

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.⁷

A61L 27/24

A61F 2/10

A61F 2/14

A61F 2/44

(11) 공개번호 10-2005-0086949
 (43) 공개일자 2005년08월30일

(21) 출원번호 10-2005-7012146

(22) 출원일자 2005년06월27일

번역문 제출일자 2005년06월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/041330

(87) 국제공개번호 WO 2004/060425

국제출원일자 2003년12월24일

국제공개일자 2004년07월22일

(30) 우선권주장 60/436,806 2002년12월27일 미국(US)

(71) 출원인
안지오테크 인터내셔널 아게
스위스 체하-6304 추크 분데스플라츠 1

(72) 발명자
 헨터 월리암 엘.
 캐나다 브리티시 콜롬비아 브이6알 3비2 뱅쿠버 웨스트 15번애비뉴
 4444
 그래빗트 데이비드 엠.
 캐나다 브리티시 콜롬비아 브이5지 1와이8 뱅쿠버 웨스트 21번애비뉴
 616
 톨리키스 필립 엠.
 캐나다 브리티시 콜롬비아 브이6피 5엔8 뱅쿠버 라버넘 스트리트8011
 마이티 아�피타
 캐나다 브리티시 콜롬비아 브이5지 4에이6 뱅쿠버 애시 스트리트211번
 -2920

(74) 대리인
김영관
홍동오**심사청구 : 없음****(54) 콜라졸리를 사용한 조성물 및 방법****요약**

콜라겐 및 메탈로프로테아제 억제제를 포함하는 조성물 및 장치, 및 상기 조성물 및 장치를 제조하는 방법 및 사용하는 방법.

색인어

콜라졸리(Collajolie), 콜라겐, 메탈로프로테아제 억제제(MMPI), 하이드록시아파타이트, 임플란트

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로 약제학적 조성물, 장치 및 방법, 및 보다 구체적으로는 이식된 콜라겐 물질의 지속시간 및 활성을 증강시키는 것과 관련된 조성물, 장치 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

콜라겐은 사람 신체의 건조 중량의 30%까지 나타내는 포유동물에서 가장 풍부한 단백질 중의 하나이다[참조: L.C. Junqueira and J. Carneiro, Basic Histology, 4th ed., Lange Medical Publications, Los Altos, Calif., 1983, pp. 89-119]. 콜라겐은 피부, 털 및 손톱에 강도 및 유연성을 제공하고, 또한 근육, 힘줄, 연골, 인대, 관절 및 혈관의 주요 성분 및 필수 성분이다.

콜라겐은 수개의 상이한 세포 형에서 유래되는 5개 이상의 상이한 천연 형으로 발견될 수 있다. I형 콜라겐이 가장 풍부한 형의 콜라겐이고, 체내를 통해 발견될 수 있다. 이는 섬유모세포, 골모세포, 상아질모세포, 및 연골모세포에서 유래되고, 뼈, 상아질, 진피 및 섬유 연골에서 발견될 수 있다. II형 콜라겐은 연골모세포에서 유래되고, 주로 연골에서 발견될 수 있다. III형 콜라겐은 평활근 섬유모세포, 세망세포, 슈반(Schwann) 세포, 및 간세포에서 유래된다. 이의 주요 작용은 기관의 구조를 유지하는 것이고, 평활근, 신경섬유막, 동맥, 자궁, 간, 비장, 신장 및 허파 조직에서 발견될 수 있다. IV형 콜라겐은 주로 지지 및 여과와 관련된 것으로 여겨지며, 상피 및 내피 기저판 및 기저막에서 발견될 수 있다. V형 콜라겐은 태아막, 혈관 및 태반 기저막에서 발견된다.

콜라겐은, 예를 들어 성형수술, 관절염, 피부 재생, 임플란트, 장기 대체를 포함하는 각종 의학적 적용의 치료, 및 상처 및 화상 치료에서의 용도로 제시되었고[참조: 미국 특허 제6,309,670호, 제5,925,736호, 제5,856,446호, 제5,843,445호, 제5,800,811호, 제5,783,188호, 제5,720,955호, 제5,383,930호, 제5,106,949호, 제5,104,660호, 제5,081,106호, 제4,837,379호, 제4,604,346호, 제4,485,097호, 제4,546,500호, 제4,539,716호, 및 제4,409,332호], 주사용 보툴리눔 독소 약물, 예를 들어 BOTOX(Allergan, Inc.사, Irvine, CA)의 흥미로운 대안적 용도를 제공하고 있다.

그러나, 콜라겐은 의학적 적용과 관련된 수개의 문제점을 나타내었다. 예를 들면, 임플란트에 있어서 불순물을 함유한 콜라겐 제제는 염증 반응을 자극할 수 있는 강력한 면역원이다. 유사하게는, 비-사람형의 콜라겐, 예를 들어 소 콜라겐은 상처 조직 및 유착 형성을 야기할 수 있는 만성 세포 염증 반응, 및 일과성 경증 열과 관련있다. 또한, 이식형 콜라겐의 지속시간은 제한되어 있고, (특히 미용 향상에 있어서) 규칙적 원리상의 반복된 시술을 필요로 한다.

본 발명은 콜라겐과 관련된 단점 및 의학적 적용에서 이의 용도에 관한 것이다.

발명의 간단한 요약

간단하게 언급하자면, 본 발명은 콜라겐-기재의 임플란트의 활성을 연장하기 위한 조성물, 장치 및 방법을 제공한다. 콜라겐-기재의 임플란트는, (주름, 상처, 윤곽 결손을 감소시키는) 미용 목적용 진피 주사, 요실금 치료를 위한 요도주위 별칭제(bulking agent), 및 혈관 천자 수술후 지혈을 야기하는 혈관 "플러그"를 포함하는 각종 의학적 시술에서 구조 및 지지 대를 제공하는데 사용된다. 콜라겐 임플란트는 상당히 효과적이지만, 백혈구 및 임플란트에 인접한 연결 조직세포(섬유모세포)에 의해 방출된 분해 효소(주로 콜라게나제 및 기타 매트릭스 메탈로프로테인аз 효소)에 의해 물질이 급속하게 분해되기 때문에 생체내 활성의 지속시간이 짧다. 그 결과, 콜라겐 임플란트 방법은 목적하는 효과를 유지하기 위해서 잦은 간격으로 반복되어야 한다.

본 발명은 콜라겐, 및 콜라게나제의 활성을 억제하는 화합물을 배합하여 콜라겐-기재의 임플란트의 생체내 지속성을 증강시키는 조성물("콜라졸리(Collajolie)")를 기재하고 있다. 각종 천연 분자 및 합성으로 제조된 분자가 콜라게나제 활성을 억제하는 것으로 공지되어 있고, 이들은 본 발명 이외의 목적(예, 암, 관절염 및 기타 질환의 치료)으로 사용되어 왔으며, 여기서, 이들 억제제는 총괄하여 "매트릭스 메탈로프로테인аз 억제제"(MMP 억제제 또는 MMPI로서 약칭됨) 또는 "콜라게나제 억제제"로서 공지되어 있다. 메탈로프로테인аз 효소는 통상적인 특징을 근거로 하여 공지된 부류로 세분되었고, 예로는: MMP-1(콜라게나제 I, 섬유모세포 콜라게나제; EC 3.4.24.3); MMP-2(젤라티나제 A, 72kDa의 젤라티나제, 기저막 콜라게나제, EC 3.4.24.24), MMP-3(스트로멜리신 1, EC 3.4.24.17); MMP-7(프로테오글리카나제, 매트릴리신); MMP-8(콜라게나제 II, 호중구 콜라게나제, EC 3.4.24.34); MMP-9(젤라티나제 B, 92kDa의 젤라티나제, EC

3.4.24.35), MMP-10(스트로렐리신 2, EC 3.4.24.22), MMP-11(스트로렐리신 3), MMP-12(메탈로엘라스타제, HME, 사람 대식세포 엘라스타제); MMP-13(콜라게나제 IID); 및 MMP-14(막 MMP)가 있다. 본 발명은 콜라겐을 분해하는 MMP를 억제하는 것에 관한 것이다. 본 발명내 용도에 적합한 MMPI의 대표적인 예로는, TIMP-1, 테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, BATIMASTAT, MARIMASTAT, RO-1130830, CGS 27023A, BMS-275291, CMT-3, SOLIMASTAT, ILOMASTAT, CP-544439, PRINOMASTAT, PNU-1427690, SU-5402 및 TROCADE가 포함된다. 추가의 양태내에서, 또한 본원에 기재된 조성물은 뼈 성장을 촉진시키거나 증강시키는 하나 이상의 인자, 화합물 또는 제제를 추가로 포함할 수 있고, 예를 들어 하이드록시아파타이트 및 골형성 단백질(BMP, 예를 들어 BMP-2)을 포함한다.

따라서, 본 발명의 하나의 양태내에서, 콜라겐 및 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제(MMPI)를 포함하는 조성물이 제공된다. 몇몇 양태에서, 조성물은 하이드록시아파타이트를 추가로 포함할 수 있다. 특정 양태내에서, MMPI는 매트릭스 메탈로프로티나제의 조직 억제제(예, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 또는 TIMP-4)이다. 다른 양태내에서, MMPI는 테트라사이클린 또는 이의 동족체 또는 유도체(예, 미노사이클린 또는 독시사이클린); 하이드록사메이트(예, BATIMISTAT, MARIMISTAT 또는 TROCADE); RO-1130830, CGS 27023A, BMS-275291, CMT-3, SOLIMASTAT, ILOMASTAT, CP-544439, PRINOMASTAT, PNU-1427690 또는 SU-5402이다. 다른 양태에서, MMPI는 폴리펩타이드 억제제(예, 메탈로프로테아제 머튜라제의 억제제), 머캅토계 화합물 또는 화학식 I의 비스포스포네이트일 수 있다:



상기식에서,

R' 및 R''는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노 그룹 또는 치환된 이의 유도체, 티오 그룹 또는 치환된 이의 유도체, 또는 알킬, 알카닐, 알케닐, 알키닐, 알킬디일, 알킬레노, 헤테로알킬, 헤테로알카닐, 헤테로알케닐, 헤테로알킬디일, 헤테로알킬레노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬 그룹 또는 치환된 이의 유도체이다. 하나의 양태에서, R' 및 R''는 독립적으로 하이드록시, 수소 또는 염소이다.

하나의 양태내에서, 본 발명은 콜라겐, 하이드록시아파타이트, 및 2개 이상의 MMPI를 포함하는 조성물을 제공한다. 예를 들면, 조성물은 테트라사이클린, 또는 이의 동족체 또는 유도체 및 비스포스포네이트를 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 조성물은 테트라사이클린, 또는 이의 동족체 또는 유도체 및 하이드록시메이트를 포함한다.

또 다른 양태내에서, 본 조성물은 콜라겐, 하나 이상의 MMPI, 및 하나 이상의 중합체를 포함할 수 있다. 하나의 양태에서, 중합체는 생분해성 중합체(예, 알부민, 젤라틴, 전분, 셀룰로스, 엑스트란, 다당류, 피브리노겐, 폴리(에스테르), 폴리(D,L 락타이드), 폴리(D,L 락타이드-코-글리콜라이드), 폴리(글리콜라이드), 폴리(ϵ -카프롤اكتون), 폴리(하이드록시부티레이트), 폴리(알킬카보네이트), 폴리(무수물), 및 폴리(오르토에스테르), 및 이의 공중합체 및 혼합물)이고, 또 다른 양태에서 중합체는 비-생분해성 중합체(예, 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드 공중합체, 에틸렌 비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리(메타크릴레이트)계 중합체, 또는 폴리(아크릴레이트)계 중합체)이다.

개별적 양태내에서, 콜라겐은 I형 콜라겐 또는 II형 콜라겐이다. 다른 개별적 양태내에서, 본원에 제공된 조성물은, 예를 들어 트롬빈 및/또는 염료, 또는 BMP-2 또는 BMP-8과 같은 골형성 단백질을 포함하는 기타 화합물 또는 조성물을 함유할 수 있다. 추가의 양태내에서, 조성물은 멸균될 수 있고, 조성물은 사람 투여에 적합한 방법으로 멸균될 수 있다.

본원에 기재된 조성물은 각종 조치, 예를 들어 척추 융합 외과수술에서 뼈 성장을 증대시키는 의학적 장치로서, 치주질환 치료용 외과적 슬링, 메쉬 또는 패치로서(예, 인공치아 임플란트로서), 피부 이식편으로서(예, 인공 피부 발생용), 각막 보호구로서, 또는 녹내장 배액 장치로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 의학적 장치는 MMPI를 포함하는 콜라겐 스폰지일 수 있다[콜라겐 스폰지의 대표적 논의에 있어서, 예를 들어 미국 특허 제6,649,162호; 제6,425,918호; 제6,183,496호; 제5,116,552호; 제4,789,401호; 제4,412,947호; 및 제4,193,813호 및 문헌[참조: Burton et al., British J. of Dermatology 99: 681-5, 1978 및 Natsume, et al., J. Biomedical Materials Res., 27: 867-875, 1993]을 참조한다]. 특정 양태에서, 장치는 상기 기재된 중합체를 추가로 포함할 수 있다.

본 발명의 다른 양태내에서, 본원에 기재된 하나 이상의 MMPI 및 콜라겐을 바람직하게는 예를 들어, 하이드록시아파타이트 및 골형성 단백질(BMP, 예를 들어, BMP-2 및 BMP-8)을 포함하는 뼈 성장을 촉진시키거나 돋는 하나 이상의 인자, 제제 또는 화합물과 배합하여 혼합하는 단계를 포함하는, 본원에 기재된 조성물의 제조 방법이 기재되어 있다. 추가의 양태내에서, 본원에 제공된 조성물 및 장치는 멸균될 수 있다.

본원에는 각종 정후를 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다. 하나의 양태에서, 환자의 척추로부터 퇴행성 추간판의 일부분을 제거하여 추간판 공간을 형성하는 단계 및 상기 추간판 공간내로 본원에 기재된 (하이드록시아파타이트를 함유하거나 함유하지 않은) 의학적 장치를 삽입하는 단계를 포함하여 척추의 일부분을 외과적으로 융합시키는 방법이 본원에 기재되어 있다. 장치는, 예를 들어 0.001% 내지 15중량%의 MMPI를 포함할 수 있다. 또다른 양태에서, 뼈를 증대시키거나 상실된 뼈를 교체하는 방법이 기재되어 있다. 방법은 뼈의 증대 또는 상실된 뼈의 교체를 필요로 하는 환자에게 바람직한 위치에 콜라겐, MMPI 및 하이드록시아파타이트를 포함하는 조성물을 전달하는 단계를 포함한다. 또다른 양태에서, 본 발명은 치주질환의 치료를 필요로 하는 환자의 구강내 잇몸 조직과 괴사조직제거된 치주 결손 사이에 (하이드록시아파타이트를 함유하거나 함유하지 않은) 콜라겐 및 MMPI를 포함하는 인공치아 임플란트를 위치시키는 단계를 포함하여 치주질환을 치료하는 방법이 제공된다.

또한, 본 발명에 따른 콜라겐 및 MMPI를 포함하는 조성물을 사용하여 다른 정후도 치료할 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 따른 조성물을 하부 식도 팔약근의 근처에 주사하는 것을 포함하여 환자의 위식도 역류 질환을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 또다른 양태에서, 조성물을 환자의 항문 팔약근 근처에 주사하는 것을 포함하여 변설금을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 또다른 양태에서, 본 발명은 콜라겐 및 MMPI를 포함하는 외과적 패치를 연조직에 부착시키는 것을 포함하여 수술복구(예, 복벽 또는 흉벽 복구, 탈장 복구, 봉합선 강화, 장루 강화, 조직판 제공 부위 복구, 또는 힘줄, 인대 또는 연골의 복구) 동안 연조직을 강화시키는 방법을 제공한다[참조: 외과적 패치의 대표적 논의에 있어서 미국 특허 제6,238,416호; 제5,665,114호; 및 제5,290,217호를 참조한다]. 추가의 양태에서, 본 발명은 콜라겐 및 MMPI를 포함하는 녹내장 배액 장치를 공막밑 배액 채널내에 삽입하는 것을 포함하여 공막절제술후 안방수의 배액을 향상시키는 방법을 제공한다. 또다른 양태에서, 콜라겐 및 MMPI를 포함하는 상처 드레싱을 상처 표면에 도포함을 포함하여 상처 치유를 향상시키는 방법이 제공된다. 또다른 양태에서, 본 발명은 콜라겐 및 MMPI를 포함하는 각막 보호구를 공막 또는 결막 조직에 적용함을 포함하여 백내장 수술후 각막의 수술-후 치유를 향상시키는 방법을 기재하고 있다.

본 발명의 상기 및 기타 양태는 다음 상세한 설명을 참조로 하여 명백하게 될 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명을 제시하기에 앞서, 하기 사용될 특정 용어의 정의를 제시하는 것이 이의 이해를 도울 수 있다.

본원에 사용된 "콜라겐"은 본원에 기재되거나 참조된 모든 형태의 콜라겐을 나타내고, 조작되거나 변형된 것도 포함된다. 대표적 예로는 I형 및 II형 콜라겐을 포함한다. 콜라겐은 사람 또는 동물 공급원으로부터 제조될 수 있거나, 재조합 기술을 사용하여 생성될 수 있다.

"매트릭스 메탈로프로티나제 억제제" 또는 "MMPI"는 매트릭스 메탈로프로티나제 활성을 억제하는 화합물, 제제 또는 조성물을 나타낸다. MMP 억제제의 대표적인 예로는 메탈로프로티나제의 조직 억제제(TIMP)(예, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 또는 TIMP-4), α_2 -매크로글로불린, 테트라사이클린(예, 테트라사이클린, 미노사이클린 및 독시사이클린), 하이드록사메이트(예, BATIMASTAT, MARIMISTAT 및 TROCADE), 킬레이터(예, EDTA, 시스테인, 아세틸시스테인, D-페니실아민 및 금염), 합성 MMP 단편, 석시닐 머캅토푸린, 포스폰아미데이트 및 하이드록사민산이 포함된다.

본원에 인용된 임의의 농도 또는 퍼센트는 달리 제시되지 않는 한 임의의 정수의 1/10 및 1/100과 같이 이의 범위 및 분수내의 임의의 정수의 농도를 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 $\pm 15\%$ 를 의미한다.

예를 들어 보다 상세한 특정 방법 또는 조성물(예, 화합물, 단백질, 베터 및 이의 생성물 등)을 기재하고 있는 각종 참조가 본원에 제시되어 있다. 특히 및 논문을 포함하는 이들 참조문헌이 전문 참조로서 인용된다. 또한, PCT 출원이 참조로 제시된 경우, 우선적인 또는 인용된 미국 출원이 또한 본원 전문 참조로서 인용된 것으로 이해된다는 것을 주지해야만 한다.

I. 콜라겐

콜라겐은 피부, 연골, 뼈 및 연결 조직의 주요 성분이고, 수개의 상이한 유형 또는 형태로 발생하며, I형, II형, III형 및 IV형이 가장 통상적이다. 콜라겐은 전형적으로는 천연 공급원, 예를 들어 소 뼈, 연골 또는 수피로부터 분리된다. 뼈는 일반적으로 콜라겐을 추출하기 위해서 탈지되고, 분쇄되며, 건조되고, 탈염된다. 대조적으로, 소 연골 또는 수피는 일반적으로 저며지고, (오염 단백질을 제거하기 위해서) 콜라게나제 이외의 효소로 분해된다. 또한, 콜라겐은 사람 조직(환자 자신 조직 또는 제공자 조직)으로부터 제조되거나 재조합 방법으로 제조될 수 있다.

본 발명의 특정 양태내에서, 바람직한 콜라겐은 비-면역반응성 멸균 조성물로서 제조된다. 이들은 가용성(예, 용액중의 VITROGEN 콜라겐, Cohesion Technologies사(Palo Alto, CA)에서 시판중)이거나, 재작제된 원섬유 아텔로펩타이드 콜라겐 형태, 예를 들어 Inamed Aesthetics사(Santa Barbara, CA)에서 시판중인 ZYDERM 콜라겐 임플란트일 수 있다. 콜라겐의 다른 예로는, 표면 영역 치료로 의도된 COSMODERM 및 보다 큰 모공 치료용 COSMOPLAST(둘다 Inamed Aesthetics사)와 같이 주름 감소용 목적의 조직 공학의 사람 콜라겐 제품, 및 얼굴 주름 및 상처의 동일한 시기의 치료용 HYLAFORM(Inamed Aesthetics사)과 같은 점탄성의 주사용 겔 제형을 포함한다.

콜라겐-함유 조성물, 장치, 및 이러한 조성물 및 장치를 제조하는 방법 및/또는 전달하는 방법을 기재하고 있는 특허의 대표적 예로는 미국 특허 제4,164,559호, 제4,424,208호, 제4,140,537호, 제4,563,350호, 제4,582,640호, 제4,642,117호, 제4,743,229호, 제4,776,890호, 제4,795,467호, 제4,888,366호, 제5,035,715호, 제5,162,430호, 제5,304,595호, 제5,324,775호, 제5,328,955호, 제5,413,791호, 제5,428,022호, 제5,446,091호, 제5,475,052호, 제5,523,348호, 제5,527,856호, 제5,543,441호, 제5,550,187호, 제5,565,519호, 제5,580,923호, 제5,614,587호, 제5,616,689호, 제5,643,464호, 제5,693,341호, 제5,744,545호, 제5,752,974호, 제5,756,678호, 제5,786,421호, 제5,800,541호, 제5,807,581호, 제5,823,671호, 제5,874,500호, 제5,895,833호, 제5,936,035호, 제5,962,648호, 제6,090,996호, 제6,096,039호, 제6,111,165호, 제6,165,489호, 제6,166,130호, 제6,280,727호, 제6,312,725호 및 제6,323,278호를 포함한다.

II. 매트릭스 메탈로프로티나제(MMP) 억제제

메탈로프로티나제(MMP)는 세포외 매트릭스 거대분자의 분해 및 전환과 관련된 천연의 아연-의존성 효소의 한 그룹이다. 지금까지 23개 이상의 메탈로프로티나제가 동정되었고, 콜라게나제, 스트로멜리신, 젤라티나제, 엘라스타제 및 매트릴리신으로서 공지된 효소 패밀리로 광범위하게 분류되었다. 메탈로프로티나제는 호중구, 단핵구, 대식세포 및 섬유모세포를 포함하는 각종 세포형으로부터 유도된다.

MMP는 생체내 콜라겐의 분해 및 통상적 전환과 관련된 주요 효소이다. 다수의 MMP가 콜라겐을 포함하는 수개의 연결 조직 성분을 분해할 수 있지만, 콜라겐에 대한 가장 큰 특이성을 갖는 효소는 콜라게나제 패밀리(예, MMP-1, MMP-8, MMP-13 및 MMP-14)로부터 유래된다. 메탈로프로티나제 활성은, 메탈로프로티나제 효소의 활성 영역과 결합하여 이를 불활성으로 만드는 "메탈로프로티나제의 조직 억제제" 또는 "TIMP"로서 공지된 억제제 패밀리에 의해 생체내 천연적으로 억제된다. 생리학적 조건하에서 세포외 매트릭스의 대사 속도를 조절하는 효소 활성과 억제 사이에는 자연스런 균형이 있다.

MMP 억제를 측정하는 분석은 기술분야에 용이하게 공지되어 있고, 예를 들면, 다음 문헌을 포함한다[참조: Cawston T.E., Barrett A.J., "A rapid and reproducible assay for collagenase using [¹⁴C] acetylated collagen," Anal. Biochem. 35: 1961-1965(1963); Cawston T.E., Murphy G., "Mammalian collagenases," Methods in Enzymology 80: 711(1981); Koshy P.T.J., Rowan A.D., Life P.F., Cawston T.E., "96-well plate assays for measuring collagenase activity using (³H)-acetylated collagen," Anal. Biochem. 99: 340-345(1979); Stack M.S., Gray R.D., "Comparison of vertebrate collagenase and gelatinase using a new fluorogenic substrate peptide," J. Biol. Chem. 264: 4277-4281 (1989); and Knight C.G., Willenbrock F., Murphy G., "A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases" FEBS Lett 296: 263-266 (1992)]. 기술분야에 공지된 이들 및 기타 분석은 본 발명에 사용될 수 있는 MMPI를 동정하는데 적합하게 사용된다.

본 발명의 문맥내에서, MMPI는 약 3-10mM 내지 약 9-10nM, 바람직하게는 약 50mM 내지 약 50nM 농도 범위의 억제 농도(IC)일 수 있다.

콜라겐을 치료 시술의 일부로서 이식하는 경우, 이는 MMP 패밀리 유래의 효소에 의해 점차적으로 대사되어 결국 완전하게 흡수된다. 콜라겐 임플란트의 효소 분해로 인한 이러한 구조적 통합의 점진적 손실은 작용 활성 손실을 야기하여 이식

실패에 이르게 되고, 결국 후속적 재수술을 필요로 하게 된다. 콜라겐 임플란트의 활성을 연장시키는 시도는 콜라겐 임플란트를 가교결합시켜 효소적 분해를 느리게 하는데에 중점을 두었다. 본 발명은 콜라겐 임플란트내에 MMP 활성을 억제할 수 있는 제제 또는 제제들을 혼입시켜 콜라겐 보존 방향으로 생리학적 균형을 이루도록 기재하고 있다. 본 발명은 콜라겐 가교결합과 같은 다른 보존 전략과 양립할 수 있고, 이들과 배합되어 사용되어 콜라겐 임플란트의 지속 시간을 증가시키도록 디자인될 수 있다.

MMP의 병적 생성은 각종 임상적으로 중요한 질환 과정, 예를 들어 종양 전이 및 만성적 염증 상태의 진행, 예를 들어 골관절염 및 류마티스 관절염과 관련있었기 때문에, MMP 활성을 억제하는 다수의 천연 및 합성 제제가 개발되었다. 놀라운 것은 아니지만, MMP 활성의 조절은 중요하고 상당히 조절된 생체내 과정이다. 그결과, MMP 생성을 야기하는 경로에서는 MMP 합성 또는 활성을 억제할 수 있는 분자를 발생시킬 수 있는 다수의 부위가 있다. MMP 활성을 억제할 수 있는 제제의 유형은 하기 보다 상세히 기재되어 있고, 본 발명의 조성물, 방법 및 장치에 따라서 사용될 수 있다.

간단하게는, 각종 사이토카인(예, TNF- α , IL-1, FGF 및 기타)은 MMP의 생성을 야기하는 경로를 자극할 수 있다. 이들 사이토카인 억제제 또는 이들의 세포 수용체를 차단하는 제제는 특정 환경하에서 MMP 합성을 억제하고, 본 발명에 사용하기에 적합한 것으로 증명되었다. 이의 세포 수용체에 결합한 후, MMP 생성을 위한 자극은 각종 2차 메신저 및 세포 시그널링 분자(예, jun 키나제, JKK)의 생성을 자극하고, 이의 억제는 또한 MMP 생성을 감소시킬 수 있다. 각종 전사 인자(예, c-fos, c-jun, NF κ -B, c-myc)는 MMP 유전자의 전사와 관련있었다. 이들 전사 인자의 억제제 및 이들 생성물(예, AP-1 단백질)은 또한 전사된 MMP의 양을 감소시킬 수 있고, 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다. 유사하게는, MMP 유전자 그자체(예, 유전자 녹아웃) 또는 MMP RNA(예, 안티센스, 리보자임, 테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린)를 억제하는 전략이 본 발명에 사용되어 콜라겐 임플란트 둘레 영역내의 활성 MMP 효소의 양을 감소시킬 수 있다.

또한, 세포로부터 분비된 후, 메탈로프로토리나제의 작용 및 활성을 억제할 수 있다. MMP는 (플라스민, 비만세포 프로테아제, 카텝신 G, 혈장 칼리크레인 및 기타와 같은 효소에 의해 촉매된) 상당히 특이적인 효소적 절단을 통하여 활성 효소로 후속적으로 전환되는 불활성 전구체 단백질(프로-MMP로 칭함)로서 세포로부터 분비되기 때문에, MMP의 불활성 상태에서 활성 상태로의 전환을 억제(이로써, 불활성 형태로 유지시킴)할 수 있다. 또한, MMP의 불활성 상태에서 활성 상태로의 전환에 관여하는 효소 억제제를 본 발명에 사용할 수 있다. 또한, 아연 금속 활성 중심(예, EDTA, 시스테인, 아세틸시스테인, D-페니실아민, 금염; BATIMASTAT, MARIMASTAT, TROCADE와 같은 하이드록사메이트[참조: F. Hoffman-La Roche Ltd., Basel, Switzerland], 악티노닌, 마틸리스타틴; 포스폰산 억제제; 포스포네이트; 포스폰아미데이트; 촉매 아연 일배위를 형성하는 티올 및 설폰이민; 촉매 아연과 이배위를 형성하는 카복실레이트; 석시닐 머캅토케톤 및 머캅토알코올)의 퀄레이트화와 같은 수개의 기작을 통하여 활성화된 MMP의 작용을 직접 억제할 수 있다. 이들 화합물은 MMP 활성을 억제하는데 상당히 효과적이고, 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다.

MMPI의 중요한 부류는 MMP와 특이적으로 결합하여 불활성 복합체를 형성함으로써 이들의 효과를 발휘한다. TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 및 TIMP-4와 같은 메탈로프로토리나제의 조직 억제제(TIMP)로서 공지된 이들 화합물은 거의 모든 MMP의 활성을 억제할 수 있다. 임의의 TIMP가 본 발명에 적합하지만, TIMP-1은 콜라겐나제 억제에 가장 큰 특이성을 가지므로 특히 바람직하다(TIMP-2는 보다 적은 정도로 바람직하다). 또한, TIMP 생성을 증가시키는 임의의 화합물은 콜라겐을 보존시킬 수 있고, 따라서 본 발명의 실행에 유용할 수 있다는 것을 주지해야 한다. 또한, 기타 억제제는, MMP가 이의 기질(예, 합성 MMP 단편, 합성 콜라겐 단편)과 결합하는 것을 예방함으로써 작용하고, 본 발명의 목적을 위해 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용될 수 있다. 억제제의 특이적 기작에 관계없이, MMP 효소의 생성, 활성화 또는 효소적 작용을 억제할 수 있는 임의의 제제가 본 발명의 목적에 이상적인 제제라는 것은 기술분야 숙련가에게 명백해야 한다.

MMPI의 대표적 예로는, 악티노닌(3-[[1-[[2-(하이드록시메틸)-1-피롤리디닐]카바모일]-옥타노-하이드록사민산); 브로모사이클릭-아데노신 모노포스페이트; N-클로로타우린; BB-94로서도 공지된 BATIMISTAT(British Biotech사, UK); N1{N-[2-(모르폴리노설포닐아미노)-에틸]-3-사이클로헥실-2-(S)-프로판아미딜}-N4-하이드록시-2-(R)-[3-(4-메틸페닐)프로필]-석신아미드로서도 공지된 CT1166[참조: Biochem. J. 308: 167-175(1995)]; 에스트라무스틴(에스트라디올-3-비스(2-클로로에틸)카바메이트); 에이코사-펜타에논산; MARIMASTAT(또한 BB-2516으로서 공지됨); 마틸리스타틴-B; 웨티딜 하이드록사민산, 예를 들어 pNH₂-Bz-Gly-Pro-D-Leu-D-Ala-NHOH[참조: Biophys. Biochem. Res. Comm. 199: 1442-1446(1994)]; N-포스폰알킬 디펩타이드, 예를 들어 N-[N-(R)-1-포스포노프로필)-(S)-루실]-S-페닐알라닌-N-메틸아미드[참조: J. Med. Chem. 37: 158-169(1994)]; 프로토카테콘산 알데하이드(3,4-디하이드록시벤즈알데하이드); 또한 2-[(5-브로모-2,3-디하이드로-6-하이드록시-1,3-디옥소-1H-벤즈[데]이소퀴놀린-2-일)메틸](하이드록시)-[포스피닐]-N-(2-옥소-3-아자사이클로트리데카닐)-4-메틸발레르아미드로서 공지된 Ro-31-7467; 테트라사이클린, 예를 들어 (4-(디메틸아미노)-1,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로-3,6,10,12,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,11-디옥소-2-나프타센카복사미드), 독시사이클린 (α -6-데옥시-5-하이드록시테트라사이클

린), 미노사이클린 (7-디메틸아미노-6-디메틸-6-데옥시테트라사이클린), 및 메타사이클린 (6-메틸렌 옥시테트라사이클린); 트리플루오로아세테이트[참조: J. Med Chem. 36: 4030-4039(1993)]; 및 1,10-페난트롤린 (*o*-페난트롤린 [4-(N-하이드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(티오펜-2-일티오메틸)-석시닐]-L-페닐알라닌-N-메틸아미드카복시알킬아미노계 화합물, 예를 들어 N-[1-(R)-카복시-3-(1,3-디하이드로-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)프로필]-N',N'-디메틸-L-루신아미드가 포함된다.

기타 대표적인 MMPI는, 예를 들어 퀼레이터(예, EDTA, 시스테인, 아세틸시스테인, D-페니실아민, 및 금염); 비스(디옥소피페라진)[참조: 미국 특허 제5,866,570호]; MMP-2, MMP-9 및 MMP-12에 있어서 젤라틴융해 및 엘라스틴융해 활성을 억제하는 NEOVASTAT(Les Laboratoires Aeterna, Inc.사, Canada)[참조: 미국 특허 제6,168,807호, Aeterna Laboratorie]; KB-R7785(Akzo Nobel사); Glycomed/Ligand, Inc.사에서 시판중인 ILOMASTAT[참조: 미국 특허 제5,892,112호]; RPR-122818(Aventis S.A.사, France); SOLIMASTAT(British Biotech사)[참조: WO 제99/25693호]; BB-1101, BB-2983, BB-3644(British Biotech사); BMS-275291[참조: Rizvi et al., Proceeding of the 1999 AACR NCI EORTC International Conference #726 "A Phase I, safety and pharmacokinetic trial of BMS-275291, a matrix metalloproteinase inhibitor(MMPI), in patients with advanced or metastatic cancer"]; D-1927, D-5410(Bristol Meyers-Squibb사); CH-5902, CH-138(Celltech Group사, UK); CMT-3(화학적으로 변형된 테트라사이클린 3), DERMOSTAT(CollaGenex Pharmaceuticals, Inc.사, Newtown, PA; 미국 특허 제5,837,696호); DAC-MMPI(ConjuChem Inc.사, Canada); RS-1130830 및 RS-113-080(F. Hoffmann-La Roche Ltd.사, Switzerland); GM-1339(Ligand Pharmaceuticals, Inc.사, San diego, CA); GI-155704A(GlaxoSmithKline사, UK); ONO-4817(Ono Pharmaceutical Co.사, Osaka, Japan); AG-3433, AG-3088, PRINOMASTAT(Agouron Pharmaceuticals사, San Diego, CA; 예를 들어 미국 특허 제5,753,653호 참조), CP-544439(Pfizer Inc.사, New York, NY; 미국 특허 제6,156,798호); POL-641(Polifarma SpA사, Italy); SC-964, SD-2590, PNU-142769(Pharmacia Corporation사, Peapack, NJ; WO 제97/32846호), SU-5402(Pharmacia사; WO 제98/50356호); PGE-2946979, PGE-4304887(Procter & Gamble사, Cincinnati, OH); 피브롤라제-접합체(Schering-AG사, Berlin, Germany); EF-13(Scotia-Pharmaceuticals사, Scotland); S-3304(Shionogi사, Japan); CGS-25015 및 CGS-27023A(Novartis사, Switzerland); XR-168(Xenova사, UK); 및 RO 1130830[참조: Fisher, et al., 219 American Chemical Society National Meeting, San Francisco, CA, March 26-30, 2000, ORGN 830 "Synthesis of RO 1130830, a Matrix Metalloproteinase Inhibitor; Evolution of a Research Scheme to Pilot-Plant Production"]을 포함한다. 기타 MMPI는, 예를 들어 미국 특허 제4,235,885호; 제4,263,293호; 제4,276,284호; 제4,297,275호; 제4,367,233호; 제4,371,465호; 제4,371,466호; 제4,374,765호; 제4,382,081호; 제4,558,034호; 제4,704,383호; 제4,950,755호; 제5,270,447호; 제6,294,694호 및 제6,329,550호에 기재되어 있다.

추가의 MMPI는, D-9120, BB-2827, BB-1101(2S-알릴-N1-하이드록시-3R-이소부틸-N4-(1S-메틸카바모일-2-페닐에틸)-석신아미드), BB-2983, 솔리마스타트(N'-[2,2-디메틸-1(S)-[N-(2-파리딜)카바모일]프로필]-N4-하이드록시-2(R)-이소부틸-3(S)-메톡시석신아미드), N4-하이드록시-N1-[2-(메틸아미노)-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸]-2-(2-메틸프로필)-3-[(2-티에닐티오)메틸]-, [2R-[1(S*),2R*,3S*]]-[CAS], 레비마스타트(L-발린아미드, N-((2S)-2-머캅토-1-옥소-4-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)부틸)-L-루실-N,3-디메틸-[CAS]), PS-508, CH-715, 니메설파이드(메탄설폰아미드, N-(4-니트로-2-페녹시페닐)-[CAS]), 헥사하이드로-2-[2(R)-[1(RS)-(하이드록시카바모일)-4-페닐부틸]노나노일]-N-(2,2,6,6-에트라메틸-4-피페리디닐)-3(S)-피리다진 카복사미드, 시페마스타트(1-피페리딘부탄아미드, β -(사이클로펜틸메틸)-N-하이드록시-감마-옥소-알파-[(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)메틸]-, (aR, β R)-[CAS]), 5-(4'-바이페닐)-5-[N-(4-니트로페닐)피페라자닐]바르비투르산, 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-노르하르만-1-카복실산, Ro-31-4724(L-알라닌, N-[2-[2-(하이드록시아미노)-2-옥소에틸]-4-메틸-1-옥소펜틸]-L-루실-, 에틸 에스테르[CAS]), N-하이드록시-2,2-디메틸-4-((4-(4-파리디닐옥시)페닐)설포닐)-, (3R)-[CAS], PNU-142749(2H-이소인돌-2-부탄아미드, 1,3-디하이드로-N-하이드록시-알파-[(3S)-3-(2-메틸프로필)-2-옥소-1-(2-페닐에틸)-3-파롤리디닐]-1,3-디옥소, (aR)-[CAS]), (S)-1-[2-[[4,5-디하이드로-5-티옥소-1,3,4-티아디아졸-2-일)아미노]-카보닐]-1-옥소-3-(펜타플루오로페닐)프로필]-4-(2-파리디닐)피페라진, SC-77964, PNU-171829, N-하이드록시-2(R)-[(4-메톡시벤젠-설포닐)(4-파콜릴)아미노]-2-(2-테트라하이드로푸라닐)-아세트아미드, L-758354((1,1'-바이페닐)-4-헥산산, 알파-부틸-감마-(((2,2-디메틸-1-(메틸아미노)카보닐)프로필)아미노)카보닐)-4'-플루오로-, (aS-(aR*,yS*(R*))-[CAS]), 또는 이의 동족체 또는 유도체로서 기재되어 있다.

MMPI의 추가의 대표적인 예는 미국 특허 제5,665,777호; 제5,985,911호; 제6,288,261호; 제5,952,320호; 제6,441,189호; 제6,235,786호; 제6,294,573호; 제6,294,539호; 제6,563,002호; 제6,071,903호; 제6,358,980호; 제5,852,213호; 제6,124,502호; 제6,160,132호; 제6,197,791호; 제6,172,057호; 제6,288,086호; 제6,342,508호; 제

6,228,869호; 제5,977,408호; 제5,929,097호; 제6,498,167호; 제6,534,491호; 제6,548,524호; 제5,962,481호; 제6,197,795호; 제6,162,814호; 제6,441,023호; 제6,444,704호; 제6,462,073호; 제6,162,821호; 제6,444,639호; 제6,262,080호; 제6,486,193호; 제6,329,550호; 제6,544,980호; 제6,352,976호; 제5,968,795호; 제5,789,434호; 제5,932,763호; 제6,500,847호; 제5,925,637호; 제6,225,314호; 제5,804,581호; 제5,863,915호; 제5,859,047호; 제5,861,428호; 제5,886,043호; 제6,288,063호; 제5,939,583호; 제6,166,082호; 제5,874,473호; 제5,886,022호; 제5,932,577호; 제5,854,277호; 제5,886,024호; 제6,495,565호; 제6,642,255호; 제6,495,548호; 제6,479,502호; 제5,696,082호; 제5,700,838호; 제6,444,639호; 제6,262,080호; 제6,486,193호; 제6,329,550호; 제6,544,980호; 제6,352,976호; 제5,968,795호; 제5,789,434호; 제5,932,763호; 제6,500,847호; 제5,925,637호; 제6,225,314호; 제5,804,581호; 제5,863,915호; 제5,859,047호; 제5,861,428호; 제5,886,043호; 제6,288,063호; 제5,939,583호; 제6,166,082호; 제5,874,473호; 제5,886,022호; 제5,932,577호; 제5,854,277호; 제5,886,024호; 제6,495,565호; 제6,642,255호; 제6,495,548호; 제6,479,502호; 제5,696,082호; 제5,700,838호; 제5,861,436호; 제5,691,382호; 제5,763,621호; 제5,866,717호; 제5,902,791호; 제5,962,529호; 제6,017,889호; 제6,022,873호; 제6,022,898호; 제6,103,739호; 제6,127,427호; 제6,258,851호; 제6,310,084호; 제6,358,987호; 제5,872,152호; 제5,917,090호; 제6,124,329호; 제6,329,373호; 제6,344,457호; 제5,698,706호; 제5,872,146호; 제5,853,623호; 제6,624,144호; 제6,462,042호; 제5,981,491호; 제5,955,435호; 제6,090,840호; 제6,114,372호; 제6,566,384호; 제5,994,293호; 제6,063,786호; 제6,469,020호; 제6,118,001호; 제6,187,924호; 제6,310,088호; 제5,994,312호; 제6,180,611호; 제6,110,896호; 제6,380,253호; 제5,455,262호; 제5,470,834호; 제6,147,114호; 제6,333,324호; 제6,489,324호; 제6,362,183호; 제6,372,758호; 제6,448,250호; 제6,492,367호; 제6,380,258호; 제6,583,299호; 제5,239,078호; 제5,892,112호; 제5,773,438호; 제5,696,147호; 제6,066,662호; 제6,600,057호; 제5,990,158호; 제5,731,293호; 제6,277,876호; 제6,521,606호; 제6,168,807호; 제6,506,414호; 제6,620,813호; 제5,684,152호; 제6,451,791호; 제6,476,027호; 제6,013,649호; 제6,503,892호; 제6,420,427호; 제6,300,514호; 제6,403,644호; 제6,177,466호; 제6,569,899호; 제5,594,006호; 제6,417,229호; 제5,861,510호; 제6,156,798호; 제6,387,931호; 제6,350,907호; 제6,090,852호; 제6,458,822호; 제6,509,337호; 제6,147,061호; 제6,114,568호; 제6,118,016호; 제5,804,593호; 제5,847,153호; 제5,859,061호; 제6,194,451호; 제6,482,827호; 제6,638,952호; 제5,677,282호; 제6,365,630호; 제6,130,254호; 제6,455,569호; 제6,057,369호; 제6,576,628호; 제6,110,924호; 제6,472,396호; 제6,548,667호; 제5,618,844호; 제6,495,578호; 제6,627,411호; 제5,514,716호; 제5,256,657호; 제5,773,428호; 제6,037,472호; 제6,579,890호; 제5,932,595호; 제6,013,792호; 제6,420,415호; 제5,532,265호; 제5,691,381호; 제5,639,746호; 제5,672,598호; 제5,830,915호; 제6,630,516호; 제5,324,634호; 제6,277,061호; 제6,140,099호; 제6,455,570호; 제5,595,885호; 제6,093,398호; 제6,379,667호; 제5,641,636호; 제5,698,404호; 제6,448,058호; 제6,008,220호; 제6,265,432호; 제6,169,103호; 제6,133,304호; 제6,541,521호; 제6,624,196호; 제6,307,089호; 제6,239,288호; 제5,756,545호; 제6,020,366호; 제6,117,869호; 제6,294,674호; 제6,037,361호; 제6,399,612호; 제6,495,568호; 제6,624,177호; 제5,948,780호; 제6,620,835호; 제6,284,513호; 제5,977,141호; 제6,153,612호; 제6,297,247호; 제6,559,142호; 제6,555,535호; 제6,350,885호; 제5,627,206호; 제5,665,764호; 제5,958,972호; 제6,420,408호; 제6,492,422호; 제6,340,709호; 제6,022,948호; 제6,274,703호; 제6,294,694호; 제6,531,499호; 제6,465,508호; 제6,437,177호; 제6,376,665호; 제5,268,384호; 제5,183,900호; 제5,189,178호; 제6,511,993호; 제6,617,354호; 제6,331,563호; 제5,962,466호; 제5,861,427호; 제5,830,869호 및 제6,087,359호에서 확인된다.

하기 보다 상세히 논의되는 MMPI 부류의 대표적 예로는, (1) 매트릭스 메탈로프로티나제의 조직 억제제(TIMP); (2) 테트라사이클린, (3) 하이드록시메이트, (4) 합성 MMP 단편(예, 웨타이드 억제제), (5) 머캅토계 화합물 및 (6) 비스포스포네이트를 포함한다. 각각의 이들 부류의 대표적인 예는 본 발명의 개별적 양태에서 콜라겐과 배합될 수 있다.

1. 매트릭스 메탈로프로티나제의 조직 억제제

매트릭스 메탈로프로티나제의 조직 억제제(TIMP)는 메탈로프로티나제를 억제하는 이의 능력, 서로간의 구조적 유사성, 2차 구조에서 중요한 디설파이드 결합을 형성하는 12개의 시스테인, 및 메탈로프로티나제의 금속 이온과 상호작용하는 VIRAF 모티프의 존재를 근거로 하여 분류된다. TIMP의 핵산 및 아미노산 서열이 기재되었다: TIMP-1[참조: Docherty, A. J. P. et al., (1985) Nature 318: 66-69], TIMP-2[참조: Boone, T. C., et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. 87: 2800-2804; Stetler-Stevenson, W. G., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265: 13933-38], 및 TIMP-3[참조: Wilde, C. G., et al. (1994) DNA Cell Biol. 13: 711-18; Apte et al., "The Gene Structure of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases"- (TIMP-3 and Its Inhibitory Activities Define the Distinct TIMP Gene Family); Boone, T. C. , et al., "cDNA cloning and expression of a metalloproteinase inhibitor related to tissue inhibitor of metalloproteinases," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87: 2800-2804 (Apr. 1990), Freudenstein, mRNA of bovine tissue inhibitor of Metalloproteinase: Sequence and expression in bovine ovarian tissue, Biochem Biophys. Res. Comm., 171: 250-256 (1990), 미국 특허 제5,643,752호 및 제6,300,310호].

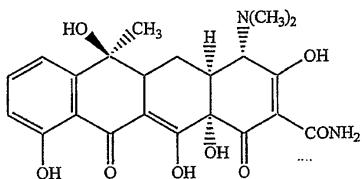
TIMP-1은 30kD의 단백질이고, 가장 통상적으로 발현된 TIMP 분자이다. 이는, 하나는 루프 1에서 및 다른 하나는 루프 2에서 카보하이드레이트 결합 부위로서 작용하는 2개의 아스파라긴 잔기를 함유한다[참조: Murphy and Docherty, 상기문헌 참조]. 또한, 분자의 첫번째 3개의 루프만을 함유하는 절단된 형태의 TIMP-1은 MMP를 억제할 수 있다. TIMP-1은 TIMP-2보다 우수한 사이질 콜라게나제 억제제이고[참조: Howard, E. W., et al. (1991) J. Biol. Chem. 266: 13070-75], 23kD의 TIMP-2 분자는 가장 효과적인 젤라티나제 A 및 B의 억제제이다. TIMP-3은 콜라게나제 1, 스트로멜리신, 및 젤라티나제 A 및 B를 억제하는 21kD의 단백질이고[참조: Apte, S.S., et al. (1995) J. Biol. Chem. 270: 14313-18], 미토겐에 의해 유도될 수 있다[참조: Wick, et al. (1994) J. Biol. Chem. 269: 18953-60].

상기 기재된 바와 같이, 임의의 4개의 TIMP 분자는 최근에 동정된 거의 모든 MMP의 활성을 억제할 수 있고, 본 발명의 목적에 적합하다. 그러나, 콜라게나제 억제에 상당한 특이성을 갖는 TIMP-1이 콜라겐 임플란트내 혼입용으로 특히 적합하다.

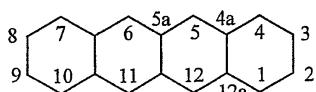
2. 테트라사이클린

테트라사이클린은 이들 용도에 있어서 원래 항생제로서 공지된 동족체 및 유도체 화합물의 한 부류이다. 테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린 및 기타를 포함하는 다수의 테트라사이클린은 MMP의 생성 및 활성을 억제하는 것으로 증명되었다. 정확한 기작은 불완전하게 이해되지만, MMP 억제는 MMP 발현의 하위조절을 통하고/하거나, 아연 금속 활성 부위의 칼레이트화를 통하여 번역후에 발생할 수 있다. 이들 화합물의 용도가 광범위하고 독성이 낮은 경우, 이들은 콜라겐 임플란트내 혼입용으로 특히 사용될 것이다.

테트라사이클린 패밀리의 모 화합물인 테트라사이클린은 다음 구조를 갖는다:



다중 환 핵을 다음과 같이 번호 매길 수 있다:



테트라사이클린, 및 5-OH(옥시테트라사이클린) 및 7-Cl(클로로테트라사이클린) 유도체는 천연으로 존재하고, 항생제로서 익히 공지되어 있다. 기타 테트라사이클린은, 예를 들어 아피사이클린, 켈로카르딘, 클로모사이클린, 데메클로사이클린, 독시사이클린, 에타모사이클린, 구아메사이클린, 라이메사이클린, 메글루사이클린, 메피사이클린, 미노사이클린, 메타사이클린, 페니메피사이클린, 피아사이클린, 르리테트라사이클린, 및 산사이클린을 포함한다.

테트라사이클린은 항생제 테트라사이클린과 구조적 관련성을 보유하도록 변형될 수 있지만, 이들의 항생제 활성은 화학적 변형에 의해 실질적 또는 완전하게 감소되었다. 화학적으로 변형된 테트라사이클린(CMT)의 대표적 예로는, 예를 들어 CMT-1(4-데(디메틸아미노)-테트라사이클린), CMT-2(테트라사이클리노니트릴), CMT-3(6-데메틸-6-데옥시-4-데(디메틸아미노)테트라사이클린), CMT-4(7-클로로-4-데(디메틸아미노)테트라사이클린), CMT-5(테트라사이클린 피라졸), CMT-6(4-하이드록시-4-데(디메틸아미노)테트라사이클린), CMT-7(4-데(디메틸아미노)-12a-데옥시테트라사이클린), CMT-8(6-데옥시-5a-하이드록시-4-데(디메틸아미노)테트라사이클린), CMT-9(4-데(디메틸아미노)-12a-데옥시안하이드로-테트라사이클린), 및 CMT-10(4-데(디메틸아미노)미노사이클린)이 포함된다.

테트라사이클린(테트라사이클린 유도체 포함)의 대표적 예는, 미국 특허 제3,622,627호(Blackwood et al.), 제3,846,486호(Marcus), 제3,862,225호(Conover et al.), 제3,895,033호(Murakami et al.), 제3,901,942호(Bernard et al.), 제3,914,299호(Muxfeldt), 제3,925,432호(Gillchrist), 제3,927,094호(Villax), 제3,932,490호(Fernandez), 제3,951,962호(Murakami et al.), 제3,983,173호(Hartung et al.), 제3,991,111호(Murakami et al.), 제3,993,694호(Martin et al.), 제4,060,605호(Cotti), 제4,066,694호(Blackwood et al.), 제4,081,528호(Armstrong), 제4,086,332호

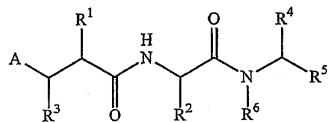
(Armstrong), 제4,126,680호(Armstrong), 제4,853,375호(Krupin et al.), 제4,918,208호(Hasegawa et al.), 및 제5,538,954호(Koch et al.)에 기재되어 있다[참조: Mitscher, L.A., The Chemistry of Tetracycline Antibiotics, ch. 6, Marcell Dekker, New York, 1978].

추가의 테트라사이클린 유도체의 예는, 미국 특허 제4,666,897호(Golub et al.), 제4,704,383호(McNamara et al.), 제4,904,647호(Kulcsar et al.), 제4,935,412호(McNamara et al.), 제5,223,248호(McNamara et al.), 제5,248,797호(Sum et al.), 제5,281,628호(Hlavka et al.), 제5,326,759호(Hlavka et al.), 제5,258,371호(Golub et al.), 제5,308,839호(Golub et al.), 제5,321,017호(Golub et al.), 제5,326,759호 내지 제5,401,863호(Hlavka et al.), 제5,459,135호(Golub et al.), 제5,530,117호(Hlavka et al.), 제5,563,130호(Backer et al.), 제5,567,693호(Backer et al.), 제5,574,026호(Backer et al.), 제5,698,542호(Zheng et al.), 제5,773,430호(Simon et al.), 제5,834,450호(Su), 제5,843,925호(Backer et al.), 제5,856,315호(Backer et al.), 제6,028,207호(Zheng et al.), 제6,143,161호(Heggie et al.) 및 제6,165,999호(Vu) 뿐만 아니라 PCT 공개공보 WO 제99/33455호, WO 제99/37306호, WO 제99/37307호, WO 제00/18353호 및 WO 제00/28983호에 기재되어 있다.

3. 하이드록사메이트

MMP를 억제하는 추가 부류의 화합물은 하이드록사메이트(또는 하이드록사민산)이다. 하이드록사메이트에 의한 MMP 억제의 정확한 기작은 명확하게 공지되어 있지 않지만, 이들 화합물이 주로 효소내 아연 금속 활성 부위와 상호작용함으로써(예를 들어, 삼각 쌍뿔 기하학적 배열이 되도록 이배위 방식으로 촉매적 아연과 배위결합함으로써) 이들의 효과를 발휘하는 것으로 여겨진다. 각종 하이드록사메이트를 합성하고, 혼합된 임상 결과를 갖는 수개의 질환 상태에서 시험되었다. 그러나, 이들 제제는 MMP에 대한 활성이 선택적이고, 안정성 및 내성이 우수한 경우, 콜라겐 임플란트내에 혼입되어 임플란트의 지속성을 증강시키는데 있어서 특히 바람직하다.

하이드록사메이트(또는 하이드록사민산), 및 산성 또는 염기성인 하이드록시메이트 화합물의 약제학적으로 허용되는 이의 염은 다음 구조를 갖는다:



상기식에서,

A는 $\text{HN}(\text{OH})-\text{CO}-$ 또는 $\text{HCO}-\text{N}(\text{OH})-$ 이고;

R^1 은 C_2-C_5 알킬이며;

R^2 는 보호될 수 있는 천연 α -아미노산 그룹을 특징으로 하고, 단, R^2 는 H 또는 메틸이 아니며;

R^3 은 H, NH_2 , OH, SH, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬티오, 아릴(C_1-C_6 알킬), 또는 아미노(C_1-C_6 알킬), 하이드록시(C_1-C_6 알킬), 머캅토(C_1-C_6 알킬) 또는 카복시(C_1-C_6 알킬)이고, 여기서, 아미노, 하이드록시, 머캅토 또는 카복실 그룹은 보호될 수 있으며, 아미노 그룹은 아실화될 수 있고, 카복실 그룹은 아미드화될 수 있으며;

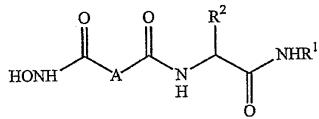
R^4 는 H 또는 메틸이고;

R^5 는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시(C_1-C_6 알킬), 디(C_1-C_6 알콕시)메틸렌, 카복시, (C_1-C_6 알킬)카보닐, (C_1-C_6 알콕시)카보닐, 아릴메톡시카보닐, (C_1-C_6 알킬)아미노카보닐 또는 아릴아미노카보닐이며;

R^6 은 H 또는 메틸이거나;

R^2 및 R^4 는 함께 그룹 $(CH_2)_n$ 을 형성하고, 여기서, n 은 4 내지 11의 정수 이거나;

R^4 및 R^5 는 함께 트리메틸렌 그룹을 형성한다. 이와 관련하여, 예를 들어 EP-A-0236872호를 참조한다.



상기식에서,

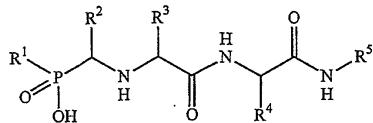
R^1 은 C_1-C_6 알킬이고;

R^2 는 C_1-C_6 알킬, 벤질, 하이드록시벤질, 벤질옥시벤질, (C_1-C_6 알콕시)벤질 또는 벤질옥시(C_1-C_6 알킬)이며;

A 는 $(\text{CHR}^3-\text{CHR}^4)$ 또는 $(\text{CR}^3=\text{CR}^4)$ 그룹이고;

R^3 은 수소, C_1-C_6 알킬, 폐닐 또는 폐닐(C_1-C_6 알킬)이며;

R^4 는 H 또는 C_1-C_6 알킬, 폐닐(C_1-C_6 알킬), 사이클로알킬 또는 사이클로알킬(C_1-C_6 알킬)이다. 이와 관련하여, 예를 들어 EP-A-0214639호를 참조한다.



상기식에서,

R^1 은 수소 또는 하이드록시이고;

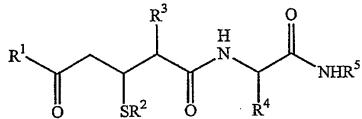
R^2 는 수소 또는 알킬이며;

R^3 은 C_3-C_6 알킬이고;

R^4 는 수소, 알킬, $-\text{CH}_2\text{Z}$ 이며, 여기서, Z 는 비치환되거나 치환된 폐닐 또는 헤테로아릴이거나,

R^4 는 그룹 $\text{C}(\text{HOR}^8)\text{R}^9$ 이고, 여기서, R^8 은 수소, CH_2Ph 의 알킬이며, 이 때, Ph 는 비치환되거나 치환된 폐닐이고, R^9 는 수소 또는 알킬이며;

R^5 는 수소 또는 알킬이다. 이와 관련하여, 예를 들어 EP-A-320118호를 참조한다.



상기식에서,

R^1 은 수소, 알킬 또는 비치환되거나 치환된 아릴이고;

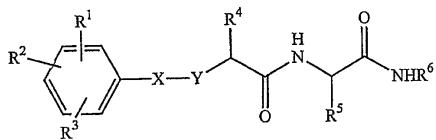
R^2 는 수소 또는 아실, 예를 들어 CO 알킬 또는 COZ이며, 여기서, Z는 비치환되거나 치환된 아릴이고;

R^3 은 C_{3-6} 알킬이며;

R^4 는 수소, 알킬 또는 $-CH_2R^{10}$ 이고, 여기서, R^{10} 은 비치환되거나 치환된 페닐 또는 헤테로아릴이거나,

R^4 는 그룹 $C(HOR^{11})R^{12}$ 이며, 여기서, R^{11} 은 수소, 알킬 또는 CH_2Ph 이고, 이때, Ph는 비치환되거나 치환된 페닐이고, R^{12} 는 수소 또는 알킬이며;

R^5 는 수소, 알킬 또는 그룹 $C(HR^{13})COR^{14}$ 이고, 여기서, R^{13} 은 수소 또는 알킬이며, R^{14} 는 하이드록시, 알콕시 또는 $-NR^6R^7$ 이고, 이때, 각각의 R^6 또는 R^7 은 수소 또는 알킬이거나, R^6 및 R^7 은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 환내에 임의로 산소 또는 황 원자를 함유하거나, 비치환되거나 알킬로 치환된 추가의 질소 원자를 임의로 함유하는 5-, 6 또는 7원의 환을 형성한다. 이와 관련하여, 예를 들어 EP-A-0322184호를 참조한다.



상기식에서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 알킬, 알콕시, 할로겐 또는 CF_3 이고;

R^3 은 H, 아실, 예를 들어 CO알킬 또는 COZ[여기서, Z는 비치환되거나 치환된 아릴이다], 또는 생체내 절단가능한 디설파이드 결합을 제공하는 그룹 RS[여기서, R은 유기 잔기이다]이며;

R^4 는 C_3-C_6 알킬이고;

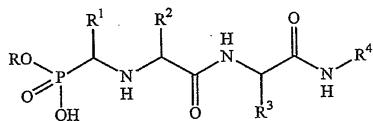
R^5 는 H, 알킬, $-CH_2R^{10}$ [여기서, R^{10} 은 비치환되거나 치환된 페닐 또는 헤�테로아릴이다], 또는 그룹 $C(HOR^{11})R^{12}$ [여기서, R^{11} 은 수소, 알킬 또는 CH_2Ph 이고, 이때, Ph는 비치환되거나 치환된 페닐이고, R^{12} 는 수소 또는 알킬이다]이며;

R^6 은 수소, 알킬 또는 그룹 $C(HR^{13})COR^{14}$ 이고, 여기서, R^{13} 은 수소 또는 알킬이고, R^{14} 는 하이드록시, 알콕시 또는 $-NR^7R^8$ 이며, 이때, 각각의 R^7 또는 R^8 은 수소 또는 알킬이거나, R^7 및 R^8 은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 환내에 임의로 산소, 황 또는 비치환되거나 치환된 질소 원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7-원의 환을 형성하거나,

R^5 및 R^6 은 $(CH_2)_m$ 으로 함께 결합하고, 여기서, m은 정수 4 내지 12이며;

X는 $(CH_2)_n$ 이고, 여기서, n은 0, 1 또는 2이며;

Y는 CH_2 이다. 이와 관련하여, 예를 들어 EP-A-358305호를 참조한다.



상기식에서,

R은 수소, C₁-C₆ 알킬 또는 비치환되거나 치환된 벤질이고;

R¹은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이며;

R²는 C₃-C₆ 알킬이고;

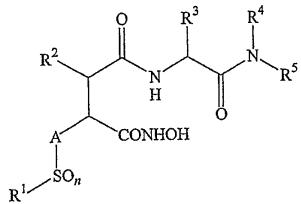
R³은 수소, 알킬 또는 -CH₂Z이며, 여기서, Z는 비치환되거나 치환된 페닐 또는 해테로아릴이거나,

R³은 그룹 C(HOR⁷)R⁸이고, 여기서, R⁷은 수소, 알킬 또는 CH₂Ph이고, 이때, Ph는 비치환되거나 치환된 페닐이며, R⁸은 수소 또는 알킬이고;

R⁴는 -CH₂-(CH₂)_nOR⁵, -CH₂-(CH₂)_nOCOR⁶ 또는 -CH(R⁹)COR¹⁰이며, 여기서, n은 정수 1 내지 6이고, R⁵, R⁶ 및 R⁹는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이며, R¹⁰은 하이드록시 또는 O(C₁-C₆ 알킬) 또는 NR⁵R⁶이고, 이때, R⁵ 및 R⁶은 결합하여 해테로 사이클릭 환을 형성할 수 있거나,

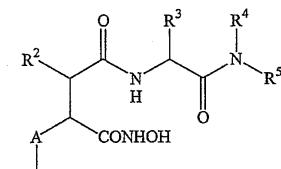
R³ 및 R⁴는 (CH₂)_m으로 서로 결합하며, 여기서, m은 정수 4 내지 12이다. 이와 관련하여, 예를 들어 EP-A-0401963호를 참조한다.

하기 화학식의 화합물 및 이의 염 및 이의 N-옥사이드.



상기식에서,

R¹은 H, C₁-C₆ 알킬, 페닐, 티에닐, 치환된 페닐, 페닐(C₁-C₆)알킬, 해테로사이클릴, (C₁-C₆)알킬카보닐, 펜아실 또는 치환된 펜아실 그룹이거나,



n이 0인 경우, R¹은 SR^x를 나타내고, 여기서, R^x는 화학식

의 그룹을 나타내며;

R^2 는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, 폐닐(C_1-C_6)알킬, 사이클로알킬(C_1-C_6)알킬 또는 사이클로알케닐(C_1-C_6)알킬 그룹이고;

R^3 은 아미노산 측쇄 또는 C_1-C_6 알킬, 벤질, (C_1-C_6 알콕시)벤질, 벤질옥시 (C_1-C_6 알킬) 또는 벤질옥시벤질 그룹이며;

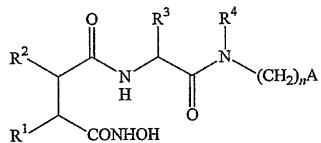
R^4 는 H 또는 C_1-C_6 알킬 그룹이고;

R^5 는 H 또는 메틸 그룹이며;

n은 0, 1 또는 2이고;

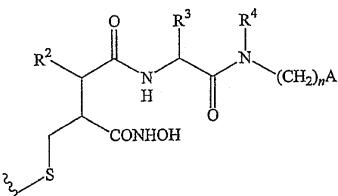
A는 비치환되거나 하나 이상의 C_1-C_6 알킬, 폐닐 또는 치환된 폐닐 그룹으로 치환된 C_1-C_6 탄화수소쇄를 나타낸다. 이와 관련하여, 예를 들어 PCT 국제 공개공보 WO 제90/05719호를 참조한다.

하기 화학식의 화합물 또는 이의 염 및/또는 이의 N-옥사이드 및/또는 (화합물이 티오-화합물인 경우) 이의 설폭사이드 또는 이의 설폰.



상기식에서,

R^1 은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 폐닐, 폐닐(C_1-C_6)알킬, C_1-C_6 알킬티오메틸, 폐널티오메틸, 치환된 폐털티오메틸, 폐닐(C_1-C_6)알킬티오메틸 또는 헤테로사이클릴티오메틸이거나,



R^1 은 $-S-R^x$ 를 나타내고, 여기서, R^x 는 그룹

을 나타내며;

R^2 는 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, 폐닐(C_1-C_6)알킬, 사이클로알킬(C_1-C_6)알킬, 또는 사이클로알케닐(C_1-C_6)알킬을 나타내고;

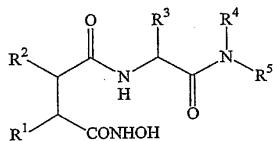
R^3 은 아미노산 측쇄 또는 C_1-C_6 알킬, 벤질, (C_1-C_6 알콕시)벤질, 벤질옥시(C_1-C_6)알킬 또는 벤질옥시벤질 그룹을 나타내며;

R^4 는 수소 원자 또는 메틸 그룹을 나타내고;

n은 정수 1 내지 6이며;

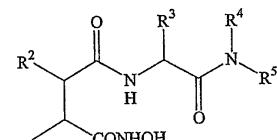
A는 그룹 $-NH_2$, 치환된 어사이클릭 아민 또는 헤�테로사이클릭 염기를 나타낸다. 이와 관련하여, 예를 들어 PCT 국제공개공보 WO 제09/05716호를 참조한다.

하기 화학식의 화합물 또는 이의 염 및/또는 이의 N-옥사이드 및/또는 (화합물이 티오-화합물인 경우) 이의 설폭사이드 또는 이의 설폰.



상기식에서,

R¹은 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알케닐, 페닐, 페닐(C₁-C₆)알킬, C₁-C₆ 알킬티오메틸, 페닐티오메틸, 치환된 페닐티오메틸, 페닐(C₁-C₆)알킬티오메틸 또는 헤테로사이클릴티오메틸 그룹이거나,



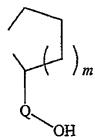
R¹은 -S-R^x를 나타내고, 여기서, R^x는 그룹 을 나타내고;

R²는 수소 원자 또는 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알케닐, 페닐(C₁-C₆)알킬, 사이클로알킬(C₁-C₆)알킬 또는 사이클로알케닐(C₁-C₆)알킬을 나타내며;

R³은 아미노산 측쇄 또는 C₁-C₆ 알킬, 벤질, (C₁-C₆)알콕시벤질, 벤질옥시(C₁-C₆)알킬 또는 벤질옥시벤질 그룹을 나타내고;

R⁴는 수소 원자 또는 메틸 그룹을 나타내며,

R⁵는 그룹 (CH₂)_mA를 나타내거나,

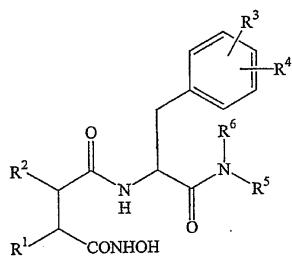


R⁴와 R⁵는 함께 그룹 [여기서, Q는 CH₂ 또는 CO를 나타내고, m은 정수 1 내지 3이다]을 나타내고;

n은 정수 1 내지 6이며;

A는 하이드록시, (C₁-C₆)알콕시, (C₂-C₇)아실옥시, (C₁-C₆)알킬티오, 페닐티오, (C₂-C₇)아실아미노 또는 N-피롤리돈 그룹을 나타낸다. 이와 관련하여, PCT 국제공개공보 WO 제91/02716호를 참조한다.

하기 화학식의 화합물 또는 이의 염.



상기식에서,

R¹은 H, C₁-C₆ 알킬, 페닐, 치환된 페닐, 페닐(C₁-C₆ 알킬), 또는 해테로사이클릴이거나,

R¹은 ASO_nR⁷이고, 여기서, A는 비치환되거나 하나 이상의 C₁-C₆ 알킬, 페닐 또는 치환된 페닐 그룹으로 치환된 C₁-C₆ 탄화수소 쇄이며, n은 0, 1 또는 2이고, R⁷은 C₁-C₆ 알킬, 페닐, 치환된 페닐, 페닐(C₁-C₆ 알킬), 해테로사이클릴, (C₁-C₆ 알킬) 아실, 티에닐 또는 펜아실이며;

R²는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알케닐, 페닐(C₁-C₆ 알킬) 또는 사이클로알킬(C₁-C₆ 알킬)이고;

R³ 및 R⁴는 수소, 할로겐, 시아노 아미노, 아미노(C₁-C₆)알킬, 아미노 디(C₁-C₆) 알킬, 아미노(C₁-C₆)알킬아실, 아미노펜아실, 아미노 (치환된) 펜아실, 아미노산 또는 이의 유도체, 하이드록시, 옥시(C₁-C₆)알킬, 옥시아실, 포르밀, 카복실산, 카복사미드, 카복시(C₁-C₆)알킬아미드, 카복시페닐아미드, 카복시(C₁-C₆)알킬, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬옥시(C₁-C₆)알킬 또는 아실옥시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카복실산 또는 (C₁-C₆)알킬카복시(C₁-C₆)알킬이거나;

R⁵은 OCH₂COR⁸이고, R⁸는 수소이며, 여기서, R⁸은 하이드록실, C₁-C₆ 옥시알킬, C₁-C₆ 옥시알킬페닐, 아미노, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 아미노디알킬, C₁-C₆ 아미노알킬페닐, 아미노산 또는 이의 유도체이거나;

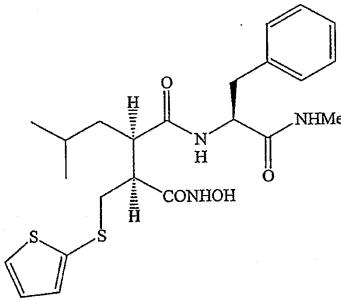
R⁶은 OCH₂CH₂OR⁹이고, R⁹는 수소이며, 여기서, R⁹는 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬페닐, 페닐, 치환된 페닐, (C₁-C₆ 알킬)아실 또는 펜아실이거나;

R³은 OCH₂CN이고, R⁴는 수소이며;

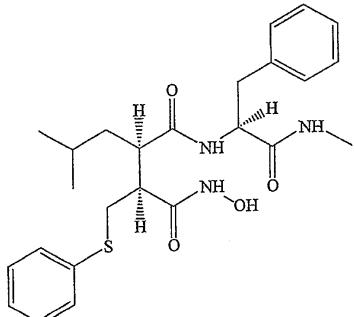
R⁵는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬, 또는 (C₁-C₆)알킬페닐이고;

R⁶은 수소 또는 메틸이다. 이와 관련하여, PCT 국제출원 PCT/GB92/00230호를 참조한다.

미국 특허 제5,872,152호에 언급된 본 발명에 사용하기에 바람직한 2개의 화합물은, 화학식



의 [4-(N-하이드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-티에닐티오메틸)석시닐]-L-페닐알라



의 [4-(N-하이드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-페닐티오

메틸)석시닐]-L-페닐알라닌-N-메틸아미드이다.

하이드록사민산 잔기를 갖는 MMP 억제제를 기재하기 위해 본원에 사용된 하기 용어는 제시된 의미를 갖는다. 용어 "C₁-C₆ 알킬"은 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 그룹을 나타내고, 여기서, 알킬 그룹의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 네오펜틸 및 헥실이 있다. 용어 "C₁-C₆ 알케닐"은 탄소수 1 내지 6이고, 또한 하나 이상의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 측쇄의 탄화수소 그룹을 나타내고, E 또는 Z 입체화학의 각각이 가능하며, 여기서, 당해 용어는 예를 들어, 알파, 베타-불포화 메틸렌, 비닐, 1-프로페닐, 1- 및 2-부테닐 및 2-메틸-2-프로페닐을 포함하고, 바람직한 양태에서는 C₁-C₆ 알케닐 그룹은 C₂-C₆ 알케닐 그룹이다. 용어 "C₃-C₆ 사이클로알킬"은 탄소수 3 내지 6의 알리사이클릭 그룹을 나타내고, 여기서, 사이클로알킬 그룹의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실이 있다. 용어 "C₄-C₆ 사이클로알케닐"은 탄소수가 4 내지 6이고, 또한 하나 이상의 이중 결합을 갖는 알리사이클릭 그룹을 나타내고, 여기서, 사이클로알케닐 그룹의 예로는 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐 및 사이클로옥테닐이 있다. 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다. 용어 "아미노산 측쇄"는 다음의 R 또는 S 아미노산내의 -CH(NH₂)(COOH) 잔기에 결합된 특징적인 측쇄를 나타낸다: 글라이신, 알라닌, 발린, 루신, 이소루신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 아스파라긴, 글루타민, 라이신, 히스티딘, 아르기닌, 글루탐산 및 아스파르트산.

하이드록사메이트의 대표적인 예, 및 하이드록사메이트의 합성 방법은 미국 특허 제4,599,361호, 제4,720,486호, 제4,743,587호, 제4,996,358호, 제5,183,900호, 제5,189,178호, 제5,239,078호, 제5,240,958호, 제5,256,657호, 제5,300,674호, 제5,304,604호, 제5,310,763호, 제5,412,145호, 제5,442,110호, 제5,473,100호, 제5,514,677호, 제5,530,161호, 제5,643,964호, 제5,652,262호, 제5,691,382호, 제5,696,082호, 제5,700,838호, 제5,747,514호, 제5,594,006호, 제5,763,621호, 제5,821,262호, 제5,840,939호, 제5,849,951호, 제5,859,253호, 제5,861,436호, 제5,866,717호, 제5,872,152호, 제5,902,791호, 제5,917,090호, 제5,919,940호, 제5,932,695호, 제5,962,521호, 제5,962,529호, 제6,017,889호, 제6,022,898호, 제6,028,110호, 제6,093,798호, 제6,103,739호, 제6,124,329호, 제6,124,332호, 제6,124,333호 제6,127,427호, 제6,218,389호, 제6,228,988호, 및 제6,258,851호에 상세히 기재되어 있다. 대표적인 외국 및 국제 출원 및 공개공보로는 EP-A-0231081호, EP-A-0236872호, EP-A-0274453호, EP-A-0489577호, EP-A-0489579호, EP-A-0497192호, EP-A-0574758호, 및 EP-A-0575844호, 뿐만 아니라 WO 제90/05716호, WO 제90/05719호, WO 제91/02716호, WO 제92/09563호, WO 제92/17460호, WO 제92/13831호, WO 제92/22523호, WO 제93/09090호, WO 제93/09097호, WO 제93/20047호, WO 제93/24449호, WO 제93/24475호, WO 제94/02446호, WO 제94/02447호, WO 제94/21612호, WO 제94/21625호, WO 제94/24140호, WO 제94/25434호, WO 제94/25435호, 및 WO 제99/06361호가 포함된다. 또한, 다수의 하이드록사메이트는 각종 시판중인 공급원으로부터 용이하게 입수할 수 있다.

4. 폴리펩타이드 억제제

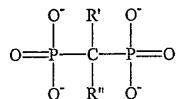
본 발명의 다른 양태내에서, 매트릭스 메탈로프로티나제의 폴리펩타이드(폴리펩타이드 유도체 포함) 억제제는 콜라겐의 지속시간 및 효용을 연장하는데 사용될 수 있다. 폴리펩타이드 억제제의 대표적인 예로는 미국 특허 제5,300,501호, 제5,530,128호, 제5,569,665호, 제5,714,491호 및 제5,889,058호에 기재된 것이 포함된다.

5. 머캅토계 화합물

또한 머캅토계 화합물이 MMPI로서 사용될 수 있다. 대표적인 예로는, 미국 특허 제5,831,004호, 제5,840,698호 및 제5,929,278호에 기재된 머캅토케톤 및 머캅토알코올 화합물; 및 미국 특허 제5,455,262호에 기재된 머캅토설파이드가 포함된다.

6. 비스포스포네이트

비스포스포네이트는 무기 피로포스폰산과 관련된 화합물이다[참조: H. Fleisch, Endocr: Rev., 19(1): 80-100 (1998); H. Fleisch, Bisphosphonates in Bone Disease: From the Laboratory to the Patient (1997, 3rd ed.). The Parthenon Publishing Group, New York and London]. 일반적으로, 비스포스포네이트는 P-C-P 구조를 갖는다. 특히 바람직한 비스포스포네이트는 다음 구조를 갖는다:



상기식에서,

치환체 R' 및 R''는 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, 하이드록시, 비치환되거나 치환된 아미노 또는 비치환되거나 치환된 티오 그룹 또는 비치환되거나 치환된 탄화수소 잔기를 나타낸다. 하나의 양태에서, R' 및 R''중 하나는 하이드록시, 수소 또는 염소이다.

비스포스포네이트의 대표적인 예로는, 예를 들어 알렌드로네이트((4-아미노-1-하이드록시부틸리덴)비스포스폰산); 클로드로네이트(디클로로메탄 비스포스폰산); 에티드로네이트((1-하이드록시에틸리덴)비스포스폰산); 파미드로네이트((3-아미노-1-하이드록시프로필리덴)비스포스폰산); 리세드로네이트([-하이드록시-2-(3-피리디닐)에틸리덴]비스포스폰산); 텔루드로네이트([(4-클로로페닐)티오]-메틸렌]비스포스폰산); 콜렌드로네이트; [1-하이드록시-3-(메틸-펜틸아미노)-프로필리덴]비스포스포네이트; (BM21.0955, Boehringer Mannheim); [(사이클로헵틸아미노)메틸렌]비스포스포네이트(YM175); 1-하이드록시-3-(1-피롤리디닐)-프로필리덴]비스포스포네이트(EB-1053); [1-하이드록시-2-(IH-이미다졸-1-일)에틸리덴]비스포스포네이트(CGP 42'446, Novartis AG사, Switzerland) 및 (1-하이드록시-2-이미다조-[1,2-a]피리딘-3-일-에틸리덴)비스포스포네이트(YM 529, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.사, Japan)가 포함된다. 비스포스포네이트의 대표적인 예는 미국 특허 제5,652,227호 및 제5,998,390호에 기재되어 있다.

7. MMPI의 배합물

본 발명의 추가의 양태내에서, 하나 이상의 MMPI가 사용될 수 있다(즉, 2개 이상의 MMPI가 배합되어 사용될 수 있다). 상승효과의 MMPI로는, 예를 들어 테트라사이클린과 비스포스포네이트를 포함한다[참조: 미국 특허 제5,998,390호 및 제6,114,316호]. 또한, 예를 들어 상이한 단계에서 MMP를 억제하는 MMPI를 포함하여, MMPI의 기타 배합물이 사용될 수 있다(예, 하이드록사메이트와 테트라사이클린).

III. 제형

상기 언급된 바와 같이, 콜라겐은 천연 공급원으로부터 수득되거나 재조합으로 제조될 수 있는 섬유상 단백질이다. 콜라겐-기재의 조성물 및 이러한 조성물의 제조방법을 기재하고 있는 미국 특허의 대표적인 예로는, 미국 특허 제6,166,130호, 제6,051,648호, 제5,874,500호, 제5,705,488호, 제5,550,187호, 제5,527,856호, 제5,523,291호, 제4,582,640호, 제4,424,208호 및 제3,949,073호이다.

본 발명의 MMPI 조성물은 각종 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들면, MMPI를 콜라겐 용액에 직접 용해시킬 수 있다. MMPI가 콜라겐 용액에서 안정한 경우, 콜라겐 및 MMPI를 함유하는 조성물은 단일 적용 장치에서 제조될 수 있다. MMPI가 상당한 시간 기간 동안 콜라겐 용액에서 안정하지 않은 경우, 조성물은 성분들을 사용 직전 혼합하는 2-성분 시스템으로서 제조될 수 있다.

또한, 본 발명의 MMPI 조성물은 MMPI를 담체내에 위치시킴으로써 생성될 수 있다. 담체의 대표적인 예로는, 중합체성 및 비-중합체성 담체(예, 리포솜 또는 비타민계 담체) 둘다를 포함할 수 있고, 이를 둘다 생분해성이거나 비-생분해성이일 수 있다. 생분해성 조성물의 대표적인 예로는, 알부민, 젤라틴, 전분, 셀룰로스, 텍스트란, 다당류, 피브리노겐, 폴리(에스테르)[예, 폴리(D,L-락타이드), 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드), 폴리(글리콜라이드), 폴리(e-카프롤اكتون), 이의 공중합체 및 혼합물], 폴리(하이드록시부티레이트), 폴리(알킬카보네이트), 폴리(무수물) 및 폴리(오르토에스테르)가 포함된다[참조: Illum, L., Davids, S.S. (eds.) "Polymers in controlled Drug Delivery" Wright, Bristol, 1987; Arshady, J., Controlled Release 17: 1-22 (1991); Pitt, Int. J. Pharm 59: 173-196 (1990); Holland et al., J. Controlled Release 4: 155-0180 (1986)]. 비-분해성 중합체의 대표적인 예로는, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드 중합체의 공중합체, 예를 들어 BASF Corporation사(Mount Olive, NJ)에서 시판중인 PLURONIC 중합체, EVA 공중합체, 실리콘 고무, 폴리(메타크릴레이트)계 및 폴리(아크릴레이트)계 중합체가 포함된다. 특히 바람직한 중합체성 담체는 폴리(D,L-락트산) 올리고머 및 중합체, 폴리(L-락트산) 올리고머 및 중합체, 폴리(글리콜산), 락트산과 글리콜산의 공중합체, 폴리(카프롤اكتون), 폴리(발레롤락ton), 폴리무수물, 카프롤اكتون 및/또는 락트산 및/또는 글리콜산과 폴리에틸렌 글리콜 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물과의 공중합체가 포함된다.

중합체성 담체는 각종 형태, 예를 들어 막대-형 장치, 펠렛, 판 또는 캡슐로 제조될 수 있다[참조: Goodell et al., Am. J. Hosp. Pharm. 43: 1454-1461 (1986); Langer et al., "Controlled release of macromolecules from polymers"; in Biomedical polymers, Polymeric materials and pharmaceuticals for biomedical use, Goldberg, E.P., Nakagim, A. (eds.) Academic Press, pp. 113-137, 1980; Rhine et al., J. Pharm. Sci. 69: 265-270 (1980); Brown et al., J. Pharm. Sci. 72: 1181-1185 (1983); and Bawa et al., J. Controlled Release 1: 259-267 (1985)]. MMPI는 중합체의 매트릭스에 교합하여 결합되거나, 공유 결합으로 결합되거나, 미세캡슐내 캡슐화될 수 있다. 본 발명의 특정 바람직한 양태내에서, MMPI 조성물은 비-캡슐 제형, 예를 들어 미세구(nm 내지 μm 의 크기 범위), 페이스트, 각종 크기의 사립체, 필름 및 스프레이로 제공된다.

바람직하게는, 본 발명의 MMPI 조성물은 (하나 이상의 MMPI 인자 및 중합체성 담체를 포함하는 특정 양태내에서) 의도된 용도에 적합하게 특정 방법으로 제조된다. 본 발명의 특정 양태내에서, MMPI 조성물은 생체혼합성이고, 수일 내지 수개월 기간에 걸쳐 하나 이상의 MMPI 인자를 방출해야 한다. 예를 들면, 7 내지 10일 기간에 걸쳐 10%, 20% 또는 25% 이상의 MMPI 인자(예, 테트라사이클린)를 방출하는 "급속한 방출" 또는 "초고속 방출" MMPI 조성물이 제공된다. 특정 양태내에서, 이러한 "급속한 방출" 조성물은 (적합하게는) 화학치료적 수준의 바람직한 MMPI 인자를 방출할 수 있어야 한다. 다른 양태내에서, 7 내지 10일 기간에 걸쳐 5%(w/v) 미만의 MMPI 인자를 방출하는 "느린 방출" MMPI 조성물이 제공된다. 추가로, 본 발명의 MMPI 조성물은 바람직하게는 수개월 동안 안정해야 하고, 멸균 상태하에 제조되고 유지될 수 있어야 한다.

본 발명의 특정 양태내에서, MMPI 조성물은 특정 용도에 따라서 약 0.050nm 내지 약 500 μm 의 다양한 범위의 임의의 크기로 제조될 수 있다. 예를 들면, (하기 논의된 바와 같이) 미용 조작 증대 목적으로 사용되는 경우, MMPI 조성물은 일반적으로 약 0.1 내지 약 100 μm , 바람직하게는 약 0.5 내지 약 50 μm , 및 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 25 μm 의 미세구로 제조되는 것이 바람직하다. 대안으로, 이러한 조성물은, 또한 MMPI가 마이셀중에 가용화된 용액으로서 적용될 수 있다. 마이셀 조성물은 천연 중합체성일 수 있다. 예를 들면, 중합체성 마이셀은 MePEG와 폴리(D,L-락타이드)의 공중합체를 포함할 수 있다. 대안으로, 이러한 조성물은, 또한 MMPI가 리포솜내에 캡슐화된 용액으로서 적용될 수 있다(상기 참조). 대안으로, 이러한 조성물은 또한 MMPI가 에멀젼 또는 미세에멀젼의 오일 상중에 캡슐화된 용액으로서 적용될 수 있다.

또한, 본 발명의 MMPI 조성물은 다양한 "페이스트" 또는 젤 형태로 제조될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 하나의 양태내에서, 특정 온도(예, 37°C 이상의 온도, 예를 들어 40°C, 45°C, 50°C, 55°C 또는 60°C)에서는 액체이고, 또 다른 온도(예, 주위 온도 또는 37°C 미만의 임의의 온도)에서는 고체 또는 반-고체인 MMPI 조성물이 제공된다. 이러한 "온도페이스트"는 본원에 제공된 문헌에 따라서 용이하게 제조될 수 있다.

상기 기재된 MMPI 인자를 중합체성 담체내에 혼입하는 대표적인 예는 하기 실시예에 보다 상세히 기재되어 있다.

본 발명의 추가의 양태내에서, 중합체성 담체는 소수성 화합물을 함유하고 방출하도록 적합화시켜 제공되고, 상기 담체는 탄수화물, 단백질 또는 폴리펩타이드와 배합되어 소수성 화합물을 함유한다. 특정 양태내에서, 중합체성 담체는 하나 이상의 소수성 화합물의 영역, 포켓 또는 과립을 함유하거나 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 하나의 양태내에서, 소수성 화합물은 매트릭스내에 혼입될 수 있고, 매트릭스는 소수성 화합물을 함유한 후, 중합체성 담체내에 혼입된다. 이와 관련하여, 각종 매트릭스가 사용될 수 있고, 예를 들면 탄수화물 및 다당류, 예를 들어 전분, 셀룰로스, 텍스트란, 메틸셀룰로스 및 하이알루론산, 단백질 또는 폴리펩타이드, 예를 들면 알부민, 콜라겐 및 젤라틴이 포함된다. 대안적 양태내에서, 소수성 화합물은 소수성 핵내에 함유될 수 있고, 이 핵은 친수성 셀(shell)내에 함유되었다. 예를 들면, 하기 실시예에 기재된 바와 같이, 파클리탁셀은 친수성 셀을 갖는 소수성 핵(예, 폴리 D,L 락트산-PEG 또는 MePEG 응집물)내로 혼입될 수 있다.

1. 콜라겐-MMP 프로드럭

본 발명의 특정 양태내에서, MMPI 조성물은, MMPI가 특이적 용도로 사용된 콜라겐에 공유 결합되는 방식으로 제조될 수 있다. MMPI는 콜라겐에 직접 결합되거나 링커 분자(예, 폴리(에틸렌글리콜))를 통해 결합될 수 있다. 상기 접합체(예, 프로드럭)가 일단 목적하는 위치에 도입되거나 적용되는 경우, MMPI는 콜라겐에 계속 결합되어 있으므로 MMP를 억제할 수 있거나, 콜라겐으로부터 (가수분해적 및/또는 효소적 절단)으로 절단된 후 MMP를 억제할 수 있다.

TIMP에 있어서, 이종 이작용기성 가교결합체(예, Sulfo-EMCS[Pierce Chemical Co.사, Rockford, IL])가 TIMP를 콜라겐에 공유 결합시키는데 사용될 수 있다. 보다 구체적으로는, TIMP는, 말레이미드 그룹이 TIMP 서열내 함유된 시스테인의 -SH 그룹과 반응하도록 Sulfo-EMCS와 반응할 수 있다. 이어서, 활성화된 TIMP는 콜라겐 용액과 반응할 수 있다. 이어서, 콜라겐-TIMP 접합체는 조직 중대 적용을 위해 사용될 수 있다.

2. 추가의 조성물

본 발명의 특정 양태내에서, 본원에 제공된 조성물은 이들의 효용을 증강시키기 위해서 추가로 변형될 수 있다. 예를 들면, 하나의 양태내에서, 조성물의 가시화를 증강시키기 위해서 염료 또는 기타 착색제가 첨가될 수 있다. 염료 또는 착색제는 영구적이거나 일시적(예, 메틸렌 블루)일 수 있다. 다른 양태내에서, 응고를 돋는 화합물 또는 인자(예, 트롬빈)이 본원에 기재된 조성물에 첨가될 수 있다.

또한, 다른 양태에서, 본원에 제공된 조성물은 뼈 성장을 촉진시키거나 자극하는 부가의 화합물 또는 제제를 포함할 수 있고, 예를 들어 하이드록시아파타이트 및/또는 골형성 단백질(예, BMP-1 내지 BMP-9)이 포함되며, 예를 들어 미국 특허 제4,877,864호; 제5,013,649호; 제5,661,007호; 제5,688,678호; 제6,177,406호; 제6,432,919호; 및 제6,534,268호 및 문헌[참조: Wozney, J. M., et al., Science: 242 (4885): 1528-1534 (1988)]에 기재되어 있다.

IV. 임상 적용

1. MMPI-부하된 콜라겐-기재의 정형외과적 임플란트

정형외과적 수술에서 자가 골이식 또는 동종이형 골이식을 위한 대체물로서 사용하기 위해 각종 콜라겐 임플란트가 개발되었다. 콜라겐은 뼈의 주요한 유기 성분이고, 골 대체물로서 또는 골격 복구 생성물로서 사용하기 위해 미네랄 제형, 자가 골수, 골이식 및/또는 성장 인자(예, BMP)와 배합될 수 있다. 전형적인 용도는 전관절 대체 수술(예, 인공 엉덩이, 무릎 등), 척추 융합 수술, 장골 골절, 외상성 골 결손, 공백 또는 틈의 복구, 자가기록(autograph) 증대, 및 골이식 채취 부위에서 골 충전제로서를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 시판중인 콜라겐-기재의 골 이식편의 예로는 Neucoll, Inc.사 (Campbell, CA)에서 제조된 COLLAGRAFT 페이스트 및 COLLAGRAFT 스트립이 포함된다. COLLAGRAFT는 고도로 정제된 I형 소 진피 원섬유 콜라겐 및 65% 하이드록시아파타이트와 35% 인산3칼슘 혼합물과의 배합물이다. 이 물질은 사람 뼈와 유사하게 닮았고, 치유 과정 동안 흡수되어 뼈로 대체된다. 골 이식편의 대표적인 예는 미국 특허 제6,083,522호 및 제6,280,474호 및 PCT 공개공보 WO 제98/52498호에 기재되어 있다.

본 발명의 하나의 양태에서, MMPI는 콜라겐 매트릭스에 서방출 형태로 첨가되어 골이식 물질의 분해 속도를 감소시키고, 콜라겐 단독 사용에서 보여진 것 이상으로 이의 생체내 활성을 연장시킨다. 이는, 매트릭스가 보다 장시간 기간 동안 골격으로서 작용할 수 있도록 하여 콜라겐 매트릭스가 분해하기 전에 보다 강하고 보다 성숙된 뼈 성장이 일어나도록 한다. 상기 기재된 임의의 MMPI는 본 양태를 실행하는데 단독 또는 배합되어 사용될 수 있다. 골 이식편에 사용하기 위한 바람직한 MMPI는 TIMP-1, 테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 및 기타 화학적으로 변형된 테트라사이클린 (CMT), BATIMISTAT, MARIMISTAT, RO-1130830, CGS 27023A, BMS-275291, CMT-3, SOLIMASTAT,

ILOMASTAT, CP-544439, PRINOMASTAT, PNU-1427690, SU-5402 및 TROCADE, 뿐만 아니라 상기 언급된 이의 동족체 및 유사체를 포함한다. 이들 모든 제제는, BMP(예, BMP-2), 자가 골수, 미네랄 및 자가 골이식 물질을 포함하지만 이제 제한되는 것은 아닌 뼈 성장을 촉진시키는 인자들과 배합하여 사용하기에 적합하다. 다음의 특히 바람직한 조성물이 이러한 증상에 이상적으로 적합하다.

a. MARIMASTAT-부하된 콜라겐 골이식 매트릭스

바람직한 MARIMASTAT-부하된 콜라겐 골이식 매트릭스는 약 0.001% 내지 30중량%의 MARIMASTAT(즉, 콜라겐 임플란트 100mg당 1 μ g 내지 30mg의 MARIMASTAT)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 15중량%의 MARIMASTAT(즉, 콜라겐 페이스트 100mg당 10 μ g 내지 15mg)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 스트립으로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 바람직한 MARIMASTAT의 용량은 콜라겐 스트립 1mm²당 1 μ g 내지 37.5 μ g이다. MARIMASTAT-부하된 콜라겐의 정형외과적 이식 과정에서 전달되는 총용량은 전형적으로는 45mg을 초과하지 않는다(또는 50mg의 공지된 익히 허용되는 단일 1일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 MARIMASTAT는 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, MARIMASTAT의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 또한 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 본 양태에 사용하기에 적합하다는 것은 기술분야 숙련가에게 용이하게 명백해야만 한다.

b. BATIMASTAT-부하된 콜라겐 골이식 매트릭스

바람직한 BATIMASTAT-부하된 콜라겐 골이식 매트릭스는 0.001 내지 30중량%의 BATIMASTAT(즉, 콜라겐 임플란트 100mg당 1 μ g 내지 30mg의 BATIMASTAT)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 30중량%(콜라겐 페이스트 100mg당 10 μ g 내지 30mg)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 스트립으로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 바람직한 BATIMASTAT의 용량은 콜라겐 스트립 1mm²당 1 μ g 내지 200 μ g이다. 이와 상관없이, BATIMASTAT-부하된 콜라겐의 정형외과적 이식 과정에서 전달되는 총용량은 240mg의 BATIMASTAT를 초과하지 않는다(또는 1m²당 300mg의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 BATIMASTAT는 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, BATIMASTAT의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 본 양태에 사용하기에 적합하다.

c. 독시사이클린-부하된 콜라겐 골이식 매트릭스

바람직한 독시사이클린-부하된 콜라겐 골이식 매트릭스는 0.001% 내지 30중량%의 독시사이클린(콜라겐 임플란트 100mg당 1 μ g 내지 30mg의 독시사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 30중량%의 독시사이클린(콜라겐 페이스트 100mg당 10 μ g 내지 30mg)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 스트립으로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 바람직한 독시사이클린의 용량은 콜라겐 스트립 1mm²당 1 μ g 내지 83 μ g이다. 독시사이클린-부하된 콜라겐의 정형외과적 이식 과정에서 전달되는 총용량은 전형적으로는 150mg의 독시사이클린을 초과해서는 안된다(또는 200mg의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.01 내지 30중량%의 독시사이클린은 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 독시사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 본 양태에 사용하기에 적합하다.

d. 테트라사이클린-부하된 콜라겐 골이식 매트릭스

바람직한 테트라사이클린-부하된 콜라겐 골이식 매트릭스는 0.001% 내지 30중량%의 테트라사이클린(콜라겐 임플란트 100mg당 1 μ g 내지 30mg의 테트라사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 30중량%의 테트라사이클린(콜라겐 페이스트 100mg당 10 μ g 내지 30mg의 테트라사이클린)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 스트립으로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 바람직한 테트라사이클린의 용량은 콜라겐 스트립 1mm²당 1 μ g 내지 625 μ g이다. 테트라사이클린-부하된 콜라겐의 정형외과적 이식 과정에서 전달되는 총용량은 전

형적으로는 750mg의 테트라사이클린을 초과해서는 안된다(또는 1000mg의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 테트라사이클린은 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 화학적으로-변형된 테트라사이클린(CMT)을 포함하는 테트라사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 본 양태에 사용하기에 적합하다.

e. 미노사이클린-부하된 콜라겐 골이식 매트릭스

바람직한 미노사이클린-부하된 콜라겐 골이식 매트릭스는 0.001% 내지 30중량%의 미노사이클린(즉, 콜라겐 임플란트 100mg당 1 μ g 내지 30mg의 미노사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 6중량%의 미노사이클린(콜라겐 페이스트 100mg당 10 μ g 내지 6mg의 미노사이클린)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 스트립으로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 바람직한 미노사이클린의 용량은 콜라겐 스트립 1mm²당 1 μ g 내지 150 μ g이다. 미노사이클린-부하된 콜라겐의 정형외과적 이식 과정에서 전달되는 총용량은 전형적으로는 180mg의 미노사이클린을 초과해서는 안된다(또는 200mg의 공지된 허용되는 단일 1일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 미노사이클린은 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 미노사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 본 양태에 사용하기에 적합하다.

f. TROCADE-부하된 콜라겐 골이식 매트릭스

바람직한 TROCADE-부하된 콜라겐 골이식 매트릭스는 0.001% 내지 30중량%의 TROCADE(콜라겐 임플란트 100mg당 1 μ g 내지 30mg의 TROCADE)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 5중량%의 TROCADE(콜라겐 페이스트 100mg당 10 μ g 내지 5mg의 TROCADE)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 스트립으로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 바람직한 TROCADE의 용량은 콜라겐 스트립 1mm²당 1 μ g 내지 100 μ g이다. TROCADE-부하된 콜라겐의 정형외과적 이식 과정에서 전달되는 총용량은 전형적으로는 120mg의 TROCADE을 초과해서는 안된다(또는 150mg의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 TROCADE는 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, TROCADE의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 본 양태에 사용하기에 적합하다.

2. MMPI-부하된 콜라겐 함유 척추 융합 장치

콜라겐 스폰지를 함유하는 이식용 의학 장치를 개발하여 척추 융합 외과수술의 성과를 향상시켰다. 퇴행성 디스크 질환의 보존적 치료가 효과가 없는 경우, 종종 감염된 추간판의 한쪽에 인접한 요추골 절편을 함께 외과수술로 융합시킬 필요가 있게 된다. 척추 융합 수술에서 사용된 콜라겐-함유 의학 장치의 예로는 Medtronic Sofamor Danek, Inc.사 (Memphis, TN)에서 개발된 LT-CAGE 및 INFUSE 골이식 시스템이 있다. LT-CAGE 시스템은, 감염된 추간판에 가로질러 위치되고, 이의 위 아래가 척추내에 고정되는 빈 핵을 갖는 실이 달린 금속성 실린더이다. (개복 수술 또는 복강경 수술에서) 앞의 방법을 사용하여, 외과의는 척추에 접근하여 감염된 추간판 공간으로부터 퇴행성 추간판 일부를 제거한다. 이어서, 금속 케이지를 추간판 공간내에 위치시켜 지지대를 제공하고, 골 융합이 발생할 때까지 척추를 정상적인 해부학적 위치로 복구시킨다. 케이지의 빈 핵에는 물질, 예를 들어 자가 골이식 물질 및 골형성 단백질(BMP)과 같은 물질을 위치시킬 수 있고, 이는 골 내증식을 촉진할 것이다. 적합한 척추 융합 장치의 대표적인 예는 미국 특허 제5,702,449호 및 제5,645,084호에 기재되어 있다.

I형 소 흡수성 콜라겐 스폰지를 INFUSE 재조합 골형성 단백질-2(BMP-2)(Medtronic Sofamor Danek사에서 시판중)를 위한 담체로서 사용한다. 콜라겐 스폰지는 BMP-2를 함유하는 용액으로 수화되고, 둥글게 말려 추간판 공간내에 위치하기 전 케이지내에 위치된다. 일단 위치하게 되면, BMP는 콜라겐 매트릭스로부터 서서히 방출되어 골 성장을 촉진시키는 반면, 매트릭스 그자체는 새로운 뼈의 침착을 위한 골격으로서 작용한다. 본 발명에서, MMPI는 서방출 형태로 콜라겐

스폰지에 첨가되어 임플란트의 분해 속도를 감소시키고, 콜라겐 단독에서 보여지는 것 이상으로 생체내 이의 활성을 연장시킨다. 이는, 매트릭스가 보다 장시간 기간동안 골격으로서 작용할 수 있게 하고, 이는 콜라겐 매트릭스가 분해하기 전에 보다 강하고, 보다 성숙한 골 성장이 발생할 수 있도록 한다.

상기 기재된 임의의 MMPI는 본 양태의 실행에서 단독으로 또는 배합되어 사용될 수 있다. 척수 임플란트에 사용하기 위한 대표적인 MMPI로는 TIMP-1, 테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 및 기타 화학적으로-변형된 테트라사이클린(CMT), BATIMASTAT, MARIMASTAT, RO-1130830, CGS 27023A, BMS-275291, CMT-3, SOLIMASTAT, ILOMASTAT, CP-544439, PRINOMASTAT, PNU-1427690, SU-5402 및 TROCADE, 뿐만 아니라 상기 언급된 것의 동족체 및 유도체가 포함된다. 이들 모든 제제는 BMP(예, BMP-2 또는 BMP-8) 및 자가 골이식 물질을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌 골 성장을 촉진하는 인자와 배합되어 사용하기에 적합하다. 다음의 특히 바람직한 조성물이 이러한 조치에 사용하기에 이상적으로 적합하다:

a. MARIMASTAT-부하된 콜라겐 척수 임플란트

바람직한 MARIMASTAT-부하된 척수 콜라겐 임플란트는 0.001% 내지 30중량%의 MARIMASTAT(즉, 콜라겐 임플란트 100mg당 $1\mu\text{g}$ 내지 30mg의 MARIMASTAT)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 15중량%의 MARIMASTAT(즉, 콜라겐 임플란트 100mg당 $10\mu\text{g}$ 내지 15mg)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트(sheet)로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 MARIMASTAT의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1mm^3 당 $1\mu\text{g}$ 내지 $37.5\mu\text{g}$ 이다. 척수 용합 치료에서 전달되는 총용량은 전형적으로는 45mg을 초과해서는 안된다(또는 50mg의 공지된 익히 허용되는 단일 1일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 MARIMASTAT는 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, MARIMASTAT의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

b. BATIMASTAT-부하된 콜라겐 척수 임플란트

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 BATIMASTAT(즉, 콜라겐 임플란트 100mg당 $1\mu\text{g}$ 내지 30mg의 BATIMASTAT)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 30중량%(콜라겐 임플란트 100mg당 $10\mu\text{g}$ 내지 30mg)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 BATIMASTAT의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1mm^3 당 $1\mu\text{g}$ 내지 $200\mu\text{g}$ 이다. BATIMASTAT-부하된 콜라겐 척수 임플란트에 전달되는 총용량은 전형적으로는 240mg의 BATIMASTAT를 초과해서는 안된다(또는 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 BATIMASTAT는 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, BATIMASTAT의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

c. 독시사이클린-부하된 콜라겐 척수 임플란트

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 독시사이클린(콜라겐 임플란트 100mg당 $1\mu\text{g}$ 내지 30mg의 독시사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 30중량%의 독시사이클린(콜라겐 임플란트 100mg당 $10\mu\text{g}$ 내지 30mg)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 독시사이클린의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1mm^3 당 $1\mu\text{g}$ 내지 $83\mu\text{g}$ 이다. 독시사이클린-부하된 콜라겐 척수 임플란트에 전달되는 총용량은 전형적으로는 100mg의 독시사이클린을 초과해서는 안된다(또는 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 독시사이클린은 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 독시사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

d. 테트라사이클린-부하된 콜라겐 척수 임플란트

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 테트라사이클린(콜라겐 임플란트 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 테트라사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 30중량%의 테트라사이클린(콜라겐 임플란트 100mg 당 10 μ g 내지 30mg)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 테트라사이클린의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1mm³당 1 μ g 내지 625 μ g이다. 테트라사이클린-부하된 콜라겐 척수 임플란트에 전달되는 총용량은 전형적으로는 750mg의 테트라사이클린을 초과해서는 안된다(또는 1000mg의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 테트라사이클린은 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 화학적으로-변형된 테트라사이클린(CMT)를 포함하는 테트라사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

e. 미노사이클린-부하된 콜라겐 척수 임플란트

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 미노사이클린(콜라겐 임플란트 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 미노사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 6중량%의 미노사이클린(콜라겐 임플란트 100mg 당 10 μ g 내지 6mg의 미노사이클린)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 미노사이클린의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1mm³당 1 μ g 내지 150 μ g이다. 콜라겐 척수 임플란트에 전달되는 총용량은 전형적으로는 180mg의 미노사이클린을 초과해서는 안된다(또는 200mg의 공지된 허용되는 단일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 미노사이클린은 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 미노사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

f. TROCADE-부하된 콜라겐 척수 임플란트

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 TROCADE(콜라겐 임플란트 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 TROCADE)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 5중량%의 TROCADE(콜라겐 임플란트 100mg 당 10 μ g 내지 5mg의 TROCADE)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 TROCADE의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1mm³당 1 μ g 내지 100 μ g이다. TROCADE-부하된 콜라겐 척수 임플란트에 전달되는 총용량은 전형적으로는 120mg의 TROCADE를 초과해서는 안된다(또는 150mg의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 TROCADE는 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, TROCADE의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

3. MMPI-부하된 콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 및 패치

개방 외과수술동안 사용하기 위한 조직 복구 생성물로서 작용하는 수개의 콜라겐-기재의 외과적 메시가 제조되었다. FORTAGEN 외과적 메시(Organogenesis Inc.사, Canton, MA), GRAFTPATCH(Organogenesis Inc.사, Canton, MA) 및 SURGISIS(Cook Biotech, Inc.사, West Lafayette, IN)와 같은 제품은, 주로 수술 복구 동안 경조직을 강화하는데 사용되는 I형 콜라겐(일반적으로 돼지 또는 소)으로 이루어진 다중적층 시트로 이루어져 있다. 조치로는, 복벽 및 흉벽 결손, 근육판 강화, 직장 및 질 탈출증, 조직판 제공 부위의 복구, 장루 강화, 골반상의 재건, 탈장 복구, 봉합선 강화 및 재건 목적이 포함된다.

외과적 슬링, 예를 들어 FORTAFLEX 외과적 슬링(Organogenesis Inc.사, Canton, MA) 및 SURGISIS 슬링은 또한 주로 I형 콜라겐(일반적으로, 돼지 또는 소)으로 이루어져 있고, 개방적 비뇨기계 외과수술 과정에서 사용된다. 조치로는, 치골요도 지지대, 탈출증 복구(요도, 질, 직장 및 결장 탈출증), 직장류, 방광탈출증, 탈장, 유방고정술, 골반상의 재건, 방광지지대, 천골고관절결기 및 기타 재건 과정이 포함된다.

또한, 콜라겐 외과적 패치는 힘줄, 인대 및 연골 복구 수술에서 사용된다. 미국에서는 매년 다음을 포함하는 700,000건 이상의 인대 및 힘줄 복구가 수행된다: 빌 및 발목(전체의 11% - 특히 아킬레스 힘줄; 또한 종아리 힘줄, 즉 저근막 복구, 발가락뼈근 힘줄, 전경골 힘줄, 발목의 외측 안정화 인대, 전하경골 종아리인대, 안쪽 삼각인대), 무릎(전체의 38% - 특히 안쪽 결인대, 외측 결인대, 전십자인대, 뒤쪽 십자인대, 반달연골 복구; 또한 연골 표면 복구, 슬개힘줄 복구, 대퇴이두근 힘줄 복구), 엉덩이(대퇴직근 기시, 박근 힘줄, 슬와근 기시의 찢김), 골반(박근 기시, 폐각근 기시, 대퇴직근 삽입, 치골결합 연골), 어깨(전체의 25% - 특히 회전근개 힘줄; 또한, 견봉쇄골 안정화 인대, 이두근 힘줄), 등(천골장골 인대), 팔꿈치(이두근 힘줄, 외상과-펴근 기시, 내상과-굽힘근 기시, 삼두근 복합체), 및 손(전체의 26% - 손목과 손의 굽힘근 및 펴근 힘줄) 복구. 콜라겐성 패치, 예를 들어 FORTAFLEX 패치는 외과적 복구 및 치유 동안 조직을 강화시키는데 사용된다. 힘줄 및 인대 복구 외과수술은 전형적으로는 손상된 힘줄을 뼈에 고정시키는 봉합나사 또는 봉합-통과 장치를 포함한다. 크기에 따라서, 콜라겐 패치가 힘줄 또는 인대에서의 결손을 채우는데 사용될 수 있다.

상기 모든 경우에서, 콜라겐 임플란트는 외과적으로 복구되는 연조직의 생물역학적 강도, 지지 및 강화를 제공하는 흡수성 골격으로서 작용한다. 결국, 콜라겐은 복구할 수 있는 숙주 조직 세포에 의해 침윤되고 대체되어 손상된 조직을 재생시키게 된다. 이들 다수의 외과적 수술에 있어서, 콜라겐 임플란트의 지속성은 중요한 임상적 관심사가 된다. 비뇨 시술, 조직 결손의 외과적 교정(특히, 복벽 및 탈장 복구) 및, 힘줄 및 인대 복구에서, 완전하게 치유될 때까지 구조적 통합을 제공하는 콜라겐 임플란트가 바람직하다. 치유하는데 수개월 내지 1년이 걸릴 수 있는 광범위한 조직 결손에서, 콜라겐 임플란트의 제한된 지속성은 완전하게 치유되기 전 완전하게 흡수되는 경우 임상적 문제가 될 수 있다.

이러한 문제점을 해결하려는 시도로, 제조자들은 콜라겐 가교결합을 증가시킴으로써 지속성이 향상된 콜라겐 임플란트를 제조하고자 시도하였다. 이러한 공정을 사용하여, FORTAPERM 외과적 임플란트와 같은 제품(Organogenesis Inc.사, Canton, MA)은 보다 긴 기간 동안 조직 지지체로서 작용할 수 있다. 그러나, 구조적 통합이 지속되고, 분해 시간이 보다 느린 콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 및 패치의 제조가 여전히 요구되고 있다. 본 발명에 따른 MMPI-부하된 콜라겐-기재의 외과적 메쉬, 슬링 또는 패치를 사용하여 임플란트의 활성을 지속시키고, 연조직 결손을 보다 효과적이고 완전하게 치유할 수 있다. 또한, 임플란트는 결국 분해되지만, 시판중인 생분해성 임플란트보다 오랫동안 지속된다. 이는 또한 제거하기 위해 2차 수술 과정을 필요로 하는 e-PTFE 외과적 메쉬, 예를 들어 GORE-TEX(Gore & Associates, Inc.사, Newark, DE)와 같은 영구적 임플란트보다 우수하다.

상기 기재된 임의의 MMPI는 본 양태의 실행에서 단독 또는 배합되어 사용될 수 있었다. 외과적 메쉬, 슬링 및 패치로서 사용하기 위한 바람직한 MMPI로는, TIMP-1, 테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 및 기타 화학적으로-변형된 테트라사이클린(CMT), BATIMASTAT, MARIMASTAT, RO-1130830, CGS 27023A, BMS-275291, CMT-3, SOLIMASTAT, ILOMASTAT, CP-544439, PRINOMASTAT, PNU-1427690, SU-5402 및 TROCADE, 뿐만 아니라 상기 언급된 것의 동족체 및 유도체가 포함된다. 다음의 특히 바람직한 조성물이 이러한 조치에 사용하기에 이상적으로 적합하다:

a. MARIMASTAT-부하된 콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 및 패치

바람직한 MARIMASTAT-부하된 콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 또는 패치는 0.001% 내지 30중량%의 MARIMASTAT(즉, 외과적 메쉬, 슬링 또는 패치 100mg당 $1\mu\text{g}$ 내지 30mg의 MARIMASTAT)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 15중량%의 MARIMASTAT(즉, 콜라겐 임플란트 100mg당 $10\mu\text{g}$ 내지 15mg)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트(전형적으로는 2cm × 5cm; 5cm × 5cm; 12cm × 36cm)로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 MARIMASTAT의 바람직한 용량은 콜라겐 시트 1cm^2 당 $1\mu\text{g}$ 내지 $104\mu\text{g}$ 이다. 연조직 복구에 전달되는 총용량은 전형적으로는 45mg을 초과해서는 안된다(또는 50mg의 공지된 익히 허용되는 단일 1일 용량 미만이다). 사용된 콜라겐 임플란트(외과적 메쉬, 슬링 또는 패치)의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 50mg의 MARIMASTAT를 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 MARIMASTAT는 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, MARIMASTAT의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

b. BATIMASTAT-부하된 콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 및 패치

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 BATIMASTAT(즉, 콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 또는 패치 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 BATIMASTAT)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 30중량%(콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 또는 패치 100mg 당 10 μ g 내지 30mg)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트(전형적으로는 2cm × 5cm; 5cm × 5cm; 12cm × 36cm)로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 BATIMASTAT의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1cm²당 1 μ g 내지 555 μ g이다. 12cm × 36cm의 BATIMASTAT-부하된 콜라겐 외과적 임플란트에 전달되는 총용량은 전형적으로는 240mg의 BATIMASTAT를 초과해서는 안된다(또는 300mg/m²의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 사용된 콜라겐 임플란트(외과적 메쉬, 슬링 또는 패치)의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 300mg의 BATIMASTAT를 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 BATIMASTAT는 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, BATIMASTAT의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

c. 독시사이클린-부하된 콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 및 패치

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 독시사이클린(콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 또는 패치 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 독시사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 30중량%의 독시사이클린(콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 또는 패치 100mg 당 10 μ g 내지 30mg의 독시사이클린)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트(전형적인 크기는 2cm × 5cm; 5cm × 5cm; 12cm × 36cm이다)로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 독시사이클린의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1cm²당 1 μ g 내지 350 μ g이다. 12cm × 36cm의 독시사이클린-부하된 콜라겐 외과적 임플란트에 전달되는 총용량은 전형적으로는 160mg의 독시사이클린을 초과해서는 안된다(또는 200mg의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 사용된 콜라겐 임플란트(외과적 메쉬, 슬링 또는 패치)의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 200mg의 독시사이클린을 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 독시사이클린은 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 독시사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

d. 테트라사이클린-부하된 콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 및 패치

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 테트라사이클린(콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 또는 패치 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 테트라사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 30중량%의 테트라사이클린(콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 또는 패치 100mg 당 10 μ g 내지 30mg의 테트라사이클린)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트(전형적인 크기는 2cm × 5cm; 5cm × 5cm; 12cm × 36cm이다)로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 테트라사이클린의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1cm²당 1 μ g 내지 1.75mg이다. 따라서, 12cm × 36cm의 테트라사이클린-부하된 콜라겐 외과적 임플란트에 전달되는 총용량은 전형적으로는 760mg의 테트라사이클린을 초과해서는 안된다(또는 1000mg의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 사용된 콜라겐 임플란트(외과적 메쉬, 슬링 또는 패치)의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 1000mg의 테트라사이클린을 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 테트라사이클린은 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 화학적으로-변형된 테트라사이클린(CMT)를 포함하는 테트라사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

e. 미노사이클린-부하된 콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 및 패치

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 미노사이클린(콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 또는 패치 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 미노사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 6중량%의 미노사이클린(콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 또는 패치 100mg 당 10 μ g 내지 6mg의 미노사이클린)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트(전형적인 크기는 2cm × 5cm; 5cm × 5cm; 12cm × 36cm이다)로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 미노사이클린의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1cm²당 1 μ g 내지 415 μ g이다. 따라서, 12cm × 36cm의 미노사이클린-

린-부하된 콜라겐 외과적 임플란트에 전달되는 총용량은 전형적으로는 180mg의 미노사이클린을 초과해서는 안된다(또는 200mg의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 사용된 콜라겐 임플란트(외과적 메쉬, 슬링 또는 패치)의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 200mg의 미노사이클린을 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 미노사이클린은 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 미노사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

f. TROCADE-부하된 콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 및 패치

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 TROCADE(콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 또는 패치 100mg 당 $1\mu\text{g}$ 내지 30mg의 TROCADE)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 5중량%의 TROCADE(콜라겐 외과적 메쉬, 슬링 또는 패치 100mg 당 $10\mu\text{g}$ 내지 5mg의 TROCADE)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트(전형적인 크기는 $2\text{cm} \times 5\text{cm}$; $5\text{cm} \times 5\text{cm}$; $12\text{cm} \times 36\text{cm}$ 이다)로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 TROCADE의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1cm^2 당 $1\mu\text{g}$ 내지 $275\mu\text{g}$ 이다. 따라서, $12\text{cm} \times 36\text{cm}$ 의 TROCADE-부하된 콜라겐 외과적 임플란트에 전달되는 총용량은 전형적으로는 120mg의 TROCADE를 초과해서는 안된다(또는 150mg의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 사용된 콜라겐 임플란트(외과적 메쉬, 슬링 또는 패치)의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 150mg의 TROCADE를 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 TROCADE를 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, TROCADE의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

4. MMPI-부하된 인공치아 임플란트

이식가능한 콜라겐은 종종 치과 치료에서 조직 결손을 충전하고, 치유 및 조직 재생을 촉진시키는데 사용된다. 하기 기재된 양태는 메탈로프로티나제 억제제-부하된 콜라겐 생성물의 조성물 및 본 발명에 따른 통상적인 치주 질환의 치료에서 이들의 사용 방법이 상술되어 있다.

간단하게는, 치주질환은 치아를 지지하는 구조, 예를 들어 인대, 백악질, 골막, 치조골 및 치아를 적소에 고정시키는 인접 치은의 염증 질환이다. 질환은 잇몸 출혈로 시작되지만, 치아 느슨해짐, 잇몸 퇴축, 잇몸과 치아 사이의 낭내 농양과 궤양 성 치은의 괴사로 진행될 수 있다. 진행된 단계에서, 치은절제술, 치은성형술 및 치아의 뼈 구조 교정과 같은 조치가 상기 질환의 치료를 위해 필요할 수 있다. 전통적인 치료는 감염된 백악질, 치주 감염에 의해 파괴된 치주 인대 및 치조골을 제거하는 치주낭의 개방-피판 괴사조직제거를 포함한다. 유감스럽게도, 상피 조직은 때때로 외과적으로 생성된 결손내로 이동하여 백악질, 인대 및 뼈의 적합한 치유를 감소시킨다.

콜라겐 임플란트는 조직 재생을 촉진화하고, 치유 과정을 조절하려는 시도에서 개발되었다. 통상적으로 사용된 임플란트로는, 예를 들어 Sulzer Medica, Inc.사(Houston, TX)에서 시판중인 BIOMEND가 포함되고, 이는 소 아킬레스 힘줄로부터 유도된 압축된 I형 콜라겐 매트릭스로 이루어진 콜라겐 막이다. 콜라겐 막(시트, 예를 들어 $15\text{mm} \times 20\text{mm}$; $20\text{mm} \times 30\text{mm}$; 및 $30\text{mm} \times 40\text{mm}$ 로서 제공됨)은 적합한 크기 및 모양으로 절단되고 수화되어, 앞쪽의 잇몸 조직과 괴사조직이 제거된 결손 사이에 장막으로서 위치된다; 장막은 적소에 봉합될 수 있고, 언제나 제거할 필요가 있는 것은 아니다. 막은 치근에 기대어 꼭맞게 위치시키고, 치조골 둘레(결손 가장자리보다 3mm 이상 넓게) 감싸서 재생 공간을 효과적으로 유지시킨다. 막은 구강에 노출되어 초기 분해되기 때문에 콜라겐 막 위를 점막골막판으로 1차 폐쇄하는 것이 중요하다. 장막은 보다 빠르게 성장하는 상피 조직이 영역으로 진입하는 것을 예방하고, 보다 느리게 성장하는 치주 인대 및 뼈 세포가 상기 영역을 다시채우게 하여 효과적인 치유를 가능하게 한다. 콜라겐 막은 생체흡수성이 있고, 6 내지 7주 동안 유지되며, 8주내에 속주 효소(예, 콜리제나제)에 의해 완전하게 흡수된다.

그러나, 특히 광범위한 조직 결손과 관련하여 완전하게 치유되기도 전에 완전하게 흡수되는 경우, 콜라겐 임플란트의 제한된 지속성은 임상적 문제가 될 수 있다. 이러한 문제점을 처리하려는 시도로, 제조자들은 (종종 콜라겐을 알데하이드에 노출시키는 것을 통하여) 콜라겐 가교결합을 증가시킴으로써 지속성이 향상된 콜라겐 임플란트를 제조하고자 시도하였다. 이러한 공정을 사용하여, BIOMEND EXTEND와 같은 제품(Sulzer Medica, Inc.사)은, 콜라겐이 대략 18주 동안 주위 조직내로 흡수되지 않도록 보다 긴 기간 동안 장막으로서 작용할 수 있다. 또다른 콜라겐 인공치아 임플란트인 OSSIX(Colbar R & D Ltd.사, Israel)는 콜라겐에 가교결합하여 6개월 이상 동안 매트릭스의 구조적 통합을 연장하는 대

사산물을 사용한다. 그러나, 이러한 노력에도 불구하고, 구조적 통합이 지속되고, 분해 시간이 보다 느린 콜라겐 인공치아 임플란트의 제조가 여전히 요구되고 있다. 본 발명에 따른 MMPI-부하된 콜라겐-기재의 인공치아 임플란트를 사용하여 장막의 활성을 지속시키고, 매트릭스의 구조적 통합을 연장하며, 치주 조직 결손을 보다 효과적으로 치유할 수 있다. 또한, 임플란트는 결국 분해되지만, 존재하는 콜라겐 가교결합의 정도(또는 유형)에 관계없이 시판중인 생분해성 콜라겐 임플란트보다 오랫동안 지속될 것이다. 이는 또한 임플란트를 제거하기 위해 2차 수술 과정을 필요로 하는 e-PTFE 막(예, GORE-TEX)과 같은 영구적 임플란트보다 우수하다.

상기 기재된 치주질환 치료용으로 시판중인 콜라겐-기재의 제품 이외에도, 다른 유형의 콜라겐-기재의 임플란트가 MMPI와 배합되어 본 발명의 실행에 사용될 수 있다. 이러한 임플란트의 대표적인 예는, 다음을 포함하는 각종 치과 시술에서 사용되는 것이 포함된다: 경증 구강 상처의 복구, 이식된 부위의 폐쇄 및 상악동 점막(Schneiderian Membrane)의 복구에 사용된 콜라겐-기재의 임플란트인 COLLATAPE(Sulzer Medica, Inc.사); 입천장 제공 부위용 및 점막판에서의 콜라겐-기재의 상처 드레싱인 COLLACOTE(Sulzer Medica, Inc.사); 및 보다 광범위한 조직 결손, 예를 들어 적출 부위 또는 생체검사 부위의 복구에 사용된 고체 콜라겐-기재의 임플란트인 COLLAPlug(Sulzer Medica, Inc.사).

본 발명에서, MMPI는 콜라겐-기재의 인공치아 임플란트에 서방출 형태로 첨가되어 임플란트의 분해 속도를 감소시키고, 콜라겐 단독 사용에서 보여진 것보다 생체내 이의 활성을 연장시킬 수 있다(예를 들면, 특정 적용(예, 경구 상처, 이식된 부위, 상악동 점막의 복구)에 있어서 10주 이상, 기타 적용(예, 점막판, 치조골 손실이 없는 치주질환, 경증 골 손실이 있는 치주질환)에 있어서는 20주 이상, 및 다른-조치(예, 혈저한 치조골 손실이 있는 치주질환)에 있어서는 6개월 내지 1년 동안 지속됨).

상기 기재된 임의의 MMPI는 본 양태의 실행에서 단독 또는 배합되어 사용될 수 있다. 인공치아 임플란트에 사용하기 위한 바람직한 MMPI로는 TIMP-1, 테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 및 화학적으로-변형된 테트라사이클린(CMT), BATIMASTAT, MARIMASTAT, RO-1130830, CGS 27023A, BMS-275291, CMT-3, SOLIMASTAT, ILOMASTAT, CP-544439, PRINOMASTAT, PNU-1427690, SU-5402 및 TROCADE, 뿐만 아니라 상기 언급된 것의 동족체 및 유사체가 포함된다. 전달되는 총 용량, 방출 용량 속도, 및 매트릭스로부터의 약물 방출의 지속시간은 필요한 경우 콜라겐 임플란트의 다양한 분해 시간을 달성하도록 제조될 수 있다. 다음 조성물은 인공치아 임플란트로서 사용하기에 이상적으로 적합하다:

a. MARIMASTAT-부하된 콜라겐 인공치아 임플란트

바람직한 MARIMASTAT-부하된 콜라겐 인공치아 임플란트는 0.001% 내지 30중량%의 MARIMASTAT(즉, 콜라겐 임플란트 100mg당 $1\mu\text{g}$ 내지 30mg의 MARIMASTAT)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 15중량%의 MARIMASTAT(즉, 콜라겐 임플란트 100mg당 $10\mu\text{g}$ 내지 15mg)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트(전형적 크기는 $15\text{mm} \times 20\text{mm}$; $20\text{mm} \times 30\text{mm}$; 및 $30\text{mm} \times 40\text{mm}$ 이다)로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 MARIMASTAT의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1mm^2 당 $1\mu\text{g}$ 내지 $37.5\mu\text{g}$ 이다. 치주 치료에 전달되는 총용량은 전형적으로는 45mg을 초과해서는 안된다(또는 50mg의 공지된 익히 허용되는 단일 1일 용량 미만이다). 사용된 콜라겐 임플란트(시트, 테이프, 플러그 또는 조직 충전제)의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 50mg의 MARIMASTAT를 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 MARIMASTAT는 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, MARIMASTAT의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

b. BATIMISTAT-부하된 콜라겐 인공치아 임플란트

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 BATIMASTAT(즉, 콜라겐 임플란트 100mg당 $1\mu\text{g}$ 내지 30mg의 BATIMASTAT)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 30중량%(콜라겐 임플란트 100mg당 $10\mu\text{g}$ 내지 30mg)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트(전형적 크기는 $15\text{mm} \times 20\text{mm}$; $20\text{mm} \times 30\text{mm}$; 및 $30\text{mm} \times 40\text{mm}$ 이다)로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 BATIMASTAT의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1mm^2 당 $1\mu\text{g}$ 내지 $200\mu\text{g}$ 이다. 따라서, $30\text{mm} \times 40\text{mm}$ 의 BATIMASTAT-부하된 콜라겐 인공치아 임플란트에 전달되는 총용량은 전형적으로는 240mg의 BATIMASTAT를 초과해서는 안된다(또는 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 사용된 콜라겐 임플란트(시트, 테이프, 플러그 또는 조직 충전제)의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 300mg의 BATIMASTAT를 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의

BATIMASTAT는 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, BATIMASTAT의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

c. 독시사이클린-부하된 콜라겐 인공치아 임플란트

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 독시사이클린(콜라겐 임플란트 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 독시사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 30중량%의 독시사이클린(콜라겐 임플란트 100mg 당 10 μ g 내지 30mg의 독시사이클린)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트(전형적 크기는 15mm × 20mm; 20mm × 30mm; 및 30mm × 40mm이다)로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 독시사이클린의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1mm²당 1 μ g 내지 83 μ g이다. 30mm × 40mm의 독시사이클린-부하된 콜라겐 인공치아 임플란트에 전달되는 총용량은 전형적으로는 100mg의 독시사이클린을 초과해서는 안된다(또는 200mg의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 사용된 콜라겐 임플란트(시트, 테이프, 플러그 또는 조직 충전제)의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 200mg의 독시사이클린을 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 독시사이클린은 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 독시사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

d. 테트라사이클린-부하된 콜라겐 인공치아 임플란트

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 테트라사이클린(콜라겐 임플란트 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 테트라사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 30중량%의 테트라사이클린(콜라겐 임플란트 100mg 당 10 μ g 내지 30mg의 테트라사이클린)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트(전형적 크기는 15mm × 20mm; 20mm × 30mm; 및 30mm × 40mm이다)로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 테트라사이클린의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1mm²당 1 μ g 내지 625 μ g이다. 따라서, 30mm × 40mm의 테트라사이클린-부하된 콜라겐 인공치아 임플란트에 전달되는 총용량은 전형적으로는 750mg의 테트라사이클린을 초과해서는 안된다(또는 1000mg의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 사용된 콜라겐 임플란트(시트, 테이프, 플러그 또는 조직 충전제)의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 1000mg의 테트라사이클린을 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 테트라사이클린은 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 화학적으로-변형된 테트라사이클린(CMT)를 포함하는 테트라사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

e. 미노사이클린-부하된 콜라겐 인공치아 임플란트

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 미노사이클린(콜라겐 임플란트 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 미노사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 6중량%의 미노사이클린(콜라겐 임플란트 100mg 당 10 μ g 내지 6mg의 미노사이클린)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트(전형적 크기는 15mm × 20mm; 20mm × 30mm; 및 30mm × 40mm이다)로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 미노사이클린의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1mm²당 1 μ g 내지 150 μ g이다. 30mm × 40mm의 미노사이클린-부하된 콜라겐 인공치아 임플란트에 전달되는 총용량은 전형적으로는 180mg의 미노사이클린을 초과해서는 안된다(또는 200mg의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 사용된 콜라겐 임플란트(시트, 테이프, 플러그 또는 조직 충전제)의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 200mg의 미노사이클린을 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 미노사이클린은 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 미노사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

f. TROCADE-부하된 콜라겐 인공치아 임플란트

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 TROCADE(콜라겐 임플란트 100mg당 $1\mu\text{g}$ 내지 30mg의 TROCADE)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 5중량%의 TROCADE(콜라겐 임플란트 100mg당 $10\mu\text{g}$ 내지 5mg의 TROCADE)이다. 대안으로, 당해 물질은 종종 시트(전형적 크기는 15mm × 20mm; 20mm × 30mm; 및 30mm × 40mm이다)로서 패키징되므로, 약물 용량은 또한 면적 함수로서 측정될 수 있다. 이러한 용량 섭식을 사용하는 TROCADE의 바람직한 용량은 콜라겐 임플란트 1mm²당 $1\mu\text{g}$ 내지 100 μg 이다. 30mm × 40mm의 TROCADE-부하된 콜라겐 인공치아 임플란트에 전달되는 총용량은 전형적으로는 120mg의 TROCADE를 초과해서는 안된다(또는 150mg의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 사용된 콜라겐 임플란트(시트, 테이프, 플러그 또는 조직 충전제)의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 150mg의 TROCADE를 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 TROCADE를 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, TROCADE의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

5. MMPI-부하된 콜라겐 피부 이식편

인공적 피부 이식편으로서 사용하기 위한 수개의 콜라겐-기재의 제품이 개발되었다. ORCEL 이중층 세포 매트릭스(Ortec International, Inc.사, New York, NY)는 2개 유형의 살아있는 사람 피부 세포가 혼합된 정제된 소 I형 콜라겐으로 이루어져 있다. ORCEL은 상처 표면에 도포되어 점차적으로 흡수되기 전 치유를 촉진시키는 상처 드레싱이다. 관련 제품인, Composite Cultured Skin(Ortec International, Inc.사)은, 열성 영양장애 수포 표피 박리증(RDEB) 치료 용도로 건강한 제공자로부터 수득된 사람 피부 세포와 혼합된 정제된 소 I형 콜라겐으로 이루어진 상처 드레싱이다. APLIGRAF(Organogenesis Inc.사, Canton, MA)는, 신생아 음경꺼풀 각질세포 및 섬유모세포를 소 I형 콜라겐과 함께 사용하여 제조한 살아있는 이중층 피부 대체물이다. 이는 부분적 및/또는 심달성 피부 궤양, 예를 들어 정맥류성 궤양 및 당뇨성 하지 궤양 치료용으로 조치된다. 피부 이식편의 대표적 예 및 인공 피부의 제조방법은 미국 특허 제5,166,187호, 제5,263,983호, 제5,326,356호, 제5,350,583호, 제5,800,811호 및 제5,945,101호에 기재되어 있다.

본 발명에 따라서, MMPI가 상이하게 부하된 콜라겐-기재의 피부 이식편은 이식편의 분해 속도를 정확하게 조절하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 MMPI와 배합된 콜라겐-기재의 피부-이식편을 제공한다. 상기 기재된 임의의 메탈로프로티나제 억제제가 콜라겐-기재의 피부 이식편내에 혼입시키기에 적합할 수 있지만, 다음이 특히 바람직하다: TIMP-1, 테트라사이클린, 화학적으로-변형된 테트라사이클린(CMT), 독시사이클린, 미노사이클린, BATIMASTAT, MARIMASTAT, RO-1130830, CGS 27023A, BMS-275291, CMT-3, SOLIMASTAT, ILOMASTAT, CP-544439, PRINOMASTAT, PNU-1427690, SU-5402 및 TROCADE, 뿐만 아니라 상기 언급된 것들의 동족체 또는 유도체. 콜라겐-기재의 피부 이식편내에 부하된 MMPI의 양을 0.001 내지 30중량%(콜라겐 100mg당 $1\mu\text{g}$ 내지 30mg)으로 변화시킴으로써, 분해는 12시간 내지 72시간 및 그 이상으로 달라질 수 있다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기 제품의 제조에 적합하다.

6. MMPI-부하된 콜라겐 각막 보호구

공막 및 결막 조직을 고정시키고 보호함으로써 치유를 촉진시키는 부목으로서 작용하는 각막 보호구는 수술후, 일반적으로 백내장 수술후 사용된다. 각막 보호구는, 보호 장벽을 제공하고, 환자의 편안함을 증가시키면서 약화된 조직에 연속적인 윤활화를 제공한다. 이러한 임상 용도를 위한 다양한 콜라겐-기재의 각막 보호구가 시판중이며, 주로 이들의 활성 지속 시간은 상이한다. SURGILENS 보호구(Bausch & Lomb, Inc.사, Rochester, NY)는 12시간 내에 완전하게 흡수되는 급속하게 분해되는 렌즈이다. Oasis Medical Inc.사(Glendora, CA)는 다음을 포함하는 수개의 상이한 콜라겐 각막 보호구를 제조한다: SOFT SHIELD, 12-시간(12시간의 분해시간); SOFT SHIELD, 12-시간(12시간의 분해시간); SOFT SHIELD, 24-시간(24시간의 분해시간); 및 SOFT SHIELD, 72-시간(72시간의 분해시간). Alcon Laboratories, Inc.사.(Fort Worth, TX)도 또한 광범위한 분해 속도로 이용가능한 PROSHIELD로서 공지된 콜라겐 각막 보호구 종류를 제조한다. 각막 보호구의 대표적인 예는 미국 특허 제6,106,554호, 제5,128,134호, 제5,094,856호, 제5,094,855호, 제5,093,125호 및 제4,913,904호에 기재되어 있다.

본 발명에 따라서, MMPI가 상이하게 부하된 콜라겐 각막 보호구는 보호구의 분해 속도를 정확하게 조절하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 MMPI와 배합된 콜라겐-함유 각막 보호구를 제공한다. 상기 기재된 임의의 메탈로프로티나제 억제제가 콜라겐 각막 보호구내에 혼입시키기에 적합할 수 있지만, 다음이 특히 바람직하다: TIMP-1, 테트라사이클린, 미노사이클린, BATIMASTAT, MARIMASTAT, RO-

1130830, CGS 27023A, BMS-275291, CMT-3, SOLIMASTAT, ILOMASTAT, CP-544439, PRINOMASTAT, PNU-1427690, SU-5402 및 TROCADE, 뿐만 아니라 상기 언급된 것들의 동족체 또는 유도체. 콜라겐 각막 보호구내에 부하된 MMPI의 양을 0.001 내지 30중량%(콜라겐 100mg당 1 μ g 내지 30mg)으로 변화시킴으로써, 분해는 12시간 내지 72시간 및 그 이상으로 달라질 수 있다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기 제품의 제조에 적합하다.

7. MMPI-부하된 콜라겐 녹내장 배액 장치

콜라겐-기재의 녹내장 배액 장치는 광우각형 녹내장의 외과적 치료에 사용된다. 녹내장은, 망막 조직이 손상될 수 있는 지점까지(때때로 실명을 야기하는 지점까지) 안구내 압력(안압-IOP)이 증가하는 통상적인 눈 질환이다. 약물치료가 효과가 없는 경우, 안방수의 배액을 촉진시켜 안압을 낮추는 수술이 필요할 수 있다. 방수 배액용 대안적 방법을 제공하여 압력을 낮추는 비-관통 심저 공막절제술이 수행된다. 원통형 튜브, 예를 들어 AQUAFLOW 콜라겐 녹내장 배액 장치(STAAR Surgical Company사, Monrovia, CA)를 사용하여 공막밑 배액 통로를 유지시킨다. AQUAFLOW는 (건조시) 길이 4.0mm, 폭 0.5mm이고, 완전히 냉장동결되고 가교결합된 돼지 콜라겐으로 이루어져 있다. 위치된 후, 장치는 액체를 흡수하고 팽창하여 수술로 생성된 공간을 채워 안방수의 배액 진행을 가능하게 한다. 시간이 지남에 따라, 6 내지 9개월내에 완전하게 흡수될 때까지 장치는 서서히 분해하기 시작한다. 녹내장 배액 장치의 대표적인 예는 미국 특허 제4,722,724호, 제5,178,604호 및 제5,893,837호에 기재되어 있다.

MMPI가 부하된 콜라겐 녹내장 배액 장치는 임플란트의 분해 속도를 느리게 하여 6 내지 9개월 이상 이의 효과를 연장시키기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 하나의 양태에서, 본 발명은 MMPI와 배합된 콜라겐-함유 녹내장 배액 장치를 제공한다. 상기 기재된 임의의 메탈로프로티나제 억제제가 콜라겐 녹내장 배액 장치내에 혼입시키기에 적합할 수 있지만, 다음이 특히 바람직하다: TIMP-1, 테트라사이클린, 화학적으로-변형된 테트라사이클린(CMT), 독시사이클린, 미노사이클린, BATIMASTAT, MARIMASTAT, RO-1130830, CGS 27023A, BMS-275291, CMT-3, SOLIMASTAT, ILOMASTAT, CP-544439, PRINOMASTAT, PNU-1427690, SU-5402 및 TROCADE, 뿐만 아니라 상기 언급된 것들의 동족체 또는 유도체. 콜라겐 녹내장 배액 장치에 부하된 MMPI의 양을 0.001 내지 30중량%로 변화시킴으로써, 장치의 효과적인 수명은 9개월 이상으로 증가될 수 있다. 하나의 양태에서, 1 내지 30(중량)%의 TIMP-1, 테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, BATIMASTAT, MARIMASTAT, RO-1130830, CGS 27023A, BMS-275291, CMT-3, SOLIMASTAT, ILOMASTAT, CP-544439, PRINOMASTAT, PNU-1427690, SU-5402 및/또는 TROCADE가 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 실린더내에 부하되어 수개월 기간에 걸쳐 약물의 서방출을 야기한다.

8. GERD용 MMPI-부하된 콜라겐 벌킹제

위식도 역류 질환(GERD)의 치료를 위해 콜라겐-기재의 주사제를 사용한다. GERD는, 하부 식도 팔약근(위와 식도 사이의 근육)이 위의 내용물이 식도로 역류하는 것을 예방할 수 없는 경우 발생한다. 위산 및 효소는 식도의 상피조직에 대하여 상당한 부식성이고, 식도의 진무름, 궤양, 흉터 및 좁아짐을 야기할 수 있다. 식도내로의 반복적 역류는 비가역적 손상을 야기하고, 또한 환자에게 식도암 발병을 쉽게 일으킬 수 있다. 하부 식도 팔약근(LES) 근처내로의 콜라겐-벌킹제의 주사는 조직의 구조를 복구하여 식도로의 역류를 감소시킬 수 있다. 콜라겐-벌킹제는 전형적으로는 내시경 관찰하에 직접 주사를 통해 투여된다. 실질적으로 모든 콜라겐-기재의 시술이 이루어지는 경우, 근본적인 문제는 임플란트의 분해이고, 이는 치료 수명을 제한한다. 콜라겐이 이의 구조적 통합을 손실하여 더이상 LES를 유지할 수 없는 경우, 콜라겐을 다시 주사하거나 팔약근 강화의 개복 수술의 반복된 시술을 필요로 한다.

본 발명에서, MMPI는 콜라겐-기재의 주사제에 서방출 형태로 첨가되어 LES 임플란트의 분해 속도를 감소시키고, 콜라겐 단독에서 보여지는 것 이상으로 생체내 이의 활성을 연장시킨다(예를 들면, 75%를 초과하는 환자에서 1년 보다 길게 지속되고, 35%를 초과하는 환자에서 3년 보다 길게 지속됨). 상기 기재된 임의의 MMPI는 본 양태의 실행에서 단독 또는 배합되어 사용될 수 있다. GERD용 주사용 콜라겐 임플란트에 사용하기 위한 바람직한 MMPI로는, TIMP-1, 테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 및 기타 화학적으로-변형된 테트라사이클린(CMT), BATIMASTAT, MARIMASTAT, RO-1130830, CGS 27023A, BMS-275291, CMT-3, SOLIMASTAT, ILOMASTAT, CP-544439, PRINOMASTAT, PNU-1427690, SU-5402 및 TROCADE, 뿐만 아니라 상기 기재된 것들의 동족체 및 유도체가 포함된다. 전달되는 총 용량, 방출 용량 속도, 및 매트릭스로부터의 약물 방출의 지속시간은 필요한 경우 콜라겐 임플란트의 활성을 상당히 연장하도록 제조될 수 있다. 다음 조성물은 인공치아 임플란트로서 사용하기에 이상적으로 적합하다:

a. GERD용 MARIMASTAT-부하된 콜라겐 벌킹제

바람직한 MARIMASTAT-부하된 주사용 콜라겐 임플란트는 0.001% 내지 30중량%의 MARIMASTAT(즉, 주사된 콜라겐 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 MARIMASTAT)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 15중량%의 MARIMASTAT(즉, 이식된 콜라겐 100mg 당 10 μ g 내지 15mg)이다. 주사된 콜라겐 임플란트의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 50mg의 MARIMASTAT를 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 MARIMASTAT는 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, MARIMASTAT의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

b. GRED용 BATIMASTAT-부하된 콜라겐 벌킹제

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 BATIMASTAT(즉, 주사된 콜라겐 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 BATIMASTAT)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 30중량%(이식된 콜라겐 100mg 당 10 μ g 내지 30mg)이다. 사용된 콜라겐 임플란트의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 300mg의 BATIMASTAT를 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 BATIMASTAT는 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, BATIMASTAT의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

c. GERD용 독시사이클린-부하된 콜라겐 벌킹제

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 독시사이클린(주사된 콜라겐 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 독시사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 30중량%의 독시사이클린(이식된 콜라겐 100mg 당 10 μ g 내지 30mg의 독시사이클린)이다. 사용된 콜라겐 임플란트의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 200mg의 독시사이클린을 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 독시사이클린은 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 독시사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

d. GERD용 테트라사이클린-부하된 콜라겐 벌킹제

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 테트라사이클린(주사된 콜라겐 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 테트라사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 30중량%의 테트라사이클린(이식된 콜라겐 100mg 당 10 μ g 내지 30mg의 테트라사이클린)이다. 사용된 콜라겐 임플란트의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 1000mg의 테트라사이클린을 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 테트라사이클린은 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 화학적으로-변형된 테트라사이클린(CMT)를 포함하는 테트라사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

e. GERD용 미노사이클린-부하된 콜라겐 벌킹제

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 미노사이클린(주사된 콜라겐 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 미노사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 6중량%의 미노사이클린(이식된 콜라겐 100mg 당 10 μ g 내지 6mg의 미노사이클린)이다. 사용된 콜라겐 임플란트의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 200mg의 미노사이클린을 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 미노사이클린은 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 미노사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

f. GERD용 TROCADE-부하된 콜라겐 벌킹제

바람직한 조성물은 0.001% 내지 30중량%의 TROCADE(주사된 콜라겐 100mg 당 1 μ g 내지 30mg의 TROCADE)이다. 특히 바람직한 용량은 0.01 내지 5중량%의 TROCADE(이식된 콜라겐 100mg 당 10 μ g 내지 5mg의 TROCADE)이다. 사용된 콜라겐 임플란트의 크기 또는 유형에 상관없이, 총 약물 함량은 전형적으로 150mg의 TROCADE를 초과해서는 안된다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 TROCADE를 PLGA 미세구에 부하되고, 이는 다시 콜라겐 임플란트에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 돼지, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, TROCADE의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

9. 변실금용 MMPI-부하된 콜라겐 벌킹제

콜라겐-기재의 주사제는 또한 변실금의 국부 치료에 사용될 수 있다. 변실금은, 북미 성인의 11%까지 영향을 미치는 일반적이고 사회적인 불능 상태이다. 방귀 또는 변실금은 각종 인자에 의해 야기될 수 있지만, 출산 과정에서 항문 팔약근이 손상될 수 있는 여성에서 보다 일반적이다(특히, 3등급의 질 파열로 고생하였거나, 겸자를 필요로 하였거나, 아기가 캄고/거나, 질식 분만 과정에서 오랜 진통을 경험한 여성). 변실금의 병인에는 종종 여러 인자가 있지만, 그 원인으로는 팔약근 손상(분만, 외과수술, 사고), 항문직장 질환(치질, 직장탈홍, 염증성 장염, 누공, 종양, 결장 절제, 분변매복, 설사), 선천성(척추이분증, 수막류, 거대결장병), 특발성 또는 행동성(배변 저항, 치매, 정신지체)가 포함된다. 수동적 변실금(즉, 환자의 의식없이 발생)은 주로 내항문 팔약근의 기능부전에 인한 것인 반면, 절박성 변실금(배변의 수의적 억제 불능)은 일반적으로 외항문 팔약근 기능부전에 인한 것이다.

초기에는 교정 치료가 전통적이지만, (용이하게 명백한 경우) 근본적인 원인을 제거하는 쪽으로 지시된다. 상당수의 환자에서, 어떠한 명백한 원인도 확인될 수 없고, 내항문 또는 외항문 팔약근의 외과적 복구가 종종 시도된다. 유감스럽게도, 이들 환자들중 50% 이상은 장기간 성공적인 결과를 달성하지 못하고, 또다른 치료 형태를 필요로 할 것이다. 수술에 실패한 환자, 수술을 원하지 않는 환자, 및 의학적 이유로 수술할 수 없는 환자들이 주사용 팔약근 확대를 위한 모든 후보자이다. 이 과정에서, 벌킹제, 전형적으로 콜라겐은 내팔약근 또는 외팔약근 주위 영역내로 주사되어 팔약근 압력을 증가시켜 변실금을 감소시킨다.

항문 팔약근 주위 콜라겐 주사를 사용하여 변실금 치료에 상당한 성공을 이루어졌지만, 대부분의 경우 콜라겐 임플란트의 제한된 지속성으로 인하여 1회 이상의 치료를 필요로 한다. 본 발명에 따른 MMPI-부하된 콜라겐 주사제를 사용하여 임플란트의 활성을 지속시키고, 항문 팔약근 주위 주사의 필요 및 빈도를 감소시킬 수 있다.

수개의 시판중인 콜라겐-기재의 벌킹제를 변실금 치료를 위해 입수할 수 있다. CONTIGEN(CR Bard사에서 시판중인, 35mg/ml의 포스페이트 완충화된 생리식염주중에 분산되어 있는 정제된 소 진피 글루타알데하이드 가교결합된 콜라겐)이 광범위하게 사용되는 벌킹제이다. 또한, 비-소, 사람 또는 재조합 공급원으로부터 유도된 콜라겐을 포함하여, 기타 콜라겐 기재의 주사용 제품이 본 양태에서 사용될 수 있다. CONTIGEN을 사용하는 경우, 가교결합된 콜라겐은 대략 12주에 분해하기 시작하여 10 내지 19개월내에 완전하게 분해된다. 비록 콜라겐 주사후 이들의 변실금 향상을 보이는 환자의 비율은 초기에 상당히 높지만, 콜라겐의 점차적인 흡수는 대부분의 환자에서 그 과정을 반복할 필요성을 야기한다. 본 발명에서, MMPI는 콜라겐-기재의 주사제에 서방출 형태로 첨가되어 임플란트의 분해 속도를 감소시키고 콜라겐 단독에서 보여지는 것 이상으로 이의 활성을 연장시킨다(즉, 대부분의 환자에서 6개월 이상 지속되고, 유의적인 비율의 환자에서 1년 이상이 지속됨).

MMPI-부하된 콜라겐의 항문 팔약근 주위 주사는 다음과 같은 방법으로 수행된다. 당해 물질을 투여하기 전, 환자는 알리지 반응에 대하여 시험하는 (2주 떨어져서 수행된) 2회 피부 시험을 완료하였다. 이를 시험이 음성인 경우, MMPI-부하된 콜라겐 주사는 환자에게 투여될 수 있다. 2.5ml의 임플란트 물질을 함유하는 미세 게이지의 바늘이 달린 냉장된 단일 용량의 예비-부하된 주사기를 사용한다. 환자를 쇄석위 자세로 위치시키고, 10ml의 2% 리도카인을 선택된 주사 부위에 따라서 회음부 피부 또는 직장 점막내에 삽입한다. 바늘을 항문 팔약근을 둘러싸는 점막하면내로 피부를 통하거나 직장 점막을 통하여 삽입한다. 바늘이 적합한 위치에 이르면, MMPI-부하된 콜라겐을 항문관 주위에 대칭이 이루어질 때까지 그 위치에 서서히 주사한다(전형적으로는, 주변으로 팔약근을 통과하여 위치시키고, 항문 가장자리로부터 떨어져 끊고, 치상선에 또는 치상선 바로 위에 주사하는 3단계 주사). 메틸렌 블루 또는 기타 비독성 착색제를 임플란트에 첨가하여 주사의 가시화를 도울수 있다.

잠재적으로 임의의 MMPI-부하된 콜라겐 주사제가 변실금 치료용으로 적합할 수 있지만, MMPI, 예를 들어 TIMP-1, 테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, BATIMISTAT, MARIMISTAT, Ro-1130830, CGS 27023A, BMS-275291, CMT-3, Solimastat, Ilomastat, CP-544439, Prinomastat, PNU-1427690, SU-5402, 및 TROCADE가 특히 바람직하다. 다음 조성물이 항문 팔약근 벌킹제로서 사용하기에 이상적으로 적합하다:

a. MARIMISTAT-부하된 콜라겐 항문 팔약근 벌킹제

바람직한 조성물은 콜라겐/염수 혼탁액 1cc당 0.001% 내지 30중량%의 MARIMASTAT(즉, 1 μ g 내지 30mg 중량의 MARIMASTAT)이다. 특히 바람직한 용량은 콜라겐/염수 혼탁액 1ml당 0.01 내지 15중량%의 MARIMASTAT(즉, 10 μ g 내지 15mg)이다. 따라서, 전형적으로는 2.5ml의 치료에 전달되는 총 용량은 45mg을 초과하지 않는다(또는 50mg의 공지된 익히 허용되는 단일 1일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 MARIMASTAT는 PLGA 미세구 또는 기타 중합체-기재의 미세구에 부하되고, 이는 또한 콜라겐에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 물질의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, MARIMASTAT의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

b. BATIMASTAT-부하된 콜라겐 항문 팔약근 벌킹제

바람직한 조성물은 주사용 콜라겐/염수 혼탁액 1ml당 0.001% 내지 30중량%의 BATIMASTAT(즉, 1 μ g 내지 30mg 중량의 BATIMASTAT)이다. 특히 바람직한 용량은 콜라겐/염수 혼탁액 1ml당 0.01 내지 30중량%(10 μ g 내지 30mg 중량)이다. 따라서, 전형적으로는 2.5ml의 치료에 전달되는 총 용량은 75mg의 BATIMASTAT를 초과하지 않는다(또는 300mg/m²의 공지된 익히 허용되는 단일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 BATIMASTAT는 PLGA 미세구 또는 기타 중합체-기재의 미세구에 부하되고, 이는 또한 콜라겐에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, BATIMASTAT의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

c. 독시사이클린-부하된 콜라겐 항문 팔약근 벌킹제

바람직한 조성물은 주사용 콜라겐/염수 혼탁액 1ml당 0.001% 내지 30중량%의 독시사이클린(1 μ g 내지 30mg 중량의 독시사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 콜라겐/염수 혼탁액 1ml당 0.01 내지 30중량%의 독시사이클린(10 μ g 내지 30mg 중량의 독시사이클린)이다. 따라서, 전형적으로는 2.5ml의 치료에 전달되는 총 용량은 75mg을 초과하지 않는다(또는 100mg의 익히 허용되는 1일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 독시사이클린은 PLGA 미세구 또는 기타 중합체-기재의 미세구에 부하되고, 이는 또한 콜라겐에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 독시사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

d. 테트라사이클린-부하된 콜라겐 항문 팔약근 벌킹제

바람직한 조성물은 주사용 콜라겐/염수 혼탁액 1ml당 0.001% 내지 30중량%의 테트라사이클린(1 μ g 내지 30mg 중량의 테트라사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 콜라겐/염수 혼탁액 1ml당 0.01 내지 30중량%의 테트라사이클린(10 μ g 내지 30mg 중량의 테트라사이클린)이다. 따라서, 전형적으로는 2.5ml의 치료에 전달되는 총 용량은 75mg을 초과하지 않는다(또는 1g의 익히 허용되는 1일 용량 미만이다). 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 테트라사이클린은 PLGA 미세구 또는 기타 중합체-기재의 미세구에 부하되고, 이는 또한 콜라겐에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 테트라사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

e. 미노사이클린-부하된 콜라겐 항문 팔약근 벌킹제

바람직한 조성물은 주사용 콜라겐/염수 혼탁액 1ml당 0.001% 내지 30중량%의 미노사이클린($1\mu\text{g}$ 내지 30mg 중량의 미노사이클린)이다. 특히 바람직한 용량은 콜라겐/염수 혼탁액 1cc당 0.01 내지 6중량%의 미노사이클린($10\mu\text{g}$ 내지 6mg 중량의 미노사이클린)이다. 따라서, 전형적으로는 30cc의 치료에 투여되는 총 용량은 180mg을 초과하지 않거나, 200mg의 익히 허용되는 1일 용량 미만이다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 미노사이클린은 PLGA 미세구 또는 기타 중합체-기재의 미세구에 부하되고, 이는 또한 콜라겐에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, 미노사이클린의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

f. TROCADE-부하된 콜라겐 항문 팔약근 별칭제

바람직한 조성물은 주사용 콜라겐/염수 혼탁액 1ml당 0.001% 내지 30중량%의 TROCADE($1\mu\text{g}$ 내지 30mg 중량의 TROCADE)이다. 특히 바람직한 용량은 콜라겐/염수 혼탁액 1ml당 0.01 내지 5중량%의 TROCADE($10\mu\text{g}$ 내지 5mg의 TROCADE)이다. 따라서, 전형적으로는 2.5ml 치료에 투여되는 총 용량은 75mg을 초과하지 않는다. 하나의 양태에서, 0.001 내지 30중량%의 TROCADE는 PLGA 미세구 또는 기타 중합체-기재의 미세구에 부하되고, 이는 또한 콜라겐에 부하되어 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 약물의 서방출을 야기한다. 임의의 콜라겐 공급원(예, 소, 사람 또는 재조합; 가교결합되거나 비가교결합됨)이 상기와 배합하여 목적하는 최종 생성물을 제조하는데 적합하다. 또한, TROCADE의 약제학적으로 허용되는 동족체 및 유도체도 본 양태에서 단독 또는 다른 MMPI와 배합하여 사용하기에 적합하다.

상기 기재된 임의의 MMPI 제제, 이의 유도체 및 동족체가 본 발명의 취지 및 범위로부터 벗어남이 없이 상기 조성물의 변형이 있을 수 있다는 것을 당해 기술분야 숙련가에게 용이하게 명백해야만 한다. 또한, MMPI가 중합체성 담체와 함께 또는 담체 없이 콜라겐 임플란트에서 사용될 수 있고, 상기 담체는 본 발명이 범위로부터 벗어남이 없이 변형될 수 있다는 것은 명백해야만 한다.

실시예

실시예 1

콜라겐의 제조

콜라겐 공급원

갓 희생시킨 래빗으로부터 피부를 제거한다. 제거된 피부를 면도하고, 얇게 박리시켜 탈지시킨 후, 2cm^2 정사각형으로 절단한다. 피부 정사각형을 주위 온도에서 24시간 동안 동결 건조시킨 후, 밀(mill)에서 고체 CO_2 의 도움으로 연마하여 분말을 제조한다.

가용화

분말 물질을 피부 농도가 11당 5g의 피부 건조중량이 되도록 0.5M의 아세트산 용액에 첨가하여 분말 피부 혼탁액을 제조한다. 혼탁액을 10°C 로 냉각시킨다. 갓 제조된 펩신 용액(10ml의 0.01N HCl중의 0.5g)을 피부 혼탁액에 첨가하고, 혼합물을 때때로 교반하면서 10°C 에서 5일 동안 배양하였다.

펩신 제거

효소 처리후, 혼합물에 남아있는 펩신을 5ml의 트리스 염기를 첨가하여 변성시키고, 4°C 에서 3N의 NaOH로 pH를 7.0으로 조절하였다. 30g의 NaCl을 혼합물내에서 교반하여 용액중의 콜라겐을 유지시킨다. 4시간 후, 혼합물을 30분 동안 30,000g에서 원심분리하여 침전된 펩신을 제거한다.

정제

효소적으로 처리된 콜라겐을 140g의 부가의 NaCl을 첨가함으로써 상등 액체로부터 침전시킨다. 용액을 교반하여 4°C에서 4시간 동안 정치시킨다. 침전된 콜라겐을 30분 동안 30,000g에서 원심분리한다. 수득한 콜라겐 펠렛을 200ml의 탈이온수중에 재현탁시킨다. 0.5N의 아세트산을 첨가하여 최종 용적 1리터로 제조한다. 콜라겐을 50g의 NaCl을 첨가함으로써 이 용액으로부터 침전시키고, 용액을 4°C에서 5시간 동안 정치시킨 후, 30분 동안 30,000g에서 원심분리한다.

실증

콜라겐 펠렛을 200ml의 중류수에 재현탁시키고, 실균된 투석 투브내로 옮겨 50용적의 1N 아세트산에 대하여 72시간 동안 투석한다. 이어서, 콜라겐을 50용적의 0.001N의 아세트산에 대하여 24시간 동안 투석하고, 이 기간 동안 용액은 3번 변하였다. 이어서, 투석 투브를 충류의 세균학적 장막중의 멸균 흡수성 수건상에 위치시켜 농도가 용액 1ml당 12 내지 15mg의 콜라겐에 이를때까지 투석된 용액을 농축시킨다. 이어서, 농축 용액을 50용적의 0.001N의 아세트산에 대하여 24시간 동안 투석한다. 이어서, 콜라겐 용액을 4°C에서 멸균 바이얼중에 보관한다.

농축물에 중합체화 촉진제 첨가

사용 직전, 완충화된 염 용액(NaCl 2.5mM/l, NaHPO₄ 0.1mM/l, pH 7.4)을 4°C에서 10:1(콜라겐:완충액)의 용적:용적비로 콜라겐 용액에 첨가하고, 완충화된 농축액을 찬(4°C) 주사기에 옮긴다. 특이적 용도(예, 미용 조직 증대)를 위해, 완충화된 염 용액은 또한 0.3 내지 1%(w/v)의 국소 마취제(예, 리도카인)를 함유할 수 있다.

실시예 2

W/O/W 방법을 사용한 TIMP-1-부하된 미세구의 제조

100mg의 50/50 PLGA 공중합체(IV= 0.15)를 12ml의 디클로로메탄에 첨가한다. 여기서, 800μl의 인산염 완충화된 염수(PBS) 용액 또는 PBS중의 TIMP-1(전형적으로는 1 내지 10mg/mL의 농도)를 첨가한다. 이어서, 혼합물을 균질화한다(6,000rpm에서 20초). 일단 형성된 이 혼합물을 폴리 비닐 알코올(PVA)의 1.0%의 수용액 100ml에 분산시키고, 바로 균질화하여(8,000rpm에서 40초) 수중유중수의 이중 에멀젼을 제조한다. 다분산된 미세입자(대부분 10μm 미만 크기)가 이들 조건하에서 형성된다. 이어서, 용매를 증발을 통해 서서히 제거하고, 미세구를 원심분리로 수거한다. 입자를 탈이온수로 세척(5회)한 후, 무수 빙/아세톤 욕중에서 냉각시키고, 밤새 동결건조시켜 백색의 자유 유동의 미세구 분말을 수득한다.

상기 기재된 방법을 사용하고 85/15 PLGA(IV=0.68)를 사용하여 보다 긴 분해 프로파일을 갖는 미세구를 제조한다.

또한, 상기 기재된 방법은 TIMP-2, TIMP-3 및 TIMP-4를 함유하는 미세구를 제조하는데 사용된다.

실시예 3

W/O/W 방법을 사용한 테트라사이클린-부하된 미세구의 제조

테트라사이클린-부하된 미세구는, 테트라사이클린 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예에 기재된 방법과 유사하게 제조된다.

실시예 4

W/O/W 방법을 사용한 독시사이클린-부하된 미세구의 제조

독시사이클린-부하된 미세구는, 독시사이클린 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예에 기재된 방법과 유사하게 제조된다.

실시예 5

W/O/W 방법을 사용한 미노사이클린-부하된 미세구의 제조

미노사이클린-부하된 미세구는, 미노사이클린 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예에 기재된 방법과 유사하게 제조된다.

실시예 6

수중유 방법을 사용한 BATMISTAT-부하된 미세구의 제조

PVA 용액 제조

1000ml의 비이커에 1000ml의 중류수 및 100g의 PVA(Aldrich 13-23K, 98% 가수분해됨)를 첨가한다. 2인치의 교반바를 비이커내에 넣는다. 혼탁액을 교반하면서 75 내지 80°C까지 가열한다. 일단 PVA를 완전하게 용해시키고(투명한 용액 형성), PVA 용액(w/v)을 실온으로 냉각시키고, 주사기내 필터를 통해 여과한다.

BATIMASTAT를 함유하는 PLGA 용액 제조

100mg의 BATIMASTAT 및 900mg의 PLGA(50/50, IV=0.15)를 중량을 측정하고, 20ml의 신틸레이션 바이얼내로 옮긴다. 10mL의 HPLC 등급의 디클로로메탄(DCM)을 상기 바이얼에 첨가하여 PLGA 및 BATIMASTAT를 용해시킨다. 샘플을 중합체 및 BATIMASTAT가 용해될 때까지 전기진탕기(설정 4)상에 놓았다.

직경이 25 μm 미만인 미세구의 제조

100ml의 10% PVA 용액을 400ml의 비이커로 옮긴다. 비이커를 양면 테이프를 사용하여 확실하게 고정시킨다. 3-날 교반 막대 블레이드를 비이커내에 넣고, 비이커 바닥위 대략 0.5cm의 높이가 되도록 조절한다. 교반기 모터(Fisher Scientific사의 DYNA-MIX)를 먼저 2.5로 켠다. 10ml의 PLGA/BATIMASTAT 용액을 교반하면서 PVA 용액내에 붓는다. 교반 속도를 설정 5로 점점 증가시킨다. 2.5 내지 3.0시간 동안 계속 교반한다. 수득된 미세구를 2 금속 체(53 μm (상부) 및 25 μm (바닥))를 통해 여과하여 임의의 크기가 큰 물질을 제거하였다. 미세구를 여과하면서 중류수로 세척한다. 여액중에 수거된 미세구를 농축시켜(1000rpm, 10분) 미세구를 침전시킨다. 상등액을 파스퇴르 피펫을 사용하여 제거하고, 펠렛을 100ml의 중류수를 사용하여 재현탁시킨다. 이 과정을 2회 더 반복한다.

세척한 미세구를 유기 용기내로 옮긴다. 비이커를 소량의 중류수(20 내지 30ml)로 세정함으로써 완전하게 옮긴다. 용기를 Parafilm으로 밀봉하고, -20°C의 냉동기내로 밤새 위치시킨다. 이어서, 냉동된 미세구 용액을 동결-건조기를 사용하여 약 3일 동안 동결 건조시킨다. 건조된 미세구를 20ml의 신틸레이션 바이얼내로 옮기고, -20°C에서 보관하였다. 이어서, 미세구를 2.5 이상의 Mrad Cobalt-60(Co-60) x-선으로 조사하여 마지막으로 살균한다.

실시예 7

수중유를 사용한 MARMISTAT-부하된 미세구의 제조

방법

MARIMASTAT-부하된 미세구는, BATIMASTAT 대신에 MARIMASTAT를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예에 기재된 방법과 유사하게 제조된다.

실시예 8

수중유를 사용한 TROCADE-부하된 미세구의 제조

방법

TROCADE-부하된 미세구는, Batimistat 대신에 TROCADE를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예에 기재된 방법과 유사하게 제조된다.

실시예 9

マイセル Batimistat를 함유하는 콜라겐 용액 제조

중합체 제조

벌크 개환 중합화를 통하여 0.5% w/w의 Sn-oct의 존재하에 DL-락타이드 및 메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)[MePEG 2000]을 사용하여 중합체를 합성한다.

반응 유리제품을 세척하고, 멸균관류용수 USP로 세정하며, 37°C에서 건조시킨 후, 250°C에서 1시간 이상 동안 탈피로 겐화한다. MePEG 2000 및 DL-락타이드의 중량을 측정하고(각각, 240g 및 160g), 스테인레스 스틸 깔때기를 사용하여 환저 플라스크로 옮긴다. 2-인치의 Teflon® 괴복된 마그네틱 교반 바를 플라스크에 첨가한다. 유리 마개를 사용하여 플라스크를 밀봉한 후, 예비가열된 오일욕내에 목까지 침지시킨다. 오일욕을 온도 조절된 전열기를 사용하여 140°C로 유지시킨다. MePEG 및 DL-락타이드가 용융되어 140°C에 이른 후, 2mL의 95% Sn-oct(촉매)을 플라스크에 첨가한다. 플라스크를 첨가한 직후 격렬하게 진탕하여 급속하게 혼합시킨 후 오일욕에 다시 넣는다. 6시간 동안 가열하고 교반하면서 반응시킨다. 이어서, 액체 중합체를 스테인레스 스틸 접시에 봇고, 회수하여 밤새(약 16시간) 흉후드에서 정지시킨다. 중합체는 접시에서 고형화된다. 접시 위를 파라핀으로 밀봉한다. 중합체를 함유하는 밀봉된 접시를 -20°C ± 5°C의 냉동기에 0.5시간 동안 놓는다. 이어서, 중합체를 냉동기에서 제거하여 유리 보관 병에 옮기고 2 내지 8°C에서 보관한다.

マイセル BATIMISTAT의 제조(Batimistat/중합체 매트릭스)

반응 유리제품을 세척하고, 멸균관류용수 USP로 세정하며, 37°C에서 건조시킨 후, 250°C에서 1시간 이상 동안 탈피로 겐화한다. 먼저, 0.08M, pH 7.6의 인산염 완충액을 제조한다. 완충액을 바이얼당 1ml의 용적으로 나눈다. 바이얼을 90°C에서 2시간 동안 가열하여 완충액을 건조시킨다. 이어서, 온도를 160°C로 올리고, 바이얼을 3시간 더 건조시킨다.

중합체를 교반하고 가열하면서 10% w/v 농도로 THF중에 용해시킨다. 이어서, 중합체 용액을 3000rpm에서 30분 동안 원심분리한다. 상등액을 부어 분리하고 옆에 둔다. 부가의 THF를 침전물에 첨가하고, 3000rpm에서 30분 동안 2번 원심분리한다. 2차 상등액은 1차 상등액과 함께 풀(pool)이 된다. BATIMASTAT의 중량을 측정한 후 상등액 풀에 첨가한다. THF를 사용하여 최종 목적하는 용액을 제조하여 1.1%의 BATIMASTAT를 함유하는 9.9%의 중합체 용액을 제조한다.

최종 생성물 바이얼의 발생 벗치를 제조하기 위해서, 마이셀 Batimistat를 바이얼당 1mL 용적의 건조된 인산염 완충액을 함유하는 바이얼내로 나누어 넣는다. 바이얼을 50°C의 진공 오븐에 위치시킨다. 진공을 < -80kPa로 설정하고, 바이얼을 오븐에서 밤새(15 내지 24시간) 유지시킨다. 바이얼을 Teflon 표면의 회색 부틸 마개로 막고, 알루미늄 밀봉제로 밀봉한다. BATIMASTAT/중합체 매트릭스를 2.5 Mrad γ-선 조사로 살균한다. 각각의 바이얼은 대략 11mg의 BATIMASTAT, 99mg의 중합체 및 11mg의 인산염을 함유한다. 바이얼을 차제시까지 2 내지 8°C로 보관한다.

マイセル Batimistat/콜라겐 젤의 제조

멸균 생물학적 안전 캐비넷에서, 2ml의 멸균 염수를 (상기 제조된 바와 같은) 대략 11mg의 BATIMASTAT, 99mg의 중합체 및 11mg의 인산염을 함유하는 바이얼에 첨가한다. 바이얼을 주기적으로 볼텍싱하면서 대략 30분 동안 37°C의 수욕 중에 위치시킴으로써 바이얼중의 내용물을 2mL의 멸균 염수중에 용해시킨다. 1mL의 멸균 주사기를 사용하여, 1mL 분취량의 마이셀 BATIMASTAT 용액을 바이얼로부터 빼내어 29mL의 콜라겐 젤내로 주사하였다. 샘플을 혼합하여 콜라겐 젤 중의 균질한 마이셀 BATIMASTAT 용액을 제조한다. 이어서, 샘플을 생체내 시험에 사용하기 위해 1mL의 주사기내로 부하한다.

실시예 10

2-성분 마이셀 키트의 제조

동결 건조된 마이셀 BATIMASTAT의 제조

수성 콜라겐-함유 매질과 제조시 마이셀을 형성할 수 있는 고체 조성물을 다음과 같이 제조한다:

41.29g의 MePEG(MW = 2,000g/mol)를 412.84g의 60:40의 MePEG:폴리(DL-락타이드) 디블록 공중합체(상기 제공된 실시예 참조)와 스테인레스 스틸 비아커에서 합하고, 미네랄 오일욕중에서 75°C로 가열하고, 위쪽 교반 블레이드로 교반한다. 일단 투명한 용액이 수득되면, 혼합물을 55°C로 냉각시킨다. 혼합물에 테트라하이드로푸란중의 45.87g의 BATIMASTAT 용액 200ml를 첨가한다. 용매를 대략 40ml/분으로 첨가하고, 혼합물을 55°C에서 4시간 동안 교반한다. 이시간 동안 혼합한 후, 액체 조성물을 스테일레스 스틸 팬에 옮기고 대략 48시간 동안 50°C에서 공기에 노출시킨 후, 잔사 용매를 제거한다. 이어서, 조성물을 실온으로 냉각시키고, 고형화하여 Batimistat-중합체 매트릭스를 형성시킨다.

1600ml의 물중에서 237.8g의 이염기성 인산나트륨 7수화물, 15.18g의 일염기성 인산나트륨 1수화물을 합하여 인산염 완충액을 제조한다. 상기 인산염 완충액에 327g의 BATIMASTAT-중합체 매트릭스를 첨가하고, 2시간 동안 교반하여 고체를 용해시킨다. 투명한 용액이 된 후, 부가의 물을 첨가하여 용적을 2000ml로 조절한다. 바이얼을 15ml 분취량의 이 용액으로 채우고, -34°C로 냉각시키고, 5시간 동안 유지시키고, 0.2mmHg 미만으로 감압하면서 -16°C로 가열하고, 68시간 동안 유지시키며, 저압을 유지하면서 30°C로 가열한 후 20시간 더 유지시킴으로써 동결 건조시킨다. 상기 결과로 동결-건조된 매트릭스를 수득하고, 이는 투명한 마이셀 용액을 형성하도록 제조될 수 있다.

2-성분 키트의 제조

40mg의 동결-건조된 마이셀 BATIMASTAT 물질을 뚜껑이 달린 1mL의 주사기내에서 중량을 측정한다. 플런저를 재위치시키고, 주사기를 열 밀봉제를 사용하여 플라스틱 파우치에 밀봉한다. 샘플을 2.5 Mrad γ -선 조사를 사용하여 살균한다. 적용 직전, 멸균된 동결-건조된 물질을 함유하는 플라스틱 파우치를 개봉하고, 이중 주사기 연결기에 연결한다. 2mL의 3.5% 소 콜라겐(I형 95% 및 III형 5%)을 함유하는 주사기를 이중 주사기 연결기의 남은 한쪽에 붙인다. 콜라겐 물질을 함유하는 주사기의 플런저를 밀어넣어 콜라겐 물질을 마이셀 물질을 함유하는 주사기내로 옮긴다. 물질을 균질한 용액이 수득될 때까지 하나의 주사기에서 다른 하나의 주사기로 급속하게 통과시킨다. 이어서, 물질을 원래 콜라겐을 함유했던 주사기내로 옮긴다. 이 주사기를 연결기에서 분리하고, 30-케이지 바늘을 주사기에 연결한다. 이제 물질은 즉시 사용할 수 있다.

실시예 11

2-성분 미세구 키트의 제조

40mg의 동결-건조된 미세구 BATIMASTAT 물질을 뚜껑이 달린 1mL의 주사기내에서 중량을 측정한다. 플런저를 재위치시키고, 주사기를 열 밀봉제를 사용하여 플라스틱 파우치에 밀봉한다. 샘플을 2.5 Mrad γ -선 조사를 사용하여 살균한다. 적용 직전, 멸균된 동결-건조된 물질을 함유하는 플라스틱 파우치를 개봉하고, 이중 주사기 연결기에 연결한다. 2mL의 3.5% 소 콜라겐(I형 95% 및 III형 5%)을 함유하는 주사기를 이중 주사기 연결기의 남은 한쪽에 붙인다. 콜라겐 물질을 함유하는 주사기의 플런저를 밀어넣어 콜라겐 물질을 마이셀 물질을 함유하는 주사기내로 옮긴다. 물질을 균질한 용액이 수득될 때까지 하나의 주사기에서 다른 하나의 주사기로 급속하게 통과시킨다. 이어서, 물질을 원래 콜라겐을 함유했던 주사기내로 옮긴다. 이 주사기를 연결기에서 분리하고, 30-케이지 바늘을 주사기에 연결한다. 이제 물질은 즉시 사용할 수 있다.

실시예 12

리포솜 제조

MLV 리포솜

계란 포스파티딜콜린(Avanti Polar Lipids, Alabaster, AL) 및 콜레스테롤(Sigma Chemical Co.사, St. Louis, MO)[5:1의 몰비]의 총 100mg을 50mL 환저 플라스크내의 5mL의 디클로로메탄에 첨가한다. 일단 용해되면, 3mg의 BATIMASTAT를 용액에 첨가한다. 용매를 경미한 진공하에 회전 증발기를 사용하여 제거한다. 지질-약물 혼합물을 진공하에 밤새 건조시킨다. 5mL의 0.9% NaCl 용액을 건조된 지질-약물 혼합물에 첨가한다. 용액을 회전 증발기 및 37°C로 설정된 수욕을 사용하여 1시간 동안 부드럽게 회전시킨다. 5%의 말토스를 0.9% NaCl 구성 용액에 첨가하는 경우, 샘플을 아세톤 건조 빙으로 동결시키고, 동결 건조시켜 고체 생성물을 제조한다.

필요한 특이적 용량에 따라서, 특정량의 동결-건조된 미세구 BATIMISTAT 물질(상기 기재된 바와 같이 제조됨)을 뚜껑이 달린 1mL 주사기내에서 중량을 측정한다. 플런저를 재위치시키고, 주사기를 열 밀봉제를 사용하여 플라스틱 파우치에

밀봉한다. 샘플을 2.5 Mrad γ -선 조사를 사용하여 살균한다. 적용 직전, 멸균된 동결-건조된 물질을 함유하는 플라스틱 파우치를 개봉하고, 이중 주사기 연결기에 연결한다. 2mL의 3.5% 소 콜라겐(I형 95% 및 III형 5%)을 함유하는 주사기를 이중 주사기 연결기의 남은 한쪽에 붙인다. 콜라겐 물질을 함유하는 주사기의 플런저를 밀어넣어 콜라겐 물질을 마이셀 물질을 함유하는 주사기내로 옮긴다. 물질을 균질한 용액이 수득될 때까지 하나의 주사기에서 다른 하나의 주사기로 급속하게 통과시킨다. 이어서, 물질을 원래 콜라겐을 함유했던 주사기내로 옮긴다. 이 주사기를 연결기에서 분리하고, 30-케이지 바늘을 주사기에 연결한다. 이제 물질은 즉시 사용할 수 있다.

SUV 리포솜

상기 제조된 리포솜은, 샘플을 초음파욕(45°C)에서 10분 동안 샘플을 위치시킴으로써 감소된 크기이다. 용액은 불투명한-유백색의 용액에서 청색조를 띠는 투명한 용액으로 변하였다. 이 용액을 그대로 사용하거나 동결 건조시켜 고체 생성물을 제조한다. 고체 생성물은 상기 기재된 방법과 유사하게 콜라겐 용액을 제조하는데 사용될 수 있다.

SUV 리포솜

상기 제조된 리포솜은, 샘플을 초음파욕(45°C)에서 10분 동안 샘플을 위치시킴으로써 감소된 크기이다. 용액은 불투명한-유백색의 용액에서 청색조를 띠는 투명한 용액으로 변하였다. 이 용액을 그대로 사용하거나 동결 건조시켜 고체 생성물을 제조한다. 고체 생성물은 상기 기재된 방법과 유사하게 콜라겐 용액을 제조하는데 사용될 수 있다.

실시예 13

콜라겐 분해를 평가하기 위한 하이드록시프롤린 검정

콜라겐은 3- 및 4-하이드록시프롤린을 함유하는 유일한 단백질이고, 따라서 콜라겐 분해에 대한 약물 제형의 효과는 다양한 시간 지점에서 약물-부하된 제형을 사용하여 치료한 후, 하이드록시프롤린을 측정함으로써 정량할 수 있다. 사람 진피 섬유모세포를 배양배지에서 비타민 C의 존재하에 3시간 동안 증식시켜 3개의 2차원적 콜라겐 매트릭스를 형성시킨다. 다양한 농도의 콜라겐 분해 효소에 따라 콜라겐 매트릭스 상에 다양한 농도의 약물 제형이 분취될 수 있다. 약물 배양의 지속시간을 변경할 수 있다. 세포 상등액을 0.1M의 NaCl, 5mM의 NaHCO₃중에 수거하고, 110°C에서 16시간 동안 6N HCl에서 가수분해시킨다. 이어서, 샘플을 진공 건조시키고, H₂O로 10배 희석된 모 완충액으로 재구성한다. 모 완충액은 50g의 시트르산, 12mL의 빙아세트산, 120g의 아세트산나트륨 및 34g의 NaOH를 함유하는 1L 용액으로 이루어져 있다.

각각의 샘플을, 50 μ l의 클로르아민-T 시약(1.41g의 클로르아민-T이 용해된 20.7mL의 H₂O, 26mL의 n-프로판올, 및 모 완충액) 및 50 μ l의 디메틸아미노벤즈알데하이드 시약(60mL의 n-프로판올 및 26mL의 60% 과염산중에 서서히 첨가된 15g의 p-디메틸아미노벤즈알데하이드)를 함유하는 96-웰 플레이트중의 100 μ l의 샘플을 분취함으로써 3회 시험한다. 플레이트를 60°C에서 15분 동안 배양하고, 8 내지 10°C에서 5분 동안 놓아둔다. 550nm 흡광도에서 미세플레이트 분광광도계상에서 광학 밀도를 즉시 판독한다. 하이드록시프롤린 표준 곡선(0 내지 5 μ g)으로부터 수득된 배경값 및 농도 값을 뺀 후, 3개 웰에서의 흡광도를 평균한다. 측정된 하이드록시프롤린의 양은 콜라겐 분해를 측정한 것이다. 약물 제형으로 배양한 후 하이드록시프롤린 양의 감소는 콜라겐 분해의 감소를 나타낸다.

본 출원은 2002년 12월 27일 출원된 미국 가출원 제60/436,806호의 이익을 청구하고 있고, 여기서, 이의 가출원은 본원 전문 참조로서 인용된다.

상기로부터, 본 발명의 특이적 양태가 예시의 목적으로 분원에 기재되어 있지만, 다양한 변화가 본 발명의 취지 및 범위를 벗어남이 없이 이루어질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구항을 제외하고는 제한되는 것은 아니다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

콜라겐, MMPI 및 하이드록시아파타이트를 포함하는 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, MMPI가 매트릭스 메탈로프로티나제의 조직 억제제(TIMP)인 조성물.

청구항 3.

제2항에 있어서, TIMP가 TIMP-1 또는 TIMP-2인 조성물.

청구항 4.

제2항에 있어서, TIMP가 TIMP-3 또는 TIMP-4인 조성물.

청구항 5.

제1항에 있어서, MMPI가 테트라사이클린, 또는 이의 동족체 또는 유도체인 조성물.

청구항 6.

제5항에 있어서, MMPI가 테트라사이클린인 조성물.

청구항 7.

제6항에 있어서, 테트라사이클린이 미노사이클린 또는 독시사이클린인 조성물.

청구항 8.

제1항에 있어서, MMPI가 하이드록사메이트인 조성물.

청구항 9.

제8항에 있어서, 하이드록사메이트가 BATIMASTAT, MARIMASTAT 또는 TROCADE인 조성물.

청구항 10.

제1항에 있어서, MMPI가 RO-1130830, CGS-27023A 또는 BMS-275291인 조성물.

청구항 11.

제1항에 있어서, MMPI가 폴리펩타이드 억제제인 조성물.

청구항 12.

제11항에 있어서, 폴리펩타이드 억제제가 메탈로프로테아제 머튜라제의 억제제인 조성물.

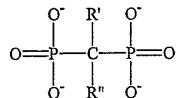
청구항 13.

제1항에 있어서, MMPI가 머캅토계 화합물인 조성물.

청구항 14.

제1항에 있어서, MMPI가 화학식 I의 비스포스포네이트인 조성물.

화학식 I



상기식에서,

R' 및 R"는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노 그룹 또는 치환된 이의 유도체, 티오 그룹 또는 치환된 이의 유도체, 또는 알킬, 알카닐, 알케닐, 알키닐, 알킬디일, 알킬레노, 헤테로알킬, 헤테로알카닐, 헤테로알케닐, 헤테로알카닐, 헤테로알킬디일, 헤테로알킬레노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 또는 헤�테로아릴알킬 그룹 또는 치환된 이의 유도체이다.

청구항 15.

제14항에 있어서, MMPI는, R' 및 R"가 하이드록시, 수소 또는 염소인 비스포스포네이트인 조성물.

청구항 16.

제1항에 있어서, 2개 이상의 MMPI를 포함하는 조성물.

청구항 17.

제16항에 있어서, 2개 이상의 MMPI가 테트라사이클린 또는 이의 동족체 또는 유사체 및 비스포스포네이트를 포함하는 조성물.

청구항 18.

제16항에 있어서, 2개 이상의 MMPI가 테트라사이클린 또는 이의 동족체 또는 유도체 및 하이드록시메이트를 포함하는 조성물.

청구항 19.

콜라겐, 하나 이상의 메탈로프로테아제 억제제(MMPI), 및 하나 이상의 중합체를 포함하는 조성물.

청구항 20.

제19항에 있어서, 중합체가 생분해성인 조성물.

청구항 21.

제20항에 있어서, 중합체가 알부민, 젤라틴, 전분, 셀룰로스, 텍스트란, 다당류, 피브리노겐, 폴리(에스테르), 폴리(D,L 락타이드), 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드), 폴리(글리콜라이드), 폴리(ϵ -카프롤اكتون), 폴리(하이드록시부티레이트), 폴리(알킬카보네이트), 폴리(무수물), 및 폴리(오르토에스테르), 및 이의 공중합체 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 생분해성 중합체인 조성물.

청구항 22.

제19항에 있어서, 중합체가 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 에틸렌 비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리(메타크릴레이트)계의 중합체, 및 폴리(아크릴레이트)계 중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 비생분해성 중합체인 조성물.

청구항 23.

제1항에 있어서, 콜라겐이 I형 또는 II형 콜라겐인 조성물.

청구항 24.

제1항에 있어서, 콜라겐이 III형 또는 IV형 콜라겐인 조성물.

청구항 25.

제1항 내지 제24항 중의 어느 한 항에 있어서, 멸균상태의 조성물.

청구항 26.

제1항 내지 제25항 중의 어느 한 항에 있어서, 골형성 단백질을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 27.

제26항에 있어서, 골형성 단백질이 BMP-2 또는 BMP-8인 조성물.

청구항 28.

제1항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 따른 조성물을 환자에게 목적하는 위치에 전달하는 것을 포함하는, 뼈를 증대시키거나 손실된 뼈를 대체하는 방법.

청구항 29.

콜라겐 스폰지 및 MMPI를 포함하는 의학적 장치.

청구항 30.

제29항에 있어서, MMPI가 매트릭스 메탈로프로티나제의 조직 억제제(TIMP)인 의학적 장치.

청구항 31.

제30항에 있어서, TIMP가 TIMP-1 또는 TIMP-2인 의학적 장치.

청구항 32.

제30항에 있어서, TIMP가 TIMP-3 또는 TIMP-4인 의학적 장치.

청구항 33.

제29항에 있어서, MMPI가 테트라사이클린, 또는 이의 동족체 또는 유도체인 의학적 장치.

청구항 34.

제33항에 있어서, MMPI가 테트라사이클린인 의학적 장치.

청구항 35.

제34항에 있어서, 테트라사이클린이 미노사이클린 또는 독시사이클린인 의학적 장치.

청구항 36.

제29항에 있어서, MMPI가 하이드록사메이트인 의학적 장치.

청구항 37.

제36항에 있어서, 하이드록사메이트가 BATIMASTAT, MARIMASTAT 또는 TROCADE인 의학적 장치.

청구항 38.

제29항에 있어서, MMPI가 RO-1130830, CGS-27023A 또는 BMS-275291인 의학적 장치.

청구항 39.

제29항에 있어서, MMPI가 폴리펩타이드 억제제인 의학적 장치.

청구항 40.

제39항에 있어서, 폴리펩타이드 억제제가 메탈로프로테아제 머튜라제의 억제제인 의학적 장치.

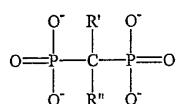
청구항 41.

제29항에 있어서, MMPI가 머캅토계 화합물인 의학적 장치.

청구항 42.

제29항에 있어서, MMPI가 화학식 I의 비스포스포네이트인 의학적 장치.

화학식 I



상기식에서,

R' 및 R''는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노 그룹 또는 치환된 이의 유도체, 티오 그룹 또는 치환된 이의 유도체, 알킬, 알카닐, 알케닐, 알키닐, 알킬디일, 알킬레노, 헤테로알킬, 헤테로알카닐, 헤테로알케닐, 헤테로알카닐, 헤테로알킬디일, 헤테로알킬레노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 또는 헤�테로아릴알킬 그룹 또는 치환된 이의 유도체이다.

청구항 43.

제42항에 있어서, MMPI는, R' 및 R''가 하이드록시, 수소 또는 염소인 비스포스포네이트인 의학적 장치.

청구항 44.

제29항에 있어서, 2개 이상의 MMPI를 포함하는 의학적 장치.

청구항 45.

제29항에 있어서, 하나 이상의 중합체를 추가로 포함하는 의학적 장치.

청구항 46.

제45항에 있어서, 중합체가 생분해성인 의학적 장치.

청구항 47.

제46항에 있어서, 생분해성 중합체가 알부민, 젤라틴, 전분, 셀룰로스, 텍스트란, 다당류, 피브리노겐, 폴리(에스테르), 폴리(D,L-락타이드), 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드), 폴리(글리콜라이드), 폴리(ϵ -카프롤اكتون), 폴리(하이드록시부티레이트), 폴리(알킬카보네이트), 폴리(무수물), 및 폴리(오르토에스테르), 및 이의 공중합체 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 의학적 장치.

청구항 48.

제45항에 있어서, 중합체가 비생분해성인 의학적 장치.

청구항 49.

제48항에 있어서, 비생분해성 중합체가 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 에틸렌 비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리(메타크릴레이트)계 중합체, 및 폴리(아크릴레이트)계 중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 의학적 장치.

청구항 50.

제29항에 있어서, 콜라겐이 I형 또는 II형 콜라겐인 의학적 장치.

청구항 51.

제29항에 있어서, 콜라겐이 III형 또는 IV형 콜라겐인 의학적 장치.

청구항 52.

제29항 내지 제51항 중의 어느 한 항에 있어서, 멸균상태의 의학적 장치.

청구항 53.

제29항 내지 제51항 중의 어느 한 항에 있어서, 골형성 단백질을 추가로 포함하는 의학적 장치.

청구항 54.

제53항에 있어서, 골형성 단백질이 BMP-2 또는 BMP-8인 의학적 장치.

청구항 55.

제29항 내지 제54항 중의 어느 한 항에 있어서, 하이드록시아파타이트를 추가로 포함하는 의학적 장치.

청구항 56.

환자의 척추로부터 퇴행성 추간판 일부분을 제거하여 추간판 공간을 형성하는 단계; 및

제29항 내지 제54항 중의 어느 한 항에 따른 의학적 장치를 추간판 공간내로 삽입하는 단계를 포함하여 척추 일부분을 외과적으로 융합시키는 방법.

청구항 57.

환자의 척추로부터 퇴행성 추간판 일부분을 제거하여 추간판 공간을 형성하는 단계; 및

제55항에 따른 의학적 장치를 추간판 공간내로 삽입하는 단계를 포함하여 척추 일부분을 외과적으로 융합시키는 방법.

청구항 58.

제54항 또는 제55항에 있어서, MMPI가 테트라사이클린인 방법.

청구항 59.

제54항 또는 제55항에 있어서, MMPI가 화학적으로 변형된 테트라사이클린인 방법.

청구항 60.

제54항 또는 제55항에 있어서, MMPI가 BATIMISTAT 또는 MARIMISTAT인 방법.

청구항 61.

제59항 또는 제60항에 있어서, 장치가 0.001% 내지 15중량%의 MMPI를 포함하는 방법.

청구항 62.

콜라겐과 MMPI를 포함하는 인공치아 임플란트를 환자의 구강내 잇몸 조직과 괴사조직제거된 치주 결손 사이에 위치시키는 것을 포함하는, 치주질환의 치료방법.

청구항 63.

콜라겐, MMPI 및 하이드록시아파타이트를 포함하는 인공치아 임플란트를 환자의 구강내 잇몸 조직과 괴사조직제거된 치주 결손 사이에 위치시키는 것을 포함하는, 치주질환의 치료방법.

청구항 64.

콜라겐 및 MMPI를 포함하는 조성물을 환자의 하부 식도 팔약근 근처내에 주사하는 것을 포함하는, 위식도 역류 질환의 치료방법.

청구항 65.

콜라겐 및 MMPI를 포함하는 조성물을 환자의 항문 팔약근 근처내에 주사하는 것을 포함하는, 변실금의 치료방법.

청구항 66.

외과적 메시, 외과적 슬링, 외과적 패치, 인공치아 임플란트, 피부 이식편, 각막 보호구 및 녹내방 배액 장치로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제1항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는 의학적 장치.

청구항 67.

콜라겐 및 MMPI를 포함하는 외과적 패치를 연조직에 부착시키는 것을 포함하여 수술 복구 동안 연조직을 강화시키는 방법.

청구항 68.

제65항에 있어서, 수술 복구가 복벽 또는 흉벽 복구, 탈장 복구, 봉합선 강화, 장루 강화, 또는 조직판 제공 부위 복구인 방법.

청구항 69.

제67항에 있어서, 수술 복구가 힘줄, 인대 또는 연골의 복구인 방법.

청구항 70.

콜라겐 및 MMPI를 포함하는 녹내장 배액 장치를 공막내 배액 통로내로 삽입하는 것을 포함하여 공막절제술후 안방수의 배액을 향상시키는 방법.

청구항 71.

콜라겐 및 MMPI를 포함하는 상처 드레싱을 상처 표면에 도포하는 것을 포함하여 상처 치유를 향상시키는 방법.

청구항 72.

콜라겐 및 MMPI를 포함하는 각막 보호구를 공막 또는 결막 조직에 적용하는 것을 포함하여 백내장 수술후 각막의 수술 후 치유를 향상시키는 방법.

청구항 73.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 매트릭스 메탈로프로티나제의 조직 억제제(TIMP)인 방법.

청구항 74.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 TIMP-1 또는 TIMP-2인 방법.

청구항 75.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 TIMP-3 또는 TIMP-4인 방법.

청구항 76.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 테트라사이클린 또는 이의 동족체 또는 유도체인 방법.

청구항 77.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 테트라사이클린인 방법.

청구항 78.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 미노사이클린 또는 독시사이클린인 방법.

청구항 79.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 하이드록사메이트인 방법.

청구항 80.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 BATIMASTAT, MARIMASTAT 또는 TROCADE인 방법.

청구항 81.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 RO-1130830, CGS-27023A 또는 BMS-275291인 방법.

청구항 82.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 폴리펩타이드 억제제인 방법.

청구항 83.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 메탈로프로테아제 머튜라제의 억제제인 방법.

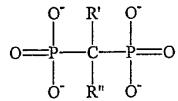
청구항 84.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 머캅토계 화합물인 방법.

청구항 85.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 화학식 I의 비스포스포네이트인 방법.

화학식 I



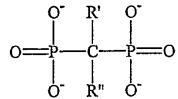
상기식에서,

R' 및 R''는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노 그룹 또는 치환된 이의 유도체, 티오 그룹 또는 치환된 이의 유도체, 또는 알킬, 알카닐, 알케닐, 알키닐, 알킬디일, 알킬레노, 헤테로알킬, 헤테로알카닐, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로알킬디일, 헤테로알킬레노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 또는 헤�테로아릴알킬 그룹 또는 치환된 이의 유도체이다.

청구항 86.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 화학식 I의 비스포스포네이트인 방법.

화학식 I



상기식에서,

R' 및 R''는 독립적으로 하이드록시, 수소 또는 염소이다.

청구항 87.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 MMPI가 사용되는 방법.

청구항 88.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 테트라사이클린 또는 이의 동족체 또는 이의 유도체와 비스포스포네이트 둘다를 포함하는 방법.

청구항 89.

제62항 내지 제72항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 테트라사이클린 또는 이의 동족체 또는 이의 유도체와 하이드록시메이트 둘다를 포함하는 방법.

청구항 90.

콜라겐 및 MMPI를 포함하는 정형외과적 임플란트를 포함하는 임플란트.

청구항 91.

제90항에 있어서, 골 이식 매트릭스 형태의 임플란트.

청구항 92.

제90항에 있어서, 척추 융합 장치인 임플란트.

청구항 93.

콜라겐 및 MMPI를 포함하는 외과적 메쉬를 포함하는 임플란트.

청구항 94.

콜라겐 및 MMPI를 포함하는 슬링을 포함하는 임플란트.

청구항 95.

콜라겐 및 MMPI를 포함하는 패치를 포함하는 임플란트.

청구항 96.

콜라겐 및 MMPI를 포함하는 인공치아 임플란트를 포함하는 임플란트.

청구항 97.

콜라겐 및 MMPI를 포함하는 인공 피부 이식편을 포함하는 임플란트.

청구항 98.

콜라겐 및 MMPI를 포함하는 각막 보호구를 포함하는 임플란트.

청구항 99.

콜라겐 및 MMPI를 포함하는 포함하는 녹내장 배액 장치를 포함하는 임플란트.

청구항 100.

콜라겐 및 MMPI를 포함하는 벌킹체를 포함하는 임플란트.

청구항 101.

제100항에 있어서, GERD 치료를 위해 제조된 임플란트.

청구항 102.

제100항에 있어서, 변설금 치료를 위해 제조된 임플란트.

청구항 103.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 매트릭스 메탈로프로티나제의 조직 억제제(TIMP)인 임플란트.

청구항 104.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 TIMP-1 또는 TIMP-2인 임플란트.

청구항 105.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 TIMP-3 또는 TIMP-4인 임플란트.

청구항 106.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 테트라사이클린 또는 이의 동족체 또는 유도체인 임플란트.

청구항 107.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 테트라사이클린인 임플란트.

청구항 108.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 미노사이클린 또는 독시사이클린인 임플란트.

청구항 109.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 하이드록사메이트인 임플란트.

청구항 110.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 BATIMASTAT, MARIMASTAT 또는 TROCADE인 임플란트.

청구항 111.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 RO-1130830, CGS-27023A 또는 BMS-275291인 임플란트.

청구항 112.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 폴리펩타이드 억제제인 임플란트.

청구항 113.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 메탈로프로테아제 머튜라제의 억제제인 임플란트.

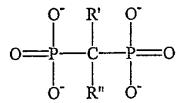
청구항 114.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 머캅토계 화합물인 임플란트.

청구항 115.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 화학식 I의 비스포스포네이트인 임플란트.

화학식 I



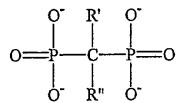
상기식에서,

R' 및 R''는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노 그룹 또는 치환된 이의 유도체, 티오 그룹 또는 치환된 이의 유도체, 또는 알킬, 알카닐, 알케닐, 알키닐, 알킬디일, 알킬레노, 헤테로알킬, 헤테로알카닐, 헤테로알케닐, 헤테로알카닐, 헤테로알킬디일, 헤테로알킬레노, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 또는 헤�테로아릴알킬 그룹 또는 치환된 이의 유도체이다.

청구항 116.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, MMPI가 화학식 I의 비스포스포네이트인 임플란트.

화학식 I



상기식에서,

R' 및 R''는 독립적으로 하이드록시, 수소 또는 염소이다.

청구항 117.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 MMPI를 포함하는 임플란트.

청구항 118.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, 테트라사이클린 또는 이의 동족체 또는 유도체와 비스포스포네이트 둘 다를 포함하는 임플란트.

청구항 119.

제90항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, 테트라사이클린 또는 이의 동족체 또는 유도체와 하이드록시메이트 둘 다를 포함하는 임플란트.