

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-519134

(P2015-519134A)

(43) 公表日 平成27年7月9日(2015.7.9)

(51) Int.Cl.		F I			テーマコード (参考)
A 6 1 L 27/00	(2006.01)	A 6 1 L 27/00		J	4 C 0 8 1
A 6 1 K 41/00	(2006.01)	A 6 1 K 41/00			4 C 0 8 4
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00			

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁)

(21) 出願番号	特願2015-514302 (P2015-514302)	(71) 出願人	512275178
(86) (22) 出願日	平成25年5月30日 (2013.5.30)		クロックス テクノロジーズ インコーポ
(85) 翻訳文提出日	平成26年11月25日 (2014.11.25)		レイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/CA2013/000532		K L O X T E C H N O L O G I E S I
(87) 国際公開番号	W02013/177686		N C .
(87) 国際公開日	平成25年12月5日 (2013.12.5)		カナダ ケベック州 エイチ7ヴィ 4エ
(31) 優先権主張番号	61/653,101		イ7, ラヴァル, ブールパールアルマン-
(32) 優先日	平成24年5月30日 (2012.5.30)		フラピエ 275
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100080791
(31) 優先権主張番号	61/777,894		弁理士 高島 一
(32) 優先日	平成25年3月12日 (2013.3.12)	(74) 代理人	100125070
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 土井 京子
		(74) 代理人	100136629
			弁理士 鎌田 光宜

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体光骨再建のための組成物および方法

(57) 【要約】

本開示は、骨再建に適した組成物および方法を提供する。本開示の組成物は、例えば、骨空洞または欠損部位で、骨を修復、造成または再生するために使用されうる。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

光を吸収し放射できる光活性剤と、
リン酸カルシウム無機物と、
ヒアルロン酸
を含む組成物。

【請求項 2】

前記光活性剤が、前記組成物の総重量の少なくとも約0.2重量%の量で存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記光活性剤が、前記組成物の総重量の約0.2～1重量%の量で存在する、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項 4】

前記光活性剤がキサンテン染料またはフルオレセイン誘導体である、請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5】

前記フルオレセイン誘導体がエオシンYである、請求項4に記載の組成物。

【請求項 6】

前記リン酸カルシウム無機物が粒子形態である、請求項1～5のいずれかに記載の組成物。

【請求項 7】

前記リン酸カルシウム無機物粒子が約500 nm未満の平均粒径を持つ、請求項6に記載の組成物。

【請求項 8】

前記リン酸カルシウム無機物がヒドロキシアパタイトを含む、請求項1～7のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

前記ヒドロキシアパタイトがヒドロキシアパタイト・リン酸三カルシウムを含む、請求項8に記載の組成物。

【請求項 10】

前記リン酸カルシウム無機物が、前記組成物の総重量の約10～95重量%である、請求項1～9のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

前記リン酸カルシウム無機物が、前記組成物の総重量の約10～30重量%である、請求項10に記載の組成物。

【請求項 12】

前記リン酸カルシウム無機物が、前記組成物の総重量の約60～70重量%である、請求項10に記載の組成物。

【請求項 13】

前記リン酸カルシウム無機物が、前記組成物の総重量の約80～95重量%である、請求項10に記載の組成物。

【請求項 14】

前記ヒアルロン酸が架橋ヒアルロン酸である、請求項1～13のいずれかに記載の組成物。

【請求項 15】

前記ヒアルロン酸が非架橋ヒアルロン酸である、請求項1～13のいずれかに記載の組成物。

【請求項 16】

前記ヒアルロン酸が、約100万ダルトン～200万ダルトン、約120万～約180万ダルトンの間、または約170万ダルトンの分子量を持つ、請求項15に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

前記ヒアルロン酸が、前記組成物の総重量の約5～90重量%である、請求項1～16のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項 18】

前記ヒアルロン酸が、前記組成物の総重量の約70～90重量%である、請求項17に記載の組成物。

【請求項 19】

前記ヒアルロン酸が、前記組成物の総重量の約30～40重量%である、請求項17に記載の組成物。

【請求項 20】

前記ヒアルロン酸が、前記組成物の総重量の約5～20重量%である、請求項17に記載の組成物。

10

【請求項 21】

リン酸カルシウム無機物対ヒアルロン酸の比率が約1:9、1.5:8.5、2:8、2.5:7.5または3:7である、請求項1～20のいずれかに記載の組成物。

【請求項 22】

リン酸カルシウム無機物対ヒアルロン酸の比率が約6:4、6.5:3.5または7:3である、請求項1～20のいずれかに記載の組成物。

【請求項 23】

リン酸カルシウム無機物対ヒアルロン酸の比率が約8:2、8.5:1.5、9:1または9.5:0.5である、請求項1～20のいずれかに記載の組成物。

20

【請求項 24】

グルコサミンをさらに含む、請求項1～23のいずれかに記載の組成物。

【請求項 25】

前記ヒアルロン酸および前記グルコサミンが、前記組成物の総重量の10～90重量%、または前記組成物の総重量の約10～70重量%である、請求項24に記載の組成物。

【請求項 26】

前記ヒアルロン酸および前記グルコサミンが、前記組成物の総重量の約70～90重量%である、請求項25に記載の組成物。

【請求項 27】

前記ヒアルロン酸および前記グルコサミンが、前記組成物の総重量の約30～40重量%である、請求項25に記載の組成物。

30

【請求項 28】

リン酸カルシウム無機物対ヒアルロン酸の比率が約1:1、3:2、7:3、4:1または9:1である、請求項24～27のいずれかに記載の組成物。

【請求項 29】

リン酸カルシウム無機物対ヒアルロン酸の比率が約1:9、1.5:8.5、2:8、2.5:7.5または3:7である、請求項24～28のいずれかに記載の組成物。

【請求項 30】

リン酸カルシウム無機物対ヒアルロン酸の比率が約6:4、6.5:3.5または7:3である、請求項24～27のいずれかに記載の組成物。

40

【請求項 31】

リン酸カルシウム無機物対ヒアルロン酸の比率が約8:2、8.5:1.5、9:1または9.5:0.5である、請求項24～27のいずれかに記載の組成物。

【請求項 32】

前記組成物が酸素放出剤を含まない、請求項1～31のいずれかに記載の組成物。

【請求項 33】

前記組成物が過酸化水素、過酸化カルバミドおよび過酸化ベンゾイルを含まない、請求項1～32のいずれかに記載の組成物。

【請求項 34】

50

前記組成物が、トリエタノールアミン (TEA)、N-ビニル-2-ピロリドン (NVP)、またはN-ビニルカプロラクタム (NVC) のうち1つ以上を含まない、請求項1~33のいずれかに記載の組成物。

【請求項35】

前記組成物が、トリエタノールアミン (TEA)、N-ビニル-2-ピロリドン (NVP)、またはN-ビニルカプロラクタム (NVC) のいずれも含まない、請求項1~34のいずれかに記載の組成物。

【請求項36】

前記組成物が、前記リン酸カルシウム無機物に非可逆的に結合した15アミノ酸残基ペプチドを含まない、請求項1~35のいずれかに記載の組成物。

10

【請求項37】

前記リン酸カルシウム無機物がヒドロキシアパタイトを含む、請求項36に記載の組成物。

【請求項38】

前記組成物がパテ様である、請求項1~37のいずれかに記載の組成物。

【請求項39】

前記組成物が流動性である、請求項1~37のいずれかに記載の組成物。

【請求項40】

前記組成物が硬質である、請求項1~37のいずれかに記載の組成物。

【請求項41】

20

前記組成物が滅菌組成物である、請求項1~37のいずれかに記載の組成物。

【請求項42】

前記組成物が、前記治療部位への前記組成物の配置後、約3ヶ月で治療部位の検出可能な骨増殖を促進する、請求項1~41のいずれかに記載の組成物。

【請求項43】

請求項1~42のいずれかに記載の組成物を含む容器と、
前記組成物の使用指示と
を含む医薬品パッケージ。

【請求項44】

光源および前記組成物の適用手段の一つまたは両方をさらに含む、請求項43に記載のパッケージ。

30

【請求項45】

骨を造成、修復または再生する方法であって、

- 請求項1~42のいずれかに記載の組成物を提供する手順と、
- 前記組成物の層を骨組織部位に塗布する手順と、
- 前記組成物を作用光で照射する手順と、
- ステップ(b)および(c)を少なくとも1回繰り返す手順と

を含む方法。

【請求項46】

ステップ(b)の各層が約0.5~4 mmの厚さを持つ、請求項45に記載の方法。

40

【請求項47】

前記組成物が約5分未満、好ましくは約30秒から60秒の間、照射される、請求項45または46に記載の方法。

【請求項48】

前記組成物が、約400~700 nmの範囲の波長を持つ光で照射される、請求項45~47のいずれかに記載の方法。

【請求項49】

前記組成物が、約3ヶ月で前記骨組織部位の検出可能な骨増殖を促進する、請求項45~48のいずれかに記載の方法。

【請求項50】

50

第一の層に使用される前記組成物が、第二の層に使用される前記組成物とは異なるリン酸カルシウム無機物対ヒアルロン酸および／またはグルコサミンの比率を持つ、請求項45～49のいずれかに記載の方法。

【請求項51】

骨を再生、修復または造成するための、光活性剤、リン酸カルシウム無機物、およびヒアルロン酸を含む組成物の使用。

【請求項52】

前記光活性剤が、前記組成物の総重量の少なくとも約0.2重量%の量で存在する、請求項51に記載の使用。

【請求項53】

前記光活性剤が、前記組成物の総重量の約0.2～1重量%の量で存在する、請求項51または52に記載の使用。

【請求項54】

前記光活性剤がキサンテン染料またはフルオレセイン誘導体である、請求項51～53のいずれかに記載の使用。

【請求項55】

前記フルオレセイン誘導体がエオシンYである、請求項54に記載の使用。

【請求項56】

前記リン酸カルシウム無機物が粒子形態である、請求項51～55のいずれかに記載の使用

。

【請求項57】

前記リン酸カルシウム粒子が約500 nm未満の平均粒径を持つ、請求項56に記載の使用。

【請求項58】

前記リン酸カルシウム無機物がヒドロキシアパタイトを含む、請求項51～57のいずれかに記載の使用。

【請求項59】

前記ヒドロキシアパタイトがヒドロキシアパタイト・リン酸三カルシウムを含む、請求項58に記載の使用。

【請求項60】

前記ヒアルロン酸が架橋ヒアルロン酸である、請求項51～59のいずれかに記載の使用。

【請求項61】

前記ヒアルロン酸が非架橋ヒアルロン酸である、請求項51～59のいずれかに記載の使用

。

【請求項62】

前記ヒアルロン酸が、約100万ダルトン～200万ダルトン、約120万～約180万ダルトンの間、または約170万ダルトンの分子量を持つ、請求項61に記載の使用。

【請求項63】

グルコサミンをさらに含む、請求項51～62のいずれかに記載の使用。

【請求項64】

前記組成物が酸素放出剤を含まない、請求項51～63のいずれかに記載の使用。

【請求項65】

前記組成物が過酸化水素、過酸化カルバミドおよび過酸化ベンゾイルを含まない、請求項51～64のいずれかに記載の使用。

【請求項66】

前記組成物が、トリエタノールアミン（TEA）、N-ビニル-2-ピロリドン（NVP）、またはN-ビニルカプロラクタム（NVC）のうち1つ以上を含まない、請求項51～65のいずれかに記載の組成物。

【請求項67】

前記組成物が、前記リン酸カルシウム無機物に非可逆的に結合した15アミノ酸残基ペプチドを含まない、請求項51～66のいずれかに記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 68】

前記リン酸カルシウム無機物がヒドロキシアパタイトを含む、請求項67に記載の使用。

【請求項 69】

前記組成物がパテ様である、請求項51～68のいずれかに記載の使用。

【請求項 70】

前記組成物が流動性である、請求項51～68のいずれかに記載の使用。

【請求項 71】

前記組成物が硬質である、請求項51～68のいずれかに記載の使用。

【請求項 72】

前記組成物が滅菌組成物である、請求項51～71のいずれかに記載の使用。

10

【請求項 73】

前記組成物が、前記治療部位への前記組成物の配置後、約3ヶ月で治療部位の検出可能な骨増殖を促進する、請求項51～72のいずれかに記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、骨の造成、修復および／または再生のための組成物および方法に関連する。

【背景技術】

【0002】

傷害、疾患、創傷、骨折、手術などによって生じた骨欠損の迅速かつ効率的な修復は、長い間整形外科医療のゴールであった。この目的のために、多くの組成物が、骨再建で使用されてきたか、またはその使用に対して提案されてきた。組成物の生物学的、物理的、および機械的な特性は、さまざまな整形外科用途での適切性および性能に影響する主な因子である。

20

【発明の概要】

【0003】

本開示は、骨再建に有用な組成物を提供する。理論に束縛されるものではないが、組成物は、例えば、特定部位での骨組織の増殖、修復および／または維持のうち1つ以上を促進することによって、骨再建を促進する可能性がある。本開示の一部の実施形態は、脊椎手術、整形外科手術、顎顔面および歯科処置などの、臨床用途で使用されうる。さらに本開示は、このような組成物を、例えば、骨量の減少部位など、骨の空洞または欠損などに適用するための方法を提供する。本開示の組成物は生体光であり、口腔骨空洞またはその他のタイプの骨空洞など、適用部位の骨組織の増殖、動員および／または維持を促進する。広い側面から、光を吸収し放射できる光活性剤、リン酸カルシウム無機物、およびヒアルロン酸を含む組成物が提供されている。好ましくは、光活性剤は、約400～700 nmの範囲の可視光を吸収し放射することができる。

30

【0004】

第一の態様では、本開示は、組成物の総重量の少なくとも0.2重量%のエオシン、リン酸カルシウム無機物、および架橋ヒアルロン酸を含む組成物を提供する。

第二の態様では、本開示は、エオシン、500ナノメートル未満の平均粒子径を持つリン酸カルシウム無機物、および架橋ヒアルロン酸を含む組成物を提供する。

40

第三の態様では、本開示は、エオシン、リン酸カルシウム無機物、および架橋ヒアルロン酸を含む組成物を提供し、組成物は、骨空洞内での3ヶ月未満、または3.5ヶ月未満で検出可能な骨増殖を促進する。

第四の態様では、本開示は、組成物の総重量の少なくとも0.2重量%の光活性剤、リン酸カルシウム無機物、および架橋ヒアルロン酸を含む組成物を提供する。特定の実施形態では、光活性剤はフルオレセイン誘導体またはキサンテン染料である。

第五の態様では、本開示は、光活性剤、500 nm未満の平均粒子径を持つリン酸カルシウム無機物、および架橋ヒアルロン酸を含む組成物を提供する。特定の実施形態では、光活性剤はフルオレセイン誘導体またはキサンテン染料である。

50

第六の態様では、本開示は、組成物の総重量の少なくとも約0.2重量%のエオシン、リン酸カルシウム無機物、ヒアルロン酸、およびグルコサミンを含む組成物を提供する。

第七の態様では、本開示は、エオシン、約500 nm未満の平均粒子径を持つリン酸カルシウム無機物、ヒアルロン酸、およびグルコサミンを含む組成物を提供する。

第八の態様では、本開示は、エオシン、リン酸カルシウム無機物、ヒアルロン酸およびグルコサミンを含む組成物を提供し、組成物は、治療部位への組成物の配置から約3ヶ月未満で、治療部位での検出可能な骨増殖を促進する。

第九の態様では、本開示は、組成物の総重量の少なくとも0.2重量%の光活性剤、リン酸カルシウム無機物、ヒアルロン酸、およびグルコサミンを含む組成物を提供する。

第十の態様では、本開示は、光活性剤、約500 nm未満の平均粒子径を持つリン酸カルシウム無機物、ヒアルロン酸、およびグルコサミンを含む組成物を提供する。

10

【0005】

本開示は、以下に示される実施形態のいずれも、互いに、または前述でまたはその他の方法で本書に示された態様または実施形態のいずれかとの組み合わせができることを企図している。

【0006】

前述または以下のいずれかの特定の実施形態では、組成物は酸化剤を含まない。特定の実施形態では、組成物は、過酸化水素、過酸化カルバミドおよび過酸化ベンゾイルから選択される酸化剤を含まない。特定の実施形態では、組成物は過酸化物を含まない。特定の実施形態では、組成物はフリーラジカルを生成できる分子を含まない。特定の実施形態では、組成物は、光開始剤、またはモノマー、またはその両方を含まない。

20

【0007】

前述または以下のいずれかの特定の実施形態では、組成物は、トリエタノールアミン (TEA)、N-ビニル-2-ピロリドン (NVP)、またはN-ビニルカプロラクタム (NVC) の1つ以上 (例えば、1、2または3個) を含まない。特定の実施形態では、組成物は、トリエタノールアミン (TEA)、N-ビニル-2-ピロリドン (NVP)、またはN-ビニルカプロラクタム (NVC) のいずれも含まない。

【0008】

前述または以下のいずれかの特定の実施形態では、組成物は、リン酸カルシウム無機物に非可逆的に結合した15アミノ酸残基ペプチドを含まない。特定の実施形態では、組成物はPepGen P-15を含まない。特定の実施形態では、組成物は、ヒドロキシアパタイトに非可逆的に結合した15アミノ酸残基ペプチドを含まない。

30

【0009】

前述または以下のいずれかの特定の実施形態では、リン酸カルシウム無機物はヒドロキシアパタイトを含む。特定の実施形態では、ヒドロキシアパタイトはヒドロキシアパタイト・リン酸三カルシウムであるか、またはそれを含む。

【0010】

前述または以下のいずれかの特定の実施形態では、組成物は滅菌組成物である。特定の実施形態では、組成物は、オートクレーブを使用するなど、熱および/または圧力で滅菌されうる。特定の実施形態では、組成物はガンマ線放射で滅菌されうる。特定の実施形態では、滅菌は水分含量を変化させることがあり、これは滅菌された組成物の稠度に影響しうる。これらの場合、組成物中の水分含量またはその他の成分の含量は、これらの変化を補正するため、滅菌前に適切に調節されうる。

40

【0011】

前述または以下のいずれかの特定の実施形態では、リン酸カルシウム無機物は、500 nm未満の平均粒径を持つ。特定の実施形態では、リン酸カルシウム無機物は、450 nm未満、400 nm未満、350 nm未満、300 nm未満、250 nm未満、または200 nm未満の平均粒径を持つ。特定の実施形態では、リン酸カルシウム無機物は、約200 nmの平均粒径を持つ。特定の実施形態では、リン酸カルシウム無機物は、150 ~ 250 nm、175 ~ 275 nm、200 ~ 250 nm、200 ~ 400 nm、200 ~ 300 nm、250 ~ 500 nm、250 ~ 450 nm、または300 ~ 400 nmの平均粒径を

50

持つ。例えば、特定の実施形態では、このような平均粒径を持つリン酸カルシウム無機物は、ヒドロキシアパタイトを含む。特定の実施形態では、ヒドロキシアパタイトはヒドロキシアパタイト・リン酸三カルシウムであるか、またはそれを含む。

【0012】

前述または以下の特定の実施形態では、エオシンなどの光活性剤は非結合である。

前述または以下のいずれかの特定の実施形態では、エオシンは、組成物の総重量の少なくとも0.2重量%の量で存在する。特定の実施形態では、エオシンは、組成物の総重量の0.2~1重量%または0.2~2重量%の量で存在する。一部の実施形態では、エオシンは、0.2~0.4%、0.3~0.5%、0.4~0.6%、0.5~0.7%、0.6~0.8%、0.7~0.9%または0.8~1%の量で存在する。その他の実施形態では、エオシンは、0.2%未満（例えば、0.2%未満または0.1%未満など）の量で存在する。

10

【0013】

特定の実施形態では、リン酸カルシウム無機物は、組成物の総重量の10~95重量%の量で存在する。特定の実施形態では、リン酸カルシウム無機物は、組成物の総重量の10~30%、60~70%または80~95%の量で存在する。特定の実施形態では、リン酸カルシウム無機物は、組成物の総重量の50~70重量%である。その他の実施形態では、リン酸カルシウム無機物は、組成物の総重量の50~55重量%、50~60重量%、55~60重量%、55~65重量%、60~65重量%または65~70重量%である。特定の実施形態では、リン酸カルシウム無機物は、組成物の総重量の62~65重量%である。特定の実施形態では、リン酸カルシウム無機物はヒドロキシアパタイトを含む。特定の実施形態では、ヒドロキシアパタイトはヒドロキシアパタイト・リン酸三カルシウムであるか、またはそれを含む。

20

【0014】

特定の実施形態では、ヒアルロン酸または架橋ヒアルロン酸は、組成物の総重量の5~90重量%の量で存在する。特定の実施形態では、ヒアルロン酸または架橋ヒアルロン酸は、組成物の総重量の70~90重量%、30~40重量%または5~20重量%の量で存在する。特定の実施形態では、ヒアルロン酸または架橋ヒアルロン酸は、組成物の総重量の10~50重量%である。その他の実施形態では、ヒアルロン酸または架橋ヒアルロン酸は、組成物の総重量の10~20重量%、15~20重量%、20~25重量%、20~30重量%、25~30重量%、30~35重量%、30~40重量%、40~45重量%、45~50重量%、または40~50重量%である。特定の実施形態では、組成物は、組成物の総重量の34~38重量%で架橋ヒアルロン酸を含む。ヒアルロン酸が架橋されている特定の実施形態では、ヒアルロン酸は、ポリ（ジメチルジアリルアンモニウムクロリド）（PDDA）または1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル（BDDE）と関連して提供される。

30

【0015】

特定の実施形態では、ヒアルロン酸は、架橋ではなく、約100万ダルトン~200万ダルトン、約120万~約180万ダルトンの間、または約170万ダルトンの分子量を持つ。

【0016】

組成物の稠度は変化する。前述または以下のいずれかの特定の実施形態では、組成物は軟性ペーストまたはパテとして作成される。つまり、液体または固い固体の形態を取るのではなく、組成物は軟性ペーストまたはパテである。特定の実施形態では、軟性ペーストまたはパテは、半乾燥した模型製作粘土の稠度を持つ。

40

【0017】

組成物の稠度は、組成物の構成要素の相対的割合によって制御される。例えば、ヒドロキシアパタイトに対してヒアルロン酸の量を減少させると、組成物の粘性が増加する（すなわち、流動性が低くなる）。組成物の粘性が増加すると、よりパテ様、またはブロック様にさえなりうる。同様に、組成物の粘性が減少すると、それは流動性材料として説明される。しかし、当業者であれば、「流動性」または「パテ様」または「ブロック様」の状態は、連続して存在しうることを知っている。

【0018】

一部の実施形態では、組成物の稠度は、ヒドロキシアパタイト対ヒアルロン酸の比率を

50

変更することによって制御される。例えば、約1:9、1.5:8.5、2:8、2.5:7.5、3:7、3.5:6.5、4:6または4.5:5のヒドロキシアパタイト対ヒアルロン酸の比率は、より流動性の組成物をもたらす。約5.5:4.5、6:4、6.5:3.5または7:3のヒドロキシアパタイト対ヒアルロン酸の比率は、よりパテ様の組成物をもたらす。約7.5:2.5、8:2、8.5:1.5、9:1または9.5:0.5のヒドロキシアパタイト対ヒアルロン酸の比率は、よりブロック様の組成物をもたらす。前述または以下の態様または実施形態のいずれかの特定の実施形態では、本開示は、ヒドロキシアパタイト対ヒアルロン酸の比率が約(i) 1:9、1.5:8.5、2:8、2.5:7.5、3:7、3.5:6.5、4:6または4.5:5または(ii) 5.5:4.5、6:4、6.5:3.5または7:3または(iii) 7.5:2.5、8:2、8.5:1.5、9:1または9.5:0.5である組成粒を提供する。

【0019】

特定の実施形態では、組成物の稠度は、リン酸カルシウム無機物（固体構成要素）対ヒアルロン酸とグルコサミン（液体構成要素）の相対量または比率を変更することによって制御される。例えば、ヒアルロン酸とグルコサミンは合わせて、組成物の総重量の10~90重量%、または組成物の総重量の約10~70重量%、約30~40重量%、または約70~90重量%でありうる。固体構成要素対液体構成要素の比率は、約1:9、1.5:8.5、2:8、2.5:7.5、3:7、6:4、6.5:3.5、7:3、8:2、8.5:1.5、9:1または9.5:0.5でありうる。

【0020】

組成物の稠度は、ヒアルロン酸とグルコサミンの相対量または比率を変更することによっても制御されうる。例えば、ヒアルロン酸対グルコサミンの比率は約1:1、3:2、7:3、4:1または9:1でありうる。

【0021】

第十一の態様では、本開示は、本開示の組成物を含む容器、および組成物の使用指示を含む医薬品パッケージを提供する。

【0022】

第十二の態様では、本開示は、以下の成分を含む1つ以上の容器を含む医薬品パッケージまたはキットを提供する：エオシンなどの光活性剤、500 nm未満の平均粒径を持つリン酸カルシウム無機物、および架橋ヒアルロン酸またはグルコサミンおよび非架橋ヒアルロン酸。パッケージ/キットは、成分を含む組成物を作成するための指示、および作成された組成物の使用指示をさらに含む。パッケージ/キットは、混合用具またはヘラなど、組成物を混合および/または塗布するための装置をさらに含む。パッケージ/キットは、組成物を注入するためのシリンジおよび/または光源をさらに含む。

【0023】

第十三の態様では、本開示は骨の造成、修復または再生の方法を提供する。方法には、本開示の組成物を提供する手順および組成物の層を骨空洞に塗布する手順を含む。塗布された組成物は、次に作用光で照射される。組成物の層を塗布して、作用光を照射するステップは、骨空洞（または追加の骨が必要または望ましいその他の領域）を組成物で満たすために少なくとも1回繰り返される。特定の実施形態では、組成物の層を塗布してから作用光を照射するステップは、少なくとも2、3、4回または少なくとも5回繰り返される。組成物は、セメントパッカーなどの適切な機器を使用して塗布するか、または注入することができる。骨空洞への組成物の塗布および光照射の後、方法は、充填された空洞を縫合する手順をさらに含む。代替的に、組成物は単一層で塗布されうる。

【0024】

第十四の態様では、方法は、歯科インプラントのために骨部位を準備する方法を含む。これには、骨部位の消毒が含まれる。方法は、組成物の1つ以上の層の塗布およびその後の照射をさらに含む。方法は、約1、2、3、4、5または6ヶ月後など、骨部位で適切な置換用骨が形成するために十分な期間の後、骨部位にインプラントを配置する手順をさらに含む。前述または以下のいずれかの特定の実施形態では、組成物の各層は、0.5~4ミリメートルの厚さで塗布される。特定の実施形態では、組成物の各層は、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5または4ミリメートルの厚さで塗布される。組成物の複数の層が塗布される時、各層の厚さは同じまたは異なることがある。つまり、特定の実施形態では、各

10

20

30

40

50

層の厚さは独立して選択される。

【0025】

前述または以下のいずれかの特定の実施形態では、層が照射される時、1秒～5分の間照射される。特定の実施形態では、組成物は、1～30秒、15～45秒、30～60秒、0.75～1.5分、1～2分、1.5～2.5分、2～3分、2.5～3.5分、3～4分、3.5～4.5分または4～5分の間照射される。特定の実施形態では、組成物は15秒～5分の間照射される。特定の実施形態では、組成物は、組成物の相当な光退色が起こるまで照射される。特定の実施形態では、組成物の光退色は、照射中観察されない。組成物の複数の層が塗布される時、各層は同じ時間または異なる時間の間、照射されうる。つまり、特定の実施形態では、照射の時間は、各層に対して独立して選択される。

10

【0026】

前述または以下のいずれかの特定の実施形態では、組成物（塗布された組成物の各層）は、400～800 nmの範囲の波長を持つ作用光を照射される。その他の実施形態では、組成物は、400～700、400～600、400～500、450～550、425～525、500～600または450～550 nmの波長を持つ作用光を照射される。組成物の複数の層が塗布され照射される時、各層は、同じまたは異なる波長を持つ光を照射されうる。つまり、特定の実施形態では、光の波長は、照射される各層に対して独立して選択される。

【0027】

前述のいずれかの特定の実施形態では、組成物の塗布および照射の後、組成物は、約3ヶ月未満で、骨空洞の検出可能な骨増殖を促進する。特定の実施形態では、組成物は、軟組織の増殖の検出を促進することなく、骨空洞の検出可能な骨増殖を促進する。

20

【0028】

特定の実施形態では、組成物は事前作成されて保管されうる。

【0029】

本開示は、前述の態様および実施形態のいずれかのすべての組み合わせ、並びに、詳細な説明および例に記載されている実施形態のいずれかの組み合わせを企図している。さらに、「前述の態様または実施形態のいずれか」に言及されている時は、「前述または以下の態様または実施形態のいずれか」も含むと理解されるべきである。本書で使用される場合、「開示の組成物」という用語は、本書に記述された生体光組成物および医薬品組成物のいずれかを指し、それに適用されると理解されるべきである。本開示の模範的組成物は、エオシンなどの蛍光染料、リン酸カルシウム無機物、ヒアルロン酸および随意にグルコサミンを含む。

30

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】図1は、ストークスシフトを示す。

【図2】図2は、供与体および受容体の発色団の吸収および発光スペクトルを示す。受容体発色団の吸収スペクトルと供与体発色団の発光スペクトルの間のスペクトルの重複も示されている。

【図3】図3は、供与体発光と受容体吸収との間に関与する結合遷移を示す、ヤブロンスキー図の概略図である。

40

【図4】図4Aおよび4Bは、本開示の実施形態に従い、実施例1～5に記述されている組成物を注入された、それぞれ患者2および4の骨空洞部位から採取されたサンプル中のOSF-2マーカーを持つ骨芽細胞の免疫染色（x500）である。「B」は骨を示し、「HA」は本開示の実施形態による組成物を示す。

【図5】図5Aおよび5Bは、本開示の実施形態に従い、実施例1～5に記述されている組成物を注入された、それぞれ患者2および4の骨空洞部位から採取されたサンプル中のTRAPマーカーを持つ骨芽細胞の免疫染色（x500）である。「B」は骨を示し、「HA」は本開示の実施形態による組成物を示す。

【図6】図6Aおよび6Bは、本開示の実施形態に従い、実施例1～5に記述されている組成物を注入された、それぞれ患者2および4の骨空洞部位から採取されたサンプル中のゴールド

50

ナー・トリクローム染色 (x500) である。「B」は骨を示し、「HA」は本開示の実施形態による組成物を示す。

【図7】図7Aは、本開示の実施形態に従い、実施例6に記述されている組成物を注入された、患者6の骨空洞部位から採取されたサンプル中のゴールドナー・トリクローム染色 (x100) である。図7Bは、図7Aのサンプルの中央領域 (四角でマークされている) のより高い倍率 (x500) の図であり、ゴールドナー・トリクロームで染色されている。「B」は骨を示し、「CT」は結合組織を示し、「HA」は本開示の実施形態による組成物を示す。図7Cは、図7Aのサンプルの中央領域 (四角でマークされている) のより高い倍率 (x500) の図であり、ヘマトキシリンおよびエオシンで染色されている。「B」は骨を示し、「CT」は結合組織を示し、「HA」は本開示の実施形態による組成物を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0031】

詳細な説明

(i) 概要

骨は常に再形成の状態にある。このため骨は、傷害、疾患、骨折、外傷、またはある部位に存在する骨組織の量が不十分なその他の状態を持つ患者など、そのアプローチを必要とする患者の骨再形成を促進するために、骨の再形成能力が利用されるアプローチの開発に対する特にふさわしい標的となる。

【0032】

特定の部位に存在する骨組織の造成、修復または増殖が有用である、多くの例がある。これらの例のいくつかは、歯科領域であり、顎の部分の骨組織の再建が関与する。このような1つの例は、歯科インプラントの配置のために、部位を準備することを目的とする。

20

【0033】

本開示は、骨再建の促進に有用な組成物を提供する。理論に束縛されるものではないが、このような骨再建は、特定部位の骨組織の増殖、動員および維持のうちの任意の1つ以上によって媒介されうる。これらの組成物は、脊椎手術、整形外科手術、顎顔面および歯科処置などの、臨床用途で使用されうる。これらの組成物は、例えば、歯科インプラントの配置の前に、部位で利用できる骨を増生させるためにも有用である。

【0034】

(ii) 定義

30

本明細書および添付した請求項で使用するとき、文脈により明らかにそうでないことが示されていない限り、単数形 (「a」、「an」、および「the」) には、複数の対象物が含まれることに注意する必要がある。

【0035】

本書で使用される場合、値または範囲の文脈での「約」という用語は、与えられた値または範囲の20%以内、好ましくは10%以内、さらに好ましくは5%以内の値または範囲を指す。

【0036】

「および/または」という用語は本書で使用される場合、もう一方のあるなしに関わらず、2つの特定された特徴または構成要素のそれぞれの特定開示として解釈されるものとする。例えば、「Aおよび/またはB」は、それぞれが本書に個別に提示されたかのように、(i) A、(ii) B、(iii) AおよびBのそれぞれの特定開示として解釈されるものとする。

40

【0037】

「作用光」という用語は、特定の光源 (ランプ、LED、またはレーザー) から放射され、物質 (例えば、以下で定義される光活性剤) によって吸収されることができると光エネルギーを意味することを意図する。好適実施形態では、作用光は、約400 ~ 約700 nmの波長を持つ可視光である。

【0038】

「光活性剤」、「発色団」または「染料」という用語は、作用光を吸収できる化合物を意味することを意図する。光活性剤または発色団は容易に光励起を受け、次にそのエネル

50

ギーをその他の分子に移動するかまたは光として放射することができる。

【0039】

「骨欠損」または「骨空洞」という用語は、修復を必要とする骨の構造的崩壊を指す。欠損は、骨およびその上を覆う軟骨の両方の構造的崩壊を含む、骨軟骨欠損をさらに定義しうる。欠損は「空隙」の形態を取りうるが、これは、例えば、ギャップ、空洞、穴または骨または関節の構造的完全性のその他の実質的崩壊など、三次元欠損を意味すると理解される。欠損は、事故、疾患、嚢胞または腫瘍除去、抜歯、外科的処置、および/または人工装具の不具合の結果でありうる。特定の実施形態では、上顎洞挙上術の後など、既存の骨を増生させる必要がありうる。特定の実施形態では、欠損は、内因的または自発的修復が不可能な容積を持つ空隙である。特定の実施形態では、欠損は骨折でありうる。

10

【0040】

「骨再建」という用語は、骨欠損など、特定の部位での骨組織の再生、修復、維持および/または造成のうちいずれか1つ以上を指す。「骨再建」という用語は、本書では「骨再生」と互換的に使用されうる。

【0041】

「酸化剤」または「酸素放出剤」という用語は、酸素原子を容易に移動させてその他の化合物を酸化する物質、または酸化還元化学反応で電子を獲得する物質を指すことが意図される。

【0042】

「パテ」または「パテ様」という用語は、柔軟な粘土に類似した、パン生地様または粘土様の稠度を持つ本開示の組成物を指す。このような稠度を持つ組成物は、処置の間に骨空洞またはインプラント部位に近い形状に成形されうるように、成形可能および変形可能である。

20

【0043】

「流動性」という用語は、例えば、ゲル歯磨きに近い稠度など、ゲル様またはペースト様の稠度を持つ本開示の組成物を指す。特定の実施形態では、流動性組成物は注入可能でありうる。特定の実施形態では、本開示の注入可能な組成物は、例えば、要素の間または生体内の限定空間内（例えば、特に骨片の間または人工装具と骨の間の界面）に導入されうる。

【0044】

「ブロック様」という用語は、固い稠度を持つ本開示の組成物を指す。本開示のブロック様組成物は、もろく、圧力がかかると簡単にばらばらになりうる。ブロック様組成物は、造形品でありうる。ブロック様組成物は、大きな骨空洞の場合につぶれを防ぐために、結合組織皮弁など物理的支持が必要な治療部位への適用に有用でありうる。

30

【0045】

本主題の特徴および利点は、添付の図で示される、選択された実施形態の以下の詳細な説明を踏まえてさらに明らかになる。明らかとなるように、開示および請求された主題は、すべて本請求の範囲を逸脱することなく、さまざまな点での変更が可能である。従って、図面および説明は、制限的ではなく例示的性質を持つとして見なされるべきであり、主題の全範囲は請求項に記述される。

40

【0046】

(iii) 本開示の組成物

本開示は、特定の活性成分を含む組成物を提供する。本開示のこれらの組成物は、組成物を構成する構成要素に基づいて説明されうる。追加的または代替的に、本開示の組成物は機能的および構造的特性を持ち、これらの特性も、組成物を定義および説明するために使用されうる。本開示の組成物の個別の活性構成要素は、以下に詳述される。

【0047】

(a) 光活性剤

本開示の組成物は、光活性剤を含む。光活性剤が特定波長の光子を吸収する時、それは励起される。これは不安定な状態であり、分子は基底状態に戻ろうとして過剰のエネルギー

50

ーを放出する。一部の発色団については、基底状態に戻る時、過剰エネルギーを光として放射することが好ましい。この過程は、蛍光発光と呼ばれる。放射された蛍光のピーク波長は、この過程のエネルギー損失のために、吸収波長と比べて長波長に向かってシフトする。これはストークスシフトと呼ばれ、図1に示されている。適切な環境では（例えば、本開示の組成物中では）、このエネルギーの大部分は、組成物のその他の構成要素または直接治療部位に移動される。適切な光活性剤は蛍光色素（または染料）でありうるが、その他の染料グループまたは染料（生物学的および組織学的染料、食品着色料、カロテノイド）も使用しうる。

【0048】

理論に束縛されるものではないが、光活性化された発色団によって放射される蛍光は、生物細胞および組織によって認識され、好ましいバイオモジュレーションにつながりうる、そのフェムト秒、ピコ秒、またはナノ秒の放射特性のために治療特性を持ちうると考えられる。さらに、放射された蛍光は、より長い波長を持つため、活性化光よりも深く組織中に浸透する。一部の実施形態では組成物を通過する活性化光を含む、このような広い範囲の波長で組織を照射することは、細胞および組織に対して異なった補助的治療効果を持ちうる。

10

【0049】

活性化された発色団は、そのエネルギーの少なくとも一部を酸素放出剤（酸化剤）に移動し、これは次に、例えばこれも有益な治療効果を持ちうる一重項酸素を生成しうる。酸素放出剤は、組成物の適用部位で内在的に見つかるか、または本発明の組成物と合わせて部位に追加されうる。

20

【0050】

適切な発色団は、蛍光色素（または染料）でありうるが、その他の染料グループまたは染料（生物学的および組織学的染料、天然染料、カロテノイド）も使用しうる。発色団を組み合わせることは、組み合わせられた染料分子による光吸収を増加し、吸収およびフォトバイオモジュレーションの選択性を高めうる。これは、新しい感光性および/または選択的発色団混合物の生成の複数の可能性を作り出す。従って、特定の実施形態では、本開示の組成物は、1つ以上の光活性剤を含む。

【0051】

特定の実施形態では、本開示の生体光局所組成物は、光の適用時に光退色を受けうる第一の発色団を含む。一部の実施形態では、第一の発色団は、約400~700 nm、約380~800 nm、380~700 nm、または380~600 nmの波長など、可視スペクトルの範囲の波長で吸収する。その他の実施形態では、第一の発色団は、約200~800 nm、200~700 nm、200~600 nmまたは200~500 nmの波長で吸収する。一つの実施形態では、第一の発色団は、約200~600 nmの波長で吸収する。一部の実施形態では、第一の発色団は、約200~300 nm、250~350 nm、300~400 nm、350~450 nm、400~500 nm、450~650 nm、600~700 nm、650~750 nmまたは700~800 nmで光を吸収する。

30

【0052】

本書に開示された生体光組成物は、少なくとも一つの追加的発色団を含みうる。このような複数発色団組成物が光で照射される時、エネルギー移動は発色団間で起こりうる。共鳴エネルギー移動として知られるこの過程は、励起された「供与体」発色団（本書では第一の発色団とも呼ばれる）がその励起エネルギーを「受容体」発色団（本書では第二の発色団とも呼ばれる）に移動させる、よく見られる光物理的過程である。共鳴エネルギー移動の効率および指示性は、供与体および受容体発色団のスペクトル特性に依存する。特に、発色団間のエネルギーの流れは、吸収および放射スペクトルの相対的位置付けおよび形状を反映する、スペクトルの重複に依存する。より具体的には、エネルギー移動が起こるためには、供与体発色団の放射スペクトルが、受容体発色団の吸収スペクトルと重複しなければならない（図2）。

40

【0053】

エネルギー移動は、供与体放射の減少またはクエンチングおよび励起状態の存続時間の

50

減少を通して現れ、受容体放射強度の増加も伴う。図3は、供与体放射と受容体吸光度との間に関与する結合遷移を示すヤブロンスキー図である。

【 0 0 5 4 】

エネルギー移動の効率を高めるためには、供与体発色団は、光子を吸収し光子を放出する良好な能力を持つべきである。さらに、供与体発色団の放射スペクトルと受容体発色団の吸収スペクトルの間の重複が多いほど、供与体発色団はより良く受容体発色団にエネルギーを移動することができる。

【 0 0 5 5 】

特定の実施形態では、本開示の生体光局所組成物は、第二の発色団をさらに含む。一部の実施形態では、第一の発色団は、第二の発色団の吸収スペクトルと少なくとも約80%、50%、40%、30%、20%、10%重複する発光スペクトルを持つ。一部の実施形態では、第一の発色団は、第二の発色団の吸収スペクトルと少なくとも約20%重複する発光スペクトルを持つ。一部の実施形態では、生体光局所組成物の第一の発色団は、第二の発色団の吸収スペクトルと少なくとも1~10%、5~15%、10~20%、15~25%、20~30%、25~35%、30~40%、35~45%、50~60%、55~65%または60~70%重複する発光スペクトルを持つ。

【 0 0 5 6 】

本書で使用される場合、スペクトルの重複%は、スペクトル四半値全幅 (FWQM) で測定された、供与体発色団の放射波長範囲と受容体発色団の吸収波長範囲との重複%を意味する。例えば図3は、供与体および受容体発色団の正規化された吸収および発光スペクトルを示す。受容体発色団の吸収スペクトルのスペクトルFWQMは、約60 nm (515 nm ~ 約575 nm) である。供与体発色団のスペクトルと受容体発色団の吸収スペクトルの重複は約40 nm (515 nm ~ 約555 nm) である。従って、重複%は、 $40\text{nm} / 60\text{nm} \times 100 = 66.6\%$ として計算できる。

【 0 0 5 7 】

一部の特定の実施形態では、第二の発色団は、可視スペクトルの範囲の波長の光を吸収する。特定の実施形態では、第二の発色団は、50~250、25~150または10~100 nmの範囲内の、第一の発色団の吸収波長よりも比較的長い吸収波長を持つ。

【 0 0 5 8 】

第一の発色団は、総組成物の約0.2重量%以上の量で存在しうる。特定の実施形態では、第一の発色団は、約0.2~1%、約0.2~0.9%、約0.2~0.8%、約0.2~0.7%、約0.2~0.6%、約0.2~0.5%、約0.2~0.4%または約0.2~0.3%の量で存在する。特定の実施形態では、第一の発色団は、組成物の重量あたり、約0.05~1%、0.5~2%、1~5%、2.5~7.5%、5~10%、7.5~12.5%、10~15%、12.5~17.5%、15~20%、17.5~22.5%、20~25%、22.5~27.5%、25~30%、27.5~32.5%、30~35%、32.5~37.5%、または35~40%の量で存在する。特定の実施形態では、第一の発色団は、組成物の重量あたり少なくとも約0.2%の量で存在する。

【 0 0 5 9 】

随意に、生体光局所組成物が、第一および第二の発色団を含む時、第一の発色団は組成物の重量あたり約0.05~40%の量で存在し、第二の発色団は組成物の重量あたり約0.05~40%の量で存在する。特定の実施形態では、発色団または発色団の組み合わせの重量あたりの合計重量は、組成物の重量あたり約0.05~40.05%の量でありうる。特定の実施形態では、第一の発色団は、組成物の重量あたり、約0.05~1%、0.5~2%、1~5%、2.5~7.5%、5~10%、7.5~12.5%、10~15%、12.5~17.5%、15~20%、17.5~22.5%、20~25%、22.5~27.5%、25~30%、27.5~32.5%、30~35%、32.5~37.5%、または35~40%の量で存在する。特定の実施形態では、第一の発色団は、組成物の重量あたり少なくとも約0.2%の量で存在する。特定の実施形態では、第二の発色団は、組成物の重量あたり、約0.05~1%、0.5~2%、1~5%、2.5~7.5%、5~10%、7.5~12.5%、10~15%、12.5~17.5%、15~20%、17.5~22.5%、20~25%、22.5~27.5%、25~30%、27.5~32.5%、30~35%、32.5~37.5%、または35~40%の量で存在する。特定の実施形態では、第二の発色団は、組成物の重量あたり少なくとも約0.2%の量で存在する。特定の実施形態では、発色団または発色団の組み合わせの重量あたりの合計重量は、組成物の重量あたり約0.05~1%、0.5~2%、1~5%、2.5~7.5%、5~

10%、7.5～12.5%、10～15%、12.5～17.5%、15～20%、17.5～22.5%、20～25%、22.5～27.5%、25～30%、27.5～32.5%、30～35%、32.5～37.5%、または35～40.05%の量でありうる。

【0060】

本開示の生体光局所組成物に使用されうる適切な発色団には、以下が含まれるがこれに限定されない：

【0061】

クロロフィル染料

模範的クロロフィル染料には、クロロフィルa、クロロフィルb、油溶性クロロフィル、細菌クロロフィルa、細菌クロロフィルb、細菌クロロフィルc、細菌クロロフィルd、プロトクロロフィル、プロトクロロフィルa、両親媒性クロロフィル誘導体1、両親媒性クロロフィル誘導体2、およびフィコビリタンパク質が含まれるがこれに限定されない。

10

【0062】

キサントゲン誘導体

模範的キサントゲン染料には、エオシンB(4',5'-ジブromo,2',7'-ジニトロ-o-フルオレセイン,ジアニオン)、エオシンY、エオシンY(2',4',5',7'-テトラブromo-フルオレセイン,ジアニオン)、エオシン(2',4',5',7'-テトラブromo-フルオレセイン,ジアニオン)、エオシン(2',4',5',7'-テトラブromo-フルオレセイン,ジアニオン)メチルエステル、エオシン(2',4',5',7'-テトラブromo-フルオレセイン,モノアニオン)p-イソプロピルベンジルエステル、エオシン誘導体(2',7'-ジブromo-フルオレセイン,ジアニオン)、エオシン誘導体(4',5'-ジブromo-フルオレセイン,ジアニオン)、エオシン誘導体(2',7'-ジクロロ-フルオレセイン,ジアニオン)、エオシン誘導体(4',5'-ジクロロ-フルオレセイン,ジアニオン)、エオシン誘導体(2',7'-ジヨード-フルオレセイン,ジアニオン)、エオシン誘導体(4',5'-ジヨード-フルオレセイン,ジアニオン)、エオシン誘導体(トリブromo-フルオレセイン,ジアニオン)、エオシン誘導体(2',4',5',7'-テトラクロロ-フルオレセイン,ジアニオン)、エオシン、エオシンセチルピリジニウム塩素イオン対、エリスロシンB(2',4',5',7'-テトラヨード-フルオレセイン,ジアニオン)、エリスロシン、エリスロシンジアニオン、エリチオシンB、フルオレセイン、フルオレセインジアニオン、フロキシシンB(2',4',5',7'-テトラブromo-3,4,5,6-テトラクロロ-フルオレセイン,ジアニオン)、フロキシシンB(テトラブromo-フルオレセイン)、フロキシシンB、ローズベンガル(3,4,5,6-テトラクロロ-2',4',5',7'-テトラヨードフルオレセイン,ジアニオン)、ピロニンG、ピロニンJ、ピロニンY、ローダミンなどのローダミン染料(4,5-ジブromo-ローダミンメチルエステル、4,5-ジブromo-ローダミンn-ブチルエステル、ローダミン101メチルエステル、ローダミン123、ローダミン6G、ローダミン6Gヘキシルエステル、テトラブromo-ローダミン123、およびテトラメチル-ローダミンエチルエステルを含む)が含まれるがこれに限定されない。

20

30

【0063】

メチレンブルー染料

模範的メチレンブルー誘導体には、1-メチルメチレンブルー、1,9-ジメチルメチレンブルー、メチレンブルー、メチレンバイオレット、ブromoメチレンバイオレット、4-ヨードメチレンバイオレット、1,9-ジメチル-3-ジメチル-アミノ-7-ジエチル-アミノ-フェノチアジン、および1,9-ジメチル-3-ジメチルアミノ-7-ジブチル-アミノ-フェノチアジンが含まれるがこれに限定されない。

40

【0064】

アゾ染料

模範的アゾ(またはジアゾ)染料には、メチルバイオレット、ニュートラルレッド、バラレッド(ピグメントレッド1)、アマランス(アゾルピンS)、カルモイシン(アゾルピン、フードレッド3、アシッドレッド14)、アルーラレッドAC(FD&C 40)、タートラジン(FD&Cイエロー5)、オレンジG(アシッドオレンジ10)、ボンソー4R(フードレッド7)、メチルレッド(アシッドレッド2)、およびムレキシド-ブルブル酸アンモニウムが含まれるがこれに限定されない。

50

【 0 0 6 5 】

本開示の一部の態様では、本書に開示の生体光組成物の一つ以上の発色団は、アシッド
 ブラック1、アシッドブルー22、アシッドブルー93、アシッドフクシン、アシッドグリー
 ン、アシッドグリーン1、アシッドグリーン5、アシッドマゼンタ、アシッドオレンジ10、
 アシッドレッド26、アシッドレッド29、アシッドレッド44、アシッドレッド51、アシッド
 レッド66、アシッドレッド87、アシッドレッド91、アシッドレッド92、アシッドレッド94
 、アシッドレッド101、アシッドレッド103、アシッドローセイン、アシッドルビン、アシ
 ッドバイオレット19、アシッドイエロー1、アシッドイエロー9、アシッドイエロー23、ア
 シッドイエロー24、アシッドイエロー36、アシッドイエロー73、アシッドイエローS、ア
 クリジンオレンジ、アクリフラビン、アルシアンブルー、アルシアンイエロー、アルコー
 ル可溶性エオシン、アリザリン、アリザリンブルー2RC、アリザリンカルミン、アリザリ
 ンシアニンBBS、アリザロールシアニンR、アリザリンレッドS、アリザリンパープリン、
 アロフィコシアニン (APC)、アルミノン、アミドブラック10B、アミドシュワルツ、アニ
 リンブルーWS、アントラセンブルーSWR、オーラミンO、アゾカルミンB、アゾカルミンG、
 アゾイックジアゾ5、アゾイックジアゾ48、アズールA、アズールB、アズールC、ベーシ
 ックブルー8、ベーシックスブルー9、ベーシックスブルー12、ベーシックスブルー15、ベーシ
 ックブルー17、ベーシックスブルー20、ベーシックスブルー26、ベーシックスブラウン1、ベーシ
 ックフクシン、ベーシックスグリーン4、ベーシックスオレンジ14、ベーシックスレッド2、ベーシ
 ックレッド5、ベーシックスレッド9、ベーシックスバイオレット2、ベーシックスバイオレット3
 、ベーシックスバイオレット4、ベーシックスバイオレット10、ベーシックスバイオレット14、
 ベーシックスイエロー1、ベーシックスイエロー2、ピエブリッヒスカーレット、ピスマルクブ
 ラウンY、ブリリアントクリスタルスカーレット6R、カルシウムレッド、カルミン、カル
 ミン酸、セレスチンブルーB、チャイナブルー、コチニール、コエレスチンブルー、クロ
 ムバイオレットCG、クロモトロープ2R、クロモキサンシアニンR、コンゴコリント、コン
 ゴレッド、コットンブルー、コットンレッド、クロセインスカーレット、クロシン、クリ
 スタルボンソー6R、クリスタルバイオレット、ダリア、ダイヤモンドグリーンB、ダイレ
 クトブルー14、ダイレクトブルー58、ダイレクトレッド、ダイレクトレッド10、ダイレク
 トレッド28、ダイレクトレッド80、ダイレクトイエロー7、エオシンB、エオシンブルーイ
 ッシュ、エオシン、エオシンY、エオシンイエローイッシュ、エオシノール、エリーガー
 ネットB、エリオクロムシアニンR、エリスロシンB、エチルエオシン、エチルグリーン、
 エチルバイオレット、エバンスブルー、ファーストブルーB、ファーストグリーンFCF、フ
 ァーストレッドB、ファーストイエロー、フルオレセイン、フードグリーン3、ガレイン、
 ガラミンブルー、ガロシアニン、ゲンチアナバイオレット、ヘマテイン、ヘマチン、ヘ
 マトキシリン、ヘリオファーストルビンBBL、ヘルベチアブルー、ヘマテイン、ヘマチン
 、ヘマトキシリン、ホフマンバイオレット、インペリアルレッド、インドシアニングリー
 ン、イングレインブルー、イングレインブルー1、イングレインイエロー1、INT、ケルメ
 ス、ケルメス酸、ケルンエヒトロー、Lac、ラッカイン酸、ラウトバイオレット、ライ
 トグリーン、リサミンググリーンSF、ルクソールファーストブルー、マゼンタ0、マゼンタI
 、マゼンタII、マゼンタIII、マラカイトグリーン、マンチェスターブラウン、マルチウ
 スイエロー、メルプロミン、マーキュロクロム、メタニルイエロー、メチレンアズールA
 、メチレンアズールB、メチレンアズールC、メチレンブルー、メチルブルー、メチルグリー
 ン、メチルバイオレット、メチルバイオレット2B、メチルバイオレット10B、モルダン
 トブルー3、モルダントブルー10、モルダントブルー14、モルダントブルー23、モルダン
 トブルー32、モルダントブルー45、モルダントレッド3、モルダントレッド11、モルダン
 トバイオレット25、モルダントバイオレット39、ナフトールブルーブラック、ナフトール
 グリーンB、ナフトールイエローS、ナチュラルブラック1、ナチュラルレッド、ナチュラ
 ルレッド3、ナチュラルレッド4、ナチュラルレッド8、ナチュラルレッド16、ナチュラル
 レッド25、ナチュラルレッド28、ナチュラルイエロー6、NBT、ニュートラルレッド、ニュ
 ーフクシン、ナイアガラブルー3B、ナイトブルー、ナイルブルー、ナイルブルーA、ナイル
 ブルーオキサゾン、ナイルブルー硫酸エステル、ナイルレッド、ニトロBT、ニトロブル

ーテトラゾリウム、ニュークリアファーストレッド、オイルレッドO、オレンジG、オルセイン、パラロサニリン、フロキシシンB、ピクリン酸、ボンソー2R、ボンソー6R、ボンソーB、ボンソー・デ・キシリジン、ボンソーS、プリムラ、ブルプリン、フィコシアニン、フィコエリスリン、フィコエリスリンシアニン(PEC)、フタロシアニン、ピロニンB、ピロニンG、ピロニンY、ローダミンB、ロザニリン、ローズベンガル、サフロン、サフラニンO、スカーレットR、スカーレットレッド、シャルラッハR、シェラック、シリウスレッドF3B、ソクロムシアニンR、ソルブルブルー、ソルベントブラック3、ソルベントブルー38、ソルベントレッド23、ソルベントレッド24、ソルベントレッド27、ソルベントレッド45、ソルベントイエロー94、スピリットソルブルエオシン、スーダンIII、スーダンIV、スーダンブラックB、サルファーイエローS、スイスブルー、タートラジン、チオフラビンS、チオフラビンT、チオニン、トルイジンブルー、トルイジンレッド、トロペオリンG、トリパフラビン、トリパンブルー、ウラニン、ビクトリアブルー4R、ビクトリアブルーB、ビクトリアグリーンB、ウォーターブルーI、ウォーターソルブルエオシン、キシリジンボンソー、またはイエローイッシュエオシンのいずれかから独立して選択されうる。

10

【0066】

特定の実施形態では、適用部位で生体光の影響を提供するために、本開示の組成物には、上記にリストされた発色団のいずれか1つ以上、またはその組み合わせが含まれる。つまり、発色団は、骨の造成、新しい骨の生成、または骨の修復などによる骨再生を促進するために、本開示の組成物中に使用される。

20

【0067】

これは、これらの薬剤の別個の用途で、単純な染料として、または光重合の光開始剤としての発色団の使用とは異なる。発色団(染料)は、少なくとも1つのモノマーおよびフリーラジカルを生成できる少なくとも1つの実体と組み合わせた、フリーラジカル光重合で使用されてきた。既知のフリーラジカル系では、発色団は、以下と組み合わせて使用される: トリアジン部分、O-アシロキシム、チオール、ケトン、アミン、オニウム塩、臭素化合物、トリアジン誘導体またはフェロセニウム(例えば、“Dyes as photoinitiators or photosensitizers of polymerization reactions” Fouassier, JP et al, Materials 2010, 3, 5130-5142を参照)と組み合わせて使用される。モノマーの存在も必要である。本組成物では、光重合は発生せず、また発生しえないものだが、それは本組成物が、光重合に必要な構成要素のすべてを含まないからである。例えば、本組成物は、モノマーまたはフリーラジカル生成剤のうち少なくとも1つ以上を含まない。照射時、本組成物の硬化または硬直化は観察されない。

30

【0068】

一部の実施形態では、発色団の組み合わせは相乗的でありうる。一部の実施形態では、2つ以上の光活性剤は両方共キサンテン染料であり、例えば、第一の発色団としてエオシンY、および第二の発色団として、ローズベンガル、エリスロシン、フロキシシンBのいずれか1つ以上を含む。これらの発色団は活性化された時、エネルギーを互いに移動させることができるので、これらの組み合わせは相乗効果を持つと考えられる。この移動されたエネルギーは、次に蛍光として、または活性酸素種の生成によって放射される。組成物中の発色団の組み合わせの相乗効果によって、活性化光(LEDからの青い光など)によって通常は活性化されない発色団が、活性化光によって活性化される発色団からのエネルギー移動を通して活性化されうる。このようにして、光活性化された発色団の異なる特性を利用し、必要な美容または医学的治療に従って調整することができる。

40

【0069】

(b) リン酸カルシウム無機物

本開示の組成物の別の構成要素は、リン酸カルシウム無機物である。特定の実施形態では、リン酸カルシウム無機物はヒドロキシアパタイトを含む。特定の実施形態では、ヒドロキシアパタイトはヒドロキシアパタイト・リン酸三カルシウム(Hap)であるか、またはそれを含む。このようなリン酸カルシウム無機物の1つのソースはSigma Aldrich(例えば、カタログ番号677418-10G、Cas 12167-74-7)である。

50

【0070】

ヒドロキシアパタイトは、 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ （結晶単位格子が2つの実体を含むことを示すために、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ とも表記される）の化学式を持つカルシウムアパタイトの天然無機物形態である。ヒドロキシアパタイトは、複合アパタイト基のヒドロキシル末端要素である。 OH^- イオンは、フッ素、塩素または炭酸塩で置換でき、フッ素リン灰石または塩素リン灰石を生成する。純粋なヒドロキシアパタイト粉末は白色である。

【0071】

使用される特定のリン酸カルシウム無機物にかかわらず、特定の実施形態では、組成物は、500 nm未満の平均粒径（例えば、ナノ粒子）を持つリン酸カルシウム無機物を含む。例えば、HAなどのリン酸カルシウム無機物は、500、450、400、350、300、250、200ナノメートル未満または150ナノメートル未満の平均粒径を持ちうる。特定の実施形態では、リン酸カルシウム無機物は、200 nmの平均粒径または200 nm未満の平均粒径を持つ。

10

【0072】

組成物でのリン酸カルシウム無機物のナノ粒子の使用は、いささか驚きである。多くのその他の状況では、材料の多孔性を改善するために、マイクロ粒子が特に選択される。しかし、本開示の状況では、ナノ粒子が選択される時、ナノ粒子は光を伝達し、組成物の望ましい生体光効果を増強しうる。特定の実施形態では、粒子は、組成物の表面上の入射光線が組成物を通過し組成物の別の表面から放射されるのが観察されるように、導波路を形成するのが観察される。さらに、ナノ粒子は軟結合組織の増殖を妨げうる。これは骨再建をさらに促進しうるが、その理由は、軟結合組織の侵入が骨再建に対して抑制効果を持ちうるからである。ナノ粒子は組成物に可鍛性の稠度を与え、それにより組成物は、骨欠損を埋めるために適切な任意の形状へと形成されうるか、または頭蓋骨の一部、手首の橈骨など、部分的または完全な骨を置換するために形成することさえできる。

20

【0073】

特定の特徴では、ヒドロキシアパタイトを含むリン酸カルシウムなどのリン酸カルシウム無機物は、組成物の総重量の10～95重量%である。例えば、リン酸カルシウム無機物は、組成物の総重量の10～30重量%、60～70重量%または80～95重量%でありうる。

【0074】

特定の特徴では、ヒドロキシアパタイトなどのリン酸カルシウム無機物は、組成物の総重量の50～70重量%である。その他の実施形態では、リン酸カルシウム無機物は、組成物の総重量の50～55重量%、50～60重量%、55～60重量%、55～65重量%、60～65重量%または65～70重量%である。特定の実施形態では、リン酸カルシウム無機物は、組成物の総重量の62～65重量%である。

30

【0075】

リン酸カルシウム無機物は、Bioglass（登録商標）またはカルシウムおよびリン酸塩を含むその他のガラスでもありうる。

【0076】

(c) ヒアルロン酸

ヒアルロン酸（ヒアルロナン、ヒアルロン酸塩）は非硫酸化グルコサミノグリカンであり、結合組織、上皮組織および神経組織全体に幅広く分布する。これは細胞外基質の主要構成要素の一つであり、細胞増殖および移動に顕著に寄与する。ヒアルロナンは皮膚の主な構成要素で、組織修復に関与する。これは細胞外基質に豊富であるが、組織流体力学、細胞の動きと増殖に寄与し、特に一次受容体CD44を含むものなど、多くの細胞表面受容体相互作用に関与する。ヒアルロニダーゼ酵素はヒアルロナンを分解する。人には少なくとも7つのタイプのヒアルロニダーゼ様酵素があり、そのうちのいくつかは腫瘍抑制因子である。ヒアルロン酸の分解生成物、オリゴ糖および超低分子ヒアルロン酸は、血管新生促進特性を示す。ヒアルロン酸は、生物学的用途に適しており、生体適合性が高い。

40

【0077】

本開示の組成物はヒアルロン酸を含む。組成物中のヒアルロン酸は、架橋ヒアルロン酸でありうる。使用に適した模範的な架橋ヒアルロン酸は、例えば0.6 mlのプレフィルドシ

50

リンジ（イタリアのRegenyal laboratories製）で入手されうる。シリンジは、滅菌水などの水中に25 mgの架橋ヒアルロン酸を含みうる。ヒアルロン酸は、架橋二相性ヒアルロンタンでありうる。随意に、架橋ヒアルロン酸は、5% PDDAなどのPDDAと組み合わせうる。Hylaform（登録商標）（米国、Biomatrix社製）、Restylane（登録商標）（米国、Medicis Aesthetics社製）またはJuvederm（登録商標）（米国、Allergan社製）を含む、その他の市販の架橋ヒアルロン酸誘導体も、本開示の組成物での使用に適している。

【0078】

ヒアルロン酸は、少なくとも約100万ダルトン、約100万～200万ダルトン、または約 1.7×10^6 ダルトンの分子量を持つヒアルロン酸ナトリウムなどの非架橋ヒアルロン酸でありうる。このヒアルロン酸は、グルコサミンと組合せられうる。

10

【0079】

理論に束縛されるものではないが、ヒアルロン酸は、組成物の全体的弾性を提供するのに役立ち、塗布された時に組成物の付着を促進する。組成物のこれらの弾性および付着の特性は、塗布後の排除を防止するのに役立ち、組成物の鍛造性により、欠損部位を組成物で埋めることも促進する。

【0080】

ヒアルロン酸は、骨再形成中に骨欠損部位内に構造または支持物も提供し、これが骨欠損部位の崩壊を防止しうる。ヒアルロン酸は生体吸収性材料で、身体によって分解される。架橋ヒアルロン酸は、非架橋ヒアルロン酸よりも遅い分解速度を持つ。分子量の大きなヒアルロン酸は、分子量の小さなヒアルロン酸よりも遅い分解速度を持つ。

20

【0081】

特定の実施形態では、架橋ヒアルロン酸は、組成物の総重量の5～90重量%である。例えば、架橋ヒアルロン酸は、組成物の総重量の70～90重量%、30～40重量%、または5～20重量%である。

【0082】

特定の実施形態では、ヒアルロン酸または架橋ヒアルロン酸は、組成物の総重量の10～50重量%である。その他の実施形態では、ヒアルロン酸または架橋ヒアルロン酸は、組成物の総重量の10～20重量%、15～20重量%、20～25重量%、20～30重量%、25～30重量%、30～35重量%、30～40重量%、40～45重量%、45～50重量%、または40～50重量%である。特定の実施形態では、組成物は、組成物の総重量の34～38重量%で架橋ヒアルロン酸を含む。

30

【0083】

(d) グルコサミン

グルコサミンは、人の組織中で最も豊富な単糖の一つで、糖化タンパク質および脂質の生物学的合成の前駆体である。これは、変形性関節症の治療に一般的に使用される。使用されるグルコサミンの一般的な形態はその硫酸塩である。グルコサミンは、抗炎症活性、プロテオグリカンの合成およびタンパク質分解酵素の合成の刺激を含む多くの作用を示す。

【0084】

本開示の実施形態では、グルコサミンをヒアルロン酸と組み合わせて、骨欠損に対して天然由来の生体適合性で生体吸収性の充填剤を提供しうる。発明者は、(1) 約100万～200万ダルトンの分子量を持つ非架橋ヒアルロン酸と(2) グルコサミンの組み合わせは、架橋ヒアルロン酸のみのものに相当する生体吸収特性を提供できることを見出した。さらに、組成物のその他の構成要素に対するグルコサミンの比率を変えることで、組成物の最終的な質感および粘性の細かい制御ができる。例えば、グルコサミン含量を増やすと組成物の粘性を増やすことができ、これは骨欠損中に配置された時、骨欠損の壁へのその付着を向上させうる。

40

【0085】

(e) 組成物のその他の構成要素

本開示の特定の適切な組成物は、組成物に特定の構成要素が存在しないことに基づいても説明されうる。本書に提供された例は、適切な組成物がこれらの成分の1つ、2つ、3つ

50

、4つ、5つ、または本書に記述された成分の任意の数を特に除外するように組み合わせられうる。例えば、特定の実施形態では、組成物は、過酸化水素、過酸化カルバミドおよび過酸化ベンゾイルなどの酸化剤（酸素放出剤）を含まない。特定の組成物は過酸化物を含まない。さらなる例として、特定の実施形態では、組成物は、トリエタノールアミン（TEA）、N-ビニル-2-ピロリドン（NVP）、またはN-ビニルカプロラクタム（NVC）の1つ以上などの光開始剤を含まない。代替的に、特定の特徵では、組成物は、トリエタノールアミン（TEA）、N-ビニル-2-ピロリドン（NVP）、またはN-ビニルカプロラクタム（NVC）のいずれも含まない。特定の実施形態では、組成物はモノマーを含まない。特定の実施形態では、組成物は、光重合が起こるために必要なすべての薬剤を含まない。

【0086】

10

特定の実施形態では、組成物は、リン酸カルシウム無機物に非可逆的に結合した15アミノ酸残基ペプチドを含まない。例えば、組成物は、Pep Gen P-15として知られるヒドロキシアパタイト製品で見られるように、ヒドロキシアパタイトに非可逆的に結合した15アミノ酸残基ペプチドを含まない。つまり、リン酸カルシウム無機物は非結合ヒドロキシアパタイトである。

【0087】

(f) 組成物の稠度

組成物の稠度は変化する。特定の実施形態では、組成物の稠度を標的組織に適合させる事が有利でありうる。開放的手術で標的エリアの広い露出が可能な状況では、パテなどより粘性のある組成物が有用であり、容易に部位に押し込むかまたは成形されうる。例えば、開放的露出によって修復される骨折が、パテの稠度にとって理想的であろう。しかし、標的が細い針で経皮的にアプローチされる狭い陥凹である場合は、粘性の低いまたは流動性の組成物が好ましい。例えば、使用目的が組成物を椎骨中に注入することである時は、大きめのゲージの針（例えば、8ゲージ針）を使用することが好ましく、そのため、組成物は比較的粘性でありうるが、パテ様の稠度を持つ組成物よりもずっと粘性が低いものでありうる。代替的に、使用目的には、脊椎の後部関節（アクセスするために小さめ（例えば、25ゲージ針）を必要とする狭い陥凹）への組成物の注入が関与することがある。このような処置に対しては、適正な流れを達成するために、さらに比較的希薄で粘性の低い組成物が好ましい。容易に理解されるように、組成物の全体的稠度の調節は、意図される目的（例えば、標的組織部位）に従って行なわれる。

20

30

【0088】

組成物の稠度は、組成物の構成要素の相対的割合によって制御されうる。例えば、ヒドロキシアパタイトに対してヒアルロン酸の量を減少させると、組成物の粘性が増加する（すなわち、流動性が低くなる）。組成物の粘性が増加すると、よりパテ様、またはより固く（例えば、ブロック様）なりうる。同様に、組成物の粘性が減少すると、それは流動性材料として説明されうる。例えば、流動性組成物は、ゲル歯磨きのような稠度を持ちうる。しかし、当業者であれば、「流動性」または「パテ様」または「ブロック様」の状態は、連続して存在しうることを知っている。

【0089】

一部の実施形態では、組成物の稠度は、リン酸カルシウム無機物対ヒアルロン酸の比率を変更することによって制御される。例えば、特定の実施形態では、組成物の稠度は、ヒドロキシアパタイト対ヒアルロン酸の比率を変更することによって制御される。例えば、約1:9、1.5:8.5、2:8、2.5:7.5、3:7、3.5:6.5、4:6または4.5:5のヒドロキシアパタイト対ヒアルロン酸の比率は、より流動性の組成物をもたらす。約5.5:4.5、6:4、6.5:3.5または7:3のヒドロキシアパタイト対ヒアルロン酸の比率は、よりパテ様の組成物をもたらす。約7.5:2.5、8:2、8.5:1.5、9:1または9.5:0.5のヒドロキシアパタイト対ヒアルロン酸の比率は、より固い（例えば、ブロック様の）組成物をもたらす。

40

【0090】

一部の実施形態では、組成物の稠度は、リン酸カルシウム無機物、ヒアルロン酸およびグルコサミンの比率を変更することによって制御される。例えば、特定の実施形態では、

50

組成物の稠度は、組成物の固体構成要素対液体構成要素（水に溶解したヒアルロン酸およびグルコサミン粉末）の比率を変更することによって制御される。例えば、ヒアルロン酸およびグルコサミン構成要素は、組成物の総重量の約10～90重量%、10～70重量%、70～90重量%、または30～40重量%である。固体構成要素対液体構成要素の比率は、1:9、1.5:8.5、2:8、2.5:7.5、3:7、6:4、6.5:3.5、7:3、8:2、8.5:1.5、9:1または9.5:0.5でありうる。特定の実施形態では、ヒアルロン酸対グルコサミンの比率も、稠度を制御するために変化させうる。例えば、ヒアルロン酸対グルコサミンの比率は約1:1、3:2、7:3、4:1または9:1でありうる。

【0091】

(iv) 使用方法

医薬品組成物および医薬品パッケージの一部として提供される組成物を含め、本開示の組成物は多くの用途を持つ。本開示の組成物は、生体光であり、骨再建のために有用である。理論に束縛されるものではないが、本開示の組成物は、特定部位の骨組織の増殖、動員および生存の促進を助けうる。組成物は生分解性である。従って、短期間の間に、その組成物が分解するにつれ、骨組織が組成物を置換する。結果として、本開示の生体光組成物の適用部位で骨組織が増加する。

【0092】

その生体適合性、生体光および骨増殖特性を考慮すると、本開示の組成物は、ヒトおよび動物患者で多くの用途を持つ。例えば、本開示の組成物は、歯科インプラントの配置前、空洞への骨の造成、修復または増殖促進のために使用されうる。さらなる例として、本開示の組成物は、傷害または疾患の後に、顎骨の再建の促進を助けるために使用されうる。さらなる例として、本開示の組成物は、治癒していないまたは完全に治癒する可能性の低い複雑骨折の再建の促進を助けるために使用されうる。また別の例では、本開示の組成物は、がんなどの疾患によって損傷または破壊された骨の再建、またはがんの診断後の骨の切除後の骨再建の促進を助けるために使用されうる。

【0093】

使用中、組成物は、例えば、疾患、欠損または外傷場所を治療するため、および/または人工骨関節固定を促進するために、増殖が望ましい部位に埋め込まれる。本開示の組成物で治療できる骨修復部位には、傷害から生じるもの、手術、感染、悪性腫瘍または発生奇形の過程でもたらされる欠損が含まれるがこれに限定されない。組成物は、単純骨折および複合骨折および癒着不能の修復、外部および内部固定、関節固定などの関節再建、一般的関節形成、股関節のカップ関節形成、大腿骨頭および上腕頭の置換、大腿骨頭表面置換および関節全置換術、脊椎固定術および内固定を含む脊柱の修復、腫瘍手術（例えば、欠損充填）、椎間板切除、椎弓切除、脊髄腫瘍の切除、前頸部および胸部手術、脊髄損傷の修復、脊柱側弯症、脊柱前弯症および脊柱後弯症の治療、骨折の顎間固定、オトガイ形成術、顎関節置換、歯茎造成および再建、インレー骨インプラント、インプラント配置および修正、上顎洞底挙上術、美容増進などを含むがこれに限定されない、幅広い整形外科、歯周、神経手術および口腔および顎顔面外科手術で使用できる。

【0094】

これらの潜在的用途のいずれかでは、本開示の組成物は、骨再建が必要な部位に直接適用されうる。この部位へのアクセスは、一部の場合、部位を露出させるために外科的介入が必要である。しかし、一部の場合、部位はすでに露出されているか、または外科的介入の必要なくアクセスできる。

【0095】

本開示の組成物および方法の特定の用途は、それらを損傷または不十分な顎骨の造成のみに単独でまたは歯科インプラントの配置準備で使用する歯科領域である。どちらの場合も、方法の開始点は、（例えば、抜歯後）1本以上の歯を失った患者である。歯の喪失は、虫歯、疾患または傷害を含む、さまざまな状況によりうる。さらに、口の四半分の1つ以上の一本の歯、いくつかの歯または歯の実質的にすべてが影響を受けうる。この文脈では、「歯の骨空洞」は、本書で使用される場合、歯の喪失または抜歯の後に残された、口

10

20

30

40

50

および顎の露出部位を指す。

【0096】

典型的な歯科インプラントには、チタンねじなど、歯根に似ているねじを含む。標準治療では、歯科インプラントは顎に埋め込まれる。その最も基本的な形態では、インプラントの配置は、手骨刀または骨の焼けまたは圧力壊死を防ぐために速度が高度に制御された精密ドリルを使用した、骨への準備を必要とする。インプラントの表面に骨を増殖させるために可変量の時間を経過させた後、1個または複数のクラウンをインプラント上に配置する。インプラントを配置するために必要な時間は、医師の経験度、骨の量と質および個別の状況の難度によって異なる。

【0097】

歯のない顎部位に歯科インプラントを配置するために、受け入れ骨にパイロット穴を開ける。顎内の重要な神経構造を損傷することを避けるために注意を払わなければならないので、これにはある程度リスクが伴う。部位の骨の量または質が不十分な場合、この処置は特にリスクが高い。しかし、これは本開示によって対処される現在の標準治療の1つの欠陥である。顎骨に穴を開けるには、通常いくつかの別個のステップで行われる。パイロット穴は、だんだんと広いドリルを使うことによって拡張される（インプラントの幅と長さに応じて、通常3~7つの連続的穴開けステップ）。過熱によって骨芽細胞または骨細胞を損傷しないように注意が払われる。冷却用生理食塩水または水のスプレーで、骨の温度を47（約華氏117度）未満に保つ。インプラントねじは、周りの骨に過負荷をかけないように、正確なトルクで所定位置にねじ込まれる（過負荷のかかった骨は死滅し、骨壊死と呼ばれる状態になるが、これはインプラントと顎骨の完全な合体または結合の失敗につながりうる）。最先端の歯科インプラントにもかかわらず、失敗をもたらさう多くの状況がある。失敗の1つの特定原因は、部位での骨組織が不十分なことで、これは顎への穴あけ過程、および歯科インプラントが周囲の骨との間に構造的な結合を形成する能力を悪化させる。本開示の1つの特徴は、開示された組成物が、歯の骨空洞などの部位での骨再建を促進するために有用であることである。歯科インプラントの配置の前に、本開示の方法および組成物は、インプラントの長期での成功を著しく改善する。さらに、これらの方法および組成物は、配置後のインプラントの固定に必要な時間を減少させるのに役立ち、それによって、修復装置（例えば、クラウン、ブリッジ）のその後の配置を、インプラント配置後からより少ない遅れで行なうことを可能にする。最後に、本開示の組成物および方法は、歯科インプラントを行うのに適した患者集団を拡大し、その処置を、そうでなければ装置の適正な配置に対して骨が不十分な患者のための実際の治療選択肢にする。

【0098】

さらに、方法をさらに詳細に説明する前に、本開示の組成物は、歯科インプラントのための準備以外のその他の状況でも使用されうることに注目すべきである。例えば、顎の骨再建は、傷害または疾患の後、顔の構造および特徴を保存またはさらに再構築するのを助けるために必要でありうる。本開示の組成物は、これらの状況で同様に使用されうる。

【0099】

特定の態様および実施形態では、本開示は、組成物を歯の骨空洞または顎骨の一部に塗布する方法を提供する。本開示の組成物の層を、骨再建が望ましい部位（例えば、歯の骨空洞）に塗布する。層の厚さは、再建の部位およびタイプによって異なりうる。例えば、層は約0.5~4ミリメートルでありうる。層の塗布後、塗布された組成物を作用光で照射する。この目的のために有用な模範的光は、400~800 nmの波長を持つ可視光である。組成物の層を塗布してから作用光を照射するステップは、特定の用途および患者のニーズに応じて、少なくとも2、3、4または5回繰り返されうる。層状の組成物は、パテ様であり、口の中の流体によって洗い流されない。代替的に、層状の組成物は、それを所定位置に保つためにカバーまたはゆるく縫合されうる。複数の層を塗布する時、各層は、異なる比率のヒドロキシアパタイト対ヒアルロン酸を持つことができ、従って、各層は異なる稠度を持ちうる。例えば、第一の層は第一の稠度を持ち、第二の層は第二の稠度を持ち、第三の層は第三の稠度を持ちうる。例えば、第一の層は流動性で、第二の層はパテ様で、第三の層

は硬質であることがある。部位に導入された組成物の量に応じた期間の時間が経つと、本開示の層状の組成物は生分解し、骨で置換される。組成物を骨空洞に塗布する前、骨空洞は、抗菌特性を持つ組成物を塗布するなど、任意の適切な治療を使用して、感染の可能性に対して治療されうる。骨空洞壁の創面切除も、組成物の塗布前に実施されうる。

【0100】

経時的に、骨組織が組成物を置換する。これが起こるとき、組成物自体は生分解する。結果として、部位で骨再建が起こる。十分な骨再建が起こった時、顎の、骨組織の量が増強されたこの部位に、歯科インプラントを随意に取り付けうる。

【0101】

本開示の組成物は、脊椎手術および整形外科手術などの、歯科以外の臨床用途でも使用されうる。

10

【0102】

組成物は、典型的には、臨床設定で患者に投与される。特定の実施形態では、組成物は外科的処置の間に投与される。組成物は、インプラント部位などの治療部位に、成形、配置、注入、または組成物を治療部位に押出すことによって配置されうる。

【0103】

遺伝疾患、先天異常、骨折、医原性障害、骨がん、骨転移、炎症性疾患（例えば、リウマチ性関節炎）、自己免疫疾患、代謝疾患、および変性骨疾患（例えば、変形性関節炎）を含む、任意の骨疾患または障害を、本開示の組成物を使用して治療しうる。特定の実施形態では、組成物は、単純骨折、複合骨折、または癒着不能の修復のため、外部固定装置または内部固定装置として、股関節の関節再建、関節固定、関節成形、またはカップ関節形成のため、大腿骨頭または上腕頭の置換のため、大腿骨頭表面置換または関節全置換術のため、脊柱の修復、脊椎固定術または内椎骨固定のため、腫瘍手術のため、欠損充填のため、椎間板切除のため、椎弓切除のため、脊髄腫瘍の切除のため、前頸部または胸部手術のため、脊髄損傷の修復のため、脊柱側弯症のため、脊柱前弯症または脊柱後弯症治療のため、骨折の顎間固定のため、オトガイ形成術のため、顎関節置換のため、歯茎造成および再建のため、インレー骨インプラントのため、インプラント配置および修復のため、上顎洞底挙上術のため、美容手術のため、修正手術のため、関節全置換術の修正手術のため、篩骨、前頭骨、鼻骨、後頭骨、頭頂骨、側頭骨、下顎骨、上顎骨、頬骨、頸椎、胸椎、腰椎、仙骨、肋骨、胸骨、鎖骨、肩甲骨、上腕骨、橈骨、尺骨、手根骨、中手骨、指骨、腸骨、坐骨、恥骨、大腿骨、脛骨、腓骨、膝蓋骨、踵骨、足根骨、または中足骨の修復または置換のために作成されている。

20

30

【0104】

組成物は、被験者に投与される前に流動性にされうる。これは、組成物が不規則な形状の部位に適合することを可能にする。特定の実施形態では、組成物は、組織部位（例えば、骨の欠損または骨の空洞）に注入または押出される。例えば、組成物は針とシリンジを使用して注入されうる。シリンジは手で、または機械的に駆動されうる。一部の実施形態では、混合物が経皮的に注入される。骨の注入部位は、皮膚からある距離である場合があり、長めの針が必要となる。その他の実施形態では、注入部位は、例えば手術中に露出されうる。これらの場合、混合物の送達のためには、非常に短いカニューレで十分であることがあり、広めの内径カニューレが適切でありうる。

40

【0105】

明細書全体に詳述されているように、本開示の組成物は、光活性剤（例えば、エオシン Y などの蛍光染料）、リン酸カルシウム無機物、ヒアルロン酸（架橋または非架橋ヒアルロン酸など）および随意にグルコサミンを含む。本開示の組成物のいずれも、本書に記述された方法の任意のものに使用されうる。

【0106】

例えば、膝の置換手術の場合、大腿骨および脛骨の構成要素は、大腿の遠位端および脛骨の外科的に準備された端部にそれぞれ挿入される。本開示の組成物は、補綴の大腿骨および / または脛骨構成要素と大腿骨および脛骨のそれぞれの部位との間に、重ねる、詰め

50

込むまたは注入しうる。こうして、骨形成が補綴と骨との間に誘発され、補綴は固定される。

【0107】

さらなる例では、本開示の組成物は、骨折外傷骨欠損、または外科的に形成された骨欠損を治療するために使用される。このような治療に使用される時、組成物は、ブロック様、パテ様または流動性で、骨折または欠損中に重ねられる、詰め込まれるまたは注入される。こうして、骨形成が誘発されるにつれ、骨折または欠損が治療される。

【0108】

さらなる例では、本開示の組成物は、骨粗しょう症の治療に使用される。このような治療に使用される時、組成物は典型的にはより流動性のある形態であり、骨密度が失われている骨粗しょう症の影響を相殺するために既存の骨に注入される。

10

【0109】

上記のように、組成物は一連の層で塗布されうる。大部分の用途では、各層は、典型的に、約0.5~4ミリメートルの厚さで塗布される。特定の実施形態では、組成物の各層は、約0.5、1、1.5、2、2.5、3、または4ミリメートルの厚さで塗布される。組成物の複数の層が塗布される時、各層の厚さは同じまたは異なることがある。

【0110】

層が作用光で照射される時、1秒から5分の時間、照射される。照射時間は、放射される光源の光密度に依存することになる。代替的に、層は、組成物が実質的に光退色するまで照射される。光退色を判断するために、外科医は、作用光への暴露時に、層から放射される蛍光の可視化を可能にする適切なフィルターを使用しうる。外科医は、リアルタイムで層の蛍光を可視化するために、治療部位の上に適切なフィルターを位置付けうる。光退色は、それ以上の蛍光が観察されない時、実質的に完了したと考えることができる。

20

【0111】

組成物の複数の層が塗布される時、各層は同じ時間または異なる時間の間、照射されうる。つまり、特定の実施形態では、照射の時間は、各層に対して独立して選択される。作用光の1つの模範的光源は、歯科ランプであることに注意すべきである。例として、各層を照射する作用光は、400~800 nm (例えば、400~500、450~550、425~525、500~600、550~650、600~700、650~750または700~800 nm) の範囲の波長を持つ。組成物の複数の層が塗布されて照射される時、各層は、同じまたは異なる波長を持つ光を照射されうる。つまり、特定の実施形態では、光の波長は、照射される各層に対して独立して選択される。本開示の特定の実施形態によると、非架橋ヒアルロン酸の架橋は、可視光を使用することでは可能でないと考えられることに注意すべきである。

30

【0112】

任意の作用光源を使用できる。任意のタイプのハロゲン、LEDまたはプラズマアークランプまたはレーザーが適切でありうる。適切な作用光源の主要特性は、それらが、組成物中に存在する一つ以上の光活性因子を活性化するために適切な波長(または複数の波長)の光を照射することである。一つの実施形態では、アルゴンレーザーが使用される。別の実施形態では、チタンリン酸カリウム(KTP)レーザー(例えば、GreenLightTMレーザー)が使用される。また別の実施形態では、LED光硬化装置が作用光の光源である。また別の実施形態では、作用光の光源は、400~700 nmの間の波長を持つ可視光源である。光は、紫、緑、黄色、オレンジまたは赤い光、またはこれらの色の組み合わせでありうる。さらに、作用光源は、適切な出力密度を持つべきである。適切な出力密度は、約0.1~500 mW/cm²、約0.1~200 mW/cm²、約1~200 mW/cm²、約1~150 mW/cm²、約1~100 mW/cm²、約30~150 mW/cm²の範囲である。

40

【0113】

前述の歯科およびその他の臨床的使用に加えて、本開示の組成物は研究目的に使用されうる。研究の状況では、組成物は、改善された歯科インプラントおよび/または再建介入の技術の試験および開発時に使用できる。さらに、本開示の組成物が効果的に骨組織の増殖、動員および/または維持を促進することを考えると、このような組成物は、骨および

50

組織の増殖、動員および／または維持の研究で有用である。

【実施例】

【0114】

以下の実施例は、本発明の実践を例示するために与えられている。それらは、本発明の範囲全体を制限または定義することを目的としていない。

【0115】

実施例1：歯科ペーストの調製

1.88 gの架橋ヒアルロン酸 (Regenyal Idea) (総組成物の約36%)、11.6 mgのエオシンY (総組成物の約0.22%) および3.3 gのヒドロキシアパタイト粒子 (総組成物の約64%) をビーカーに入れて、へらで混合した。0.8~0.9 gの混合物を小さなガラスバイアル (長方形) に入れた。ゴムキャップでバイアルにしっかり栓をした。10 mlの針付きシリンジを使用してバイアルから空気を除去した。次にバイアルを硬質プラスチックキャップで密封し、120、15psiで15分間、加圧滅菌した。結果得られた組成物は、柔らかい粘土の稠度を持ち、加圧滅菌後は無菌であった。この組成物は、パテ様の稠度を持つ組成物の例である。

10

【0116】

実施例2：歯の骨空洞への歯科ペーストの適用

実施例1で調製された歯科ペーストを、4人の患者の歯の骨空洞に、2~4 mmの厚さを持つ一連の2~3つの層で塗布した。塗布と塗布の間に、各層は、青い作用光で30秒から5分間の間、好ましくは約30~60秒の間照射された。歯科ペーストは、光照射の間、蛍光 (これは、オレンジフィルターを通して見た時、肉眼で見えた) を放射した。歯の骨空洞が歯科ペーストで埋められるまでこれを繰り返した。歯科ペーストを空洞内に保持するため、歯茎をゆるく縫合した。

20

【0117】

実施例3：埋められた歯の骨空洞からのサンプルの処理

埋め込みから3.5ヶ月後 (患者1)、4.5ヵ月後 (患者2)、5ヶ月後 (患者3) および6ヵ月後 (患者4) に、各患者の埋められた歯の骨空洞の部位から約2~4 mmのサンプルを採取した。採取サンプルは、ホルマリンまたはエタノールで固定され、その後、脱灰溶液 (Solution Lite #D0818, Sigma社製) を使用して16時間脱灰した。完全脱灰後、サンプルをパラフィンに埋包して、ミクロトーム (Leica、モデルRM 2255) を使用して4 μmの切片に切断した。

30

【0118】

実施例4：組織学的および免疫組織学的染色

処理されたサンプルを、ヘマトキシリンおよびエオシン (H+E)、ゴールドナー・トリクローム、OSF-2およびTRAPを使用して染色した。ゴールドナー・トリクロームは、緑色に染まる成熟骨基質、赤く染まる未成熟な新しい骨基質、および非常に薄い緑色に染まる石灰化軟骨のはっきりとした区別を可能にする組織学的染料である。OSF-2は、筋肉細胞、線維芽細胞および骨芽細胞によって生成されるタンパク質である。骨の中で、OSF-2は、骨芽細胞の動員、付着および拡散に関与すると考えられている。抗ヒトOSF-2抗体を使用して、調製した骨移植サンプル中のOSF-2の存在を検出できる。OSF-2の存在は、骨芽細胞の存在を示す。TRAPは、マクロファージ、破骨細胞、脾臓および肝臓によって生成されるタンパク質である。抗ヒトTRAP抗体を使用して、調製した骨移植サンプル中のTRAPの存在を検出できる。TRAPの存在は、破骨細胞の存在を示す。

40

【0119】

H+E染色では、窩内の骨細胞、破骨細胞、扁平な骨芽細胞 (未熟な骨芽細胞) および骨芽細胞が示された。サンプルは穴あけによって取得されたため、いくつかの細胞質および核がサンプルの一部で壊れているように見えた。

【0120】

4人すべての患者のサンプルでOSF-2陽性構造が検出され、サンプル中の骨芽細胞の存在を示していた。図4は、患者2および4のこのようなOSF-2陽性構造を示す (矢印は骨細胞を

50

指している)。同様の組織構造が患者1および3で観察された(非表示)。

【0121】

4人すべての患者のサンプルでTRAP陽性構造も検出され、サンプル中の破骨細胞の存在を示していた。図5は、患者2および4のこのようなTRAP陽性構造を示す(矢印は骨細胞を指している)。同様の組織構造が患者1および3で観察された(非表示)。

【0122】

ゴールドナー・トリクローム染色では、緑色の染色の存在で示されるように、本発明の実施形態に従って組成物で埋められた4人すべての患者の骨空洞に新しい骨形成があることが明らかとなった。図6は、患者2および4からの、ゴールドナー・トリクローム染色サンプルの例を示す(矢印は骨細胞を指している)。同様の組織構造が患者1および3で観察された(非表示)。ラメラ構造の石化のレベルは、薄紫色から緑色の色で示される異なる層によって観察される。その他の非骨構造は、残留歯科ペースト(赤紫色)に起因しうる。窩は、骨構造中にはっきりと見える。

10

【0123】

これらの結果は、本開示の歯科ペーストは、骨空洞への配置後、少なくとも3.5ヶ月、場合によってはそれより早く、骨の空洞内への骨形成を可能にすることを示す。移植片サンプル中のOST-2およびTRAP免疫染色の存在によって示されるように、骨芽細胞および破骨細胞が移植部位に存在する。ゴールドナー・トリクローム染色では、ラメラ構造を持つ骨の存在が示された。4人すべての患者で、骨欠損部位はその構造を維持し、つぶれなかった。

20

【0124】

実施例5：画像解析および新しい骨形成のパーセント

新しい骨形成のパーセントを計算するために、実施例4のサンプルの顕微鏡写真を撮り、Image-Pro Plus 4.1(Media Cybernetics、米国メリーランド州)を使用して画像を解析した(x250の倍率)。結果が表1に示されている。

【0125】

【表1】

表1 – 本開示の実施形態に従って歯科ペーストで埋められた、4人の患者の骨欠損での新しい骨形成のパーセントの要約。nは、解析された各患者からの同じサンプルの異なる部分の数である。

30

患者番号	移植の時期／月	新しい骨の%(平均)
1	3.5	40 (n=6)
2	4.5	41 (n=4)
3	5	51 (n=5)
4	6	52 (n=5)

40

【0126】

実施例6：歯科ペーストの調製

500 nm未満の粒径を持つ架橋ヒアルロン酸およびグルコサミンが使用されたことを除いて、実施例1のものに類似した組成物を持つ歯科ペーストが調製された。歯科ペーストは、実施例1に従って滅菌された。2人の患者(患者5および6)の歯の骨空洞に、上記実施例2で説明されたのと同じ方法で歯科ペーストを塗布した。7ヵ月後に、前述のような穴あけによって、患者5の埋められた骨空洞部位からのサンプルが取り出された。患者6については、埋められた骨空洞からのサンプルは、完全な円筒形サンプルを得るために、円筒形穴

50

を持つ冠状のこぎり掘削器具を使用して、3ヶ月後に取り出した。サンプルは、組織学的染色および新しい骨形成の解析のために、上記の実施例4および5と同じように処理された。

【0127】

上記の患者1～4については、骨芽細胞、破骨細胞および新しい骨形成が、患者5および6の埋められた骨空洞部位で観察された。結果が以下の表2に示されている。

【0128】

【表2】

表2 – 本開示の実施形態に従って歯科ペーストで埋められた、患者の骨欠損での新しい骨形成のパーセントの要約。nは、解析された同じ患者からの同じサンプルの異なる部分の数である。

10

患者番号	移植の時期／月	新しい骨の%(平均)
5	7	47 (n=7)
6	3	34 (n=10)

【0129】

患者6については、取得された移植片材料は、約 $6 \times 10^6 \mu\text{m}^2$ の断面積を持っていた(図7A)。図7Aの左側は円筒形サンプルの骨(顎)端で、図7Bの右側はサンプルの歯茎端であった。サンプルの骨端では、歯茎端よりも高い新しい骨の含量および歯科ペースト材料のより一層の破砕が観察された。

20

【0130】

上記の実施例は光活性剤としてエオシンYを使用しているが、放射光の有益な効果により、光を吸収し発光できる(例えば、蛍光を放射できる)その他の任意の光活性剤も、本開示の光活性剤として使用できると考えられる。光活性剤を活性化できる波長を持つ、任意の適切な光活性化光を使用できる。

【0131】

参照による組み込み

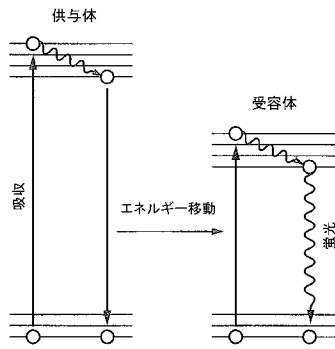
本書に言及されているすべての出版物および特許は、それぞれの個別の出版物または特許が参照により組み込まれることを具体的かつ個別に示されたかのように、参照によりその全体が本書に組み込まれる。本書での参考文献の引用または考察は、それが本発明に対する先行技術であることの承認として解釈されないものとする。

30

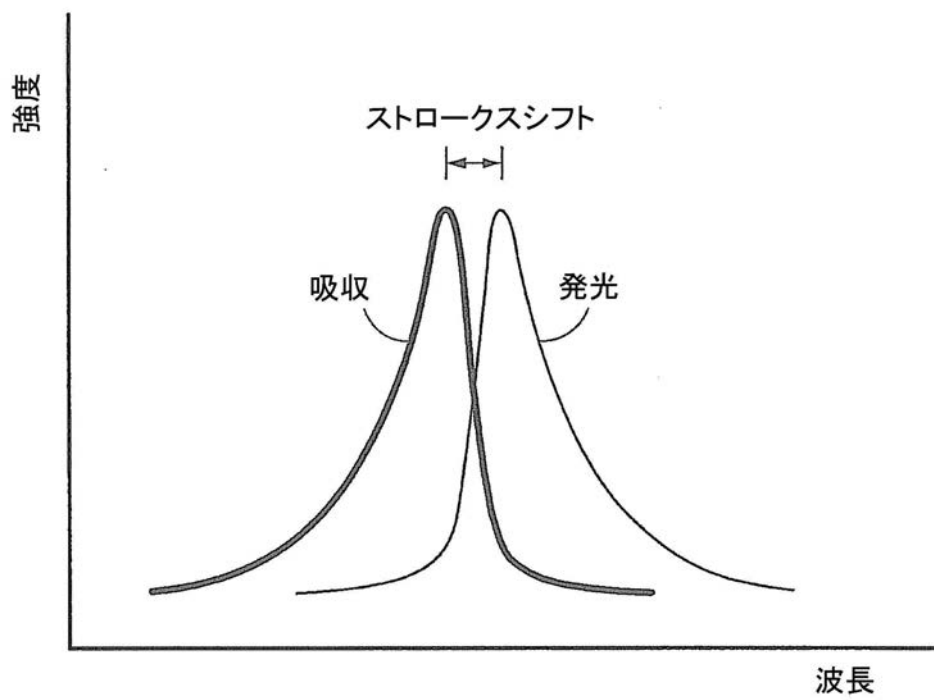
【0132】

本発明の特定実施形態が考察されてきたが、上記の明細書は例示的であり限定的ではない。本明細書および以下の請求項を検討すれば、当業者には本発明の多くの変形が明らかとなるであろう。本発明のすべての範囲は、請求項の参照ならびにその相当物のすべての範囲、および明細書ならびにその変形によって決定されるべきである。

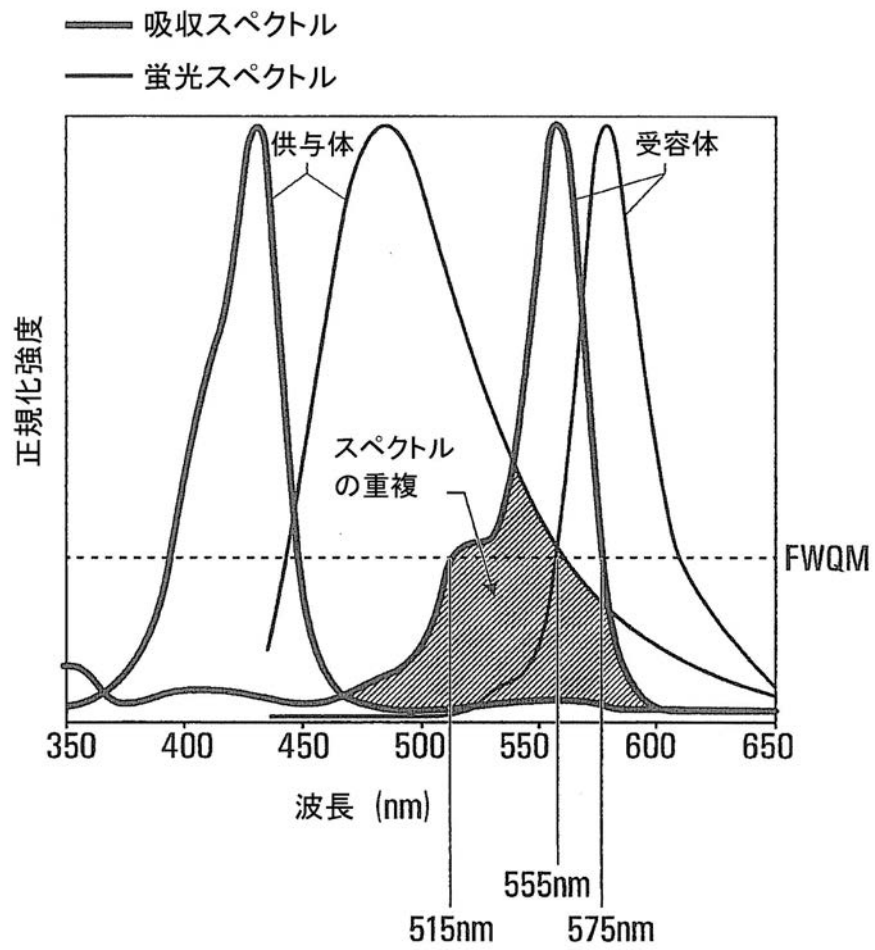
【 図 3 】



【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 4 】

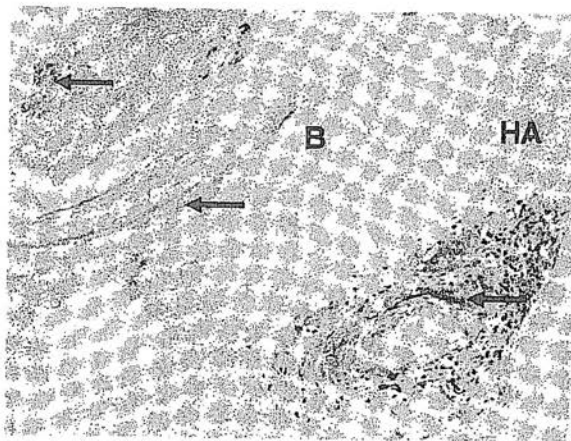


図4A

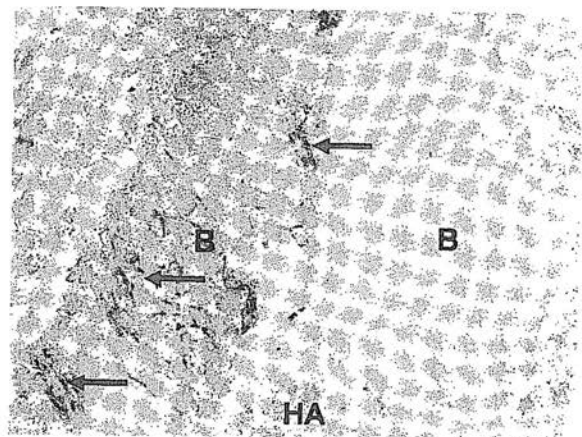


図4B

【 図 5 】

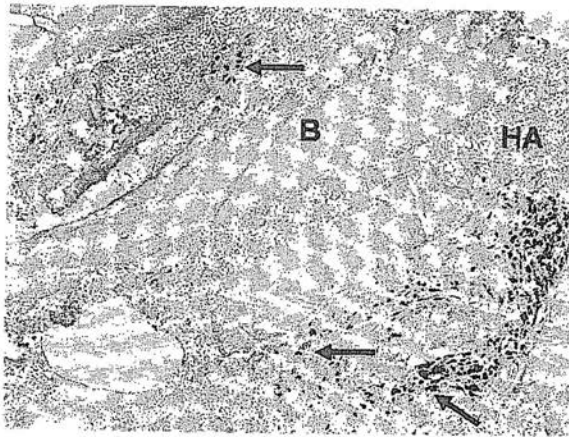


図5A

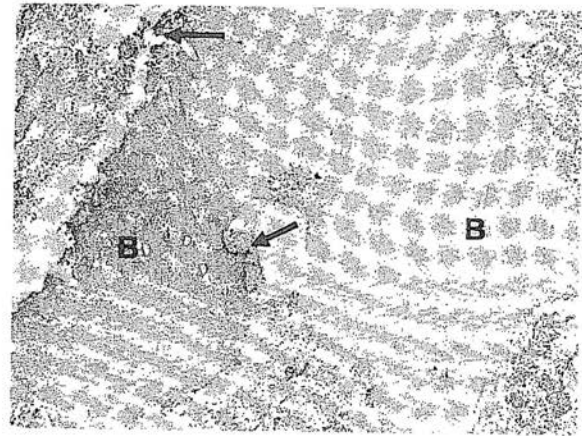


図5B

【 図 6 】

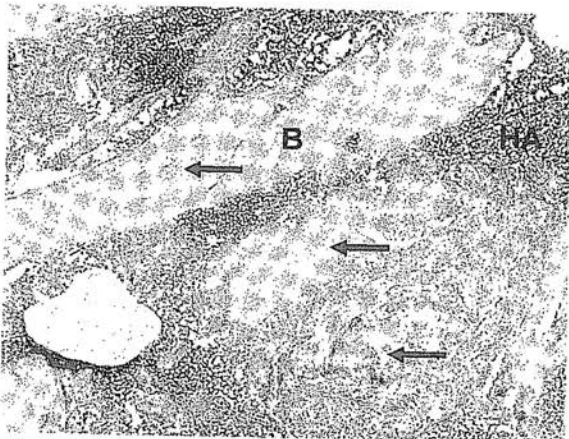


図6A

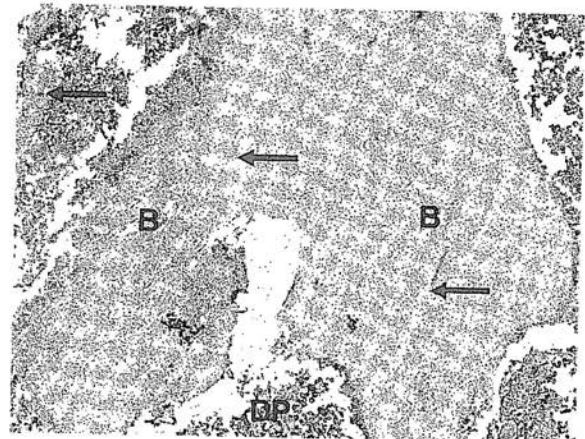


図6B

【 図 7 】

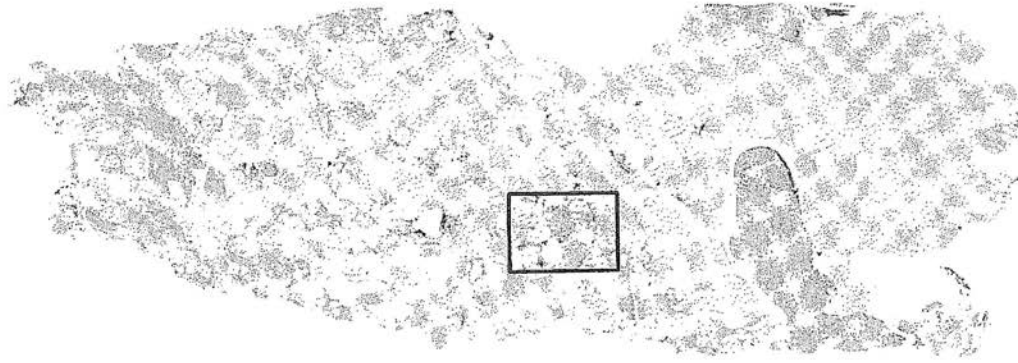


図7A

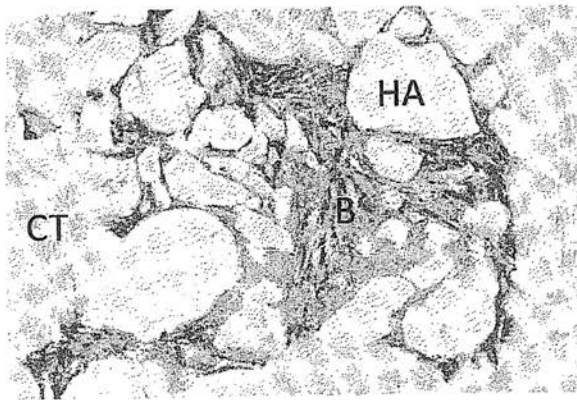


図7B

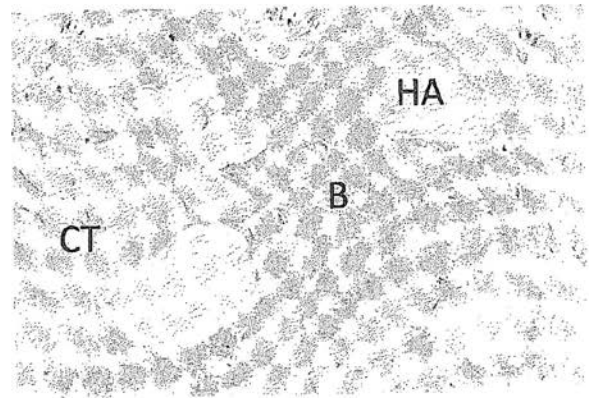


図7C

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2013/000532
<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</p> <p>IPC: <i>A61K 41/00</i> (2006.01), <i>A61P 19/08</i> (2006.01), <i>C08K 3/32</i> (2006.01), <i>C08K 5/1545</i> (2006.01), <i>C08L 5/08</i> (2006.01), <i>C09K 11/02</i> (2006.01), <i>C09K 11/06</i> (2006.01)</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED		
<p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</p> <p>IPC: <i>A61K 41/00</i> (2006.01), <i>A61P 19/08</i> (2006.01), <i>C08K 3/32</i> (2006.01), <i>C08K 5/1545</i> (2006.01), <i>C08L 5/08</i> (2006.01), <i>C09K 11/02</i> (2006.01), <i>C09K 11/06</i> (2006.01)</p>		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
<p>Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)</p> <p>Canadian Patent database, United States Patent database, EPOQUE (EPODOC), Total Patent, PubMed, Google (Keywords: photosensitizer, photoinitiator, photoactivator, eosin, phosphate, hydroxyapatite, hyaluronic, glucosamine, bone growth, osteogenesis and related terms)</p>		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CA2634245 (WALLINE et al.) 12 July 2007 (12-07-2007)	1-73
A	SCHUCKERT et al., "De novo grown bone on exposed implant surfaces using photodynamic therapy and recombinant human bone morphogenetic protein-2: Case report", <i>Implant Dentistry</i> , 2006, 15(4), 361-365.	1-73
A	SHIBLI et al., "Lethal photosensitization and guided bone regeneration in treatment of peri-implantitis: An experimental study in dogs", <i>Clinical Oral Implants Research</i> , 2006, 17, 273-281.	1-73
A	CA2496449 (ATKINSON et al.) 05 February 2004 (05-02-2004)	1-73
A	CA2118218 (DORIGATTI et al.) 28 October 1993 (28-10-1993)	1-73
A	CA2547461 (PASTORELLO et al.) 09 June 2005 (09-06-2005)	1-73
A	CA2767889 (PIERGALLINI et al.) 20 January 2011 (20-01-2011)	1-73
<p>[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.</p>		
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 September 2013 (17-09-2013)		25 September 2013 (25-09-2013)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476		Authorized officer Wesley Sharman (819) 934-2326

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CA2013/000532

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons :</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claim Nos. : 45-50 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :</p> <p>Although claims 45-50 are directed to methods of medical treatment of the human or animal body (Rule 39.1(iv) of the PCT), a search has been carried out on the alleged effect and/or use of compositions comprising a photoactivator, a calcium phosphate mineral and hyaluronic acid in conjunction with light in the augmentation, repair or regeneration of bone.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claim Nos. : because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically :</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claim Nos. : because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows :</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos. :</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos. :</p> <p>Remark on Protest <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CA2013/000532

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US20070166368 (NEUBERGER et al.) 19 July 2007 (19-07-2007)	1-73

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International application No.
PCT/CA2013/000532

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA2634245A1	12 July 2007 (12-07-2007)	AT487459T DE602006018196D1 EP1973513A2 EP1973513B1 JP2009522001A US2007269518A1 US2010034883A1 US2011045084A1 US2012129134A1 WO2007079053A2 WO2007079053A3	15 November 2010 (15-11-2010) 23 December 2010 (23-12-2010) 01 October 2008 (01-10-2008) 10 November 2010 (10-11-2010) 11 June 2009 (11-06-2009) 22 November 2007 (22-11-2007) 11 February 2010 (11-02-2010) 24 February 2011 (24-02-2011) 24 May 2012 (24-05-2012) 12 July 2007 (12-07-2007) 31 July 2008 (31-07-2008)
CA2496449A1	05 February 2004 (05-02-2004)	AU2003254211A1 CA2496449C EP1525011A1 EP2295089A2 EP2295089A3 JP200553875A US2004062816A1 US7842300B2 WO2004011053A1	16 February 2004 (16-02-2004) 15 November 2011 (15-11-2011) 27 April 2005 (27-04-2005) 16 March 2011 (16-03-2011) 04 May 2011 (04-05-2011) 22 December 2005 (22-12-2005) 01 April 2004 (01-04-2004) 30 November 2010 (30-11-2010) 05 February 2004 (05-02-2004)
CA2118218A1	28 October 1993 (28-10-1993)	AT226097T AT310540T AU4020093A AU667906B2 CA2118218C DE69332405D1 DE69332405T2 DE69333917D1 DE69333917T2 DK0637254T3 EP0637254A1 EP0637254B1 EP1142595A2 EP1142595A3 EP1142595B1 ES2185629T3 ES2248200T3 ITPD920072D0 ITPD920072A1 IT1259090B JPH07505643A JP3731890B2 PT637254E US2001053938A1 US6533820B2 WO9320858A1	15 November 2002 (15-11-2002) 15 December 2005 (15-12-2005) 18 November 1993 (18-11-1993) 18 April 1996 (18-04-1996) 24 January 2006 (24-01-2006) 21 November 2002 (21-11-2002) 03 July 2003 (03-07-2003) 29 December 2005 (29-12-2005) 10 August 2006 (10-08-2006) 17 February 2003 (17-02-2003) 08 February 1995 (08-02-1995) 16 October 2002 (16-10-2002) 10 October 2001 (10-10-2001) 03 July 2002 (03-07-2002) 23 November 2005 (23-11-2005) 01 May 2003 (01-05-2003) 16 March 2006 (16-03-2006) 17 April 1992 (17-04-1992) 18 October 1993 (18-10-1993) 11 March 1996 (11-03-1996) 22 June 1995 (22-06-1995) 05 January 2006 (05-01-2006) 31 March 2003 (31-03-2003) 20 December 2001 (20-12-2001) 18 March 2003 (18-03-2003) 28 October 1993 (28-10-1993)
CA2547461A1	09 June 2005 (09-06-2005)	AT454910T DE602004025145D1 DK1715900T3 EP1715900A1 EP1715900B1 ES2339667T3 ITPD20030286A1 US2007110819A1 US7709018B2 WO2005051446A1	15 January 2010 (15-01-2010) 04 March 2010 (04-03-2010) 25 May 2010 (25-05-2010) 02 November 2006 (02-11-2006) 13 January 2010 (13-01-2010) 24 May 2010 (24-05-2010) 28 May 2005 (28-05-2005) 17 May 2007 (17-05-2007) 04 May 2010 (04-05-2010) 09 June 2005 (09-06-2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2013/000532

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA2767889A1	20 January 2011 (20-01-2011)	AU2010273144A1	08 March 2012 (08-03-2012)
		CN102711831A	03 October 2012 (03-10-2012)
		EA201200143A1	30 July 2012 (30-07-2012)
		EP2453922A1	23 May 2012 (23-05-2012)
		IL217540D0	29 February 2012 (29-02-2012)
		JP2012533522A	27 December 2012 (27-12-2012)
		KR20120100885A	12 September 2012 (12-09-2012)
		MX2012000824A	01 June 2012 (01-06-2012)
		SG177635A1	29 March 2012 (29-03-2012)
		US2012245506A1	27 September 2012 (27-09-2012)
		WO2011006263A1	20 January 2011 (20-01-2011)
		WO2011006263A8	29 March 2012 (29-03-2012)
US2007166369A1	19 July 2007 (19-07-2007)	AR059079A1	12 March 2008 (12-03-2008)
		EP1983965A2	29 October 2008 (29-10-2008)
		EP1983965A4	24 June 2009 (24-06-2009)
		TW200803845A	16 January 2008 (16-01-2008)
		TWI397411B	01 June 2013 (01-06-2013)
		WO2007084468A2	26 July 2007 (26-07-2007)
		WO2007084468A3	22 November 2007 (22-11-2007)

フロントページの続き

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

(74)代理人 100121212

弁理士 田村 弥栄子

(74)代理人 100117743

弁理士 村田 美由紀

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 ルピス、ニコラオス

ギリシャ国、アテネ、キフィシア 1 4 5 6 2、キフィシアス 2 2 8 アベニュー

(72)発明者 ピエルガッリーニ、レミージョ

イタリア国、グロッタンマーレ 6 3 0 3 8、ヴィア ボローニャ 1 1

Fターム(参考) 4C081 AB02 AB06 BA12 BB03 CD05 CD08 CE11 CF01 CF03 CG02

DA01 DA12 EA02

4C084 AA11 NA14 ZA961 ZA962