

(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2010-512846

(P2010-512846A)

(43) 公表日 平成22年4月30日(2010.4.30)

(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 F	4 C 0 8 1
	A 6 1 L 27/00 G	
	A 6 1 L 27/00 K	
	A 6 1 L 27/00 J	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2009-541491 (P2009-541491)	(71) 出願人	506298792
(86) (22) 出願日	平成19年12月7日 (2007.12.7)		ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年6月24日 (2009.6.24)		アメリカ合衆国インディアナ州46581
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/086771		, ウォーソー, シルヴィウス・クロッシング 2500
(87) 国際公開番号	W02008/076671	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開日	平成20年6月26日 (2008.6.26)		弁理士 小野 新次郎
(31) 優先権主張番号	11/610, 957	(74) 代理人	100089705
(32) 優先日	平成18年12月14日 (2006.12.14)		弁理士 社本 一夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 不透過性膜を有する生分解性骨形成性多孔性生物医学的インプラント

(57) 【要約】

生物医学的インプラントは、骨形成性因子、およびインプラントの標的部位での新規骨成長の生成のためのその表面の一部を遮蔽する固形不透過性膜と共に開示される。インプラントは、多孔性であり、生体吸収性であり、そして新規骨組織の形成のための三次元的構造的骨格を形成する。インプラントは、ポリマーまたはコラーゲン、骨形成タンパク質、およびセラミック粒子を用いて形成される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

合成的にミネラル化された (mineralized) 骨格マトリクス；
骨格マトリクスに対して完全に結合された固体膜；そして
新規骨成長を引き起こすために有効な量の骨格マトリクス中に包含された骨形成性因子；
を含む、生物医学的インプラント。

【請求項 2】

合成的にミネラル化された (mineralized) 骨格マトリクスが、少なくとも 0.1 mm の平均粒子直径を有する有効量の少なくとも 1 つの微粒子ミネラルを含む、請求項 1 に記載の生物医学的インプラント。

10

【請求項 3】

骨格マトリクスがコラーゲンを含む、請求項 1 または 2 に記載された生物医学的インプラント。

【請求項 4】

骨格コラーゲンマトリクスが、可溶性コラーゲンおよび不溶性コラーゲンを含む、請求項 3 に記載された生物医学的インプラント。

【請求項 5】

微粒子ミネラルがセラミック粒子を形成する、請求項 2～4 のいずれか 1 項に記載された生物医学的インプラント。

20

【請求項 6】

セラミック粒子が、二相性リン酸カルシウムまたはヒドロキシアパタイトおよび β -トリ-リン酸カルシウム製剤を含む、請求項 5 に記載された生物医学的インプラント。

【請求項 7】

セラミックが、少なくとも約 20% の多孔率を有する、請求項 5 または 6 に記載された生物医学的インプラント。

【請求項 8】

微粒子ミネラルが、約 0.1 mm～約 2.0 mm の平均粒子サイズを有する、請求項 2～7 のいずれか 1 項に記載された生物医学的インプラント。

【請求項 9】

微粒子ミネラルが、約 0.5 mm～約 1.5 mm の平均粒子サイズを有する、請求項 2～7 のいずれか 1 項に記載された生物医学的インプラント。

30

【請求項 10】

微粒子ミネラルが、骨格マトリクスに関して約 3:1 の重量比で存在する、請求項 2～9 のいずれか 1 項に記載された生物医学的インプラント。

【請求項 11】

微粒子ミネラルが、生物医学的インプラントの重量に対して少なくとも約 95% を有する、請求項 2～10 のいずれか 1 項に記載された生物医学的インプラント。

【請求項 12】

微粒子ミネラルがカルシウム化合物を含む、請求項 2～11 のいずれか 1 項に記載された生物医学的インプラント。

40

【請求項 13】

カルシウム化合物が、少なくとも 1 つの以下のもの：硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、フッ化カルシウム、フッ化リン酸カルシウム、クロロリン酸カルシウム、塩化カルシウム、乳酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、セラミック、酸化カルシウム、カルシウムーリン酸、二リン酸カルシウム、リン酸三カルシウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸カルシウム、酢酸カルシウム、および二相性リン酸カルシウム、またはこれらのいずれかの組合せ、を含む、請求項 12 に記載された生物医学的インプラント。

【請求項 14】

有効量のポリヒドロキシ化合物をさらに含む、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の生物

50

医学的インプラント。

【請求項15】

ポリヒドロキシ化合物が、少なくとも1つの以下のもの：糖質、ポリヒドロキシアルデヒド、ポリヒドロキシケトン、グリコーゲン、アルドース、糖、単糖または多糖、オリゴ糖、ポリヒドロキシカルボン酸化合物、ポリヒドロキシエステル化合物、シクロデキストリン、ポリエチレングリコールポリマー、グリセロール、アルギン酸、キトサン、ポリプロピレングリコールポリマー、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、アガー、およびヒアルロン酸、またはポリヒドロキシ誘導体化合物、を含む、請求項14に記載された生物医学的インプラント。

【請求項16】

ポリヒドロキシ誘導体化合物にグリセロールのモノエステルおよびジエステルが含まれる、請求項0に記載された生物医学的インプラント。

【請求項17】

固体膜が、コラーゲン、ポリ乳酸（PLA）、ポリグリコール酸（PGA）、またはポリオルトエステル（POE）を含む生分解性ポリマーを含む、請求項1～16のいずれか1項に記載された生物医学的インプラント。

【請求項18】

骨格マトリクスが、有効量の成長因子、抗-炎症剤、抗生剤、鎮痛剤、またはこれらのいずれかの組合せをさらに含む、請求項1～17のいずれか1項に記載された生物医学的インプラント。

【請求項19】

有効量の成長因子が、少なくとも1つの以下のもの：BMP-2、rhBMP-2、BMP-4、rhBMP-4、BMP-6、rhBMP-6、BMP-7[OP-1]、rhBMP-7、GDF-5、rhGDF-5、Nell-1、LIMミネラル化タンパク質、血小板由来成長因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子 β （TGF- β ）、インスリン-関連成長因子-I（IGF-I）、インスリン-関連成長因子-II（IGF-II）、線維芽細胞成長因子（FGF）、 β -2-ミクログロブリン（BDGF II）、PTH、PGE2アゴニスト、顆粒球-コロニー刺激因子（G-CSF）、血管内皮成長因子（VEGF）、間葉幹細胞（MSC）マトリクスメタロプロテアーゼ（MMP）、またはスタチン、を含む、請求項18に記載された生物医学的インプラント。

【請求項20】

有効量の抗-炎症剤が、抗サイトカイン物質を含む、請求項18に記載された生物医学的インプラント。

【請求項21】

抗-サイトカイン物質が、少なくとも1つの以下のもの：TNF- α 阻害剤、IL-1阻害剤、IL-6阻害剤、IL-8阻害剤、IL-12阻害剤、IL-15阻害剤、IL-10、NF κ B阻害剤、およびインターフェロン- γ （IFN- γ ）、を含む、請求項20に記載された生物医学的インプラント。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般的には、新規骨の生成のための成長因子を含むインプラントデポの設計に関するものである。具体的には、本発明は、骨間隙充填剤として使用されるインプラントに関し、そして骨間隙領域の外科的修復のための有効な組成物および構造を含有する。

【背景技術】

【0002】

500,000例を超える骨移植術が毎年米国において行われており、そしてこれらの手術は、毎年25億ドルのコストに達しようとしていると推定されている。さらに、これらの数は、世界規模で見れば容易にその倍に達する。これらの骨移植術のほとんどは、自家移植組織または同種移植組織を用いて行われる。

【0003】

10

20

30

40

50

自家移植は、同一個体から得られる骨組織であるが、目的とする標的部位とは異なる部位から得られる骨組織に関するものである。通常は、自家移植骨組織は、腸骨稜、大腿遠位端、または脛骨近位端から採取する。次いで、この採取された組織を、傷害部位に設置する。この組織のタイプは、骨移植片の拒絶を引き起こす免疫応答を誘導することなく新規骨成長のために必要とされる必要な特徴を有していることから、理想的である。新規骨成長のために必要な特徴は、骨形成性、骨誘導性および骨伝導性である。しかしながら、自家移植組織を採取するためには、追加的な手術を必要とし、そしてしばしばドナー部位の病的状態と関連する。ドナー部位合併症には、炎症、感染、および慢性疼痛が含まれてもよい。いくつかの状況において、慢性疼痛は、もともとの傷害部位と関連する疼痛が持続する場合もある。さらに、自家移植の供給は、いずれかの特定の個体においては限定的である可能性がある。

10

【0004】

自家移植の代替手段は、他の個体または遺体から骨組織を得ることである。同種移植を使用することにより、自家移植の欠点のいくつかは解消される。すなわち、ドナー部位の病的状態が潜在的に減少される点とともに解消されまたは遺体の場合にそれが解消される点と共に供給の制限が解消される。しかしながら、治療された組織においても疾患伝播の特定のリスクが依然として存在し、そして不都合な免疫応答のリスクが増加する。さらに、疾患伝播のリスクを低減するために治療された組織は、移植片の組み込みおよびその構造的強度に影響を及ぼす可能性がある。すなわち、この治療方法は、生存細胞数および新規骨の成長に影響を与えるタンパク質を減少させ、そして移植片は、自家移植片と比較して、同一の構造的強度を有していない可能性がある。

20

【0005】

自家移植および同種移植の両方とも欠点を有し、そして従ってより安全な骨移植代用物が有益である。これらのより安全な代用物は、通常は非-骨由来材料から構成される。これらのより安全な代用物は、理想的には、傷害部位（すなわち、目的とする骨移植部位）における新規骨の生成について、生体適合性であり、生体吸収性であり、骨伝導性であり、骨誘導性であり、そして骨形成性であるべきである。さらに、インプラントは、骨組織成長を妨害する可能性があるその他の周囲軟組織細胞により浸潤を受けないようにすべきである。理想的には、インプラントは、目的とする標的部位での新規骨成長について最大限伝導性である環境をも提供すべきである。多孔性インプラント表面に浸潤するいずれかの軟組織細胞は、新規骨成長のプロセスを妨害し、または新規骨組織への発生経路を断ち切る場合もある。この種の問題は、重度に弱くなった移植片や非融合性さえも引き起こし、その結果移植の失敗を引き起こす可能性がある。移植の失敗は、病的状態の増加を引き起こし、患者に対してさらに苦痛を与え、そして患者および社会の両方にコストの増加を引き起こす。

30

【発明の概要】

【0006】

本発明は、骨-不含誘導材料、すなわち、セラミック粒子と共にキャリアマトリクスを使用する。それには、天然または合成の分解性の材料またはポリマー、好ましくはコラーゲン、も含まれ、目的とする標的部位での新規骨成長の生成のための、多孔性で再吸収性のスポンジ型の生物医学的インプラントを形成する。具体的な標的部位または骨間隙領域に適合した望ましい三次元構造上の構造を有する多孔性再吸収性インプラントを提供することが、本発明の目的である。三次元構造上の構造は、安定だがスポンジ様の堅さを提供し、機構的な整形および骨間隙領域の充填を容易にする。多孔性インプラントは、好ましくは骨芽細胞を刺激する有効量の成長因子と共に組み込まれる。成長因子は、好ましくは、骨形成タンパク質である。生物医学的インプラントは、コラーゲンまたはポリマー中に組み込まれた少なくとも約0.1 mmの平均直径、しかし好ましくは約1.0 mmの平均直径を有し、そしてコラーゲンまたはポリマーに対して少なくとも3:1の重量比を有する、微粒子ミネラルを含有する。より好ましい組成物は、ずっと高度にミネラル化された (mineralized) ものであり、そしていくつかの態様においては、それらは少なくとも10:1の重量比

40

50

を構成する。

【0007】

U.S.特許出願シリアル番号09/923,116（'116出願）（その全体を参照として援用する）は、コラーゲンと、骨粒子および生体適合性合成リン酸カルシウムセラミックからなる群から選択される微粒子ミネラルとを含む骨形成性インプラントを記載する。'116出願の具体的な特徴は、再吸収性インプラント組成物中に骨形成性因子を含ませて、骨間隙を充填することに関する。しかしながら、'116出願は、新規骨成長を妨害する、インプラント中で内部成長する細胞線維性組織、という問題に対処しなかった。この細胞性組織内部成長は、骨再生のプロセスを遅らせ、そして移植片を弱くする可能性があり、そしておそらくは非融合性を引き起こす。本発明は、骨形成性因子または成長因子とセラミック粒子またはセラミック材料に加えて、固体不透過性膜を使用する。骨形成性または骨形成とは、宿主細胞または生物医学的インプラント中に埋め込まれた幹細胞との相互作用にかかわらず、生物医学的インプラントが新規骨組織を生成する一般的な能力のことをいう。骨形成または新規骨成長は、生物医学的インプラントが骨形成タンパク質（BMP）を埋め込まれ、そして宿主部位と相互作用する場合に生じる。

10

【0008】

本発明の別の目的は、新規骨成長に対して骨誘導を提供することである。すなわち、有効量の成長因子が埋め込まれた多孔性生物医学的インプラントは、目的とする標的部位での骨再生のために、宿主細胞を誘導しそして形質転換する。

【0009】

本発明のさらに別の目的は、新規骨成長のために骨伝導をもたらすことである。多孔性生物医学的インプラントは、新規骨組織の成長に対して受容力がある表面をもたらす。

20

本発明のさらに別の目的は、選択的な組織内部成長をもたらす、新規骨の成長のための骨組織細胞の増殖を促進しそして向上させることである。好ましくは、生物医学的インプラントの周囲軟組織細胞浸潤の量を最小にしつつ、多孔性インプラント中に骨細胞を遊走させ、そして増殖させる。選択的な組織内部成長は、固体の比較的不透過性の膜が生物医学的インプラントの表面部分に完全に接着することにより達成することができる。

【0010】

本発明のさらに別の目的は、骨移植片上に組織再生誘導シートを縫合したり固定したりする必要なしに、生物医学的インプラントに関して組織再生誘導法、特に多数の口腔顎顔面術、を提供することである。

30

【0011】

本発明のさらに別の目的は、生物医学的インプラントに対して事前に適用した分解性不透過性シートまたは膜を提供して、より良好なシールを作製し、次いでインプラント術中に別のシートを縫合し、そしてシートまたは膜を除去するために後日外科手術をすることをなくすことに関する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、生物医学的インプラントの上面線図である。点線は生物医学的インプラントを含有する骨間隙の輪郭を囲む。実線は、固体膜の輪郭を囲む。

40

【図2】図2は、インプラントの切断面の線図であり、固体膜を表面に接着させた骨間隙充填剤を示す。

【図3】図3Aは、歯槽骨における骨間隙欠損の切断面の線図である。図3Bは、骨間隙を充填する歯槽骨欠損インプラントとインプラントの上部表面の固体膜シートの切断面の線図を示す。

【図4】図4Aは、歯牙構造により貫通された生物医学的インプラントを骨欠損領域に適用された、歯周の適用におけるインプラントの切断面の線図を示す。図4Bは、歯槽骨に対して適用された歯科インプラントの切断面の線図を示す。

【図5】図5は、別の態様の上部線図を示す。中央部円は、インプラントを介して突出している生物学的構造、例えば歯、を示す。周囲の上面表面は、固体膜を示す。インプラン

50

トは、固体膜の下にある。

【図6】図6Aは、歯槽骨の口腔表面の一部の修復のための、生物医学的インプラントを適用した整形された歯槽骨の部分の側面図を示す。図6Bは、図6Aの生物医学的インプラントの中央部を通過する切断面図を示す。図6Bは、生物医学的インプラントにより充填された歯槽骨における欠損状況を示す。図6Cは、図6Aの生物医学的インプラントの中央部を通過する切断面図を示す。図6Cは、歯槽堤骨の修復のための状況を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明には、分解性ポリマー、好ましくはコラーゲン、およびセラミック材料を含む、骨格マトリクスまたはキャリアマトリクスが含まれる。キャリアマトリクスは、骨格構造を有し、そして新規骨成長の生成を刺激する成長因子が組み込まれる。セラミック材料は、カルシウム化合物を含む。例えば、カルシウム化合物は、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトビオン酸カルシウム、フッ化カルシウム、フッ化リン酸カルシウム、クロロリン酸カルシウム、塩化カルシウム、乳酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、セラミック、酸化カルシウム、カルシウムーリン酸、二リン酸カルシウム、リン酸三カルシウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸カルシウム、ケイ化カルシウム、酢酸カルシウム、および二相性リン酸カルシウムを含むことができる。

10

【0014】

二相性リン酸カルシウムは、好ましいセラミックであり、約50：50～約95：5のリン酸三カルシウム：ヒドロキシアパタイトの重量比を有する望ましい二相性リン酸カルシウムを有する。より好ましくは、約70：30～約95：5、さらに好ましくは約80：20～約90：10、そして最も好ましくは約85：15である。セラミック材料は、少なくとも20%のおよその多孔率を有する。一般的には、生物医学的インプラント中のミネラルの量は、骨間隙または標的部位における類骨の形成を可能にするために十分でなければならない。さらに、キャリアマトリクスの組成物は、類骨形成および最終的な骨形成のために十分な量の時間のあいだ、骨格が維持される様にしなければならない。

20

【0015】

様々な種類の利用可能なコラーゲンは、キャリアマトリクスのために適している。骨格構造を形成するコラーゲンおよびセラミック粒子は、骨格マトリクスまたはキャリアマトリクスを構成する。コラーゲンは、商業的に購入してもよく、または当該技術分野において既知の方法によって調製してもよい。繊維状コラーゲンおよび非-繊維状コラーゲンの両方とも使用することができる。コラーゲンの他に、ゼラチンやその他のタイプの天然および合成ポリマーもまた適している。

30

【0016】

骨間隙中に配置する場合、多孔性構造を有するキャリアマトリクスが、新規骨組織細胞の遊走、形質転換、そして接着のための骨格形成を提供する。傷害部位が修復されるにつれて、骨形成のプロセスのあいだ、キャリアマトリクスが徐々に骨組織により置換される。

【0017】

骨形成性インプラントは主として骨芽細胞を刺激し、そのことが新規骨組織の形成に参与する。新規骨の成長を促進するため、好ましい態様は、高ミネラル含量のキャリアマトリクスである。高ミネラル含量は、主として新規骨形成が標的部位にて進行するにつれて十分なセラミックが利用可能であることを保証し、そして骨格が分解されてしまう前に骨生成が生じることを保証する。さらに、組成物中で必要とされるミネラル含量の必要レベルは、骨形成性活性のレベルに部分的に依存する可能性もある。すなわち、成長因子活性レベルがより高ければそれだけ、骨形成を維持するために必要とされるミネラル含量は多くなる。

40

【0018】

本発明の好ましい態様において、再吸収性キャリアマトリクスに対する微粒子ミネラルの比率は、重量比で少なくとも3：1であるが、しかしより好ましくは少なくとも10：1で

50

ある。特に好ましい態様において、微粒子ミネラルは、インプラントの重量にして少なくとも95%からなる可能性がある。高度に有効な生物医学的インプラントは、重量にして約97%~99%の微粒子ミネラルを含み、そして約1%~約3%のコラーゲンまたはその他のポリマーマトリクス材料を含む。さらに、少なくとも0.1 mmの平均粒子サイズを有するミネラル成分が好ましく、しかしより好ましくは約0.5 mm~約2 mmであり、そして最も好ましくは約0.5 mm~約1.5 mmである。

【0019】

生物医学的インプラントは、新規骨形成が治療の必須の部分である様々な疾患、症状、および欠損において有用である。生物医学的インプラントは、大腿骨、脛骨、腓骨、上腕骨などにおける長い骨欠損のために有用であり、または椎体欠損のためにも有用である。インプラントは、歯周の疾患において特に有用であり、この場合、歯槽骨は歯科インプラントを支持するために追加的な新規骨成長を必要とする。本質的に、インプラントは覆っている軟組織が標的領域または欠損を覆っている場合に特に有用である。事前に接着された固体不透過性膜を用いて行われたインプラントは、生物医学的インプラント中への軟組織浸潤を妨害することなく、新規骨形成を促進することができる。

【0020】

再吸収性生物医学的インプラントは、キャリアマトリクスの表面の一部に完全に接着した、不透過性バリア、好ましくはある種の膜、を含有する。固体不透過性バリア膜は、多孔性キャリアマトリクス中に遊走する可能性がある軟組織細胞の通過に耐性である。軟組織細胞（筋肉細胞など）、結合組織、線維芽細胞、または肥満細胞は、多孔性キャリアマトリクスに浸潤することができる。さらに、炎症性応答は、傷害部位またはインプラント部位に存在する可能性があり、そして追加の細胞種および細胞成分（好中球、単球、リンパ球、好酸球、好塩基球、およびプロテオグリカンを含む（しかしこれらには限定されない））が、インプラントに対して手術後に浸潤する可能性がある。軟組織に対して暴露されたインプラントの部分は、生物医学的インプラントに対して完全に接着された固体の不透過性膜を有し、細胞および細胞成分のインプラントの多孔性領域への移動を防止し、そしてその結果目的とする標的部位での骨形成を促進することができる。

【0021】

膜バリアは、ポリ乳酸（PLA）、ポリグリコール酸（PGA）、ポリオルトエステル（POE）、ポリグリコリド、ポリラクチド、ポリラクチド-ポリグリコリドコポリマー、コラーゲンまたはその他の再吸収性ポリマーおよびコポリマーなど、天然または合成の再吸収性ポリマーおよび分解性ポリマーから構成されてもよい。生分解性PLA/PGAポリマーおよびそれらのコポリマーは、幅広い範囲の異なる生体工学的特性および付随的な生物学的応答を有する材料ファミリーを示す。本発明の生物医学的インプラントのために好ましいポリマーは、コラーゲンである。

【0022】

生物医学的インプラントは、コラーゲンスラリーおよび適切なサイズの不透過性膜を調製することにより作製される。コラーゲンスラリーは、当該技術分野において知られているように形成することができ、U.S.特許出願シリアル番号09/923,116（その全体を本明細書中に援用する）中にも記載される。

【0023】

スポンジインプラントを作製するため、コラーゲンスラリーを当該技術分野において知られている様に作製することができる。コラーゲンスラリーは、好ましくは冷却してその粘性を高めて、多孔性微粒子ミネラル構成成分の浮遊を補助する。多孔性微粒子ミネラルまたはセラミック粒子は、コラーゲンスラリー中に分散させ、そして穏やかに混和する。好ましい態様において、固体の不透過性膜、好ましくはコラーゲン、は、無菌のトレイまたはその他の形態でおかれる。多孔性微粒子ミネラル構成成分をスラリー中に均一に分散させた後、スラリーを固体膜の上に注ぎ入れ、そしてその後凍結乾燥させる。凍結乾燥により、水分子が凝華が引き起こされ、多数の孔が残され、そしてコラーゲン原線維の架橋がいくらか引き起こされる。架橋は、スラリー中のコラーゲン原線維のあいだで生じ、そ

して固体の不透過性膜のコラーゲンとの間でも生じる。凍結乾燥の後、好ましくはインプラントを、コラーゲン用のさらなる架橋剤としてホルムアルデヒド蒸着に暴露する。形成される合成物は、スポンジ型生物医学的インプラントの完全な部分である固体膜と共に、一般的に三次元的に安定である。すなわち、固体膜およびキャリアマトリクスは、密接不可分に互いに接続されて、単一ユニットを形成する。固体膜は、生物医学的インプラントの孔の一部をふさぎ、軟組織の内部成長に対するバリアを形成する。次いで、インプラントを、滅菌し、そして既知の手順に従ってパッケージングすることができる。

【0024】

凍結乾燥させた骨格マトリクスは、生体適合性溶液（例えば塩類溶液、リンゲル溶液、水または患者のインプラント部位と適合性のその他の物質）を用いて再水和される。再水和用の溶液は、有効量の成長因子、抗生物質、抗-炎症性物質、鎮痛剤、またはいずれかその他の治療物質または生体適合性物質と共に組み込まれる。凍結乾燥により作製されるその後の孔は、再水和の間に治療剤を用いて充填される。次いで、得られる生物医学的インプラントは、構造的に成型され、そしてインプラント部位に適合される。

【0025】

本発明の本質的な側面は、生物医学的インプラントを顕著に圧縮することなしに覆っている軟組織をサポートする、十分な三次元構造的な構造を維持することである。顕著な圧縮は、不透過性膜のゆがみを引き起こし、そしてさらに部分的にキャリアマトリクスの孔のいくつかを部分的にふさぎ、そして生物医学的インプラントの骨形成性の有効性を減少させる。それにもかかわらず、生物医学的インプラントは、骨間隙領域におけるインプラントのプロセスを促進するために、依然としてスポンジ状でなければならない。固体の不透過性膜のキャリアマトリクスへの接着は、インプラントの構造的な特徴を顕著には変化させない。固体の不透過性膜が接着することによる生物医学的インプラントの構造的特性の局所的な変化は、生物医学的インプラントの局所的な圧縮特性に影響を与える可能性があり、そして生物医学的インプラントの骨形成性特性を変化させる可能性がある。このことは、合成的にミネラル化された（mineralized）骨格マトリクス、すなわち、本発明において使用される場合の非-骨誘導性ミネラル化（mineralization）、に伴う問題である。しかしながら、本明細書中において記載される好ましい態様を使用して、所望の堅さを得て、構造的に健全な、しかし骨形成性の柔軟な、生物医学的インプラントを達成することができる。

【0026】

本発明の別の側面において、キャリアマトリクスは、固体の不透過性膜をトレイまたはその他の形状タイプの中に入れることなく、上述したように形成される。次いで、固体の不透過性膜、好ましくはコラーゲン、を閉鎖することが好ましいスポンジ型キャリアマトリクスの表面部分に対して接着する。固体膜をキャリアマトリクスに接着するための様々な方法を使用することができる。例えば、適した生体適合性結合剤または糊（例えば生物学的接着剤、シアノアクリレート、エポキシベースの物質、歯科用樹脂セメント、そして様々な再吸収性ポリマーおよび非-再吸収性ポリマー）を、キャリアマトリクス、不透過性膜表面またはその両方に対して適用することができる。好ましい糊は、コラーゲンまたはコラーゲンベースの物質である。次いで、インプラントを、風乾し、そしてより好ましくは凍結乾燥させてもよい。

【0027】

別の態様において、可塑剤を使用して、スポンジ状キャリアマトリクスの所望の堅さを得ることができる。可塑剤には、ポリヒドロキシ化合物（例えば、糖質、ポリヒドロキシアльデヒド、ポリヒドロキシケトン、グリコーゲン、アルドース、糖、単糖または多糖、オリゴ糖、ポリヒドロキシカルボン酸化合物、ポリヒドロキシエステル化合物、シクロデキストリン、ポリエチレングリコールポリマー、グリセロール、アルギン酸、キトサン、ポリプロピレングリコールポリマー、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、アガー、およびヒアルロン酸）またはポリヒドロキシ誘導体化合物が含まれるが、これらには限定されない。

10

20

30

40

50

【0028】

作製されるインプラントの寸法は、用途に応じて変化することができる。典型的なスポンジの寸法は、例えば、1 cmの単位では約4 cm（長さ）×2 cm（幅）といったものである。しかしながら、スポンジは、好ましくは外科医が機構的に成型して、いずれの骨間隙構造にも適合させる。図1は、インプラントのスポンジを覆う固体の不透過性膜11またはインプラントの骨間隙充填剤部分10を有するインプラントの上面図を示す。側面図または切断面図は、多孔性骨形成性インプラント表面が直接的には周囲の軟組織と接触しないようにする、多孔性骨間隙充填剤20および固体の不透過性膜21を示す。

【0029】

インプラントを凍結乾燥させ、架橋させ、そして滅菌した後、その中に骨形成性因子を組み込むことができる。本発明の好ましい組成物には、骨誘導性タンパク質、または動物レシピエント中でその遺伝子の発現を駆動し有効量のタンパク質を生成するプロモータと機能可能に結合する（例えば、ウィルスベクターなどのベクター中で提供される）骨誘導性タンパク質をコードするヌクレオチド配列、などの骨誘導性因子が含まれていてもよい。上述したように、本発明において使用される骨形成性因子は、骨芽細胞の作成または活性を刺激するものであってもよい。因子は、好ましくは骨形成タンパク質（BMP）またはLIMミネラル化タンパク質（LMP）であり、またはBMPまたはLMPをコードするヌクレオチド配列を含むか、またはそのいずれかの組合せである。組換えヒトBMPが好ましく、そして商業的に入手するか、または当該技術分野において記載され既知であるように調製することができる（例えば、Wozney et al. についてのU.S. Pat. No. 5,187,076；Wozney et al. についてのU.S. Pat. No. 5,366,875；Wang et al. についてのU.S. Pat. No. 4,877,864；Wang et al. についてのU.S. Pat. No. 5,108,932；Wang et al. についてのU.S. Pat. No. 5,116,738；Wang et al. についてのU.S. Pat. No. 5,013,649；Wozney et al. についてのU.S. Pat. No. 5,106,748；そして、Wozney et al. についてのPCT公開番号W093/00432；Celeste et al. についてのW094/2693；そしてCeleste et al. についてのW094/26892）。さらに、骨誘導性因子は、骨から単離することができる。BMPを骨から単離する方法は、Urist についてのU.S. Pat. No. 4,294,753、およびUrist et al., PNAS 371, 1984に記載される。組換えヒトBMP-2（rhBMP-2）、組換えヒトBMP-4（rhBMP-4）、BMP-6、rhBMP-6、BMP-7[OP-1]、組換えヒトBMP-7（rhBMP-7）、Nell-1、組換えヒト増殖分化因子（growth differentiation factor；rhGDF-5）、スタチン、またはそれらのヘテロダイマーがより好ましい。しかしながら、最も好ましい成長因子は、rhBMP-2、rhBMP-7、およびrhGDF-5である。骨誘導性因子は、W099/06563にも記載されるように、LMPまたはプロモータに機能可能に結合されたLMPをコードする遺伝子を組み込む適したベクターであってもよい（genbank accession No. AF095585も同様に参照）。本発明に従ってそのようなベクターを骨形成性因子として使用する場合、それらは、好ましくは、細胞、例えばインプラントのレシピエントに由来する自家細胞と組み合わせて、送達される。最も好ましくは、ベクターは、レシピエントの骨髄または末梢血に由来する自家白血球と組み合わせて送達される。これらの細胞は、インプラントの前に骨形成性因子とともにスポンジ組成物に対して適用することができる。

【0030】

さらに、例として、BMPを当該技術分野において既知の液体キャリアと組み合わせ、そしてスポンジ中に液体を注入することにより、BMPまたはその他の骨形成性因子が、形成されたスポンジ中に含まれてもよい。

【0031】

本発明の組成物のさらなる増強において、その他の成長因子または骨形成性亢進因子を、組成物中に組み込むことができる。そのような追加的な因子には、宿主適合性の骨形成性前駆細胞、自家骨髄、同種骨髄、トランスフォーミング成長因子- β （TGF- β ）、線維芽細胞成長因子（FGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、インスリン-関連成長因子（IGF-I）、インスリン-関連成長因子-II（IGF-II）、 β -2-ミクログロブリン（BDGF II）、PTH、PGE2アゴニスト、顆粒球-コロニー刺激因子（G-CSF）、血管内皮成長因子（VEGF）、間

葉幹細胞（MSC）、マトリクスメタロプロテアーゼ（MMP）、ペプチド、スタチン、抗生物質、およびステロイドが含まれる。

【0032】

追加の増強剤は、有効量の抗炎症剤、例えば抗サイトカイン物質を含むことができる。抗-サイトカイン物質は、TNF- α 阻害剤、IL-1阻害剤、IL-6阻害剤、IL-8阻害剤、IL-12阻害剤、IL-15阻害剤、IL-10、NF κ B阻害剤、およびインターフェロン- γ （IFN- γ ）を含んでもよい。

【0033】

さらなる増強剤には、有効量の抗生物質および鎮痛薬が含まれていてもよい。これらの薬剤は、当該技術分野において周知である。本発明の異なる態様において、その他の活性成分を、キャリアマトリクスに対して添加することもできる。活性成分には、1またはそれ以上の抗サイトカイン物質の他に、抗微生物剤、抗真菌剤、抗ウィルス剤、抗腫瘍剤、抗生剤、鎮痛剤、麻薬拮抗薬、およびこれらのいずれかの組合せが含まれていてもよい。

【0034】

適した薬剤には、モルヒネ、適切な麻薬拮抗薬（例えば、ナロキソン）、局所麻酔薬（例えば、リドカイン、ブピバカイン、メピバカイン、ジブカイン、プリロカイン、エチドカイン、ロピバカイン、プロカイン、テトラカイン、など）、グルタミン酸受容体アンタゴニスト、アドレナリン受容体アゴニスト、アデノシン、カナビノイド、コリン作動性アゴニストおよびGABA受容体アゴニスト、および異なる神経ペプチドなどの鎮痛剤が含まれてもよい。様々な鎮痛薬の詳細な検討は、Sawynok et al., (2003) Pharmacological Reviews, 55:1-20において提供される（その全体を参照として本目最初中に援用する）。

【0035】

適切な抗生物質には、ニトロイミダゾール抗生物質、テトラサイクリン、ペニシリン、セファロスポリン、カルボペネム、アミノグリコシド、マクロライド抗生物質、リンコサミド抗生物質、4-キノロン、リファマイシン、そしてニトロフラントインが含まれる（しかし、これらには限定されない）。適した具体的な化合物には、アンピシリン、アモキシシリン、ベンジルペニシリン、フェノキシメチルペニシリン、バカンピシリン、ピバンピシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、シクラシリン、ジクロキサシリン、メチシリン、オキサシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フルクロキサシリン、セフロキシム、セフェタメト、セフェトラム（cefetrame）、セフィキシム（cefixine）、セフォキシチン、セフタジジム、セフチゾキシム、ラタモキシセフ、セフォペラゾン、セフトリアキソン、セフスロジン、セフォタキシム、セファレキシム、セファクロール、セファドロキシル、セファロチン、セファゾリン、セフポドキシム、セフチブテン、アズトレオナム、チゲモナム、エリスロマイシン、ジリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、パルジマイシン（paldimycin）、リンコミシル（lincomycirl）、バンコマイシン、スペクチノマイシン、トブラマイシン、パロモマイシン、メトロニダゾール、チニダゾール、オルニダゾール、アミフロキサシン、シノキサシン、シプロフロキサシン、ジフロキサシン、エノキサシン、フレロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、テマフロキサシン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、メタサイクリン（methacycline）、ロリテトラサイクリン、ニトロフラントイン、ナリジキシ酸、ゲンタマイシン、リファンピシン、アミカシン、ネチリマイシン、イミペネム、シラスタチン、クロラムフェニコール、フラゾリドン、ニフロキサジド、スルファジアジン、スルファメトキサゾール（sulfametoxazol）、次サリチル酸ビスマス、コロイド次クエン酸ビスマス、グラミシジン、メシリナム、クロキシキン（cloxiquine）、クロルヘキシジン、ジクロロベンジルアルコール、メチル-2-ペンチルフェノール、およびこれらのいずれかの組合せ、が含まれる（しかし、これらには限定されない）。

【0036】

他の態様において、抗サイトカイン物質、および場合によってはいずれかその他の薬剤、が徐放性製剤中に存在してもよい。そのような徐放性製剤は、当該技術分野において周

10

20

30

40

50

知である。

【0037】

生物医学的インプラントは、歯槽骨欠損、歯周の外科手術、口腔顎顔面術、形成手術および再建手術、骨再生誘導法、骨輪郭の改良、頭部顔面欠損の充填、長い骨の欠損（例えば、大腿骨、脛骨、上腕骨など）またはその他の骨格的適用に対して特に適している。組織再生誘導法において、例えば、口腔顎顔面外科手術において、本発明の生物医学的インプラントは、軟組織浸潤を防止するために適所に載せられそして縫合される別個の固形膜バリアを必要としない。完全な閉塞性固形膜バリアを伴う生物医学的インプラントは、接着のための別個の手段を必要としない。図3Aは、歯槽骨30および対応する欠損31の切断面図または側面図を示す。図3Bは、スポンジ型生物医学的インプラント32で充填された歯槽骨欠損およびインプラントに接着されそして欠損を越えて歯槽骨の一部を覆い、その結果組織再生を誘導しそして多孔性インプラント32中の軟組織構成成分の内部成長を阻害する固体膜バリア33を示す。

10

【0038】

図5は、歯周用途のための代替的なデザインの上面図を示す。生物医学的インプラントは、インプラントに設置された切り抜きまたは穴50を有し、歯の構造をインプラントを通じて浮かび上がらせ、そして骨形成性キャリアマトリクスを目的とする標的部位に接続するかまたは歯の構造の下で骨間隙領域を充填することを可能にする。この構造において、上面図はスポンジキャリアマトリクスに完全に接着される固体膜51の上面表面である。図4Aは、スポンジ-型のキャリアマトリクス40、キャリアマトリクス40および固形膜41を貫通する歯の構造42を含む、歯周インプラントの切断面図または側面図である。図4Bは、プロテゼまたは歯の接着のためのネジ部43を伴う歯科用インプラント44の使用を示す。生物医学的インプラント40は、歯槽骨を修復し、そして歯科用インプラント44が再生歯槽骨を介して挿入される。

20

【0039】

図6Aは、側面図および歯槽骨のさらに別の応用を示す。新規骨の構造を必要とする曲線をなす歯槽骨60について、生物医学的インプラント61が新規骨成長のために設置される。固体の不透過性膜62は、上を覆う軟組織をインプラントから分離する。生物医学的インプラント61は、新規骨組織成長を引き起こし、そして骨組織レベルを修復しまたは歯科インプラントに対応するための十分な新規骨を提供する。図6Aは、歯槽骨欠損、歯槽堤骨の増強、またはその両方から構成されていてもよい。図6Bは、歯槽骨欠損を伴う図6Aの生物医学的インプラント61の中央部を通過する、切断面図である。図6Bにおける生物医学的インプラント61では、歯槽骨60の欠損を固体の不透過性膜62で充填し、それにより上を覆う軟組織からの分離をもたらすことが示される。図6Cは、歯槽堤骨の増強が必要とされる図6Aの生物医学的インプラント61の中央部を通過する切断面図である。図6Cは、上を覆う軟組織を生物医学的インプラント61から効果的に分離するための歯槽骨の成型された形状をうけて、歯槽堤を修復するように設置される生物医学的インプラント61および固体の不透過性膜62を伴う歯槽骨60を示す。

30

【0040】

固体の不透過性膜は、図1、図2、図3B、図4A、図4Bに示されるように、しばしば、生物医学的インプラントを越えて伸長する場合がある。追加的な態様として、フィブリン型糊（フィブリノーゲン由来）を使用して、固体の不透過性膜と周囲の骨または生物学的構造との間で十分なシールを得ることができる。このことにより、いずれかの潜在的な液体または組織構成成分が、生物医学的インプラントを接触させない場合に固体の不透過性膜の下に浸潤することを防止することができる。

40

【0041】

U.S.特許出願シリアル番号09/923,116（'116出願）（その全体を参照として本明細書中に援用する）は、追加の組成物、そして骨移植のための再吸収性骨形成性インプラントの使用を記載する。

【0042】

50

本発明のキット形式は、固体の不透過性膜を接着させた凍結乾燥させた骨格マトリクスを、成長因子、抗生物質、鎮痛薬、抗炎症剤またはその他の治療用生体適合性物質とともに、含む。凍結乾燥させた骨格は、生体適合性溶液（例えば、塩類溶液、リンゲル溶液、またはその他の血液組織適合性の物質またはこれらの組合せ）を用いて再水和する。成長またはその他の生体適合性物質は、再水和溶液に組み込まれ、それにより骨格マトリクスを凍結乾燥させる間に事前に作製される多数の孔を充填する。

【 0 0 4 3 】

本明細書中において、本発明は具体的な態様を参照して記載されるが、これらの態様は単に本発明の原理および応答を説明するものであることを理解されるべきである。従って、以下の請求項により規定される本発明の精神および範囲から離れることなく、多数の改良を説明された態様に対して行ってもよく、そしてその他の配置を創作することができることを理解されるべきである。

10

【 図 1 】

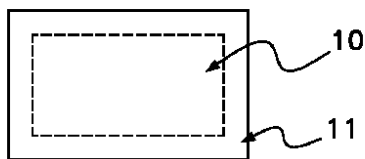


Fig. 1

【 図 2 】

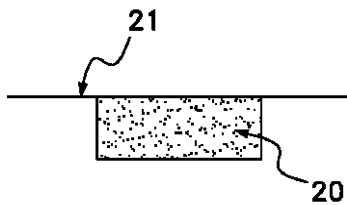


Fig. 2

【 図 3 A 】

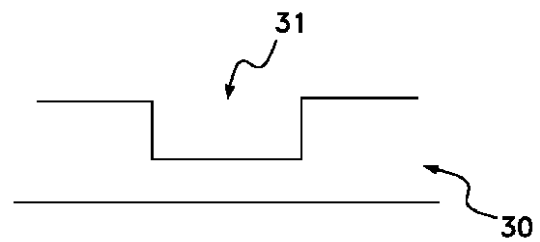


Fig. 3A

【 図 3 B 】

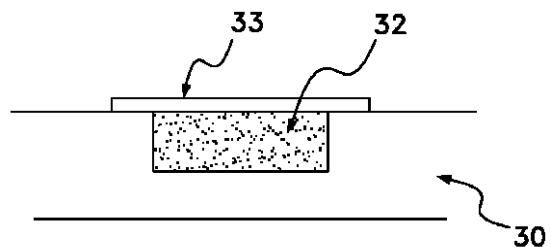


Fig. 3B

【図 4 A】

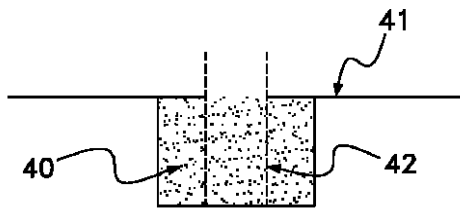


Fig. 4A

【図 5】

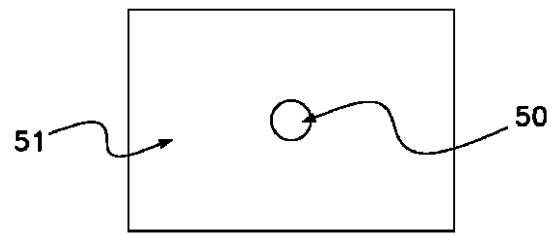


Fig. 5

【図 4 B】

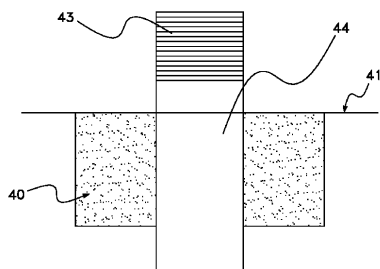


Fig. 4B

【図 6 A】

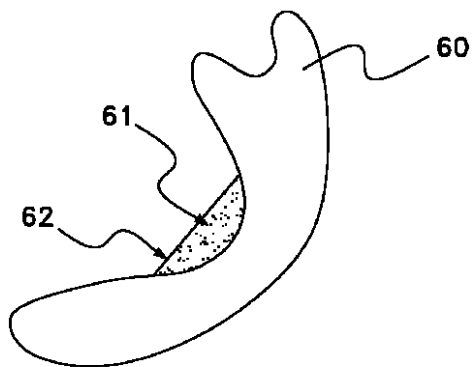


Fig. 6A

【図 6 B】

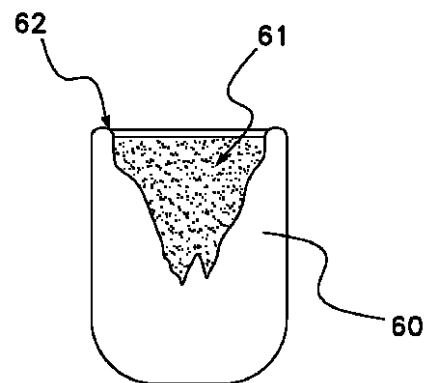


Fig. 6B

【図 6 C】

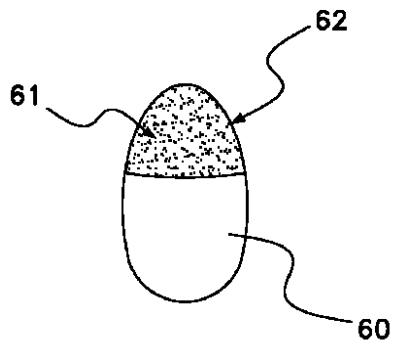


Fig. 6C

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2007/086771
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L24/00 A61L27/44 A61L27/46		
According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/45871 A (SDGI HOLDINGS INC [US]; MCKAY WILLIAM F [US]) 10 August 2000 (2000-08-10) claims 1-36	1-21
X	WO 99/19005 A (GEISTLICH SOEHNE AG [CH]; PETT CHRISTOPHER [GB]; GEISTLICH PETER [CH];) 22 April 1999 (1999-04-22) claims 1-22	1,17
A	EP 1 338 291 A (GEISTLICH SOEHNE AG [CH]) 27 August 2003 (2003-08-27) paragraphs [0014] - [0017], [0022]; claims 1-10	1-21
A	US 4 394 370 A (JEFFERIES STEVEN R [US]) 19 July 1983 (1983-07-19) claims 1-12	1-21
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		☒ See patent family annex.
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *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) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *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 *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 *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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 March 2009		Date of mailing of the international search report 31/03/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schneider, Aurore

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/086771

C(Continuation), DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TAGUCHI Y ET AL: "A histological evaluation for guided bone regeneration induced by a collagenous membrane" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 26, no. 31, 1 November 2005 (2005-11-01), pages 6158-6166, XP025280174 ISSN: 0142-9612 [retrieved on 2005-11-01] the whole document	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/086771

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0045871	A	10-08-2000	AT 253385 T	15-11-2003
			AU 772682 B2	06-05-2004
			AU 2756800 A	25-08-2000
			CA 2362049 A1	10-08-2000
			DE 60006356 D1	11-12-2003
			DE 60006356 T2	09-09-2004
			EP 1150726 A1	07-11-2001
			ES 2209820 T3	01-07-2004
			JP 2002536077 T	29-10-2002
WO 9919005	A	22-04-1999	AT 286409 T	15-01-2005
			CA 2305740 A1	22-04-1999
			CN 1280509 A	17-01-2001
			CZ 20001295 A3	11-10-2000
			DE 69828519 D1	10-02-2005
			DE 69828519 T2	29-12-2005
			DK 1023091 T3	14-02-2005
			EP 1023091 A1	02-08-2000
			ES 2236936 T3	16-07-2005
			JP 2001519210 T	23-10-2001
			PL 339835 A1	02-01-2001
			RU 2217171 C2	27-11-2003
			US 2002177903 A1	28-11-2002
EP 1338291	A	27-08-2003	AU 2003200603 A1	04-09-2003
			CA 2419620 A1	21-08-2003
			EP 1938845 A2	02-07-2008
			JP 2003260123 A	16-09-2003
			PL 358848 A1	25-08-2003
US 4394370	A	19-07-1983	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, KM, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100117813

弁理士 深澤 憲広

(72)発明者 マッケイ, ウィリアム・エフ

アメリカ合衆国テネシー州 3 7 1 3 3, メンフィス, マッケルリエ・コーブ 3 8 7 0

Fターム(参考) 4C081 AB02 AB04 BA12 BA13 CA162 CA172 CA182 CD042 CD052 CD082

CD092 CD122 CD27 CD28 CD29 CE01 CE02 CF011 CF021 CF031

CF041 CF051 CF061 CF22 DB03 DB05 DB06