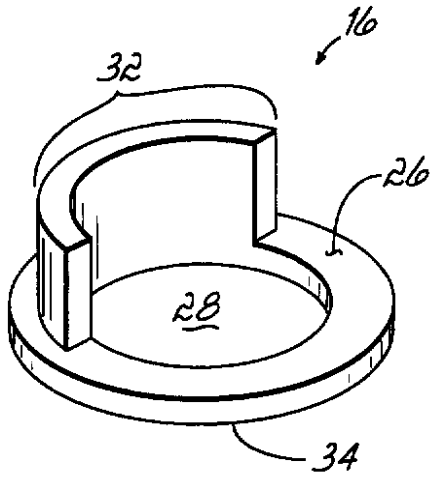
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



---

フロントページの続き

- (72)発明者 カイ・ツァン  
アメリカ合衆国・インディアナ・46582・ワルソー・クーダー・レーン・1304
- (72)発明者 ダニエル・ビューラー  
アメリカ合衆国・インディアナ・46580・ワルソー・フェザント・リッジ・ドライブ・207  
2
- (72)発明者 ハリー・イー・プリンカーハフ  
アメリカ合衆国・インディアナ・46590・ウィノナ・レイク・レキシントン・ドライブ・13  
54
- (72)発明者 マイケル・イー・ホーキングズ  
アメリカ合衆国・インディアナ・46725・コロンビア・シティ・ウェスト・350・サウス・  
2350
- (72)発明者 ラルフ・クラブンデ  
スイス・CH-8405・ヴィンターフル・リスペンヴェーク・10
- Fターム(参考) 4C081 AB02 CA182 CD34 DA16 DB08  
4C160 LL32 LL42

【外国語明細書】

## **SPACER WITH A COATING THEREON FOR USE WITH AN IMPLANT DEVICE**

### **FIELD OF THE INVENTION**

**[0001]** The present invention generally relates to a spacer for use with implant devices, e.g., bone plates, and, more specifically, to spacers having a coating thereon, wherein the coating includes a therapeutic healing agent(s) such as to stimulate bone growth and/or promote fracture healing.

### **BACKGROUND**

**[0002]** Implant devices, such as bone plates, can be implanted in the body for the splinting of a fracture at a bone. To that end, the bone plate may be provided with one or more holes and accompanied by one or more securing means, e.g., bone screws, as well as spacer devices. The spacer device, or spacer, can be shaped to fit within the hole in the bone plate and accommodate the screw. The spacer, thus, may be inserted within a corresponding hole of the bone plate, then the screw inserted through both the hole and spacer. The screw may be screwed into bone to fix the bone plate thereto for splinting of a fracture, with the spacer being situated between the bone screw and the bone plate in the direction towards the fracture upon implantation. The spacer, which may be polymeric and elastic in nature, functions to improve bone fracture healing by acting as a cushion between the bone plate and the bone screw and by decreasing the area of contact between bone and the bone plate thereby permitting a restricted displacement in compression stressing of the bone.

**[0003]** It would be desirable to provide an improved spacer for use with an implant device, e.g., a bone plate, which further stimulates bone growth and/or promotes fracture healing.

### **SUMMARY**

**[0004]** Certain exemplary aspects of the invention are set forth below. It should be understood that these aspects are presented merely to provide the reader with a brief summary of certain forms the invention might take and that these aspects are not intended to limit the scope of the invention. Indeed, the invention may encompass a variety of aspects that may not be explicitly set forth below.

**[0005]** In an embodiment of the present invention, a device defining a spacer, e.g., a polymeric spacer, is provided for use with an implant device, e.g., a bone plate, for splinting a fracture of a bone. The spacer includes a body defining a bone healing surface, wherein at least a portion of the bone healing surface has a coating thereon which includes a therapeutic agent, a polymeric carrier, and a buffer medium to stimulate bone growth and/or promote fracture healing.

**[0006]** In another embodiment, a kit is provided which includes one or more spacers, at least one bone plate, and optionally one or more bone screws for securing the bone plate to bone. At least one spacer includes a body defining a bone-healing surface. At least a portion of the bone-healing surface includes a coating having a therapeutic agent, a polymeric carrier, and a buffer medium to stimulate bone growth and/or promote fracture healing.

**[0007]** In another embodiment, a method for healing bone is provided which includes securely situating a bone plate adjacent a bone wherein the bone plate includes a spacer having a coating on at least a portion thereof. The coating is in contact with the bone and includes a therapeutic agent, a polymeric carrier, and a buffer medium for healing bone. In one example, the coating is placed on at least the portion of the spacer prior to securely situating the bone plate. In another example, the therapeutic agent, the polymeric carrier, and the buffer medium, which define the coating, are mixed prior to placing the coating on at least the portion.

**[0008]** Concerning the coating, the therapeutic agent can include a drug, a biological factor, or mixtures thereof; the polymeric carrier can include a bioresorbable or water-soluble polymer, a hydrogel-forming polymer, a polyelectrolyte, or mixtures thereof; and the buffer medium can include deionized water, phosphate buffer saline, normal saline, serum, whole blood, or mixtures thereof.

**[0009]** Various features discussed below in relation to one or more of the exemplary embodiments may be incorporated into any of the above-described aspects of the present invention alone or in any combination. Again, the brief summary presented above is intended only to familiarize the reader with certain aspects and contexts of the present invention without limitation to the claimed subject matter.

## BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

[0010] Various features, aspects, and advantages of the present invention will become better understood when the following detailed description is read with reference to the accompanying figures in which like characters represent like parts throughout the figures, wherein:

[0011] Figure 1 is a perspective view of a section of bone plate secured to bone by a first bone screw, and a spacer positioned in a hole of the bone plate receiving a corresponding second bone screw.

[0012] Figure 2 is a cross-sectional view of the bone plate of figure 1 taken along line 2-2; and

[0013] Figure 3 is a perspective view of the spacer of Fig. 1.

## DETAILED DESCRIPTION OF EXEMPLARY EMBODIMENTS

[0014] One or more specific embodiments of the present invention will be described below. In an effort to provide a concise description of these embodiments, all features of an actual implementation may not be described in the specification. It should be appreciated that in the development of any such actual implementation, as in any engineering or design project, numerous implementation-specific decisions must be made to achieve the developers' specific goals, such as compliance with system-related and business-related constraints, which may vary from one implementation to another. Moreover, it should be appreciated that such a development effort might be complex and time consuming, but would nevertheless be a routine undertaking of design, fabrication, and manufacture for those of ordinary skill having the benefit of this disclosure.

[0015] When introducing elements of the present invention (E.G., the exemplary embodiments(s) thereof), the articles "a", "an", "the" and "said" are intended to mean that there are one or more of the elements. The terms "comprising", "including" and "having" are intended to be inclusive and mean that there may be additional elements other than the listed elements.

[0016] Figs. 1-3 show an embodiment of the present invention including a medical device 10 including an implant device 12, e.g., a bone plate (shown in partial), for splinting a fracture of a bone 14 and a spacer 16, such as a polymeric spacer, with a

coating 18 thereon used in combination with the bone plate 12 to stimulate bone growth and/or promote fracture healing.

[0017] With reference to Figs. 1 and 2, the bone plate 12 includes two holes 22 with each 22 hole receiving a corresponding polymeric spacer 16 and a corresponding bone screw 24. The bone plate 12 may be composed of metals and metal alloys, such as titanium or titanium alloys, tantalum or tantalum alloys (e.g., Ti6Al4V or Protosul™), stainless steel or alloys thereof, cobalt-based alloys, cobalt-chromium alloys, cobalt-chromium-molybdenum alloys, niobium alloys, zirconium alloys, as well as shape memory alloys such as NiTiNOL. The bone plate 12 may define, for example, a compression bone plate (e.g. an axially compressive bone plate) or locking bone plate as are known in the art.

[0018] The polymeric spacer 16, as best shown in Fig. 3, includes a generally circular-shaped body 26 having an aperture 28 therethrough so as to receive a correspondingly-shaped screw 24 and further includes a protrusion 32 extending generally perpendicularly away from the body 26 to help retain the polymeric spacer 16 within the hole 22, as generally discussed further below. The polymeric spacer 16 functions to improve bone fracture healing by acting as a cushion between the bone plate 12 and bone screw 24 and by decreasing the area of contact between bone 14 and the bone plate 12 thereby permitting a restricted displacement in compression stressing of the bone 14. And, although shown as being generally circular-shaped and having the protrusion 32 therefrom, it should be understood by one having ordinary skill in the art that various spacer 16 configurations may be provided for cooperation with differently shaped and sized holes 22 and/or screws 24.

[0019] The coating 18 on spacer 16 includes a therapeutic healing agent, a polymeric carrier, and a buffer medium. The coating 18 is applied to a bottom, or bone-healing, surface 34 of the spacer 16, and contacts the bone 14 (or bony tissue) when the bone plate 12 is implanted. Such coating 18 helps mitigate the development of stress shielding and further promotes bone growth and/or fracture healing. One such suitable bone plate 12 (with screws 24) and polymeric spacer 16, which may receive the coating 18 in accordance with an embodiment of the present invention, are disclosed in U.S. Patent No. 6,540,746 to Buhler et al. entitled "Bone Plate for Splinting a Fracture at a Bone with a Plurality of Bone Screws", which is expressly incorporated by reference herein in its entirety.

[0020] As best shown in Figs. 1 and 2, the bone plate 12 is attached to the bone 14 using each bone screw 24. Prior to positioning the screws 24 within corresponding holes 22, a corresponding polymeric spacer 16 first is positioned in each hole 22. To position the polymeric spacer 16, the polymeric spacer 16 may be pressed into the hole 22 from the underside 38 of the bone plate 12, which lies adjacent to the bone 14 when implanted. The polymeric spacer 16 is held in place within the hole 22 by a snap or friction-type fit and is oriented so that the coating 18 on the polymeric spacer 16 contacts bone 14 when the bone plate 12 is implanted. The bone screws 24 then are inserted through the corresponding hole 22 and spacer 16, and ultimately anchored in the bone 14 and braced thereagainst via contact surface 40. The screw head 42, which is sunk within the bone plate 12, has in its upper region a shoulder 44 that lies in contact with a ring-shaped ledge 46 in the hole 22 of the bone plate 12 and limits the plate's upward movement in the direction of a screw axis 48. The contact surface 40 of the bone screw 24 projects beyond the underside 38 of the bone plate 12, which is at least so large that the underside 38 does not lie in contact with the bone 14. The distance is chosen to be greater than about 0.2 mm in order that the underside 38 of the bone plate 12 reliably lies spaced apart from the bone 14 between the bone screws 24.

[0021] The polymeric spacer 16 likewise projects beyond the underside 38 of the bone plate 12 at its bone-healing surface 34 by a distance, which can be smaller than the distance for the contact surface 40 of the screw 24, in order that the bone plate 12 is braced with only a limited force between the polymeric spacer 16 and the shoulder 44. A compression of the bone 14 and a moving back is possible insofar as the polymeric spacer 16 and the friction between the shoulder 44 and the ledge 46, which is produced by the bias force, permit. Because the material for the polymeric spacer 16 may be bioresorbable, the deflections of micro-movements can be controlled temporally in such a manner that pressure peaks, which become ever greater but still remain tractable during backward movement, are permitted at the fracture. The bone 14 can thus take over its carrying function in accordance with the healing process, which has a very positive effect on bone forming.

[0022] The polymeric spacer 16, in accordance with embodiments of the present invention, may be composed of a bioresorbable or biostable polymer and includes a desired elasticity. The bioresorbable polymer can include a poly-D, L-lactide (PDLA),

which may be resorbed through hydrolysis in approximately 30 weeks. A suitable PDLLA is Resomer R208 available from the Boehringer Company of Ingelheim, Germany. The bioresorbable polymer can also include poly (L) lactide (PLLA), a copolymer of PLLA and PDLLA, polyglycolide (PGA), and copolymers of PGA and polylactide with different molecular weights (or inherent viscosity). Biostable polymers can include poly(methylmethacrylate), poly (ether ether ketone), ultrahigh molecular weight polyethylene, and polyurethane, for example.

**[0023]** As best shown in Fig. 2, the bottom, or bone-healing, surface 34 of the polymeric spacer 16 is coated with coating 18, which is in contact with the bone 14. That coating 18, as disclosed above, includes a therapeutic healing agent, a polymeric carrier, and a buffer medium. The therapeutic agent is such that it promotes bone growth and/or fracture healing. The coating is applied at a thickness that allows delivery of a desired amount of the therapeutic agent over a desired period of time.

**[0024]** The therapeutic healing agent of the coating 18 can include, for example, a drug or biological factor, such as an osteogenic agent, an osteoinductive agent, or mixture thereof, which can promote bone growth and/or healing, thus, enhancing the overall healing characteristics of the medical device. Such osteogenic and osteoinductive agents can include, for example, members of the families of Bone Morphogenetic Proteins (BMPs), Osteoprotegerin or any of the other osteoclastogenesis inhibitors, Connective Tissue Growth Factors (CTGFs), Vascular Endothelial Growth Factors (VEGFs), Transforming Growth Factor-betas (TGF- $\beta$ s), Growth Differentiation Factors (GDFs), Cartilage Derived Morphogenetic Proteins (CDMPs), and Lim Mineralization Proteins (LMPs). Osteoconductive agents may optionally be provided in the coating 18 along with the osteogenic and/or osteoinductive agents.

**[0025]** BMPs are a class of proteins thought to have osteoinductive or growth-promoting activities on endogenous bone tissue, or function as pro-collagen precursors. Known members of the BMP family that may be utilized as osteoinductive agents in tissue attachment formulations include BMP-1, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, BMP-15, BMP-16, BMP-17, and BMP-18 polynucleotides and polypeptides, as well as mature polypeptides and polynucleotides encoding the same. The BMPs may be included in the coating 18 as full length BMPs or fragments thereof, or combinations or mixtures

thereof, or as polypeptides or polynucleotides encoding the polypeptide fragments of all of the recited BMPs. (Termaat et al., J Bone Joint Surg Am., 87:1367-138, 2005).

**[0026]** Osteoclastogenesis inhibitors inhibit bone resorption by osteoclasts of the bone tissue surrounding the site of implantation. Osteoclast and Osteoclastogenesis inhibitors include osteoprotegerin polynucleotides and polypeptides, as well as mature Osteoprotegerin polypeptides and polynucleotides encoding the same. The Osteoprotegerin protein specifically binds to its ligand, osteoprotegerin ligand (TNFSF11/OPGL), both of which are key extracellular regulators of osteoclast development. Osteoclastogenesis inhibitors further include chemical compounds such as bisphosphonates (e.g., alendronate, clodronate, etidronate, ibandronate, (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD), dichloromethylene bisphosphonate, aminobisphosphonatezoledronate, zoledronic acid, and pamidronate) (Morris et al., J Bone Joint Surf Am., 87: 1609-1618, 2005), 5-lipoxygenase inhibitors such as those described in U.S. Pat. Nos. 5,534,524 and 6,455,541 (herein incorporated by reference), heterocyclic compounds such as those described in U.S. Pat. No. 5,658,935 (herein incorporated by reference), 2,4-dioxoimidazolidine and imidazolidine derivative compounds such as those described in U.S. Pat. Nos. 5,397,796 and 5,554,594 (herein incorporated by reference), sulfonamide derivatives such as those described in U.S. Pat. No. 6,313,119 (herein incorporated by reference), and acylguanidine compounds such as those described in U.S. Pat. No. 6,492,356 (herein incorporated by reference).

**[0027]** CTGFs are a class of proteins thought to have growth-promoting activities on connective tissues. Known members of the CTGF family include CTGF-1, CTGF-2, and CTGF-4, any of which may be incorporated into the coating 18, in addition to polypeptides and polynucleotides encoding the same.

**[0028]** VEGFs are a class of proteins thought to have growth-promoting activities on vascular tissues. Known members of the VEGF family include VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D and VEGF-E, any of which may be incorporated into the coating 18, in addition to polypeptides and polynucleotides encoding the same.

**[0029]** TGF- $\beta$ s are a class of proteins thought to have growth-promoting activities on a range of tissues, including connective tissues. Known members of the TGF- $\beta$  family include TGF- $\beta$ -1, TGF- $\beta$ -2, and TGF- $\beta$ -3, any of which may be incorporated into the coating 18, in addition to polypeptides and polynucleotides encoding the same.

**[0030]** Known GDFs include GDF-1, GDF-2, GDF-3, GDF-7, GDF-10, GDF-11, and GDF-15. GDF-1 polynucleotides and polypeptides generally correspond to GenBank Accession Numbers M62302, AAA58501, and AAB94786; GDF-2 polynucleotides and polypeptides correspond to GenBank Accession Numbers BC069643, BC074921, Q9UK05, AAH69643, and AAH74921; GDF-3 polynucleotides and polypeptides correspond to GenBank Accession Numbers AF263538, BC030959, AAF91389, AAQ89234, and Q9NR23; GDF-7 polynucleotides and polypeptides correspond to GenBank Accession Numbers AB158468, AF522369, AAP97720, and Q7Z4P5; GDF-10 polynucleotides and polypeptides correspond to GenBank Accession Numbers BC028237 and AAH28237; GDF-11 polynucleotides and polypeptides correspond to GenBank Accession Numbers AF100907, NP005802 and 095390; and GDF-15 polynucleotides and polypeptides correspond to GenBank Accession Numbers BC008962, BC000529, AAH00529, and NP004855.

**[0031]** Known CDMPs and LMPs include CDMP-1, CDMP-2, LMP-1, LMP-2, and LMP-3. CDMP-1 polynucleotides and polypeptides generally correspond to GenBank Accession Numbers NM000557, U13660, NP000548 and P43026; CDMP-2 polypeptides correspond to GenBank Accession Numbers and P55106; LMP-1 polynucleotides and polypeptides correspond to GenBank Accession Numbers AF345904 and AAK30567; LMP-2 polynucleotides and polypeptides correspond to GenBank Accession Numbers AF345905 and AAK30568; and LMP-3 polynucleotides and polypeptides correspond to GenBank Accession Numbers AF345906 and AAK30569.

**[0032]** Additional osteoinductive and osteoconductive agents, factors, and compounds such as hydroxyapatite (HA), tricalcium phosphate (TCP), collagen, fibronectin (FN), osteonectin (ON), endothelial cell growth factor (ECGF), cementum attachment extracts (CAE), ketanserin, human growth hormone (HGH), animal growth hormones, parathyroid hormone (PTH) (Aleksyniene and Hvid, *Medicina (Kaunas)*, 40, 842-849, 2004), epidermal growth factor (EGF), interleukin-1 (IL-1), human alpha thrombin, insulin-like growth factor (IGF-1), platelet derived growth factors (PDGF), fibroblast growth factors (FGF,  $\beta$ FGF, etc.), and Wnt proteins, and derivatives thereof also can be included as therapeutic agents.

**[0033]** Other examples of therapeutic healing agents can include glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) inhibitors, biocidal/biostatic sugars such as dextran and glucose,

vitamins, cartilage fragments, natural extracts, genetically engineered living cells, or otherwise modified living cells, permeation enhancers such as fatty acid esters including laureate, myristate, and stearate monoesters of polyethylene glycol, salts such as strontium salt, fluoride salt, magnesium salt, and sodium salt, bone marrow aspirate, bone marrow concentrate, and mixtures and combinations thereof.

**[0034]** Therapeutic agents that are full-length proteins or fragments may be conjugated to polyethylene glycol (PEG) moieties to increase their half-life in vivo (also known as pegylation). Methods of pegylating polypeptides are well known in the art. In addition, the biological factor(s) may be delivered by gene therapy vectors harboring the polynucleotides encoding the biological factor of interest. The vector may be, for example, a phage, plasmid, viral, or retroviral vector. Such gene therapy and delivery techniques are known in the art. Gene therapy vectors further comprise suitable adenoviral vectors. Suitable gene therapy vectors include gene therapy vectors that do not integrate into the host genome and gene therapy vectors that integrate into the host genome. A desired polynucleotide also may be delivered in plasmid formulations.

Plasmid DNA or RNA formulations refer to polynucleotide sequences encoding osteoinductive polypeptides that are free from any delivery vehicle that acts to assist, promote, or facilitate entry into the cell, including viral sequences, viral particles, liposome formulations, lipofectin or precipitating agents and the like.

**[0035]** The biological factors also may be available as heterodimers or homodimers, as well as multimers or combinations thereof. Recombinantly expressed proteins may be in native forms, truncated analogs, muteins, fusion proteins (e.g., fusion proteins with the FC portion of human IgG), and other constructed forms capable of inducing bone, cartilage, or other types of tissue formation as demonstrated by in vitro and ex vivo bioassays and in vivo implantation in mammals, including humans. Examples of fusion proteins include ligand fusions between mature osteoinductive polypeptides and the FC portion of human Immunoglobulin G (IgG). Methods of making fusion proteins and constructs encoding the same are known in the art.

**[0036]** Examples of suitable drugs include antitumor agents and chemotherapeutics such as cis-platinum, ifosfamide, methotrexate, and doxorubicin hydrochloride, immuno-suppressants, statins, pain killers and anti-inflammatories such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) like ketorolac tromethamine, lidocaine hydrochloride, bipivacaine hydrochloride, and ibuprofen, antibiotics or other

bactericidal agents, and antiretroviral drugs. Bactericidal drugs and antiretroviral drugs may be provided to prevent infection by pathogens that are introduced to the patient during implant surgery. Administration of antibiotics and antiretroviral drugs also may be useful to account for nosocomial infections or other factors specific to the location where implant surgery is conducted. Antibiotics and antiretroviral drugs include aminoglycosides such as tobramycin, amoxicillin, ampicillin, azactam, bacitracin, beta-lactamases, beta-lactam (glycopeptide), biomyacin, clindamycin, chloramphenicol, chloromycetin, cefazolin, cephalosporins, ciprofloxacin, erythromycin, fluoroquinolones, gentamicin, macrolides, metronidazole, neomycin, penicillins, polymycin B, quinolones, rapamycin, rifampin, streptomycin, sulfonamide, tetracyclines, trimethoprim, trimethoprim-sulfamethoxazole, vancomycin, and mixtures and combinations thereof. Bactericidal agents include the group of metal ions such as silver and copper.

**[0037]** The polymeric carrier of coating 18 generally functions as a delivery medium to allow for regulated and sustained release of the therapeutic agent. The polymeric carrier can include natural or synthetic polymers such as bioresorbable or water-soluble polymers, hydrogel-forming polymers, polyelectrolytes, or mixtures thereof. Examples of suitable bioresorbable or water-soluble polymers include anionic biopolymers such as alginate and hyaluronic acid, cationic biopolymers such as chitin and chitosan, amphipathic polymers such as collagen, gelatin and fibrin, and neutral biopolymers such as dextran and agarose. Examples of suitable hydrogel-forming polymers include polyoxyethylene polyoxypropylene block copolymer (e.g. BASF Lutrol F 127), poly (ethylene glycol)-co-poly(lactide), poly (ethylene oxide), poly(amino acids), and synthetic polypeptides. Examples of suitable polyelectrolytes include poly(acrylic acid), and poly(acrylic acid) and poly(allyamine hydrochloride) such as to provide multi-layer films (Pavoor et al., *Biomaterials*, 27, 1527-1533, 2006).

**[0038]** The buffer medium of coating 18 can include, for example, deionized water, phosphate buffer saline, normal saline (e.g., 0.9% weight to volume NaCl solution in deionized water), serum, or whole blood, or mixtures thereof. The buffer medium generally is selected to provide a desirable pH environment for the therapeutic agent. In one embodiment, the buffer medium, in combination with the polymeric carrier, provides a solution for the therapeutic agent having a pH of about 4 to about 9. In another embodiment, the buffer medium/polymeric carrier solution has a pH of about

5 to about 8. In yet another embodiment, the buffer medium/polymeric carrier solution has a pH of about 5.5 to about 7.5.

**[0039]** Concerning the amounts of each component in the coating 18, the therapeutic healing agent, in one embodiment, is provided in a range of about 0.01 mg/mL to about 50 mg/mL, expressed as weight of therapeutic healing agent(s) per volume of polymeric carrier(s). In another embodiment, the therapeutic healing agent is provided in a range of about 0.3 mg/mL to about 10 mg/mL. In yet another embodiment, the therapeutic healing agent is provided in a range of about 0.5 mg/mL to about 5 mg/mL.

**[0040]** The polymeric carrier, in one embodiment, is provided in the coating 18 in a range of about 1% to about 90% weight per volume of buffer medium. In another embodiment, the polymeric carrier is provided in a range of about 5% to about 50% weight per volume of buffer medium. In yet another embodiment, the polymeric carrier is provided in a range of about 10% to about 30% weight per volume of buffer medium.

**[0041]** In one example, the coating 18 of the present invention includes a growth factor, a hydrogel-forming polymer, and a buffer medium. In another example, the coating 18 includes bone morphogenetic protein (BMP), a polyoxyethylene polyoxypropylene block copolymer, and deionized water. In yet another example, the coating 18 includes 1.5 mg/mL recombinant human bone morphogenetic protein 2 (rhBMP-2) and 20% wt/vol polyoxyethylene polyoxypropylene block copolymer (i.e., BASF Lutrol® F 127) in deionized water.

**[0042]** The coating 18 may be coated onto the bone-healing surface 34 of the spacer 16 at a thickness of about 10 nm to about 1000  $\mu$ m. In another embodiment, the coating 18 is coated onto the bone-healing surface 34 at a thickness of about 100 nm to about 500  $\mu$ m. In yet another embodiment, the coating 18 is coated onto the bone-healing surface 34 at a thickness of about 300 nm to about 300  $\mu$ m. While the bone-healing surface 34 of the spacer 16 is shown as being coated, it should be understood that other areas or portions of the spacer 16 may be coated either alternately or in addition thereto and that less than or more than the entire bone-healing surface 34 may be coated. Generally speaking, a surface (or portion) of the spacer 16 that would normally contact bone 14 (or bony tissue), but for the coating 18, typically is coated so as to maximize promotion of bone growth and/or fracture healing.

**[0043]** The coating 18 can be prepared by generally mixing together the respective components and, more specifically, can include first preparing and weighing each of

the therapeutic agent, polymeric carrier, and buffer medium. The therapeutic agent then may be added to the buffer medium and the solution mixed until homogenous. The mixing can be done by mechanical stirring, magnetic stirring, or ultrasonically. The polymeric carrier can be added to the homogenous solution then mixed by mechanical stirring, magnetic stirring, or ultrasonically until a homogenous solution is again achieved. The resulting homogenous solution defines the coating 18. During mixing steps, the solution may be subject to an elevated temperature of about 25° C to about 80° C. In another example, the temperature is within a range of about 30° C to about 60° C. In another example, the temperature is within a range of about 37° C to about 45° C. The mixing process typically is carried out in a USP clean room (e.g., 10,000 or higher).

**[0044]** Once mixed, the coating 18 may be sealed and packaged for sterilization for later coating, e.g., dip coating, of the spacer 16, such as in an operating room. Alternatively, the just prepared coating 18 may be subsequently applied to the spacer 16 such as to the bone healing surface(s) 34 thereof. Then, the spacer(s) 16 can be packaged alone or as a kit with the bone plate(s) 12 and corresponding bone screw(s) 24, which may be sterilized such as via a gas plasma process. In another embodiment, rather than the coating 18 being premixed or the spacers 16 pre-coated, each component of the coating 18 may be provided separately weighed and packaged for a surgeon. Prior to surgery, the components, i.e., therapeutic agent, polymeric carrier, and buffer medium can be mixed together, as described above, then the coating can be applied, such as via dip coating 18, onto the surface(s) 34 of the spacer 16 that will be in contact with bone 14 (or bony tissue).

**[0045]** Dip coating of the spacer 16 may be performed in such a way that the surface 34 that would be in contact with the bone 14 (or bony tissues), but for the coating 18, is immersed in the coating 18. Alternately, the entire spacer 16 may be dip coated. In one embodiment, the spacer 16 (or portion thereof) can be immersed in the coating 18 for about 5 seconds to about 300 seconds. In another embodiment, the spacer 16 (or portion thereof) can be immersed in the coating 18 for about 10 seconds to about 180 seconds. In yet another embodiment, the spacer 16 (or portion thereof) can be immersed in the coating 18 for about 30 seconds to about 120 seconds. After immersion, the coating 18 is allowed to dry, e.g., air dry.

**[0046]** Multiple coatings 18 may be applied on the spacer 16. Subsequent coatings may include one or more different components. That different component, for example, may be different in chemistry and/or molecular weight. In one example, the subsequent coating(s) may define, for example, a different drug(s) with the same or different release profile, which may be required to act synergistically in the fracture-healing pathway. Multilayer coatings can modify the profiles of bone resorption and the therapeutic agents release to achieve desirable clinical results.

**[0047]** As various changes could be made in the above-described aspects and exemplary embodiments without departing from the scope of the invention, it is intended that all matter contained in the above description shall be interpreted as illustrative and not in a limiting sense.

1. A device for use with a bone plate comprising:  
a spacer including a body defining a bone healing surface, at least a portion of the bone healing surface including a coating comprising a therapeutic agent, a polymeric carrier, and a buffer medium.
2. The device of claim 1 wherein the therapeutic agent includes a drug, a biological factor, or mixtures thereof.
3. The device of claim 1 wherein the therapeutic agent includes an osteogenic agent, an osteoinductive agent, or mixtures thereof.
4. The device of claim 1 wherein the therapeutic agent is a bone growth factor.
5. The device of claim 4 wherein the bone growth factor is a bone morphogenetic protein.
6. The device of claim 1 wherein the polymeric carrier includes a bioresorbable or water-soluble polymer, a hydrogel-forming polymer, a polyelectrolyte, or mixtures thereof.
7. The device of claim 1 wherein the buffer medium includes deionized water, phosphate buffer saline, normal saline, serum, whole blood, or mixtures thereof.
8. The device of claim 1 wherein the therapeutic agent includes a growth factor, the polymeric carrier includes a hydrogel-forming polymer, and the buffer medium includes deionized water.
9. The device of claim 8 wherein the growth factor is recombinant human bone morphogenetic protein 2 (rhBMP-2), and the hydrogel-forming polymer is a polyoxyethylene polyoxypropylene block copolymer.

10. The device of claim 1 wherein the therapeutic healing agent is provided in the coating in a range of about 0.01 mg/mL to about 50 mg/mL, expressed as weight of therapeutic healing agent per volume of polymeric carrier, and wherein the polymeric carrier is provided in the coating in a range of about 1% to about 90% weight per volume of buffer medium.
11. The device of claim 1 wherein the spacer is a polymeric spacer.
12. A medical device comprising a bone plate and the device of claim 1.
13. A kit comprising:
  - one or more spacers, at least one spacer including a body defining a bone healing surface, at least a portion of the bone healing surface including a coating comprising a therapeutic agent, a polymeric carrier, and a buffer medium; and
  - at least one bone plate.
14. The kit of claim 13 further comprising one or more bone screws.
15. A method for healing bone comprising:
  - securely situating a bone plate adjacent a bone, the bone plate including a spacer having a coating on at least a portion thereof, the coating being in contact with the bone and comprising a therapeutic agent, a polymeric carrier, and a buffer medium.
16. The method of claim 15 further including prior to securely situating the bone plate, placing the coating on at least the portion of the spacer.
17. The method of claim 16 further comprising prior to placing the coating on at least the portion of the spacer, mixing the therapeutic agent, the polymeric carrier, and the buffer medium to define the coating.
18. The method of claim 15 wherein the therapeutic agent includes a drug, a biological factor, or mixtures thereof.

19. The method of claim 15 wherein the therapeutic agent includes an osteogenic agent, an osteoinductive agent, or mixtures thereof.
20. The method of claim 15 wherein the therapeutic agent is a bone growth factor.
21. The method of claim 20 wherein the bone growth factor is a bone morphogenetic protein.
22. The method of claim 15 wherein the polymeric carrier includes a bioresorbable or water-soluble polymer, a hydrogel-forming polymer, a polyelectrolyte, or mixtures thereof.
23. The method of claim 15 wherein the buffer medium includes deionized water, phosphate buffer saline, normal saline, serum, whole blood, or mixtures thereof.
24. The method of claim 15 wherein the therapeutic agent includes a growth factor, the polymeric carrier includes a hydrogel-forming polymer, and the buffer medium includes deionized water.
25. The method of claim 24 wherein the growth factor is recombinant human bone morphogenetic protein 2 (rhBMP-2), and the hydrogel-forming polymer is a polyoxyethylene polyoxypropylene block copolymer.
26. The method of claim 15 wherein the therapeutic healing agent is provided in the coating in a range of about 0.01 mg/mL to about 50 mg/mL, expressed as weight of therapeutic healing agent per volume of polymeric carrier, and wherein the polymeric carrier is provided in the coating in a range of about 1% to about 90% weight per volume of buffer medium.
27. The method of claim 15 wherein the spacer is a polymeric spacer.

# 1 Abstract

The present invention relates to a spacer 16, such as a polymeric spacer, for use with an implant device 12, e.g., a bone plate, for splinting a fracture of a bone 14. The spacer 16 includes a body 26 defining a bone healing surface 34, wherein at least a portion of the bone healing surface 34 has a coating 18 which includes a therapeutic agent, a polymeric carrier, and a buffer medium to stimulate bone growth and/or promote fracture healing. A kit is also disclosed which includes one or more of the spacers 16, at least one bone plate 12, and optionally one or more bone screws 24 for securing the bone plate 12 to bone 14. A method for promoting fracture healing in bone 14 is further disclosed which includes securely situating a coated portion of the spacer 16 adjacent bone 14.

# 2 Representative Drawing

Fig. 1

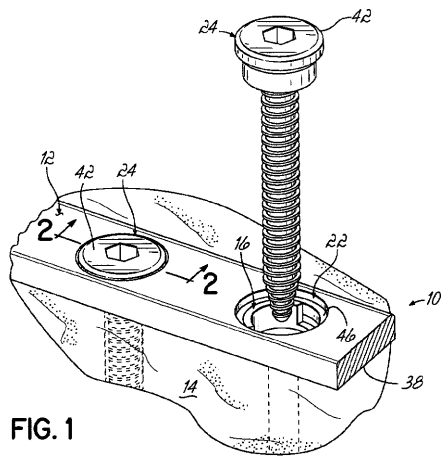


FIG. 1

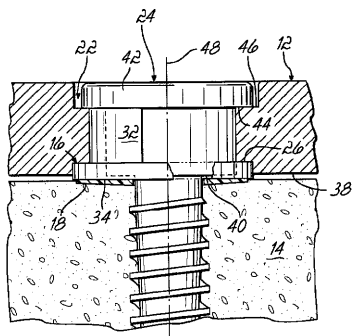


FIG. 2

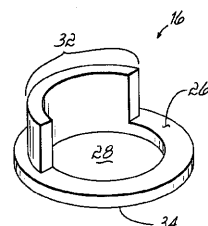


FIG. 3