

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4809760号
(P4809760)

(45) 発行日 平成23年11月9日(2011.11.9)

(24) 登録日 平成23年8月26日(2011.8.26)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 L 27/00 (2006.01)

A 6 1 L 27/00

V

A 6 1 F 2/02 (2006.01)

A 6 1 F 2/02

請求項の数 18 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2006-502122 (P2006-502122)
 (86) (22) 出願日 平成16年1月27日 (2004.1.27)
 (65) 公表番号 特表2006-517816 (P2006-517816A)
 (43) 公表日 平成18年8月3日 (2006.8.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2004/000180
 (87) 国際公開番号 W02004/069090
 (87) 国際公開日 平成16年8月19日 (2004.8.19)
 審査請求日 平成18年12月12日 (2006.12.12)
 (31) 優先権主張番号 03/00853
 (32) 優先日 平成15年1月27日 (2003.1.27)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 509000356
 スティーフェル ラボラトリーズ インク
 .
 アメリカ合衆国 3 3 1 3 4 - 7 4 1 2
 フロリダ州 コーラル ゲイブルズ アル
 ハンプラ サークル 2 5 5
 (74) 代理人 100106297
 弁理士 伊藤 克博
 (74) 代理人 100129610
 弁理士 小野 暁子
 (72) 発明者 アジュー、 ジェロム
 フランス共和国 エフ-3 4 6 7 0 パイ
 ヤールグ エールエヌ 1 1 3 リュ ド
 ウ コロンビエール 9 1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皺、皮膚の窪み、および癬痕を埋めるのに使用される、セラミックをベースにした注入可能な移植材と、その製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

線維組織への皮下または皮内注入のための移植材であって、
 少なくとも1種のベクター流体中に懸濁させた、少なくとも1種の生体適合性セラミック化合物の微粒子を含み、生体吸収性であり、
 前記微粒子が生分解性であり、 $10 \sim 80 \mu\text{m}$ のサイズおよび $0.5 \text{ m}^2 / \text{g} \sim 100 \text{ m}^2 / \text{g}$ の比表面積を有し、

前記セラミック化合物が、リン酸三カルシウム (βTCP)、およびヒドロキシアパタイト (HAP) と βTCP とを様々な割合で含む2相の生成物 (BPC) からなる群より選択される少なくとも1種の成分を含み、

前記ベクター流体が、少なくともヒアルロン酸またはその塩と、擬可塑性を備えた少なくとも1種の生分解性チキソトロップ化合物とを含むことを特徴とする移植材。

【請求項 2】

線維組織に移植すると、2～36ヶ月の期間内に前記微粒子が生体吸収可能になる、請求項1に記載の注入可能な移植材。

【請求項 3】

線維組織に移植すると、3～24ヶ月の期間内に前記微粒子が生体吸収可能になる、請求項1または2に記載の注入可能な移植材。

【請求項 4】

線維組織に移植すると、4～18ヶ月の期間内に前記微粒子が生体吸収可能になる、請

求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の注入可能な移植材。

【請求項 5】

前記微粒子が、前記ベクター流体中に、重量 / 体積の割合で 0 % よりも高くかつ 15 % 未満で存在する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の注入可能な移植材。

【請求項 6】

前記微粒子が、前記ベクター流体中に、重量 / 体積の割合で 2 % から 12 % で存在する、請求項 5 に記載の注入可能な移植材。

【請求項 7】

前記ヒアルロン酸またはその塩が、100 万ダルトンよりも大きい分子量を有する、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の注入可能な移植材。

10

【請求項 8】

前記ヒアルロン酸またはその塩が、100 万 ~ 500 万ダルトンの分子量を有する、請求項 7 に記載の注入可能な移植材。

【請求項 9】

前記微粒子が 15 ~ 50 μm のサイズを有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の注入可能な移植材。

【請求項 10】

前記セラミック化合物が βTCP を含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の注入可能な移植材。

【請求項 11】

20

前記セラミック化合物が $2\text{ m}^2 / \text{g} \sim 27\text{ m}^2 / \text{g}$ の比表面積を有する、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の注入可能な移植材。

【請求項 12】

前記擬可塑性を備えた少なくとも 1 種の生分解性チキソトロップ化合物が生体吸収性である、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の注入可能な移植材。

【請求項 13】

前記擬可塑性を備えた少なくとも 1 種の生分解性チキソトロップ化合物がキサンタンガムである、請求項 12 に記載の注入可能な移植材。

【請求項 14】

前記擬可塑性を備えた少なくとも 1 種の生分解性チキソトロップ化合物がセルロース誘導体である、請求項 12 に記載の注入可能な移植材。

30

【請求項 15】

前記セルロース誘導体がカルボキシメチルセルロース (CMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、およびヒドロキシプロピルセルロース (HPC) からなる群より選択される少なくとも 1 種である、請求項 14 に記載の注入可能な移植材。

【請求項 16】

微粒子状の生体適合性セラミック化合物を、第一の工程で調製する工程と、
別の工程で、上記の第一の工程とは独立に、または独立でなく、少なくともヒアルロン酸またはその塩と、擬可塑性を備えた少なくとも 1 種の生分解性チキソトロップ化合物とを含むベクター流体の溶液を調製する工程と、

40

次いで、最終工程で、前記セラミック化合物を前記ベクター流体中に入れて、本質的に均一な懸濁液を得る工程と

を含む、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の注入可能な移植材を製造する方法。

【請求項 17】

すぐに使用できる状態にあるプレフィルドシリンジ、すぐに使用できる状態にあるプレフィルドボトル、または再構成される凍結乾燥物の形をしている、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の注入可能な移植材。

【請求項 18】

第 1 の部分にセラミック化合物を含み、第 2 の部分にベクター流体を含む、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の注入可能な移植材を即座に使用するためのキット。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、通常は顔の脂肪萎縮を特徴とする脂肪異栄養症になりがちな治療を受けた後の皮膚の欠損の充填も含め、皺、小皺、皮膚の窪み、および瘢痕を埋めるために、修復外科または形成外科において、あるいは美容皮膚科において、人間または動物に使用される、線維組織への皮下注入または皮内注入用の移植材に関する。

【背景技術】

【0002】

あるいくつかの生成物が、今日まで使用されてきた。各生成物には、利点および欠点がある。

【0003】

注入剤として禁止されているシリコンオイルは、使用しやすい。しかし、シリコンの小滴が、単に重力によって、注入点の下に位置する組織に移動したことが、注入後に観察された。不適切に使用され、または大量に使用されたシリコンは、シリコンーマの原因であり、さらには遅延型アレルギー反応の原因でもあった。シリコンは生分解性ではない。

【0004】

テフロン（登録商標）ペーストは、ポリテトラフルオロエチレン微粒子（直径10～100 μm ）をグリセロールに懸濁した懸濁液である。この生成物は、多くの場合、重篤かつ慢性的な漿液性感染症を引き起こし、大多数の患者では、数ヶ月後に皮膚および皮下組織から除去しなければならなかった。小さいポリテトラフルオロエチレン微粒子が肝臓で見つかることも判明した。

【0005】

コラーゲン懸濁液は、最近10年間、非常に広く使用されている。コラーゲンは、これらの適用において非常に長い間、首位の材料であり続けてきたが、それはこのコラーゲンが事実上、皮膚の老化の治療のための販売承認から利益を得る、唯一使用される生成物だったからである。2～3のアレルギー反応の症例が、患者の約3%に認められた。コラーゲンの吸収は、平均して3～5ヶ月の間に大多数の患者に生じ、したがって、あるレベルの効力を保つためには、1年に数回注入する必要がある。最後に、コラーゲンはウシ由来であることに留意されたい。

【0006】

患者自身から取った生体サンプル。この考えは確かに興味深い、臨床試験により、脂肪細胞の再移植は失敗し、細胞が2～3週間で吸収され、消失することが明らかになった。別の系は、患者から得た血漿を、ウシおよびブタ由来のコラーゲンゼラチンに添加することにある。その結果はさらに期待はずれであり、生成物は動物由来のものである。

【0007】

大部分の医薬品の形で、または大部分の医療用具で使用されるヒアルロン酸は、ヒアルロン酸ナトリウムゲルの形をとる。これは、その注入しやすさと使用の安全性のために、非常に広く使用されており、また、生体適合性でありかつ毒性がないという理由で、良好な代替物を提供する。このようなヒアルロン酸ナトリウムゲルは、眼の手術において、さらに広く使用されている。しかし、その急速な生体吸収性（典型的には、4～6ヶ月の間である）により、短くかつ定期的な間隔で注入を繰り返さなければならぬので、皺または皮膚の窪みを埋める分野のある使用者を失望させる可能性がある。

【0008】

バイオプラスチックは、重合したシリコン微粒子（直径70～140 μm ）をポリビニルピロリドンに分散させたものである。拒絶反応が認められた。

【0009】

ポリメチルメタクリレート（PMMA）微小球（直径20～40 μm ）を、ゼラチン溶液またはコラーゲン溶液、あるいはヒアルロン酸溶液に懸濁させたもの。眼科の分野にお

10

20

30

40

50

いて、眼内レンズの形で広く使用されているが、P M M A は生分解性ではない。皮膚美容の分野では、この移植材が、皮内移植から5年または6年後にどのように挙動するかがわかるほど、十分な歴史がない。さらに、ベクターがコラーゲン溶液（ウシ由来）である場合、症例の3%でアレルギーが報告されている。

【0010】

多様な形をもち、かつ直径が40～63 μ mのポリ乳酸（P L A）微粒子を、カルメロースナトリウムに懸濁させたもの。Newfill（登録商標）という名称で販売されている生成物は、比較的長い期間にわたって治療の効果を得ることが可能になり、注入セッションが抑えられるので、有利な進歩が見られる。使用されるポリマーは、極めて遅い吸収動態（5年を超える）を受けるL P L A 100（100%左旋性のP L Aの結晶形）である。しかし、組織内にP L A結晶が残存することが心配される。組織内にP L A結晶が残存すると、ある場合には、長期的には、注入を繰り返している間に慢性炎症反応をもたらす可能性がある。C M C（セルロース誘導体）の使用は、一方では、アレルギー反応の原因になる可能性があり、他方では、身体がセルロースを分解することの可能な酵素系を持たなくなる。さらに、即座に元に戻すこと、使用前に均質化するために激しく振盪させること、および生成物の注射針通過可能性が乏しいことが、その使用を制限し、多くの使用者の興味を失わせる。2年目の肉芽腫の場合、および嚢胞性小結節の場合であって、大部分の症例で切除術が必要とされるものも、報告され始めている。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0011】

本発明の目的は、市場に存在する既知の生成物の欠点を克服することであり、特に、動物由来の生成物、より特にはウシ由来の生成物の使用と、定期的な（数ヶ月ごとの）注入の義務と、アレルギー反応の出現と、実施するのが簡単な注入の障害とを克服することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

これをするため、本発明の一実施形態は、本発明による注入可能な移植材に使用することのできる、擬可塑性を備えた生分解性チキソトロープ化合物を使用し、それによって、懸濁液を安定化すること、および、生分解性であろうとなかろうと、任意の材料の注入を明らかに容易にすることを可能にし、前記移植材の製造を容易にし、皮膚科用および/または美容用に好ましい、典型的には25～30ゲージである細い針を通す前記移植材の注射針通過可能性を促進する。

30

【0013】

本発明の別の実施形態は、無害であるために選択され、医療分野で、より詳細には骨組織移植材の分野で既に広く使用されている吸収性セラミック化合物を使用する。

【発明の効果】

【0014】

特許EP-B1-0627899を含む、特許および/または特許出願のファミリーは既に知られたものであり、この特許は、緩衝水性媒体、注入部位から組織内に分散する生体適合性有機ポリマー、およびこれらの混合物からなる群より選択される、薬剤として許容される流体支持材中に存在する生体適合性セラミックマトリックスを含み、このセラミックマトリックスが、50 μ mから250 μ mまでの範囲に含まれる粒度分布を有する粒子を含む注入可能な移植材組成物を開示している。前記特許の移植材は、主に骨組織または硬組織に近い線維空隙を埋めることを目的としている。開示された移植材は、20を超えるゲージの針、好ましくは22を超えるゲージの針で、軟組織に注入することができる。記載されているが、しかしながら（矛盾しているが）、組織の成長を助けるこの注入は、鼻の修復または括約筋の修復を目的に、好ましくはゲージ20以下の針を用い、骨または軟骨の近くで実施されるべきであることも示されている。さらに、50 μ mから250 μ m、好ましくは100 μ mから200 μ mのセラミックのサイズでは細い針での注入が

40

50

可能になることが、明確に記載されている。サイズが $50\mu\text{m}$ よりも下では、セラミック粒子が過剰な食作用を受けるという欠点を持つことが示されている。 $200\mu\text{m}$ よりも上では、粒子を注入することが余りに困難であることが示されている。この実施例において、注入され、分析される移植材は、コラーゲンと混合したヒドロキシアパタイト(HA)を含む。これらは全て、カルシウム沈着の始まりを示す。別の実施例は、セラミックを単独で含まない。具体的には、特許の序文において、コラーゲンが皮膚表面下を埋めるために働くのに対し、セラミック粒子は骨および軟骨近くの修復を目的とすることが明確に述べられている。しかし、上述してきたように、コラーゲンが存在することは望ましくない。

【0015】

WO-A-93/15721などのHubbard William Gによる文献、およびWO-A-01/12247やEP-A-1080698などのBioform Inc.による文献も知られている。これらは、軟組織の体積を増すために、セラミック粒子のマトリックスを含む、生体適合性で永久的な、すなわち非吸収性の材料を開示している。前記粒子は実質的に球形であり、制御されたサイズを有し、一般に $35\sim 150\mu\text{m}$ であるが、このサイズを $35\mu\text{m}$ 未満に、好ましくは $10\sim 30\mu\text{m}$ にすることも可能である。WO-A-93/15721およびWO-A-01/12247において、好ましいセラミック材料はヒドロキシアパタイトまたはHAPであるが、リン酸三カルシウムを使用してもよい。これらの粒子に対するビヒクルは、多糖類を含む、吸収性で、生体適合性の潤滑剤である。WO-A-93/15721には、考えられる多糖類の中で、カル

【0016】

本発明による注入可能な移植材は、従来技術の欠点を克服する。これらの移植材は、特に、皺、小皺、瘢痕、および/または皮膚の窪みを、ほぼ完全に生体吸収性である簡単かつ有効な生成物で埋めることを可能にする。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明は、第1に、線維組織への皮下または皮内注入のための移植材における、擬可塑性を備えた少なくとも1種の生分解性チキソトロップ化合物、好ましくは擬可塑性を備えた少なくとも1種の生体吸収性チキソトロップ化合物、さらにより好ましくはキサンタンガムをベースにした、擬可塑性を備えた少なくとも1種のチキソトロップ化合物の使用に関する。

【0018】

そのような、本発明による注入可能な移植材に使用することのできる、擬可塑性を備えた生分解性チキソトロップ化合物は、懸濁液を安定化すること、および、生分解性であ

【0019】

また本発明は、第2に、擬可塑性を備えた少なくとも1種の生分解性チキソトロップ化合物、好ましくは擬可塑性を備えた少なくとも1種の生体吸収性チキソトロップ化合物、さらにより好ましくはキサンタンガムをベースにした、擬可塑性を備えた少なくとも1種のチキソトロップ化合物を含む、線維組織への皮下または皮内注入のための移植材に関する。

【0020】

本発明は、特に、線維組織への皮下または皮内注入のための移植材であって、少なくとも1種のベクター流体中に懸濁させた、少なくとも1種の生体適合性セラミック化合物の微粒子を含み、前記微粒子が生分解性であり、好ましくは生体吸収性であり、10～80 μmのサイズ、好ましくは10～50 μm、より好ましくは10～45 μm、さらにより好ましくは15～40 μmのサイズを有し、前記セラミック化合物が、リン酸三カルシウム(βTCP)、およびHAPとβTCPとを様々な割合で含む2相の生成物(BPC)からなる群より選択される少なくとも1種の成分を含み、前記成分が、好ましくはβTCPであり、前記ベクター流体が、ヒアルロン酸をベースにした少なくとも1種の化合物と、擬可塑性を備えた少なくとも1種の生分解性チキソトロップ化合物、好ましくは擬可塑性を備えた少なくとも1種の生体吸収性チキソトロップ化合物、さらにより好ましくはキサンタンガムをベースにした、擬可塑性を備えた少なくとも1種のチキソトロップ化合物とを含む前記移植材の一実施形態に関する。

10

【0021】

本発明によれば、「移植材」という用語は、移植することを目的とした組成物、またはヒトまたは動物の身体内に移植された組成物を意味する。本発明によれば、「ベクター流体」という用語は、セラミック化合物を運搬し、流体状である化合物を意味する。「流体」という用語は、本明細書では、ゲル、例えば粘弾性のゲルも意味する。本発明によれば、「ゲル」という用語は、粘性化した流動学的特性およびチキソトロピー性を備える3次元物理構造を意味する。したがって、そのようなゲルは、擬可塑性を備えた少なくとも1種のチキソトロップ化合物の存在を含む。本発明によれば、「線維組織」という用語は、線維で充填することが可能な、本質的に線維性の皮下スペースを意味する。本発明によれば、「皮下」という用語は、皮下、すなわち真皮の下を意味する。本発明によれば、「皮内」という用語は、真皮の厚みの中を意味する。本発明によれば、「懸濁させた」という用語は、流体中に分散させ、かつ前記流体に不溶である粉末状であることを意味する。

20

【0022】

本発明によれば、「生分解」または「分解」という用語は、細胞、酵素、細菌、またはウイルスの活動から生じる物質の生物学的環境での分解を意味する。生分解は、物理的性質の喪失に対応する。本発明によれば、「生体吸収」または「吸収」という用語は、物質の完全な消失に帰着する生分解を意味し、分解生成物は、一般に、腎臓を経て除去され、または代謝される。

30

【0023】

本発明による移植材は、その好ましい実施形態にあるとなかろうと、擬可塑性を備えた少なくとも1種の生分解性チキソトロップ化合物、好ましくは擬可塑性を備えた少なくとも1種の生体吸収性チキソトロップ化合物、さらにより好ましくはキサンタンガムをベースにした、擬可塑性を備えた少なくとも1種のチキソトロップ化合物を含む。例えば、そのような化合物は、CPKELCO Inc.社製のXanthural 180(登録商標)である。

【0024】

本発明による移植材の好ましい実施形態では、一旦線維組織に移植すると、2～36ヶ月の期間内に、好ましくは3～24ヶ月の期間内に、さらにより好ましくは4～18ヶ月の期間内に、セラミック化合物の微粒子が大体吸収される(または事実上吸収される)。したがって、吸収性セラミックと呼ばれる。言うまでもなく、ベクター流体は、それ自体が生分解性であるように、好ましくは生体吸収性であるように、またセラミック化合物の吸収性に適合するように選択される。いずれの場合でも、本発明によれば、ウシコラーゲンなどの動物由来のベクターを避けるように、一般に注意が払われる。

40

【0025】

微粒子のサイズは、スクリーニングによって(典型的には、AFNORによる規格化スクリーンを使用した、吸引および振動を介した方法によって)、またはレーザーグラニュロメトリーによって測定された、平均のサイズである。誤差パーセンテージは、おおよそ、および一般的に、スクリーニングでは約10%であり、レーザーグラニュロメトリーで

50

は約 2 % である。好ましくは、微粒子は、一般に $10 \sim 80 \mu\text{m}$ 、好ましくは $10 \sim 50 \mu\text{m}$ の間のサイズを有する。さらにより好ましくは、微粒子は $10 \sim 45 \mu\text{m}$ のサイズを有し、好ましくは $15 \sim 40 \mu\text{m}$ のサイズを有する。

【0026】

どのような形状の微粒子も、本発明の文脈に含まれる。ある変形例によれば、微粒子は、実質的に微小球であってよい。

【0027】

本発明によれば、「微粒子」という用語は、当業者に知られる生体適合性の賦形剤で被覆された、または、されていない微粒子を意味する。

【0028】

したがって、本発明によれば、吸収性セラミック微粒子は、一般に温度および圧力で硬化処理（焼結）を受けた、有機物でも金属でもない物質である。セラミックの一般的構造は、2 相、すなわちガラス質相（マトリックス）および結晶相（結晶化した針状結晶体）をもつ。従来のセラミックは、一般に、テラコッタ製品、磁器、陶器、ガラスなどである。本発明の文脈においてより有利である新規なセラミックは、共通に、高耐食性であり、密なセラミックとしての機械的特性が高く、工業的用途のための電気的特性およびイオン特性が高い等の有利な性質を持つ。異なる系統のセラミックは、生体活性セラミックであるリン酸カルシウムを含め、その組成に応じて存在する。

【0029】

注入可能な移植材の身体への移植には、本質的に、新コラーゲン形成（neo-collagenesis）と一般に呼ばれる、新しいコラーゲン線維の組織を生成するという目的があり、これは小皺または皮膚の窪みを埋める責を負う。続く操作は、メカニズム、すなわち新しいコラーゲン線維の合成を開始することであるが、移植材があまりに長い間体内に残存しないように行う。具体的には、どんな移植した異物も非特異的な異物性炎症反応を引き起こし、この反応は、その適用において、中期的には望ましいものである。上記に定義された吸収性の持続時間を有するセラミック化合物を選択することによって、有利に、最大効力と最小リスクとを兼ね備えることが可能になる。

【0030】

特に、非吸収性移植材はいずれも、一般に望ましくないと思われる。したがって、本発明によれば、有利に、鉱物相を構成するセラミック化合物は、皮下または皮内注入後にほぼ完全に分解または溶解し、次いで自然な過程によって身体からほぼ完全に除去される。

【0031】

さらに、本発明による移植材は、有利に、使いやすさ、生成物の注射針通過可能性、制御された期間にわたるベクターおよびセラミック化合物の吸収性、生成物のアレルゲン性の無さ（動物由来の化合物が存在しないため）（このことはいかなる予備試験も不要にする）を兼ね備える。

【0032】

本発明によれば、セラミック化合物は、一般に、 $0.5 \text{ m}^2 / \text{g}$ から $100 \text{ m}^2 / \text{g}$ の比表面積を有し、好ましくは $2 \text{ m}^2 / \text{g}$ から $27 \text{ m}^2 / \text{g}$ の比表面積を有する。比表面積は、一般に、BET 法によって測定される。

【0033】

また本発明は、微粒子が、ベクター流体中に、重量 / 体積の割合で厳密に 0 % よりも高くかつ 15 % 未満で存在し、好ましくは 2 % から 12 % で存在するような、注入可能な移植材にも関する。

【0034】

本発明によれば、セラミック化合物は、一般に、リン酸三カルシウム（ βTCP ）、およびヒドロキシアパタイト（ HAP ）と βTCP とを様々な割合で含む 2 相の生成物（ BPC ）からなる群より選択される少なくとも 1 種の成分を含み、前記微粒子が生分解性、好ましくは生体吸収性であることを条件に、前記成分は βTCP であることが好ましい。したがって、 HAP 微粒子は、本発明によれば除外される。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 5 】

一般式 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ のヒドロキシアパタイト (HAP) は、生物アパタイト結晶に最も近いものである。Ca / P の原子比 (1 . 6 7) は、一般に骨よりも低い。リン酸三カルシウム (βTCP) は、式 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ を有する。Ca / P 比は、一般に 1 . 5 である。2 相生成物 (BPC) は、HAP および βTCP を様々な比で組み合わせる。これら生成物の調製は、一般に、その生成物の生物学的挙動を左右する多くの変数、すなわち元素組成、鉱物相の性質、微孔質およびマクロ孔質、不純物の存在といった変数を伴うことを留意されたい。

【 0 0 3 6 】

本発明による特に好ましいこの実施形態では、本発明によるセラミック化合物が生体活性を有し、したがって、生体組織との化学交換が行われる。本発明によれば、「生体活性」という用語は、移植材 - 受容器官組織の界面で、特定の化学反応を可能にする性質を意味する。これは、物質の化学的および物理化学的性質に直接依存し、生体不活性 (生体適合性であるが不活性な物質の性質) と反対である。注入による移植の後、化合物は、一般に、化学構造 (βTCP 、BCP)、物理構造 (物質の細孔)、および物質の環境に応じて、細胞外の溶解および細胞起源の分解の部位になる。セラミック化合物のミクロ細孔を占める、ベクター流体も含めた生体液は、カルシウムが豊富になる。好ましくは本発明による移植材の吸収である分解は、一般に、あまりに速すぎて、新しいコラーゲン線維の合成の責を負う非特異的な異物性炎症反応を可能にすることができないものであるべきでない。HAP はわずかに可溶であり、その分解速度は、一般に生体内で非常に遅いが、pH に応じて変化する。 βTCP は、よりずっと可溶であり、一般に、生体内での分解が高い。2 相生成物は、HAP と βTCP との比に応じて変化する性質を有する。したがって、移植の結果は、通常、本発明による注入可能な移植材の化学的および物理化学的特性によって一般に決定される転移増殖および吸収動態に依存するが、有利に、これらの基準は、本発明による移植材の性質によって制御される。

【 0 0 3 7 】

例えば、セラミック微粒子は、SBM社から βTCP 粒子として販売されている、Bio sorb (登録商標) 粒子である。

【 0 0 3 8 】

ベクター流体は、一般に、限られた吸収性、典型的には約 1 ヶ月から約 4 ヶ月を有する。

【 0 0 3 9 】

移植材のベクター流体は、生体適合性のゲルであることが好ましく、生体吸収性のゲルであることが好ましい。

【 0 0 4 0 】

本発明の好ましい一実施形態では、ベクター流体は、ヒアルロン酸をベースにした化合物が主にヒアルロン酸を含むようなものである。本発明によれば、「~をベースにした」という用語は、前記化合物の少なくとも大部分が、架橋した、または架橋していないヒアルロン酸、あるいはその塩、あるいはその多糖類誘導体であることを意味する。

【 0 0 4 1 】

本発明の好ましい一実施形態では、前記ヒアルロン酸をベースにした化合物が、100 万ダルトンよりも大きい分子量、好ましくは100 万 ~ 500 万ダルトンの分子量を持つヒアルロン酸を含む。

【 0 0 4 2 】

ベクター流体は、加えて、CMC (カルボキシメチルセルロース)、HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、HPC (ヒドロキシプロピルセルロース) などのセルロース誘導体、およびヒアルロン酸以外のグリコサミノグリカンからなる群より選択される少なくとも1種の成分を含んでもよい。

【 0 0 4 3 】

本発明による移植材は、微粒子状であり、任意選択で微小球の形状であり、前記微粒子

10

20

30

40

50

を運搬するベクター流体に懸濁させたものである。これらの微粒子は、マクロファージによる急速なまたは即座の食作用を避けるために、 $10\text{ }\mu\text{m}$ を超える直径を有するべきである。これらの微粒子は、非常に細い針（典型的には25ゲージから30ゲージ）で注入することができるように、 $45\text{ }\mu\text{m}$ 未満の直径を有するべきである。有利には、そして本発明によれば、ベクター流体は、例えば $1500\sim4000\text{ m}^3/\text{kg}$ 、25 で、ゲージ25～30の針を通して注入するのに十分な固有粘度を有するように選択され、また、鉱物相、すなわちベクター流体である流体相に懸濁させたセラミック化合物である鉱物相が均質に保たれるように選択される。

【0044】

本発明によるセラミック化合物は、当業者に知られている任意の方法に従って調製することができる。セラミック化合物が合成されたものであるか、天然（生物）起源のものであるかによって、2つのタイプの方法に区別することができる。合成起源のセラミック化合物について、第1のタイプの方法の調製は以下の通りである。ベースとなる生成物は、化学合成によって調製され、粉末状である。皮下または皮内注入で用いるための成形（多孔性および形状）は、一般に900 よりも低い温度での焼成後に、様々な操作を必要とする。したがって、粉末は、加圧下で突き固め、次いで一般的に $1100\sim1500$ の温度に加熱し、それによって、少なくとも部分的に、粉末の構成成分の焼結を生じさせることができる。次いで、前記構成成分の融解が起こり、続いて、冷却時に形成され、溶着したままである微結晶の凝集が起こる。これらの微粒子間の隙間が微孔質を決め、すなわち、少なくとも部分的には、一般に $5\text{ }\mu\text{m}$ 未満のサイズの微粒子サイズである。微孔質は、圧力と温度の両方に依存する。例えば、ナフタレンビーズの粉末への添加によって、有利に、マクロ孔質、すなわち、少なくとも部分的には、一般に $100\text{ }\mu\text{m}$ よりも大きい微粒子サイズが得られる。マクロ細孔の直径は、高温で昇華する前記ビーズの直径によって決められる。

【0045】

天然起源のセラミック化合物について、第2のタイプの方法の調製に関しては、一般に、第1のタイプの調製について上記した通りであり、すなわち同一の加熱処理によるが、通常は前から存在する多孔質リン酸石灰構造（サンゴまたは骨）である生物学的構造から開始する。前記加熱処理は、有機成分を破壊し、リン酸石灰の骨格のセラミック化を引き起こす。

【0046】

本発明によるセラミック化合物の物理化学的なキャラクタリゼーションは、一般に、当業者に知られている通りである。これは、元素分析によって行うことができ、例えば（カルシウム（Ca）、リン（P）、および微量の元素の）定量によって、あるいは存在する重元素（汚染）の調査によって、および/または、Ca/P比の決定によって行うことができる。また、元素分析に加え、または元素分析とは別に、X線回折によって行ってもよく、例えば鉱物相（HAP、 β TCP）の測定によって、結晶性（結晶のサイズまたは形状）の決定によって、および/または、結晶欠陥の調査によって行ってもよい。また、元素分析および/またはX線回折に加え、またはこれらとは別に、赤外分光分析によって行ってもよく、例えば官能基（炭酸塩、水の存在、有機成分、イオン置換基など）の測定によって、構造決定（表面状態またはミクロおよびマクロ孔質の決定）によって行ってもよい。

【0047】

また本発明は、以下の工程、すなわち

- 上記定義された、微粒子状の生体適合性セラミック化合物を、第一の工程で調製する工程と、

- 別の工程で、上記の第一の工程とは独立に、または独立でなく、少なくとも1種のヒアルロン酸をベースにした化合物と、擬可塑性を備えた少なくとも1種の生分解性チキソトロップ化合物とを含むベクター流体の溶液を調製する工程と、

- 次いで、最終工程で、典型的にはミキサータイプの均質化手段を使用することによ

10

20

30

40

50

て、前記セラミック化合物および前記ベクター流体を含む本質的に均一な懸濁液を得る工程と

を含む、本発明による注入可能な移植材を製造する方法にも関する。

【 0 0 4 8 】

本発明によれば、「ベクター流体の溶液」という用語は、任意選択で溶媒中の、好ましくは水性溶媒中の、ベクター流体の混合物を意味する。

【 0 0 4 9 】

本発明による注入可能な移植材は、すぐに使用できる状態にあるプレフィルドシリンジ、すぐに使用できる状態にあるプレフィルドボトル、または即座に再構成される凍結乾燥物の形をとることができる。

10

【 0 0 5 0 】

また本発明は、少なくとも 1 種の生体適合性セラミック化合物および少なくとも 1 種のベクター流体を含むような、本発明による移植材を即座に使用するためのキットにも関する。

【 0 0 5 1 】

本発明によるキットは、一般に、第 1 の部分にセラミック化合物を含み、第 2 の部分にベクターを含み、したがって、本発明による注入可能な移植材を、その使用中に再構成することが可能になる。

【 0 0 5 2 】

20

本発明は、皺および / または小皺および / または皮膚の窪みおよび / または瘢痕を埋めるための、本発明による注入可能な移植材の使用であって、そのような移植材を皮下注入することを含む使用に関する。これは、人体または動物の身体のどちらにも適用される。したがって、そのような使用は主に、修復外科または形成外科の分野、あるいは美容皮膚科の分野に在る。

【 実施例 】

【 0 0 5 3 】

本発明者等の生成物の配合物に含まれる、実施例として挙げた様々な化合物は、下記のものである。

β T C P

30

ヒアルロン酸ナトリウム

キサンタン

【 0 0 5 4 】

これらは、その吸収性と、懸濁液中での濃縮特性および安定化特性とで選択した。

【 0 0 5 5 】

【表 1】

配合物の実施例：

β TCP 10% (W/V)	β TCP 7% (W/V)
ヒアルロン酸ナトリウム 2%	ヒアルロン酸ナトリウム 2.2%
キサンタン 0.5%	キサンタン 0.5%

10

β TCP 10% (W/V)	β TCP 7% (W/V)
ヒアルロン酸ナトリウム 2.2%	ヒアルロン酸ナトリウム 2.2%
キサンタン 0.6%	キサンタン 0.6%

β TCP 10% (W/V)	β TCP 7% (W/V)
ヒアルロン酸ナトリウム 1.8%	ヒアルロン酸ナトリウム 1.8%
キサンタン 1%	キサンタン 1%

20

β TCP 10% (W/V)	β TCP 7% (W/V)
ヒアルロン酸ナトリウム 1.6%	ヒアルロン酸ナトリウム 1.6%
キサンタン 0.8%	キサンタン 0.8%

30

【0056】

これらの実施例で使用したセラミック微粒子は、SBM社から β TCP粒子として販売されているBiosorb（登録商標）粒子である。

【0057】

これらは十分に許容され、したがって生体適合性である。

【0058】

ISO規格10993による、動物での細胞毒性、感作、刺激、および移植の研究は、本発明による実施例として与えられた配合物の優れた許容度を実証している。腹膜内注入による急性毒性の研究は、マウスでの致死量が10 mL/kgよりも大きいことを実証し；試験生成物（ヒアルロン酸およびキサントンのゲルに懸濁させた β TCP）は毒性がなく、ISO規格10993に従った試験を満足させることを実証した。

40

【0059】

生体不活性セラミックス（アルミナ、ジルコニア）とは異なって、 β TCPは生体活性セラミックであり、したがって、生体組織との化学交換が行われる。

【0060】

ヒドロキシアパタイト（HAP）とは異なって、 β TCPはよりずっと可溶であり、高い生体内分解を示す。

【0061】

本発明による移植材の吸収は、あまりに速すぎて、マクロファージによる微粒子の転移増殖を可能にすることができないものであるべきでない。その後、非特異的な異物性炎症

50

反応が始まり、その結果、線維組織による被包が生ずる。

【 0 0 6 2 】

したがって、臨床結果は、移植材の化学的および物理化学的特性によって決定される転移増殖および吸収動態に依存するが、これらの基準は、一般に、完全に制御されるはずである。

【 0 0 6 3 】

β T C P は、皺を埋めること（皮内注入）に関してまだ評価されていない。しかし、軟組織（組織再生を誘導される歯周（periodonty））および骨組織での多くの適用例は、動物と人間の両方における、β T C P の満足のいく許容度を証明した。局所使用のための配合物は、ラットで試験をした。この試験は、いかなる刺激または感作事象も示さなかった。

10

【 0 0 6 4 】

移植の後、物質は、細胞外の溶解および細胞起源の分解の部位になる。

【 0 0 6 5 】

ラットでの移植の研究を 3 ヶ月間行って、皮内注入における本発明による配合物の効果を評価した。これらの配合物は、注入中および注入後で、生成物が全く無害であることを示した（痛みがなく、刺激もない）。組織学的研究は、皮下移植後 3 ヶ月後には、使用した β T C P の濃度にかかわらず、肉眼で見える病変がないことを実証した。

【 0 0 6 6 】

非特異的な異物性炎症反応は、文献データの通りに観察された。さらに、単に物質に接触するために局在化したこれらの反応は、試験生成物の完全な許容を証明する。これらの移植材の周りには、膿瘍または組織の壊死は観察されなかった。

20

【 0 0 6 7 】

1 ヶ月で、移植材を取り囲む血管新生化結合組織被膜が観察される。この被膜は、主に、結合細胞、マクロファージ、リンパ球、異物巨細胞、および肥満細胞からなる。

【 0 0 6 8 】

3 ヶ月で、結合被膜の細胞密度の著しい低下、さらにその厚さの著しい低下も認められるが、これは、移植材が分解するにつれて徐々に、炎症反応の強度が低下することを反映している（3 ヶ月で約 50 % であり、これは、既知の分解モデルによれば、生成物が 8 ~ 16 ヶ月の間に完全に消失することを証明している）。肥満細胞の数だけが変化しないままである。一方、コラーゲン線維の沈着の増加が認められる。

30

【 0 0 6 9 】

開発の理論的根拠

様々な配合物を、キサンタンあり、およびキサンタンなしで評価し、次いで、懸濁液の安定化に及ぼすキサントンの影響を評価するために、オートクレーブ処理サイクル（121、20分）にかけた。これら調製剤のいくつかは、注入可能な調製剤を得るために、水を使用して配合し、その他は、蒸気滅菌サイクル後に調製したゲルの粘度に及ぼす食塩水の影響を測定するために、0.9%塩化ナトリウム溶液を使用して配合した。これらの研究によって、キサントンの非常に良好な懸濁力が明らかになり、また、0.9%濃食塩水の存在下のより良好な耐熱性も明らかになった。現在の安定性または事前の安定性のデータ文書は、0.5%および0.6%のキサンタンを2%のヒアルロン酸ゲルに懸濁させて調製した、オートクレーブで処理した懸濁液の安定性を確認している。

40

【 0 0 7 0 】

キサンタンは、その非常に高い流動閾値（または剪断応力）のため、分散の沈殿を妨げる。この特性と、それによって誘発された粘度は、植物ゴム（グアールガム、またはローカストビーンガム）、グラフトセルロース、またはアルギナートよりも非常に高い。

【 0 0 7 1 】

キサントンの基本的な性質は、それが液体（エマルジョン）、固体（懸濁液）、または気体（気泡）のどれを安定化するのかという問題に関わらず、水系のレオロジーの制御に及ぼす作用であり、水性多相系に及ぼす安定化効果である。

50

【 0 0 7 2 】

キサンタンの流動学的挙動は、さらに、擬可塑性が高いという特徴を有し、すなわち剪断に関して可逆的粘性挙動を有し、これは上述のヒアルロン酸などの多糖類よりも高いものである。

【 0 0 7 3 】

それは、ガラクトマンナーゼ、アミラーゼ、セルラーゼ、ペクチナーゼ、プロテアーゼなどの酵素による加水分解への耐性を示す。

【 0 0 7 4 】

これらの特徴は全て、キサンタンを、美容および皮膚科用を目的とする注入可能な配合物に最適な補助薬にしている。

10

【 0 0 7 5 】

本出願人は、キサンタンを、美容および皮膚科用を目的とした注入可能な調剤薬に使用すること、より一般的には、ヒトおよび動物の医学の分野で、注入可能な調剤薬の配合剤として使用することを主張する。

フロントページの続き

(72)発明者 アジュー、 ベネディクト
フランス共和国 エフ - 3 4 6 7 0 バイヤールグ エールエヌ 1 1 3 リュ ドゥ コロンビ
エール 9 1

審査官 馬場 亮人

(56)参考文献 特開平 0 3 - 1 9 6 8 3 4 (J P , A)
特表平 0 7 - 5 0 4 1 0 6 (J P , A)
特表平 0 8 - 5 0 7 7 1 3 (J P , A)
国際公開第 0 1 / 0 1 2 2 4 7 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A61L 27/00-60
A61F 2/02