

(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2008-505732

(P2008-505732A)

(43) 公表日 平成20年2月28日(2008.2.28)

(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	4 C 0 8 1
	A 6 1 L 27/00	Y
	A 6 1 L 27/00	G

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2007-521541 (P2007-521541)	(71) 出願人	507012319 イスト・テクノロジーズ・インコーポレイテッド I S T O T E C H N O L O G I E S , I N C . アメリカ合衆国63132ミズーリ州セント・ルイス、スウィート200、オリベット・エグゼクティブ・パークウェイ1155番
(86) (22) 出願日	平成17年7月11日 (2005. 7. 11)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月28日 (2007. 2. 28)	(74) 代理人	100084146 弁理士 山崎 宏
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/024571	(74) 代理人	100106231 弁理士 矢野 正樹
(87) 国際公開番号	W02006/033698		
(87) 国際公開日	平成18年3月30日 (2006. 3. 30)		
(31) 優先権主張番号	60/587, 088		
(32) 優先日	平成16年7月12日 (2004. 7. 12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織マトリックスシステム

(57) 【要約】

本出願は、骨軟骨損傷のような組織欠損の修復を支持するためのマトリックス組成物を開示する。本明細書中に記載のマトリックスは、多糖ポリマーと絡み合ったポリエステルポリマーを含む。また、マトリックスの製法、および組織の該修復においてマトリックスを使用する方法が開示される。特定の形態において、マトリックスは、酸化多糖であり得る多糖と架橋されたポリエステルを含み得る。いくつかの形態において、マトリックスは、さらに、成長因子のような1以上のさらなる成分を含み得る。



A



B

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組織の修復を支持するためのマトリックスであって、多糖と絡み合ったポリエステルを含む該マトリックス。

【請求項 2】

該ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、およびポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーよりなる群から選択される請求項 1 記載のマトリックス。

【請求項 3】

該ポリエステルがポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーである請求項 1 記載のマトリックス。

【請求項 4】

該ポリ乳酸および該ポリグリコール酸が、約5:1ないし約2:1の重量比である請求項 3 記載のマトリックス。

【請求項 5】

該ポリ乳酸対該ポリグリコール酸の該重量比が約3:1である請求項 4 記載のマトリックス。

【請求項 6】

該多糖が、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン、ヘパラン硫酸、デキストラン、硫酸デキストラン、アルギン酸塩、およびその組合せよりなる群から選択される請求項 1 ないし 5 記載のマトリックス。

【請求項 7】

該多糖がヒアルロン酸である請求項 6 記載のマトリックス。

【請求項 8】

該多糖が酸化多糖である請求項 1 ないし 7 記載のマトリックス。

【請求項 9】

該多糖が共有結合的に架橋した請求項 1 ないし 8 記載のマトリックス。

【請求項 10】

該ポリエステルおよび該多糖が99:1ないし1:99の重量比である請求項 1 ないし 9 記載のマトリックス。

【請求項 11】

該ポリエステル対該多糖の該重量比が約9:1ないし約1:9である請求項 10 記載のマトリックス。

【請求項 12】

さらに少なくとも1つの成長因子を含む請求項 1 ないし 11 記載のマトリックス。

【請求項 13】

該少なくとも1つの成長因子が、TGF- β 、骨形成蛋白質、成長分化因子、ADMP-1、線維芽細胞増殖因子、ヘッジホッグ蛋白質、インスリン様成長因子、血小板由来成長因子、インターロイキン、コロニー刺激因子、およびアクチビンよりなる群から選択される請求項 12 記載のマトリックス。

【請求項 14】

該少なくとも1つの成長因子が骨形成蛋白質である請求項 12 記載のマトリックス。

【請求項 15】

さらに少なくとも1つのコラーゲンを含む請求項 1 ないし 14 記載のマトリックス。

【請求項 16】

組織を修復するためのマトリックスの製法であって、混合物中でポリエステルおよび多糖をもつれさせることを特徴とする該製法。

【請求項 17】

該ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、およびポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーよりなる群から選択される請求項 16 記載のマトリックスの製法。

【請求項 18】

10

20

30

40

50

該ポリエステルがポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーである請求項 1 6 記載のマトリックスの製法。

【請求項 1 9】

該ポリ乳酸および該ポリグリコール酸が、約5:1ないし約2:1の重量比である請求項 1 8 記載のマトリックスの製法。

【請求項 2 0】

該ポリ乳酸対該ポリグリコール酸の該重量比が約3:1である請求項 1 9 記載のマトリックスの製法。

【請求項 2 1】

該多糖が、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン、ヘパラン硫酸、デキストラン、硫酸デキストラン、アルギン酸塩、およびその組合せよりなる群から選択される請求項 1 6 ないし 2 0 記載のマトリックスの製法。

10

【請求項 2 2】

該多糖がヒアルロン酸である請求項 1 6 記載のマトリックスの製法。

【請求項 2 3】

さらに該多糖を酸化することを特徴とする請求項 1 6 ないし 2 2 記載のマトリックスの製法。

【請求項 2 4】

さらに該多糖を共有結合的に架橋することを特徴とする請求項 1 6 ないし 2 3 記載のマトリックスの製法。

20

【請求項 2 5】

該ポリエステルおよび該多糖が99:1ないし1:99の重量比である請求項 1 6 ないし 2 4 記載のマトリックスの製法。

【請求項 2 6】

該ポリエステル対該多糖の該重量比が約9:1ないし約1:9である請求項 2 5 記載のマトリックスの製法。

【請求項 2 7】

さらに、該混合物に少なくとも1つの成長因子を添加することを特徴とする請求項 1 6 ないし 2 6 記載のマトリックスの製法。

【請求項 2 8】

該少なくとも1つの成長因子が、TGF- β 、骨形成蛋白質、成長分化因子、ADMP-1、線維芽細胞増殖因子、ヘッジホッグ蛋白質、インスリン様成長因子、血小板由来成長因子、インターロイキン、コロニー刺激因子、およびアクチビンよりなる群から選択される請求項 2 7 記載のマトリックスの製法。

30

【請求項 2 9】

該少なくとも1つの成長因子が骨形成蛋白質である請求項 2 7 記載のマトリックスの製法。

【請求項 3 0】

さらに、該混合物に少なくとも1つのコラーゲンを添加することを特徴とする請求項 1 6 ないし 2 9 記載のマトリックスの製法。

40

【請求項 3 1】

請求項 1 6 ないし 3 0 記載のマトリックスの製法であって、さらに該混合物を冷凍し、凍結乾燥することを特徴とする該製法。

【請求項 3 2】

請求項 1 6 ないし 3 0 記載のマトリックスの製法であって、さらに該混合物を濡れたまま置いて、空気乾燥させることを特徴とする該製法。

【請求項 3 3】

哺乳類において組織成長を促進するための方法であって、該哺乳類において、組織成長の必要がある部位に、多糖と絡み合ったポリエステルを含むマトリックスを移植することを特徴とする該製法。

50

- 【請求項 3 4】
 該ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、およびポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーよりなる群から選択される請求項 3 3 記載の組織成長を促進するための方法。
- 【請求項 3 5】
 該ポリエステルがポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーである請求項 3 3 記載の組織成長を促進するための方法。
- 【請求項 3 6】
 該ポリ乳酸および該ポリグリコール酸が、約5:1ないし約2:1の重量比である請求項 3 5 記載の組織成長を促進するための方法。 10
- 【請求項 3 7】
 該ポリ乳酸対ポリグリコール酸の該重量比が約3:1である請求項 3 6 記載の組織成長を促進するための方法。
- 【請求項 3 8】
 該多糖が、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン、ヘパラン硫酸、デキストラン、硫酸デキストラン、アルギン酸塩、およびその組合せよりなる群から選択される請求項 3 3 ないし 3 7 記載の組織成長を促進するための方法。
- 【請求項 3 9】
 該多糖がヒアルロン酸である請求項 3 3 記載の組織成長を促進するための方法。 20
- 【請求項 4 0】
 該多糖が酸化多糖である請求項 3 3 ないし 3 9 記載の組織成長を促進するための方法。
- 【請求項 4 1】
 該多糖が共有結合的に架橋した請求項 3 3 ないし 4 0 記載の組織成長を促進するための方法。
- 【請求項 4 2】
 該ポリエステルおよび該多糖が99:1ないし1:99の重量比である請求項 3 3 記載の組織成長を促進するための方法。
- 【請求項 4 3】
 該ポリエステル対該多糖の該重量比が約9:1ないし約1:9である請求項 3 3 ないし 4 2 記載の組織成長を促進するための方法。 30
- 【請求項 4 4】
 該マトリックスがさらに少なくとも1つの成長因子を含む請求項 3 3 記載の組織成長を促進するための方法。
- 【請求項 4 5】
 該少なくとも1つの成長因子が、TGF- β 、骨形成蛋白質、成長分化因子、ADMP-1、線維芽細胞増殖因子、ヘッジホッグ蛋白質、インスリン様成長因子、血小板由来成長因子、インターロイキン、コロニー刺激因子、およびアクチビンよりなる群から選択される請求項 4 4 記載の組織成長を促進するための方法。
- 【請求項 4 6】
 該少なくとも1つの成長因子が骨形成蛋白質である請求項 4 4 記載の組織成長を促進するための方法。 40
- 【請求項 4 7】
 該マトリックスがさらに少なくとも1つのコラーゲンを含む請求項 3 3 ないし 4 6 記載の組織成長を促進するための方法。
- 【請求項 4 8】
 該組織が、骨、軟骨、軟組織およびその組合せよりなる群から選択される請求項 3 3 ないし 4 7 記載の組織成長を促進するための方法。
- 【請求項 4 9】
 該哺乳類が治療の必要のあるヒトである請求項 3 3 ないし 4 8 記載の組織成長を促進す 50

るための方法。

【請求項 5 0】

その必要のある患者において、組織成長を促進するための医薬の製造用の多糖と絡み合ったポリエステルを含むマトリックスの使用。

【請求項 5 1】

該ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、およびポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーよりなる群から選択される請求項 5 0 記載のマトリックスの使用。

【請求項 5 2】

該ポリエステルがポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーである請求項 5 0 記載のマトリックスの使用。

【請求項 5 3】

該ポリ乳酸および該ポリグリコール酸が、約5:1ないし約2:1の重量比である請求項 5 2 記載のマトリックスの使用。

【請求項 5 4】

該ポリ乳酸対該ポリグリコール酸の該重量比が約3:1である請求項 5 3 記載のマトリックスの使用。

【請求項 5 5】

該多糖が、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン、ヘパラン硫酸、デキストラン、硫酸デキストラン、アルギン酸塩、およびその組合せよりなる群から選択される請求項 5 0 ないし 5 4 記載のマトリックスの使用。

【請求項 5 6】

該多糖がヒアルロン酸である請求項 5 0 記載のマトリックスの使用。

【請求項 5 7】

該多糖が酸化多糖である請求項 5 0 ないし 5 6 記載のマトリックスの使用。

【請求項 5 8】

該多糖が共有結合的に架橋した請求項 5 0 ないし 5 7 記載のマトリックスの使用。

【請求項 5 9】

該ポリエステルおよび該多糖が99:1ないし1:99の重量比である請求項 5 0 ないし 5 8 記載のマトリックスの使用。

【請求項 6 0】

該ポリエステル対該多糖の該重量比が約9:1ないし約1:9である請求項 5 9 記載のマトリックスの使用。

【請求項 6 1】

該マトリックスがさらに少なくとも1つの成長因子を含む請求項 5 0 ないし 6 0 記載のマトリックスの使用。

【請求項 6 2】

該少なくとも1つの成長因子が、TGF- β 、骨形成蛋白質、成長分化因子、ADMP-1、線維芽細胞増殖因子、ヘッジホッグ蛋白質、インスリン様成長因子、血小板由来成長因子、インターロイキン、コロニー刺激因子、およびアクチビンよりなる群から選択される請求項 6 1 記載のマトリックスの使用。

【請求項 6 3】

該少なくとも1つの成長因子が骨形成蛋白質である請求項 6 1 記載のマトリックスの使用。

【請求項 6 4】

該マトリックスがさらに少なくとも1つのコラーゲンを含む請求項 5 0 ないし 6 3 記載のマトリックスの使用。

【請求項 6 5】

該組織が、骨、軟骨、軟組織およびその組合せよりなる群から選択される請求項 5 0 ないし 6 4 記載のマトリックスの使用。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2004年7月12日に出願された米国仮出願番号60/587,088に対して優先権を主張する。

【0002】

自己組織のものと似ている組織成長伝導性およびまたは成長誘導性特性を提供し、無制限供給で生成され得る、骨、軟骨、または軟組織のような組織のための生体適合性マトリックスに対する臨床的必要が存在する。いくつかの骨代替物が入手可能であるが、多くは、質の悪い物理的取り扱いおよびそれらの使用およびX線撮影評価を複雑にする吸収特徴を有する物質よりなる。

10

【背景技術】

【0003】

2004年1月6日に発行されたMaに対する米国特許6,673,285は、適切に管理され、互いにつながった細孔を有する3-D生分解性多孔性、ポリマー(天然または合成)足場、および該多孔性物質を形成するための方法を開示する。この特許は、さらに、親水性および/または疎水性細孔形成(porogen)物質を、所望のマクロ多孔性構造の3-Dネガティブレプリカへと製造することを開示する。該方法において、生分解性ポリマー(PLLAおよびPLGA)は、溶媒中で溶解され、該ネガティブレプリカに成型される。該細孔形成物質を溶解/浸出した後、多孔性ポリマー足場が形成される。

20

【0004】

1998年6月23日に発行された、Schwartzに対する米国特許5,769,899は、除去された損傷したまたは破壊された関節軟骨の領域および該隣接する健康な海綿様骨の間に軟骨形成成長支持マトリックスを確立することによって、骨の表面上に損傷したまたは破壊された関節軟骨を再生するための生体吸収性軟骨修復システムを開示する。該修復システムは、実質的に、滑膜関節液の吸収によって、実質的な拡大に対して寸法的に安定しており、除去されている損傷したまたは破壊された関節軟骨の領域および関節軟骨および軟骨下海綿骨の隣接した健康な領域の両方において取り付けられるように形成され寸法された完全に生体吸収性物質よりなる送達単位;および実質的に、完全に生体吸収性物質よりなり、軟骨形成成長支持マトリックスに対する該除去された領域および該隣接する健康な領域の間の伝達を確立するための容量によって、少なくとも95%空隙を規定する該送達単位によって支持された多孔性インサートを含む。該送達単位は、ポリエステルを含み得、該多孔性インサートは、ヒアルロン酸を含み得る。

30

【0005】

1998年12月1日に発行された、Naughtonに対する米国特許5,842,477は、インビボで軟骨を作成および/または修復する方法を開示し、これは、ポリグリコール酸、ポリ乳酸またはヒアルロン酸のような物質から作成可能な、生体適合性、非生存三次元足場を、患者に移植することを含む。

【0006】

1999年6月29日に発行された、Cookに対する米国特許5,916,585は、その上での生物活性種の固定のための生分解性物質を開示する。該物質は、ポリグリコリドまたはグリコリドのコポリマー、グリコリド/L-ラクチド、および少なくとも1つの層の親水性ポリマーであり得る多孔性疎水性生分解性支持メンバーを含む。

40

【0007】

2001年12月11日に発行されたHardwickに対する米国特許6,328,765は、非-高度に架橋されたヒアルロン酸、ポリ乳酸およびポリグリコール酸のような加水分解性ポリエステル、またはそのブレンドのような分解性物質で構築された組織透過デバイスを開示する。

【0008】

2003年1月28日に発行されたBoyceに対する米国特許6,696,073は、多糖、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-コ-グリコール酸、ポリラクチド、ポリグリコリド、またはポ

50

リ(ラクチド-コ-グリコリド)を含み得る骨片および結合剤の成型、粘性塊を含む耐力骨移植を開示する。

【0009】

2004年7月1日に公開されたSahatjianの米国特許出願公報20040126405は、繊維の間に複数のつながりを有する該マトリックスによって、所定の形状、所定の穴体積率、所定の穴の形状、および所定の穴のサイズを有する不織三次元連続孔マトリックスを形成するように形成された複数の線維から形成される生体適合性ポリマーを含む三次元細胞足場を開示する。該生分解性ポリマーは、ポリL-乳酸、ポリグリコール酸(PGA)、ヒアルロン酸、またはそのコポリマーまたはブレンドであり得る。

【0010】

2004年4月22日に公開されたBinetteの米国特許出願公報20040078090は、種々の組織損傷、特に軟骨、靭帯、腱、および神経への損傷を修復するために使用するための生体適合性組織修復移植片または足場デバイスを開示する。該移植片は、生体適合性足場および生存組織の粒子を含む。該生体適合性足場は、接着剤として、ラクチドまたはグリコリドのホモポリマーまたはコポリマー、およびヒアルロン酸を含み得る。

【0011】

これらの引用文献のいずれも、多糖と絡み合ったポリエステルを含むマトリックスを列挙する。従って、骨、軟骨、および/または軟組織のような修復組織において使用可能な、構造統合性を保持する、生分解性、生体適合性マトリックスへの必要性が存在する。

【発明の開示】

【0012】

概要

組織の修復の際に使用する生分解性、生体適合性マトリックスへの必要性を鑑みて、本発明は、組織の該修復を支持するマトリックス組成物を開発している。さらに、本発明者らは、そのようなマトリックスの製法、および該マトリックスを利用する治療法を開発している。加えて、本発明者らは、組織成長を促進するための医薬の製造用の多糖と絡み合ったポリエステルを含むマトリックスの使用を開示する。

【0013】

従って、本教示は、組織の該修復を支持するマトリックスを開示する。これらの教示の具体例のマトリックスは、多糖と絡み合ったポリエステルを含む。いくつかの形状において、これらの具体例のマトリックスは、さらに、TGF- β 、骨形成蛋白質、成長分化因子、ADMP-1、線維芽細胞増殖因子、ヘッジホッグ蛋白質、インスリン様成長因子、血小板由来成長因子、インターロイキン、コロニー刺激因子、および/またはアクチビンであり得る。少なくとも1つの成長因子を含み得る。加えて、これらの具体例のマトリックスは、さらに、コラーゲンを含み得る。

【0014】

該開示された具体例の種々の形状において、多糖は、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン、ヘパラン硫酸、デキストラン、硫酸デキストラン、アルギン酸塩、またはその組合せであり得る。加えて、マトリックスのポリエステルは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、またはポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーであり得る。さらに、マトリックスによって含まれる多糖は、ポリエステルと絡み合い、かつ架橋され得る。架橋多糖を含むマトリックスのいくつかの形状において、該多糖は酸化多糖であり得る。いくつかの代替の形状において、該多糖は、架橋剤を介して架橋され得る。加えて、種々の形状において、架橋マトリックスは、架橋多糖およびポリエステルだけでなく、成長因子および/またはコラーゲンも含み得る。

【0015】

本教示のマトリックスの製法は、混合物においてポリエステルおよび多糖をもつれさせることを特徴とする。マトリックスの製法は、さらに、多糖を架橋することを特徴とし得る。架橋は、多糖を酸化すること、および/または多糖を架橋剤と接触させることを含み得る。多糖の該酸化および/または架橋剤との接触は、ポリエステルと多糖を絡み合わせ

10

20

30

40

50

る前または後のいずれで実施してよい。加えて、マトリックスの製法は、さらに、混合物に少なくとも1つの成長因子および/またはコラーゲンを添加することを含み得る。

【0016】

また、本発明者らは、治療の必要のあるヒト患者のような哺乳類において、組織成長を促進させるための方法を開発している。該方法は、該哺乳類において、組織成長の必要のある部位に、本明細書記載のマトリックスを移植することを特徴とし得る。組織成長の促進は、組織成長の実施、および/または組織成長の誘導を含み得る。該組織は、骨、軟骨、軟組織、またはその組合せであり得る。

【0017】

本発明のこれらおよび他の特徴、態様、および利点は、以下の記載および添付の請求の範囲に関しては、より良く理解されるであろう。

【0018】

詳細な記載

本発明者らは、組織の修復を支持するためのマトリックスを考案している。また、該発明者らは、マトリックスの製法、組織の成長および修復を促進するための該マトリックスの使用法、および組織修復を支持するための医薬の該製造のための該マトリックスの使用を考案している。本発明の絡み合ったポリエステル-多糖マトリックスは、単独で使用されて組織の成長の実施する、少なくとも1つの成長因子と併用されて組織の成長を誘導する、細胞と併用されて組織の成長を誘導する、および/またはコラーゲンまたはフィブリンと併用され得る。本明細書中で使用されるように、「絡み合い」および関連用語は、融液または重複濃度を超える濃縮溶液中のポリマーの状態を指し、ここにポリマーはもう一方に浸透し、該分子の動きは、各分子を取り囲む「バーチャル管 (virtual tube)」に沿った動きに制限される。(Glossary of Colloid and Polymer Science, <http://www.studsvik.uu.se/pwwwp/Rennie/gloss.htm#E>)。 20

【0019】

従って、本教示のマトリックスは、多糖と絡み合ったポリエステルを含む。マトリックスによって含まれるポリエステルは、ポリ乳酸 (PLA)、ポリグリコール酸 (PGA)、またはPLAおよびPGAを含むコポリマー (ポリ(ラクチド-コ-グリコリド、PLA-PGA、またはPLGAとも呼ばれる)であり得る。PLGA コポリマーのようなポリエステルは、生分解性コポリマーであり得る。いくつかの形状において、マトリックスによって含まれるPLGAコポリマーは、約5:1ないし約2:1の重量比でPLAおよびPLGを含み得、特定の態様において、該PLA:PLG比は、重量で約3:1であり得る。PLA-PLG コポリマーは、例えば、Hollinger, J. Biomed. Mater. Res. 17: 71-82, 1983に記載のPLGA コポリマーのようなポリエステルであり得る。 30

【0020】

種々の形状において、マトリックスによって含まれる多糖は、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン、ヘパラン硫酸、デキストラン、硫酸デキストラン、またはアルギン酸塩であり得る。いくつかの態様において、マトリックスは、2以上のこれらの多糖類の組合せを含み得る。特定の態様において、該多糖はヒアルロン酸であり得る。 40

【0021】

マトリックスのいくつかの形状において、多糖は架橋多糖であり得る。該架橋は、例えば、Laurent, T. C., Acta Chem. Scand. 18: 274-275, 1964; Kuo, J.-W Bioconjugate Chem. 2: 232-241, 1991; Mason, M., Biomaterials 21: 31-36, 2000; またはZhao, X.B., J. Mater. Sci. Mater. Med. 13: 11-16, 2002のような文献において開示されるように、当業者に知られたいずれかのタイプの架橋を含み得、ホルムアルデヒドまたはグルタルアルデヒドのようなアルデヒド架橋剤、多糖-反応架橋剤のようなホモ二官能性架橋剤またはヘテロ二官能性架橋剤を含み得る。種々の態様において、架橋は、過ヨウ素酸エステル酸化多糖のような酸化多糖を含み得る。いくつかの形状において、架橋は、多糖およびポリエステルの間、または多糖および本明細書記載のいずれかの他のマトリックス成分 50

の間に共有結合を含み得る。

【0022】

本教示のマトリックスにおいて、ポリエステル対多糖の該重量比は、99:1ないし1:99の間であり得る。いくつかの態様において、該ポリエステル対該多糖の該重量比は、約9:1ないし約1:9であり得る。

【0023】

いくつかの形状において、本教示のマトリックスは、ポリエステルおよび多糖に加えて、少なくとも1つの成長因子を含み得る。マトリックスによって含まれ得る成長因子は、非限定的例において、TGF-1、TGF-2、TGF-3、または骨形成蛋白質 (BMP) のようなTG-スーパーファミリーのメンバー;成長分化因子; ADMP-1;酸性FGFまたは塩基性 FGFのような線維芽細胞増殖因子 (FGF);インディアンヘッジホッグ、ソニックヘッジホッグ、またはデザートヘッジホッグのような蛋白質のヘッジホッグファミリーのメンバー;血小板由来成長因子、インターロイキン;コロニー刺激因子;アクチビン; IGF-IまたはIGF-IIのようなインスリン様成長因子 (IGF) ファミリーのメンバー; PDGF-AP、PDGF-BBおよびPDGF-AAのような血小板由来成長因子 (PDGF) ファミリーのメンバー; IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5またはIL-6のようなインターロイキン (IL) ファミリーのメンバー; またはCSF-1、G-CSF、およびGM-CSFのようなコロニー刺激因子 (CSF) ファミリーのメンバーであり得る。マトリックスによって含まれる成長因子は、組織源から得られる成長因子であり得る、または標準分子生物学技術を用いて、細胞培養液において、または微生物において、インビトロで生成された組換え成長因子であり得る。いくつかの態様において、成長因子は、非限定的例において、BMP-1、BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、またはBMP-6のような骨形成蛋白質であり得る。加えて、マトリックスは、非限定的例において、タイプIコラーゲン、タイプIXコラーゲン、タイプXコラーゲン、またはタイプXIコラーゲンのような少なくとも1つのコラーゲンも含み得る。

【0024】

また、本発明者らは、本明細書記載のマトリックスの製法を開発している。本明細書記載の該製法は、当業者によく知られた実験技術を利用し、手引きは、Sambrook, J., et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001; Spector, D. L. et al., *Cells: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1998;およびHarlow, E., *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1999、およびHedrickson et al., *Organic Chemistry 3rd edition*, McGraw Hill, New York, 1970のようなテキストブックのような実験マニュアルにおいて見つけることができる。

【0025】

従って、本教示の方法は、ポリエステルおよび多糖を含む混合物を形成し、次いで、該混合物中で該ポリエステルおよび該多糖をもつれさせることを特徴とする。多糖をポリエステルと絡み合わせることは、非限定的例において、下記の実施例1記載の方法のような当業者に知られるいずれかの方法によって実行することができる。

【0026】

マトリックスを作成する際、多糖を、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、またはポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーを含むポリエステルと絡み合わせる。ポリエステルがPLAおよびPGAを含むコポリマーである時、該成分ポリマー酸は、約3:1のような約5:1ないし約2:1の重量比であり得る。コポリマーは、商業供給者から入手可能であり、非限定的例において、Fukuzaki, *Biomaterials* 11: 441-446, 1990 and Jalil, J. *Microencapsulation* 7: 297-325, 1990のような文献に記載のようなよく知られた技術によって調製され得る。

【0027】

種々の態様において、マトリックスを形成する方法は、さらに、該多糖を酸化することを含み得る。該酸化は、例えば、過ヨウ素酸エステル酸化のような当業者に知られた多糖

を酸化するためのいずれかの方法を利用し得る。多糖の酸化は、該多糖上の糖環を酸化することを含み得、該多糖をポリエステルと絡み合わせる前または後のいずれかに行うことができる。

【0028】

また、マトリックスの調製は、いくつかの具体例において、マトリックスの多糖成分を共有結合的に架橋することを含み得る。多糖の該架橋は、混合物をポリエステルと形成する、または該ポリエステルを該多糖と絡み合わせる前または後のいずれかに実行し得る。いくつかの形状において、架橋は、酸化多糖を使用して行われ得る。加えて、いくつかの態様において、架橋は、非限定的例において、Pierce Biotechnology Inc. (Rockford IL) またはMolecular Probes/Invitrogen Corporation, Carlsbad, CAのような源によって商業的に供給された多糖-反応性架橋剤のようなホルムアルデヒドまたはグルタルアルデヒド、ホモ二官能性架橋剤またはヘテロ二官能性架橋剤のようなアルデヒド架橋剤のような化学的架橋剤と多糖を接触させることによって達成され得る。マトリックスの調製は、混合物を形成することを含み得、ここに該ポリエステルおよび該多糖は、約99:1ないし約1:99の範囲の重量比で、混合物中で組み合わされ;これらの具体例の方法は、約9:1ないし約1:9の重量比で、該ポリエステルおよび該多糖を添加することを含み得る。当業者は、非限定的例において、ルーチン実験によって、非限定的例において、細胞に対する接着性、吸収特徴、安定性、柔軟性、強度、生体適合性、および血清蛋白質または細胞外マトリックス成分のような高分子に対する吸着性のような、得られた絡み合ったマトリックスの物理的、化学的、または生物学的特性に関するポリエステル対多糖の最適比を決定することができる。混合物の該高分子成分は、当業者によく知られた方法によって絡み合わせることができ、これは、いくつかの態様において、ポリエステルおよび多糖を含む混合物を冷凍および凍結乾燥する、または該混合物を濡れたまま置くおよび空気乾燥することを含み得る。

10

20

【0029】

本教示のマトリックスを形成することは、さらに、ポリエステルおよび多糖を含む混合物に、上記リストのもののような少なくとも1つの成長因子、特に、骨形成蛋白質 (BMP) を添加することを含み得る。混合物に添加される成長因子の量および種類は、当業者によって、ルーチン実験によって決定され得、マトリックスの用途によって変動し得る。非限定的例において、骨形成蛋白質は、ポリエステルおよび多糖を含む混合物に添加されて、骨成長を刺激するのに使用可能なマトリックスを形成し得る。また、マトリックスを形成することは、混合物にコラーゲンを添加することを含み得る。該コラーゲンは、上記リストのもののようないずれかのタイプのコラーゲンであり得る。

30

【0030】

種々の具体例において、本教示は、哺乳類において組織成長を促進するための方法を含む。これらの方法は、該哺乳類において、組織成長の必要のある部位にて、さらに少なくとも1つの成長因子および/または少なくとも1つのコラーゲンを含むマトリックスを含む、本明細書中に記載のように、多糖と絡み合ったポリエステルを含むマトリックスを移植することを特徴とする。種々の形状において、組織は、骨組織、軟骨組織、軟組織、またはその組合せであり得る。従って、本教示のマトリックスの哺乳類の被提供者は、非限定的例において、骨または軟骨の変性疾患を有する個人、または外傷後に関節の修復を必要とする個人のような、治療の必要のあるヒト患者であり得る。これらの具体例において、外科医のような当業者は、患者の体内の部位にて、マトリックスを移植することができる。該移植されたマトリックスは、隣接する組織の治癒を加速または促進し得る。

40

【0031】

種々の具体例において、本教示は、また、組織成長を促進するための医薬の製造のためのマトリックスの使用を網羅する。これらの具体例のマトリックスは、本明細書に記載のように、多糖と絡み合ったポリエステルを含む。医薬の製造は、マトリックスを形成する開示された方法を含み得る。

【0032】

50

以下の実施例は説明的であって、請求の範囲を制限するように意図されてはいない。実施例における組成物または方法の記載は、記載された品物または組成物が生成された、またはされていない、されていること、あるいは記載された方法が実施された、またはされていない、されていることを示さない。

【実施例】

【0033】

実施例

実施例 1

この実施例は、ポリエステルおよび多糖を含む絡み合ったマトリックスを構築する方法を示す。

10

【0034】

この実施例において、 1.5×10^5 の分子量を有するポリ(ラクチド-コ-グリコリド)は、ジクロロメタン(125 mg/ml)中に溶解され、約 1.3×10^6 ダルトンの分子量のヒアルロン酸塩(HA)は、水(15 mg/ml)中で溶解される。該2つのポリマー溶液、2部 PLGA、および1部 HAは、約5分間、高速でボルテックスすることによって、1部 Milli Q 水と混合される。該乳化混合物を、イソプロピルアルコール中に乾燥した氷を含有する漕に、 -70 C にて予め冷却された鋳型に直ぐに注ぐ。冷凍後、該鋳型およびその内容物を、乾燥した氷でいっぱいの第2の容器に移し、真空ラインに接続する。有機溶媒を、 -70 C ないし -40 C の間の温度にて、この方法によって除去して、湿った氷相にHAを残す。次いで、真空下で、温度を -10 C まで上昇させることによって、水を除去した。

20

【0035】

実施例 2

この実施例は、動物モデル実験システムにおける移植片部位調製およびマトリックスの移植後を示す。

【0036】

この実施例において、図1に示されるように、円形欠陥は、骨軟骨欠陥を持つ動物モデルにおいて、6 mmの深さまで、5.5 mm直径OATS-型パンチを用いて、骨格的に成熟したヒツジの内側大腿顆の体重のかかる領域において作り出した(図1a)。次いで、該欠陥を、テストマトリックスの挿入前に、無菌食塩水によって洗い流した。次いで、実施例1に記載のように、PLA-PLG コポリマーおよびヒアルロン酸を含む絡み合ったポリエステル-多糖マトリックスを、鈍器を用いて該欠陥に圧入した。図1bは、移植後の移植部位を示す。

30

【0037】

実施例 3

この実施例は、実施例2に示された介入後3ヶ月の回復を示す。図2は、3ヶ月での全体的な結果の例を示す。該大腿顆(図2a)および該欠陥部位(図2b)の該組織の断面の全体的なイメージは、該天然の軟骨と完全に融合した新たな組織形成があり、該部位では明かな炎症が見られないことを示す。図2bは、軟骨および骨による移植の広範な内殖および置換を示す脱石灰後の該移植部位の切断面である。同様の欠陥を有するが、絡み合ったポリエステル-多糖マトリックスを受け取らない動物は、軟骨および骨の同程度の内殖を示さない。

40

【0038】

実施例 4

この実施例は、実施例3に示される介入後3ヶ月の組織の組織学的分析を示し、該移植片のコアにて、活性な骨形成によって硝子軟骨修復を実施する。この実施例において、図3で示されるように、該組織をサフラニン-Oによって染色して、該天然のおよび新たに形成された軟骨において見受けられる該軟骨プロテオグリカンを視覚化した。図3は、介入の部位の新たな軟骨および骨が、該手順後3ヶ月の検査の際、組織学的に認識可能になることを示す。図3は、さらに、50%以上の該複合体移植片が、介入後3ヶ月までに、分解/再吸収され、新たに形成された骨および軟骨によって置き換えられたことを示す。点線は、該外科的欠損のマーキングを示す。

50

【 0 0 3 9 】

実施例 5

この実施例は、介入後 3 ヶ月での軟骨および骨の形成を示す。図 4 に示されるように、該移植部位近くの領域の光学顕微鏡法は、髄腔から由来する未分化幹細胞からの軟骨の活性化形成、および軟骨内骨の再構築および形成を明らかにする。軟骨内骨形成は、移植片周辺で見つけられる。

【 0 0 4 0 】

実施例 6

この実施例は、実施例 2 で示される処置後 6 ヶ月の治癒を示す。図 5 は、処置後 6 ヶ月での全体的な結果の例を示す。図 5a は、該関節表面の全体的なイメージを示し、図 5b は、該欠損部位での該組織の断面を示す。この図は、該骨軟骨欠損の治癒が、介入後 3 ないし 6 ヶ月、改善し続けたことを示す。該治癒した組織は、該天然の軟骨および骨との優れた統合および結合を示し、90%以上の該移植された物質は、新たに形成された組織によって置き換えられる。

10

【 0 0 4 1 】

実施例 7

この実施例は、実施例 6 に示された該処置後 6 ヶ月の組織の組織学的分析を示す。図 6 に示されるように、組織を、サフラニン-O で染色して、該天然および新たに形成された軟骨中で見つけられた該軟骨プロテオグリカンの染色を視覚化した。図 6 は、90%以上の該移植された材料が、新たに形成された軟骨および骨と置き換えられたことを示す。

20

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施例および記載は、マトリックスが機能し得る形についてなんらかの結論を含み得るが、本発明者らは、それらの結論および機能によって制約されることを意図しておらず、単に可能な説明としてのみ記載する。

【 0 0 4 3 】

さらに、本明細書中に記載の本教示の特異的な具体例は、包括的または制限的であるように意図されておらず、多くの代替、修飾、および変更が、前述の実施例および詳細な記載を鑑みて、当業者に明白であろうことを理解されるべきである。従って、本発明は、以下の請求の範囲の精神および範囲内にある全てのそのような代替、修飾、および変更を含むように意図される。

30

【 0 0 4 4 】

本明細書中で引用された全引用文献は、本明細書中に、引用によって援用される。本明細書中に引用されたいずれの引用文献の論議も、それらの筆者によってなされた主張を単に要約しようと意図されたものであり、いずれかの引用文献またはその一部が関連先行技術を構成するとは認めていない。出願人は、該引用された引用文献の正確性および適切性に挑戦する権利を保有する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 5 】

【 図 1 】 図 1 は、ヒツジの内側大腿顆における円形欠陥の導入、および該欠陥へのマトリックスの導入を示す。

40

【 図 2 】 図 2 は、円形欠陥およびマトリックス移植片の導入後 3 ヶ月のヒツジの内側大腿顆の全体的な形態を示す。

【 図 3 】 図 3 は、ヒアリン軟骨および骨修復の実証を含む、円形欠陥およびマトリックス移植片の導入後 3 ヶ月のヒツジにおける骨軟骨組織の組織学的分析を示す。

【 図 4 】 図 4 は、円形欠陥およびマトリックス移植片の導入後 3 ヶ月のヒツジにおける移植片周辺での軟骨内骨形成を示す。

【 図 5 】 図 5 は、円形欠陥およびマトリックス移植片の導入後 6 ヶ月のヒツジの内側大腿顆の全体的な形態を示す。

【 図 6 】 図 6 は、円形欠陥およびマトリックス移植片を受け取った後 3 ヶ月の大腿顆と比較した、より広範囲のヒアリン軟骨および骨修復の実証を含む、円形欠陥およびマトリッ

50

クス移植片の導入後 6 ヶ月のヒツジの骨軟骨組織の組織学的分析を示す。

【 図 1 】



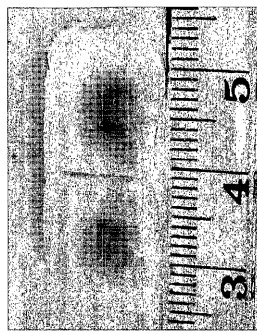
B



A

Figure 1

【 図 2 】



B



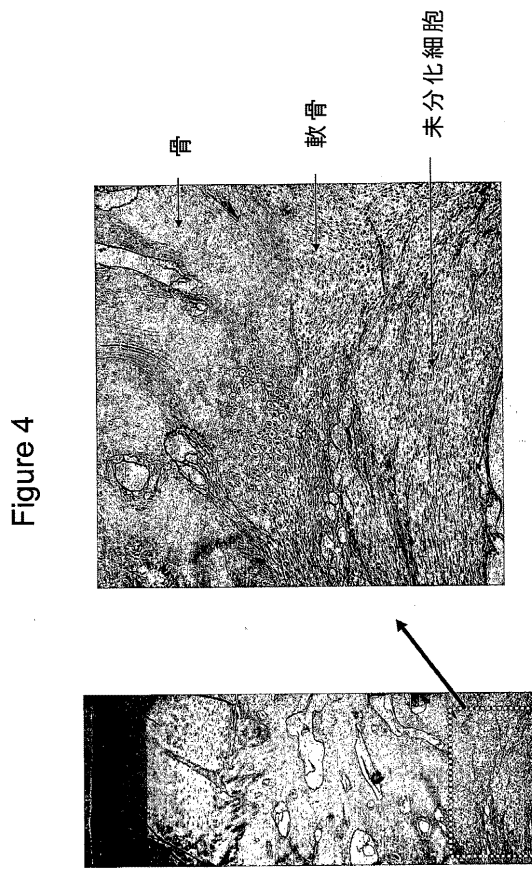
A

Figure 2

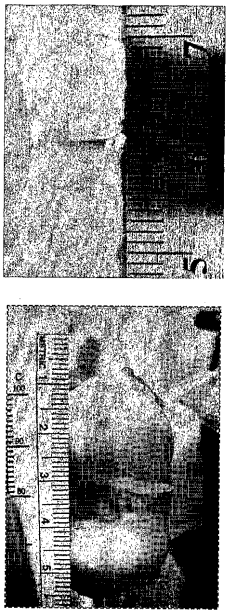
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



A B

Figure 5

【 図 6 】

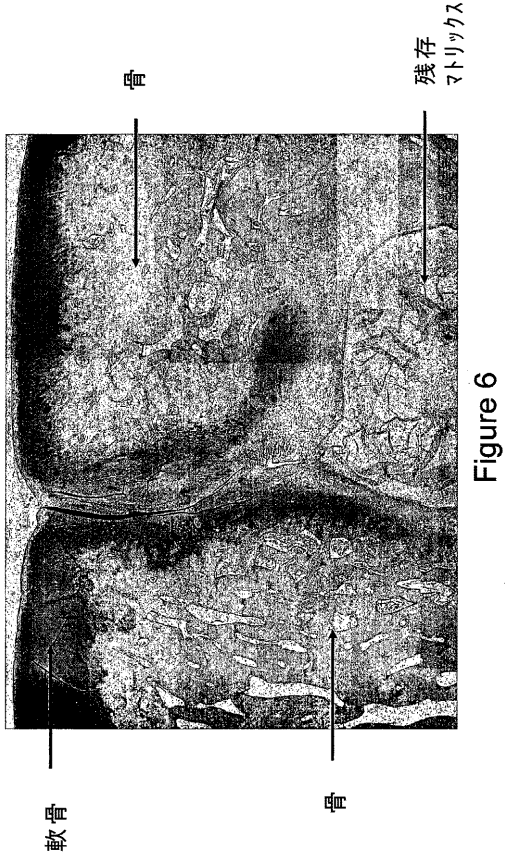


Figure 6

【手続補正書】

【提出日】平成19年4月3日(2007.4.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

組織の修復を支持するためのマトリックスであって、多糖と絡み合ったポリエステルを含む該マトリックス。

【請求項2】

該ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、およびポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーよりなる群から選択される請求項1記載のマトリックス。

【請求項3】

該ポリエステルがポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーである請求項1記載のマトリックス。

【請求項4】

該ポリ乳酸および該ポリグリコール酸が、約5:1~約2:1の重量比である請求項3記載のマトリックス。

【請求項5】

該ポリ乳酸対該ポリグリコール酸の該重量比が約3:1である請求項4記載のマトリックス。

【請求項6】

該多糖が、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン、ヘパラン硫酸、デキストラン、硫酸デキストラン、アルギン酸塩、およびその組合せよりなる群から選択される請求項1~5のいずれか1記載のマトリックス。

【請求項7】

該多糖がヒアルロン酸である請求項6記載のマトリックス。

【請求項8】

該多糖が共有結合的に架橋した請求項1~7のいずれか1記載のマトリックス。

【請求項9】

該ポリエステルおよび該多糖が99:1~1:99の重量比である請求項1~8のいずれか1記載のマトリックス。

【請求項10】

該ポリエステル対該多糖の該重量比が約9:1~約1:9である請求項9記載のマトリックス

。

【請求項11】

さらに少なくとも1つの成長因子を含む請求項1~10のいずれか1記載のマトリックス。

【請求項12】

該少なくとも1つの成長因子が、TGF- β 、骨形成蛋白質、成長分化因子、ADMP-1、線維芽細胞増殖因子、ヘッジホッグ蛋白質、インスリン様成長因子、血小板由来成長因子、インターロイキン、コロニー刺激因子、およびアクチビンよりなる群から選択される請求項11記載のマトリックス。

【請求項13】

該少なくとも1つの成長因子が骨形成蛋白質である請求項11記載のマトリックス。

【請求項14】

さらに少なくとも1つのコラーゲンを含む請求項1~13のいずれか1記載のマトリックス。

【請求項 15】

組織を修復するためのマトリックスの製法であって、混合物中でポリエステルおよび多糖をもつれさせることを特徴とする該製法。

【請求項 16】

該ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、およびポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーよりなる群から選択される請求項 15 記載のマトリックスの製法。

【請求項 17】

該ポリエステルがポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーである請求項 15 記載のマトリックスの製法。

【請求項 18】

該ポリ乳酸および該ポリグリコール酸が、約5:1～約2:1の重量比である請求項 17 記載のマトリックスの製法。

【請求項 19】

該ポリ乳酸対該ポリグリコール酸の該重量比が約3:1である請求項 18 記載のマトリックスの製法。

【請求項 20】

該多糖が、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン、ヘパラン硫酸、デキストラン、硫酸デキストラン、アルギン酸塩、およびその組合せよりなる群から選択される請求項 15～19 のいずれか 1 記載のマトリックスの製法。

【請求項 21】

該多糖がヒアルロン酸である請求項 15 記載のマトリックスの製法。

【請求項 22】

さらに該多糖を共有結合的に架橋することを特徴とする請求項 15～21 のいずれか 1 記載のマトリックスの製法。

【請求項 23】

該ポリエステルおよび該多糖が99:1～1:99の重量比である請求項 15～22 のいずれか 1 記載のマトリックスの製法。

【請求項 24】

該ポリエステル対該多糖の該重量比が約9:1～約1:9である請求項 23 記載のマトリックスの製法。

【請求項 25】

さらに、該混合物に少なくとも1つの成長因子を添加することを特徴とする請求項 15～24 のいずれか 1 記載のマトリックスの製法。

【請求項 26】

該少なくとも1つの成長因子が、TGF- β 、骨形成蛋白質、成長分化因子、ADMP-1、線維芽細胞増殖因子、ヘッジホッグ蛋白質、インスリン様成長因子、血小板由来成長因子、インターロイキン、コロニー刺激因子、およびアクチビンよりなる群から選択される請求項 25 記載のマトリックスの製法。

【請求項 27】

該少なくとも1つの成長因子が骨形成蛋白質である請求項 25 記載のマトリックスの製法。

【請求項 28】

さらに、該混合物に少なくとも1つのコラーゲンを添加することを特徴とする請求項 15～27 のいずれか 1 記載のマトリックスの製法。

【請求項 29】

請求項 15～28 のいずれか 1 記載のマトリックスの製法であって、さらに該混合物を冷凍し、凍結乾燥することを特徴とする該製法。

【請求項 30】

請求項 15～28 のいずれか 1 記載のマトリックスの製法であって、さらに該混合物を濡れたまま置いて、空気乾燥させることを特徴とする該製法。

【請求項 3 1】

多糖と絡み合ったポリエステルを含むマトリックスを含む、哺乳類における組織成長を促進するための剤。

【請求項 3 2】

該ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、およびポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーよりなる群から選択される請求項 3 1 記載の組織成長を促進するための剤。

【請求項 3 3】

該ポリエステルがポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーである請求項 3 1 記載の組織成長を促進するための剤。

【請求項 3 4】

該ポリ乳酸および該ポリグリコール酸が、約5:1～約2:1の重量比である請求項 3 3 記載の組織成長を促進するための剤。

【請求項 3 5】

該ポリ乳酸対ポリグリコール酸の該重量比が約3:1である請求項 3 4 記載の組織成長を促進するための剤。

【請求項 3 6】

該多糖が、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン、ヘパラン硫酸、デキストラン、硫酸デキストラン、アルギン酸塩、およびその組合せよりなる群から選択される請求項 3 1～3 5 のいずれか 1 記載の組織成長を促進するための剤。

【請求項 3 7】

該多糖がヒアルロン酸である請求項 3 1 記載の組織成長を促進するための剤。

【請求項 3 8】

該多糖が共有結合的に架橋した請求項 3 1～3 7 のいずれか 1 記載の組織成長を促進するための剤。

【請求項 3 9】

該ポリエステルおよび該多糖が99:1～1:99の重量比である請求項 3 1 記載の組織成長を促進するための剤。

【請求項 4 0】

該ポリエステル対該多糖の該重量比が約9:1～約1:9である請求項 3 1～3 9 のいずれか 1 記載の組織成長を促進するための剤。

【請求項 4 1】

該マトリックスがさらに少なくとも1つの成長因子を含む請求項 3 1 記載の組織成長を促進するための剤。

【請求項 4 2】

該少なくとも1つの成長因子が、TGF- β 、骨形成蛋白質、成長分化因子、ADMP-1、線維芽細胞増殖因子、ヘッジホッグ蛋白質、インスリン様成長因子、血小板由来成長因子、インターロイキン、コロニー刺激因子、およびアクチビンよりなる群から選択される請求項 4 1 記載の組織成長を促進するための剤。

【請求項 4 3】

該少なくとも1つの成長因子が骨形成蛋白質である請求項 4 1 記載の組織成長を促進するための剤。

【請求項 4 4】

該マトリックスがさらに少なくとも1つのコラーゲンを含む請求項 3 1～4 3 のいずれか 1 記載の組織成長を促進するための剤。

【請求項 4 5】

該組織が、骨、軟骨、軟組織およびその組合せよりなる群から選択される請求項 3 1～4 4 のいずれか 1 記載の組織成長を促進するための剤。

【請求項 4 6】

その必要のある患者において、組織成長を促進するための医薬の製造用の多糖と絡み合ったポリエステルを含むマトリックスの使用。

【請求項 47】

該ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、およびポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーよりなる群から選択される請求項 46 記載のマトリックスの使用。

【請求項 48】

該ポリエステルがポリ乳酸およびポリグリコール酸を含むコポリマーである請求項 46 記載のマトリックスの使用。

【請求項 49】

該ポリ乳酸および該ポリグリコール酸が、約5:1～約2:1の重量比である請求項 48 記載のマトリックスの使用。

【請求項 50】

該ポリ乳酸対該ポリグリコール酸の該重量比が約3:1である請求項 49 記載のマトリックスの使用。

【請求項 51】

該多糖が、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン、ヘパラン硫酸、デキストラン、硫酸デキストラン、アルギン酸塩、およびその組合せよりなる群から選択される請求項 46～50 のいずれか 1 記載のマトリックスの使用。

【請求項 52】

該多糖がヒアルロン酸である請求項 46 記載のマトリックスの使用。

【請求項 53】

該多糖が共有結合的に架橋した請求項 46～52 のいずれか 1 記載のマトリックスの使用。

【請求項 54】

該ポリエステルおよび該多糖が99:1～1:99の重量比である請求項 46～53 のいずれか 1 記載のマトリックスの使用。

【請求項 55】

該ポリエステル対該多糖の該重量比が約9:1～約1:9である請求項 54 記載のマトリックスの使用。

【請求項 56】

該マトリックスがさらに少なくとも 1 つの成長因子を含む請求項 46～55 のいずれか 1 記載のマトリックスの使用。

【請求項 57】

該少なくとも 1 つの成長因子が、TGF- α 、骨形成蛋白質、成長分化因子、ADMP-1、線維芽細胞増殖因子、ヘッジホッグ蛋白質、インスリン様成長因子、血小板由来成長因子、インターロイキン、コロニー刺激因子、およびアクチビンよりなる群から選択される請求項 56 記載のマトリックスの使用。

【請求項 58】

該少なくとも 1 つの成長因子が骨形成蛋白質である請求項 56 記載のマトリックスの使用。

【請求項 59】

該マトリックスがさらに少なくとも 1 つのコラーゲンを含む請求項 46～58 のいずれか 1 記載のマトリックスの使用。

【請求項 60】

該組織が、骨、軟骨、軟組織およびその組合せよりなる群から選択される請求項 46～59 のいずれか 1 記載のマトリックスの使用。

【請求項 61】

哺乳動物における組織成長の必要のある部位に移植される、請求項 1 記載のマトリックスを含む剤。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/24571
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 9/14(2006.01) USPC: 424/484,488 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/484,488 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) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,281,256 B1 (HARRIS) 28 August 2001 (28.08.2001), entire patent.	1-5, 16-21, 33-38, 42, 44 and 50-55
X	US 2004/0001879 A1 (GUO al) 1 January 2004 (01.01.2004), entire patent.	1, 16, 22, 33, 39, 50 and 56
Y	US 2002/0064559 A1 (LEE al.) 30 May 2002 (30.05.2002), paragraph 0019).	45 and 46
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 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 14 April 2006 (14.04.2006)		Date of mailing of the international search report 10 MAY 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Casey Hagopian <i>J. Roberts for</i> Telephone No. (571) 272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/24571

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: 6-15, 23-32, 40, 41, 43, 47-49 and 57-65
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/24571

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

Inventor search

EAST - search terms: PLGA with (hyaluronic "chondroitin sulfate" "dermatan sulfate" "keratan sulfate" heparan "heparan sulfate"
destran "destran sulfate" alginate) with matrix

フロントページの続き

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

(72)発明者 ミッチェル・エス・セイエディン

アメリカ合衆国 9 5 0 3 0 カリフォルニア州モンテ・セレノ、スコット・ドライブ 1 7 1 1 0 番

(72)発明者 ロバート・スピロ

アメリカ合衆国 9 4 0 1 9 カリフォルニア州、ハーフ・ムーン・ベイ、セントラル・アベニュー 2 1 3 番

Fターム(参考) 4C081 AB01 AB02 AB05 AB11 BA12 BA13 BA16 CA161 CA171 CC04
CD011 CD031 CD041 CD051 CD061 CD071 CD081 CD112 CD121 CD26
CD27 CD28 CD29 DA11 DC12 EA01