

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成22年11月18日 (2010.11.18)

【公表番号】特表2003-512341(P2003-512341A)

【公表日】平成15年4月2日 (2003.4.2)

【出願番号】特願2001-531430(P2001-531430)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 9/00

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/36

A 6 1 P 19/08

【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年9月30日 (2010.9.30)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】特許請求の範囲

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 骨形成蛋白をデリバリーするための注射可能な組成物であって、

(a) 骨形成蛋白;

(b) 注射可能ヒアルロン酸エステル; および

(c) 液体孔形成剤または重炭酸ナトリウムから選択される孔形成剤を含み、医薬上許容される混合物を含む、注射可能な組成物。

【請求項 2】 さらにリン酸三カルシウムを含む請求項 1 の組成物。

【請求項 3】 注射によって、骨形成蛋白およびヒアルロン酸エステルが多孔性の沈殿を形成する請求項 1 の組成物。

【請求項 4】 注射によって、孔形成剤がインシトゥでの可溶化により骨形成蛋白およびヒアルロン酸エステルから抽出される請求項 1 の組成物。

【請求項 5】 骨形成蛋白が BMP ファミリーのメンバーからなる群より選択されるものである請求項 1 の組成物。

【請求項 6】 骨形成蛋白が、BMP - 2、BMP - 4、BMP - 5、BMP - 6、BMP - 7、BMP - 8、BMP - 9、BMP - 10、BMP - 11 および BMP - 12 からなる群より選択されるものである請求項 5 の組成物。

【請求項 7】 骨形成蛋白が BMP - 2 である請求項 6 の組成物。

【請求項 8】 骨形成蛋白が OP - 1 である請求項 5 の組成物。

【請求項 9】 ヒアルロン酸エステルが 50% ~ 99% エステル化されている請求項 1 の組成物。

【請求項 10】 ヒアルロン酸エステルが 65% ~ 80% エステル化されている請求項 1 の組成物。

【請求項 11】 ヒアルロン酸エステルが 100% エステル化されている請求項 1 の

組成物。

【請求項 1 2】 孔形成剤はポリエチレングリコールである請求項 1 の組成物。

【請求項 1 3】 ヒアルロン酸エステルが有機溶媒中でゲルまたはペーストに変形された請求項 1 の組成物。

【請求項 1 4】 ヒアルロン酸エステルが水性バッファー中でゲルまたはペーストに変形された請求項 1 の組成物。

【請求項 1 5】 ヒアルロン酸エステルがHyaff11である請求項 1 の組成物。

【請求項 1 6】 液体孔形成剤がポリエチレングリコールである請求項 1 5 の組成物

。

【請求項 1 7】 ヒアルロン酸エステルが有機溶媒中でゲルまたはペーストに変形された請求項 1 5 の組成物。

【請求項 1 8】 さらにリン酸三カルシウムを含む請求項 1 5 の組成物。

【請求項 1 9】 骨形成蛋白が、BMP - 2、BMP - 4、BMP - 5、BMP - 6、BMP - 7、BMP - 8、BMP - 9、BMP - 10、BMP - 11およびBMP - 12からなる群より選択されるものである請求項 1 5 の組成物。

【請求項 2 0】 ヒアルロン酸エステルがHyaff11p80である請求項 1 の組成物。

【請求項 2 1】 液体孔形成剤がポリエチレングリコールである請求項 2 0 の組成物

。

【請求項 2 2】 ヒアルロン酸エステルが有機溶媒中でゲルまたはペーストに変形された請求項 2 0 の組成物。

【請求項 2 3】 さらにリン酸三カルシウムを含む請求項 2 0 の組成物。

【請求項 2 4】 骨形成蛋白が、BMP - 2、BMP - 4、BMP - 5、BMP - 6、BMP - 7、BMP - 8、BMP - 9、BMP - 10、BMP - 11およびBMP - 12からなる群より選択されるものである請求項 2 0 の組成物。

【請求項 2 5】 骨形成蛋白をデリバリーするための注射可能な組成物であって、

(a) BMP - 2；

(b) 注射可能ヒアルロン酸エステル；

(c) リン酸三カルシウム；および

(d) 液体孔形成剤または重炭酸ナトリウムから選択される孔形成剤を含み、医薬上許容される混合物を含む、注射可能な組成物。

【請求項 2 6】 ヒアルロン酸エステルと、液体孔形成剤または重炭酸ナトリウムから選択される孔形成剤とを含み、注射可能な骨形成蛋白用注射可能マトリックスを提供する、注射可能な組成物。

【請求項 2 7】 患者に骨形成蛋白をデリバリーするための組成物であって、骨形成蛋白およびHyaff11p65を含む注射可能な組成物。

【請求項 2 8】 骨形成蛋白が、BMP - 2、BMP - 4、BMP - 5、BMP - 6、BMP - 7、BMP - 8、BMP - 9、BMP - 10、BMP - 11およびBMP - 12からなる群より選択されるものである請求項 2 7 の組成物。

【請求項 2 9】 Hyaff11p65が水性バッファー中でゲルまたはペーストに変形された請求項 2 7 の組成物。

【請求項 3 0】 さらにリン酸三カルシウムを含む請求項 2 7 の組成物。

【請求項 3 1】 患者に骨形成蛋白をデリバリーするための組成物であって、骨形態形成蛋白 - 12およびHyaff11p65を含む注射可能な組成物。

【請求項 3 2】 不溶性または部分的に可溶性のヒアルロン酸ベンジルエステルの不織パッドまたはスポンジを水和または溶媒付加により変形させること、骨形成蛋白質を添加すること、および液体孔形成剤または重炭酸ナトリウムから選択される孔形成剤を添加することを含む、請求項 1 の組成物を製造する方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0001

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0001】

発明の背景

本発明は、骨形成蛋白およびその医薬処方分野に関する。より詳細には、本発明は、ヒアルロン酸誘導体および骨形成蛋白を含む注射可能な医薬処方に関する。さらに本発明は、ヒアルロン酸から多孔性の注射可能ゲルおよびペーストを処方する方法を提供する。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0010

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0010】

さらに本発明は、水和または溶媒付加によりヒアルロン酸ベンジルエステルの種々の不織パッドおよびスポンジを注射可能ゲルまたはペースト処方に変形することによって、骨形成蛋白用の担体として有用な注射可能ゲルまたはペーストを製造する方法を提供する。もう1つの具体例において、本発明は、変形された注射可能ゲルまたはペースト処方を含む組成物に関する。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0012

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0012】

発明の詳細な説明

本発明は、骨形成蛋白のデリバリーのための注射可能処方を提供する。組成物はヒアルロン酸エステルおよび骨形成蛋白の注射可能処方を含む。さらに本発明は、水和または溶媒付加によりヒアルロン酸ベンジルエステルの種々の不織パッドおよびスポンジを変形させて、インビボでの滞留時間が数日ないし数ヶ月となったゲルを得ることにより、ヒアルロン酸エステルおよび骨形成蛋白の注射可能な処方を製造する方法を提供する。ヒアルロン酸の全体的または部分的なエステルは米国特許第5336767号に記載されている。水性バッファーまたは有機溶媒（N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド等のごとき）を用いてHyaff固体の部分エステルをゲルに変形させ、有機溶媒を用いてHyaff固体の完全エステルをゲルに変形させる。他の具体例において、可溶化された担体に孔形成剤を導入して多孔性を増大させてもよい。孔形成剤の添加は、インビボ注射後の孔形成剤の可溶化および担体の沈殿/相逆転によりインシトゥ（in situ）での孔形成を可能にし得る。多孔性を増大させるのに適当な液体孔形成剤はポリエチレングリコールまたはPEG（体積対体積で10～90%）ならびに固体孔形成剤（重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸、ショ糖等のごとき、孔形成剤：Hyaff重量比で1：1～21：1）を包含する。ゲル/ペーストは無機成分として、例えば0.1～100%（重量/体積）の範囲のTCP（リン酸三カルシウム）粒子を含むことができる。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0017

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0017】

注射可能骨形成蛋白処方を単一処方として病院に提供してもよく、あるいは処方を多成分キットとして提供してもよく、キット中において、例えば骨形成蛋白が1のバイアル中に提供され、注射可能ヒアルロン酸ペーストが別個に提供されてもよい。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 2 2】

rhBMP-2 (最終濃度 0.1 mg/mL) を含有するグルタミン酸バッファー (pH 4.5) で Hyaff-11p65 不織パッドを水和させて 6% ないし 15% 固体 (w/v) を得て、完全に混合してペーストを得た。Hyaff-11p80 および Hyaff-11 不織パッドを N-メチル-ピロリジノン (NMP) またはジメチルスルホキシド (DMSO) 中に可溶化させて 1~30% (w/v) 溶液を得た。次いで、これらの溶液を rhBMP-2 含有バッファー (10% v/v, 0.1 mg/mL rhBMP-2) または凍結乾燥 rhBMP-2 (0.1 mg/mL) のいずれかと混合し、次いで、種々の孔形成剤 (ポリエチレングリコール、重炭酸ナトリウム、ショ糖、NaCl、クエン酸) およびリン酸三カルシウム (TCP) を添加した。固体孔形成剤および TCP の粒子サイズは < 600 μm、好ましくは < 200 μm であった。PEG (200 mw) のごとき液体孔形成剤を 10~90% (v/v) の割合で混合し、固体孔形成剤を担体に対して 9:1~21:1 (w/w) で混合した。TCP を 0.1~30 (w/v) で混合した。TCP (45~125 ミクロンの粒子サイズ) を rhBMP-2/Hyaff-11 または rhBMP-2/Hyaff-11p65 ゲル中に 30% (w/v) で完全に混合した。別に、先ず rhBMP-2 を TCP 上に吸着させ、次いで、Hyaff-11 または Hyaff-11p65 ゲルと混合した。18 g 注射針による注射可能性に基づいて処方を選択した。走査型電子顕微鏡 (SEM) により微細構造を特徴づけた。