

【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 1 部門第 2 区分

【発行日】平成27年3月19日 (2015.3.19)

【公表番号】特表2015-502829(P2015-502829A)

【公表日】平成27年1月29日 (2015.1.29)

【年通号数】公開・登録公報2015-006

【出願番号】特願2014-548646(P2014-548646)

【国際特許分類】

A 6 1 L 27/00 (2006.01)

C 0 8 L 101/14 (2006.01)

C 0 8 L 71/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 L 27/00 F

C 0 8 L 101/14

C 0 8 L 71/00 Y

【手続補正書】

【提出日】平成26年6月24日 (2014.6.24)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】水和ゲル及び水和ゲルメンブレイン並びにそれらの製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、水和ゲル及び水和ゲルメンブレイン並びにそれらの製造方法に係り、より詳しくは、体内分解速度調節が可能で一定時点、すなわち、骨再生の完成後に速く分解される歯科用の水和ゲル及び骨欠損部の形状に関係なく自由に骨欠損部に適用できる水和ゲルメンブレイン並びにそれらの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来の歯科用メンブレインでは、主にシート (sheet) タイプが使われたが、シートタイプの歯科用メンブレインは、骨欠損部の形状に合わせてシートを切って使用しなければならないので、総手術時間が延長され、機能的な側面でもシートタイプのメンブレインはコラーゲンが主成分であるので、体内吸収が速くて空間維持及び軟組織遮蔽機能が脆弱であった。

【0003】

このような問題点を解決するために、アメリカ登録特許US 6 3 0 6 9 2 2では、光重合水和ゲルタイプのメンブレインを開示しているが、このような光重合水和ゲルタイプのメンブレインは、高い物理的強度により体内分解性が非常に低い問題点がある。

すなわち、歯科用メンブレインの場合、骨再生が完成される時点まではメンブレイン強度が維持され、骨再生が完成された以後には速く分解されて、最終的に硬組織と軟組織の融合にメンブレインが妨害物として作用してはならないが、光重合を利用した水和ゲルタイプのメンブレインは、強い物理的強度を有する半面、適切な時点で分解されにくいという問題点がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

したがって、本発明は上述した従来技術の問題点を解決するためになされたものであって、その目的は、体内分解速度調節が可能で一定時点、すなわち、骨再生の完了後に速く分解される水和ゲル及びその製造方法を提供することにある。

本発明の他の目的は、従来のシートタイプのメンブレインの使用上の不便さを克服するために骨欠損部の形状に関係なく自由に適用することができる水和ゲルメンブレイン及びその製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

上記目的を達成するためになされた本発明は、光重合が可能な官能基を有するポリエチレングリコール（polyethylene glycol：以下、PEGと略す。）と、光重合されたPEGとともに相互侵入高分子網目（interpenetrating polymer network：IPNと略す）を形成し、PEGより高い粘度と速い生体分解速度を有することによりPEGより先に分解されて高分子網目の体内分解を促進させる天然高分子添加剤と、PEGの光重合を開始するためのラジカルを生成する光重合開始剤と、を含む水和ゲル及び水和ゲルメンブレインを提供する。

【0006】

また、本発明は、I）光重合が可能な官能基を有するPEGを含む第1の液型及び、光重合されたPEGと一緒に相互侵入高分子網目（IPN）を形成し、PEGより高い粘度と速い生体分解速度を有する天然高分子添加剤とPEGの光重合を開始するためのラジカルを生成する光重合開始剤とを含む第2の液型を準備する段階と、II）準備された第1の液型と第2の液型を空洞部内で混合する段階と、III）混合溶液に可視光線を照射して相互侵入高分子網目（IPN）形態の水和ゲルを形成する段階と、を含む水和ゲルの製造方法を提供する。

【0007】

また、本発明は、I）光重合が可能な官能基を有するPEGを含む第1の液型及び、PEGより高い粘度と速い生体分解速度を有する天然高分子添加剤とPEGの光重合を開始するためのラジカルを生成する光重合開始剤とを含む第2の液型を準備する段階と、II）準備された第1の液型と第2の液型を空洞部内で混合する段階と、III）混合溶液をメンブレイン形態で形象化する段階と、IV）メンブレインに400～750nm波長範囲の可視光線を照射して相互侵入高分子網目（IPN）形態の水和ゲルを形成する段階と、を含む水和ゲルメンブレインの製造方法を提供する。

【0008】

また、本発明は、I）光重合が可能な官能基を有するPEGを含む第1の液型及び、光重合されたPEGと一緒に相互侵入高分子網目（IPN）を形成し、PEGより高い粘度と速い生体分解速度を有する天然高分子添加剤とPEGの光重合を開始するためのラジカルを生成する光重合開始剤とを含む第2の液型を準備する段階と、II）準備された第1の液型と第2の液型を空洞部内で混合する段階とIII）混合溶液に可視光線を照射して相互侵入高分子網目（IPN）形態の水和ゲルを形成する段階と、IV）水和ゲルをメンブレイン形態で形象化する段階と、を含む水和ゲルメンブレインの製造方法を提供する。

【0009】

PEGは、 $\text{[(-CH}_2\text{CH}_2\text{O-)}_n\text{]}$ （ここでnは10～1,000の自然数）の化学式を有し、分子量範囲内で直鎖状（2-arm）以外にも分枝状（4または8-arm）、星状（multi-arm）のPEGが単独または混合されて使用されることができる。

また、光重合が可能な官能基は、アクリレート、メタクリレート、クマリン、チミン及びシンナマートのいずれか一つ以上を使用することができる。

【0010】

PEGと相互侵入高分子網目を形成する天然高分子添加剤は、カルボキシルメチルセルロース、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、コラーゲン、キトサン、デキストラン及びアルジ

ネットのいずれか一つ以上を使用することができ、この時、天然高分子添加剤の分子量は、100,000～10,000,000であることが好ましい。

また、光重合開始剤は、400～750nm波長の可視光線に反応してラジカルを生成することができる。

【発明の効果】

【0011】

本発明の歯科用水和ゲルは、骨欠損部の形状に関係なく自由に手術することができるだけでなく、PEGと天然高分子添加剤からなる相互侵入高分子網目（IPN）形態を有することにより、体内分解速度調節が可能で一定時点、すなわち、骨再生が完成される時点までは、空間維持及び軟組織遮蔽機能を維持するが、骨再生が完成された後に速く分解される。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】本発明の水和ゲルの形成及び分解過程を示した概念図である。

【図2】本発明の一実施例によってPEGを含む第1の液型（2&8-arm PEG）及び天然高分子添加剤と光重合開始剤とを含む第2の液型（添加剤／溶剤／開始剤）を空洞部内で混合する過程を示した図である。

【図3】体内類似環境下での水和ゲルメンブレインの分解性評価結果を示すグラフである。図中、PEGは光重合PEG水和ゲルメンブレイン区、PEG+COL+HAは本発明の方式に従って製作されたコラーゲンとヒアルロン酸がIPNに結合された光重合PEG水和ゲルメンブレイン区を示す。

【図4】ラットに皮下移植した水和ゲルメンブレインの1週間後の急性炎症反応を肉眼及び組織学的に評価した写真であり、図中、★印は残留した水和ゲルメンブレインの皮下移植体を示す。（a）は、PEG（光重合PEG水和ゲルメンブレイン）、（b）はPEG+COL+HA（本発明の方式に従って製作されたコラーゲンとヒアルロン酸がIPNに結合された光重合PEG水和ゲルメンブレイン）を移植したときの写真である。

【図5】ラットの皮下移植モデルを利用した水和ゲルメンブレインの体内分解性評価結果を示すグラフである。図中、PEGは、光重合PEG水和ゲルメンブレイン区、PEG+COL+HAは、本発明の方式に従って製作されたコラーゲンとヒアルロン酸がIPNに結合された光重合PEG水和ゲルメンブレイン区である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

以下、本発明の一実施例による水和ゲル及びその製造方法を添付した図面に基づいて詳しく説明する。

本発明の水和ゲルは、光重合が可能な官能基を有するPEGと、光重合されたPEGとともに相互侵入高分子網目（IPN）を形成し、PEGより高い粘度と速い生体分解速度を有する天然高分子添加剤と、PEGの光重合を開始するためのラジカルを生成する光重合開始剤と、を含んで構成され、光重合されたPEGと天然高分子添加剤が混合されて形成された相互侵入高分子網目（IPN）形態を有することを特徴とする。

【0014】

従来のメンブレインに利用された光重合を利用した水和ゲルは、一つの連結頂点で多数個のPEGが交差結合された形態の非常に稠密な高分子ネットワーク構造として、高い物理的強度を示し、これによって、骨再生が完了された後にも分解されないで体内に残って、メンブレイン自体が硬組織と軟組織の融合に妨害物として作用する問題点があった。

しかし、本発明の水和ゲルを適用したメンブレインの場合、図1に示したとおり、相互侵入高分子網目を構成する天然高分子添加剤が適切な分解時点（target point）で先に分解されながら水和ゲルの内部ネットワーク構造が緩んで、緩んだネットワーク内部に免疫細胞が容易に浸透して、結果的にメンブレインの速い体内分解が進行される。

すなわち、PEGより速い生体分解速度を有する天然高分子添加剤が体内分解性を主導

することにより、水和ゲルの体内分解速度の加速が可能になり、天然高分子の添加を通じて水和ゲル—組織相互間の親和性を増加させて、窮極的には、これを歯科用メンブレインで使用する場合、硬組織と軟組織の融合を促進させることができる。

【0015】

天然高分子添加剤では、PEGより速い生体分解速度を有する多様な天然高分子物質を使用することができ、好ましくは、カルボキシルメチルセルロース、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、コラーゲン、キトサン、デキストラン及びアルジネートのいずれか一つ以上を使用することができる。この時、天然高分子添加剤の分子量は、100, 000～10, 000, 000の範囲であることが好ましい。

一方、高分子網目の骨組みを形成するPEGは、 $\left[\left(-CH_2CH_2O- \right)_n \right]$ （ここでnは10～1, 000の自然数）の化学式を有する高分子として、好ましくは、分子量範囲内で直鎖状（2-arm）以外にも分枝状（4または8-arm）、星状（multi-arm）のPEGを単独または混合して使用することができる。

【0016】

PEG成分は、光重合が可能な多様な官能基を有することができ、好ましくは、アクリレート、メタクリレート、クマリン、チミン及びシンナマートのいずれか一つ以上の官能基を有する。

また、光重合開始剤は、PEGの光重合を開始するためのラジカルを生成する役目をし、好ましくは、400～750nm波長の可視光線に反応してラジカルを生成する。

【0017】

水和ゲルは、I) PEGを含む第1の液型及び、天然高分子添加剤と光重合開始剤とを含む第2の液型を準備する段階と、II) 準備された第1の液型と第2の液型を空洞部内で混合する段階と、III) 混合溶液に可視光線を照射して相互侵入高分子網目(IPN)形態の水和ゲルを形成する段階と、を通じて製造することができる。

また、水和ゲルを使用したメンブレインは、I) PEGを含む第1の液型及び、天然高分子添加剤と光重合開始剤を含む第2の液型と、を準備する段階と、II) 準備された第1の液型と第2の液型を空洞部の中で混合する段階と、III) 混合溶液をメンブレイン形態で形象化する段階と、IV) メンブレインに可視光線を加える段階と、を通じて製造することができ、または、I) PEGを含む第1の液型及び、天然高分子添加剤と光重合開始剤を含む第2の液型を準備する段階と、II) 準備された第1の液型と第2の液型を空洞部内で混合する段階と、III) 混合溶液に可視光線を照射して相互侵入高分子網目(IPN)形態の水和ゲルを形成する段階と、IV) 水和ゲルをメンブレイン形態で形象化する段階と、を通じて製造することができる。

【0018】

これを詳しく説明すれば、本発明の水和ゲルの製造方法は、図2に示したとおり、まず、PEGを含む第1の液型及び、天然高分子添加剤と光重合開始剤を含む第2の液型を準備した後、準備された第1の液型と第2の液型を空洞部の中で混合する段階を含む。この時、天然高分子添加剤は、混合溶液に粘性(viscosity)を付与して周辺部に流れることを防止する役目をする。したがって、PEGより高い粘度を有することが好ましい。

このように混合された溶液は、周辺部に流れない程度の粘度を有するので、混合溶液を骨欠損部形態の枠に注射型容器などを利用して塗布するか哺乳類の骨欠損部の部分に直接塗布して適切なメンブレイン形態で自由に形象化することができ、このように形象化されたメンブレインに可視光線を照射して重合させることにより、最終的に相互侵入高分子網目(IPN)形態の水和ゲルメンブレインを製造することができる。

本発明の水和ゲルを歯科用材料で使用する際、上述の注射型容器を利用する方法の外にもペースト容器を利用する方法、直接形象化する方法、鋳型を利用する方法など、本発明の要旨を脱しない限り多様な方法で使用が可能である。

【0019】

このように製造された水和ゲルメンブレインの分解性、体内安全性及びこれと関連する

データは、図3～図5によって確認することができる。図3は、体内と類似した酵素反応条件下における、水和ゲルメンブレインの分解性を比較評価したグラフである。既存のPEG水和ゲルメンブレインの場合、高分子ネットワークが稠密で加水分解及び酵素反応による分解性が相対的に低く、90日が経過した時点までもほとんど分解されないまま大部分のメンブレインが残留していた。これに対して、コラーゲン(COL)とヒアルロン酸(HA)が架橋されたPEGとIPN構造を形成している「PEG+COL+HA」区の水和ゲルメンブレインの場合には、初期10日までの分解性は、PEG水和ゲルメンブレインと類似していたが、酵素反応によりコラーゲンとヒアルロン酸が分解された以後は内部ネットワーク構造が緩んで膨潤程度が相対的に増加し、これによって、加水分解による内部分解作用が活発になってメンブレイン分解が増加する傾向を示した。実際体内の条件は、実験条件のように過量の緩衝液が存在する環境ではないので、結果がそのまま体内分解挙動を示すとは言えないが、傾向を予測する根拠としては活用ができる。

【0020】

図4は、各々の水和ゲルメンブレインを体内移植した後の1週経過時点で急性炎症反応結果を示した写真である。PEG区と「PEG+COL+HA」区の全ての水和ゲルメンブレインシステムで、周辺組織の初期急性炎症反応は観察されなかった。また、組織学的な分析を通じても生体材料に対する一般的な組織反応を除外した特異炎症反応は観察されなかった。これによって、本発明の水和ゲルメンブレインは、生体適合性(bio compatibility)を満足させることを確認した。

【0021】

図5は、組織適合性特性を有した水和ゲルメンブレインの体内分解性評価の結果である。体内での分解傾向は、図3の結果と同一であるが、一定時点以後に二つの水和ゲルの間の分解傾向の差を明確に観察することができた。PEG自体のみで構成された水和ゲルメンブレインの場合、16週までも約70%のメンブレインが残留していたが、本発明の水和ゲルメンブレイン場合、8週以後で体内分解性が急激に増加して、残存メンブレインは12週で約60%となり、16週時点では、大部分のメンブレインが体内分解された。したがって、コラーゲンとヒアルロン酸をPEGとIPN構造化することにより、体内分解を一定時点以後に加速させる分解速度調節機能を付与することができる。これに反して、既存PEGのみで構成された光重合水和ゲルの場合、線形的に徐々に体内分解される傾向を示した。

一方、本発明のまた他の実施例では、第1の液型と第2の液型との混合溶液にすぐ可視光線を照射して水和ゲル形態で先に硬化させた後、水和ゲルに適切な圧力を加えて塗布することにより水和ゲルメンブレインを製造することができる。

【0022】

以上、本発明の実施例について説明したが、これはあくまでも例示に過ぎず、本発明の思想から逸脱しない範囲で様々な変形と変更が可能であるという事実は当業者には明らかである。また、そのような変形と変更が全部本発明の権利範囲に属することは、添付した請求の範囲でより明らかになる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

重合が可能な官能基を有するポリエチレングリコール(polyethylene glycol; 以下、PEGと略す)と、

光重合されたPEGとともに相互侵入高分子網目(interpenetrating polymer network; IPNと略す)を形成し、前記PEGより高い粘度と速い生体分解速度を有することにより前記PEGより先に分解されて前記高分子網目の

体内分解を促進させる天然高分子添加剤と、

前記 PEG の光重合を開始するためのラジカルを生成する光重合開始剤と、を含み、
 前記天然高分子添加剤は、カルボキシルメチルセルロース、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、コラーゲン、キトサン、デキストラン及びアルジネートのいずれか一つ以上を含み、
 前記天然高分子添加剤の分子量は、100,000～1,000,000であり、
 前記 PEG は、 $\left[(-CH_2CH_2O-)_n\right]$ (ここで n は 10～1,000 の自然数)
] の化学式を有し、前記分子量範囲内で直鎖状 (2-arm)、分枝状 (4 または 8-arm)、星状 (multi-arm) の PEG が単独または混合して使用され、
 前記光重合が可能な官能基は、アクリレート、メタクリレート、クマリン、チミン及びシンナマートのいずれか一つ以上を含み、
 骨欠損部に適用されることを特徴とする水和ゲル。

【請求項 2】

I) 光重合が可能な官能基を有するポリエチレングリコール (polyethylene glycol: 以下、PEG と略す。) を含む第 1 の液型及び、前記 PEG より高い粘度と速い生体分解速度を有することにより前記 PEG より先に分解されて前記高分子網目の体内分解を促進させる天然高分子添加剤と前記 PEG の光重合を開始するためのラジカルを生成する光重合開始剤とを含む第 2 の液型を準備する段階と、

II) 前記準備された第 1 の液型と第 2 の液型を空洞部内で混合する段階と、

III) 前記混合溶液に可視光線を照射して相互侵入高分子網目 (IPN) 形態の水和ゲルを形成する段階と、を含み、

前記天然高分子添加剤は、カルボキシルメチルセルロース、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、コラーゲン、キトサン、デキストラン及びアルジネートのいずれか一つ以上を含み、
 前記天然高分子添加剤の分子量は、100,000～1,000,000であり、
 前記 PEG は、 $\left[(-CH_2CH_2O-)_n\right]$ (ここで n は 10～1,000 の自然数)
] の化学式を有し、前記分子量範囲内で直鎖状 (2-arm)、分枝状 (4 または 8-arm)、星状 (multi-arm) の PEG が単独または混合して使用され、
 前記光重合が可能な官能基は、アクリレート、メタクリレート、クマリン、チミン及びシンナマートのいずれか一つ以上を含み、
 骨欠損部に適用されることを特徴とする水和ゲルの製造方法。

【請求項 3】

前記光重合開始剤は、400～750nm 波長の可視光線に反応してラジカルを生成することを特徴とする請求項 2 に記載の水和ゲルの製造方法。

【請求項 4】

光重合が可能な官能基を有するポリエチレングリコール (polyethylene glycol: 以下、PEG と略す) と、

光重合された PEG とともに相互侵入高分子網目 (interpenetrating polymer network: IPN と略す) を形成し、前記 PEG より高い粘度と速い生体分解速度を有することにより前記 PEG より先に分解されて前記高分子網目の体内分解を促進させる天然高分子添加剤と、

前記 PEG の光重合を開始するためのラジカルを生成する光重合開始剤と、を含み、
 前記天然高分子添加剤は、カルボキシルメチルセルロース、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、コラーゲン、キトサン、デキストラン及びアルジネートのいずれか一つ以上を含み、
 前記天然高分子添加剤の分子量は、100,000～1,000,000であり、
 前記 PEG は、 $\left[(-CH_2CH_2O-)_n\right]$ (ここで n は 10～1,000 の自然数)
] の化学式を有し、前記分子量範囲内で直鎖状 (2-arm)、分枝状 (4 または 8-arm)、星状 (multi-arm) の PEG が単独または混合して使用され、
 前記光重合が可能な官能基は、アクリレート、メタクリレート、クマリン、チミン及びシンナマートのいずれか一つ以上を含み、
 骨欠損部に適用されることを特徴とする水和ゲルメンブレイン。

【請求項 5】

I) 光重合が可能な官能基を有するポリエチレングリコール (polyethylene glycol: 以下、PEGと略す) を含む第1の液型及び、光重合されたPEGと一緒に相互侵入高分子網目 (interpenetrating polymer network: IPN) を形成し、前記PEGより高い粘度と速い生体分解速度を有することにより前記PEGより先に分解されて前記高分子網目の体内分解を促進させる天然高分子添加剤と前記PEGの光重合を開始するためのラジカルを生成する光重合開始剤とを含む第2の液型を準備する段階と、

II) 前記準備された第1の液型と第2の液型を空洞部内で混合する段階と、

III) 前記混合溶液をメンブレイン形態で形象化する段階と、

IV) 前記メンブレインに可視光線を照射して相互侵入高分子網目 (IPN) 形態の水和ゲルを形成する段階と、を含み、

前記天然高分子添加剤は、カルボキシルメチルセルロース、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、コラーゲン、キトサン、デキストラン及びアルジネートのいずれか一つ以上を含み、

前記天然高分子添加剤の分子量は、100,000～1,000,000であり、

前記PEGは、 $[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n]$ (ここでnは10～1,000の自然数) の化学式を有し、前記分子量範囲内で直鎖状 (2-arm)、分枝鎖状 (4または8-arm)、星状 (multi-arm) のPEGが単独または混合して使用され、

前記光重合が可能な官能基は、アクリレート、メタクリレート、クマリン、チミン及びシンナマートのいずれか一つ以上を含み、

骨欠損部に適用されることを特徴とする水และゲルメンブレインの製造方法。

【請求項6】

I) 光重合が可能な官能基を有するポリエチレングリコール (polyethylene glycol: 以下、PEGと略す) を含む第1の液型及び、前記PEGより高い粘度と速い生体分解速度を有する天然高分子添加剤と前記PEGの光重合を開始するためのラジカルを生成する光重合開始剤とを含む第2の液型を準備する段階と、

II) 前記準備された第1の液型と第2の液型を空洞部内で混合する段階と、

III) 前記混合溶液に可視光線を照射して相互侵入高分子網目 (IPN) 形態の水和ゲルを形成する段階と、

IV) 前記水และゲルをメンブレイン形態で形象化する段階と、を含み、

前記天然高分子添加剤は、カルボキシルメチルセルロース、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、コラーゲン、キトサン、デキストラン及びアルジネートのいずれか一つ以上を含み、

前記天然高分子添加剤の分子量は、100,000～1,000,000であり、

前記PEGは、 $[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n]$ (ここでnは10～1,000の自然数) の化学式を有し、前記分子量範囲内で直鎖状 (2-arm)、分枝鎖状 (4または8-arm)、星状 (multi-arm) のPEGが単独または混合して使用され、

前記光重合が可能な官能基は、アクリレート、メタクリレート、クマリン、チミン及びシンナマートのいずれか一つ以上を含み、

骨欠損部に適用されることを特徴とする水和ゲルメンブレインの製造方法。

【請求項7】

前記光重合開始剤は、400～750nm波長の可視光線に反応してラジカルを生成することを特徴とする請求項5または請求項6に記載の水和ゲルメンブレインの製造方法。