



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년05월27일
 (11) 등록번호 10-0959954
 (24) 등록일자 2010년05월18일

(51) Int. Cl.

A61B 17/56 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-0012710
 (22) 출원일자 2003년02월28일
 심사청구일자 2008년01월04일
 (65) 공개번호 10-2003-0071576
 (43) 공개일자 2003년09월03일
 (30) 우선권주장
 60/360,462 2002년02월28일 미국(US)
 60/409,103 2002년09월09일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US06280473 B1*

US0624486 B1

US0575919 A

WO200062707 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

마스트 바이오서저리 아게

스위스 취리히 체하-8002 클라리텐슈트라쎄 25

(72) 발명자

칼혼, 크리스토퍼제이.

미국92130캘리포니아주샌디에고베르나자코트13722

콘월, 지.브라이언

미국92131캘리포니아주샌디에고티페라리웨이10675

(74) 대리인

김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 29 항

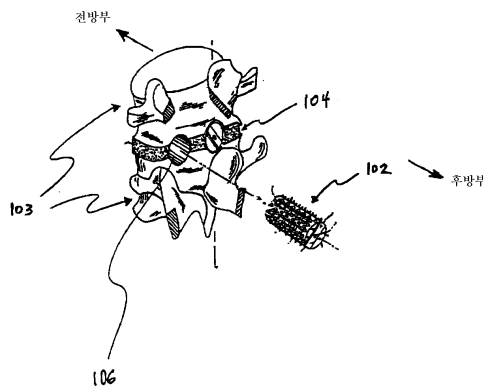
심사관 : 양성지

(54) 골성장 조절을 위한 방해막

(57) 요약

재흡수가능한 중합체 방해막 및 그들의 사용 방법을 개시하였다. 넓은 실시양태에서, 골성장 제어 방법 또는 특정 공간 영역 내로의 골성장 방지 방법은 본 발명의 재흡수가능한 방해막을 사용하여 공간적 장벽을 형성하는 단계를 포함한다. 상기 방해막은 골성장 영역과 골성장하지 않는 영역을 격리하며, 골성장하지 않는 영역으로의 골성장을 막는다.

대표도 - 도1a



특허청구의 범위

청구항 1

골성장의 실질적으로 평탄한 측면 및 골성장하지 않는 실질적으로 평탄한 측면을 가지며, 골성장 측면과 골성장하지 않는 측면의 사이에 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층을 포함하며,

상기 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층은 실질적으로 균일한 조성을 가지며,

상기 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층의 두께는 상기 골성장 측면 및 상기 골성장하지 않는 측면 사이에서 측정했을 때 10 μm 내지 300 μm 이며,

상기 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층은 실질적으로 비-기공성이며,

상기 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층은 락티드 중합체 및 2 이상의 시클릭 에스테르의 공중합체로 구성되는 군으로부터 선택되는 물질을 포함하며,

상기 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층은 골성장 측면 및 골성장하지 않는 측면 사이의 평활한 표면의 장벽(barrier)을 유지하게 되며,

포유동물의 신체에 처음 이식한 때부터 24 개월 이하의 기간 내에 포유동물의 신체 속으로 재흡수되며,

방해막에 의해 공간적 장벽이 형성되어, 골성장 영역이 골성장하지 않는 영역으로부터 분리되는 것인,

골성장 조절을 위한, 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 실질적으로 평면인 방해막(barrier membrane).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 재흡수가능한 중합체 기재 물질이 폴리락티드인 방해막.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 중합체 기재 물질이 폴리(L-락티드-코-D,L-락티드)를 포함하며, 상기 공간적 장벽이 환자의 뼈의 공동(cavity) 내에 형성되는 것인 방해막.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층의 두께가 100 μm 인 방해막.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층의 두께가 200 μm 인 방해막.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층이 유체 불투과성인 방해막.

청구항 7

제1항에 있어서, 항골 인자, 세포 이동에 영향을 주는 화학주성 물질, 세포 이동에 영향을 주는 억제 물질, 세포 증식에 영향을 주는 분열촉진 성장 인자, 세포 분화에 영향을 주는 성장 인자, 혈관생성을 촉진하는 인자들 중의 하나 이상으로 침지되는 방해막.

청구항 8

제1항에 있어서, 무균 포장 속에 봉인되는 방해막.

청구항 9

제1항에 있어서, 반흔 형성을 예방하는 방해막.

청구항 10

제1항에 있어서, 조직 결합(tissue adhesion)을 예방하는 방해막.

청구항 11

골성장의 실질적으로 평탄한 측면 및 골성장하지 않는 실질적으로 평탄한 측면을 가지며, 골성장 측면과 골성장하지 않는 측면의 사이에 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층을 포함하며,

상기 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층은 실질적으로 균일한 조성을 가지며,

상기 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층의 두께는 상기 골성장 측면 및 상기 골성장하지 않는 측면 사이에서 측정했을 때 10 μm 내지 300 μm이며,

상기 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층은 실질적으로 비-기공성이며,

상기 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층은 락티드 중합체 및 2 이상의 시클릭 에스테르의 공중합체로 구성되는 균으로부터 선택되는 물질을 포함하며,

상기 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층은 골성장 측면 및 골성장하지 않는 측면 사이의 평활한 표면의 장벽을 유지하게 되며,

포유동물의 신체에 처음 이식한 때부터 24 개월 이하의 기간 내에 포유동물의 신체 속으로 재흡수되며,

방해막에 의해 골성장 영역 및 척추관 사이에 공간적 장벽이 형성되는 것인,

척추 관(spinal canal) 내로의 골성장을 예방하기 위한, 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 실질적으로 평면인 방해막.

청구항 12

골성장 영역 및 골성장하지 않는 영역을 정의하며, 1 개 이상의 재흡수가능한 방해막이 재흡수되기 전에는 각 영역이 상기 1 개 이상의 재흡수가능한 방해막의 서로 반대편에 위치하도록 환자의 뼈 속의 공동(cavity) 속으로 삽입되고, 골성장하지 않는 영역에서의 골성장을 감소시킴으로써 뼈 속의 공동에서의 골성장을 조절하고, 300 μm 미만의 두께를 가지며, 실질적으로 비-기공성인 1 개 이상의 재흡수가능한 방해막.

청구항 13

제12항에 있어서, 골성장 영역에서 골성장을 증대시키기 위하여 상기 골성장 영역이 골 형태형성(morphogenic) 단백질을 더 포함하는 방해막.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 골 형태형성(morphogenic) 단백질이 상기 1 개 이상의 방해막의 골성장 영역을 향하는 표면 상에 제공되는 것인 방해막.

청구항 15

골성장 영역 및 골성장하지 않는 영역을 정의하며, 1 개 이상의 재흡수가능한 방해막이 재흡수되기 전에는 각 영역이 상기 1 개 이상의 재흡수가능한 방해막의 서로 반대편에 위치하도록 환자의 뼈 속의 공동(cavity) 속으로 삽입되고, 골성장하지 않는 영역에서의 골성장을 감소시킴으로써 뼈 속의 공동에서의 골성장을 조절하며, 골성장하지 않는 영역에서 골조직의 성장을 억제하기 위하여 1 종 이상의 항골 인자를 더 포함하는, 1 개 이상의 재흡수가능한 방해막.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 1 종 이상의 항골 인자가 상기 1 개 이상의 방해막의 골성장하지 않는 영역을 향하는 표면 상에 제공되는 것인 방해막.

청구항 17

제12항에 있어서, 환자의 척추관으로의 골성장을 감소시키기 위하여 척추 수막(meninges)의 부근에 삽입되는 방해막.

청구항 18

제12항에 있어서, 락티드 중합체 및 2 이상의 시클릭 에스테르의 공중합체로 구성되는 균으로부터 선택되는 물질을 포함하는 방해막.

청구항 19

골성장 영역 및 골성장하지 않는 영역을 정의하며, 1 개 이상의 재흡수가능한 방해막이 재흡수되기 전에는 각 영역이 상기 1 개 이상의 재흡수가능한 방해막의 서로 반대편에 위치하도록 환자의 뼈 속의 공동(cavity) 속으로 삽입되고, 골성장하지 않는 영역에서의 골성장을 감소시킴으로써 뼈 속의 공동에서의 골성장을 조절하며, 폴리락티드를 포함하고, 유체에 불투과성인 1 개 이상의 재흡수가능한 방해막.

청구항 20

제12항에 있어서, 골성장 영역 및 골성장하지 않는 영역 사이의 고정된 경계를 제공하기 위하여 해부학적 구조체에 부착되는 방해막.

청구항 21

제20항에 있어서, 근육에 부착되는 방해막.

청구항 22

제20항에 있어서, 뼈에 부착되는 방해막.

청구항 23

제12항에 있어서, 골성장 영역으로부터 골성장하지 않는 영역으로의 세포들의 이동을 막기 위하여 상기 공동 내에 삽입되는 방해막.

청구항 24

제12항에 있어서, 상기 1 개 이상의 재흡수가능한 막 상의 미리 정해진 1 개 이상의 위치에 세포 조절 물질을 포함하는 방해막.

청구항 25

제24항에 있어서, 실질적으로 상기 막의 한쪽 면 상에 세포 성장 억제제가 배치된 방해막.

청구항 26

제24항에 있어서, 실질적으로 상기 막의 한쪽 면 상에 세포 성장 촉진제가 배치된 방해막.

청구항 27

제12항에 있어서, 특정 속도로 재흡수되며, 상기 재흡수 속도가 방해막에 선택적인 약제, 국지적 가열, 국지적 냉각 및 전기적 방전에 노출시키는 것으로 이루어진 균으로부터 선택된 어느 한 가지에 의해 조절되는 것인 방해막.

청구항 28

제12항에 있어서, 반흔 형성을 감소시키거나 조직 부착을 막는 데 효과적인 방해막.

청구항 29

삭제

청구항 30

골성장 영역 및 골성장하지 않는 영역을 정의하며, 1 개 이상의 재흡수가능한 방해막이 재흡수되기 전에는 각 영역이 상기 1 개 이상의 재흡수가능한 방해막의 서로 반대편에 위치하도록 환자의 뼈 속의 공동(cavity) 속으로

로 삽입되고, 골성장하지 않는 영역에서의 골성장을 감소시킴으로써 뼈 속의 공동에서의 골성장을 조절하며, 엽실론-카프로락톤 및 락티드의 공중합체를 포함하는, 1 개 이상의 재흡수가 가능한 방해막.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

[0034] 미국 특허출원 60/360,462 (발명의 명칭: 골성장 제어 방법; 출원일: 2002년 2월 28일) 및 미국 특허출원 60/409,103 (발명의 명칭: 골성장 제어 방법; 출원일: 2002년 9월 9일)은 본 출원의 우선권 주장의 기초가 되며, 이들 전체는 본 출원에 참고문헌으로 포함된다.

[0035] 발명의 분야

[0036] 본 발명은 일반적으로 의료 기기, 구체적으로는 골성장 조절 방법에 관한 것이다.

[0037] 종래기술

[0038] 다혈증 증상은 골형성 또는 골성장을 촉진시킬 필요가 있는 일반적 특징에 해당한다. 이 증상들은 골 부분 결손, 치주 질환, 전이성 골질환, 골용해성 골질환 및 연결 조직 회복이 효과적인 증상들(예: 연골 손상 또는 상해의 치료 또는 재생)을 포함한다. 골성장을 촉진시킬 필요가 있는 한가지 증상으로서 척추 디스크 상해가 있다.

[0039] 골성장을 자극하기 위하여 여러가지 골유도성 인자들을 사용해 왔다. 예를 들어 골 형태 단백질(BMP)은 확장된 변형 성장 인자 베타 수퍼패밀리에서 새로운 인자이다. 그들은 무기물을 제거한 뼈의 추출물에서 생물학적 활성을 특성화하는 이전의 기재[Urist M. Science(1965) 150:893-99]를 따라, 유전자 클로닝 기술을 사용하여 우즈니 등의 문헌[Wozney J. et al. Science(1988) 242: 1528-34]에 의해 처음 확인되었다. 래트들의 피하 조직 속으로 국부 주사한 경우, 재조합 BMP2 및 BMP4는 신규 골성장을 유도할 수 있다[문헌 참조: Wozney J. Molec Reprod Dev (1992) 32: 160-67]. 이러한 인자들은 정상적인 골모세포들이 분화할 때 발현되며, 시험관내에서의 골모세포의 분화 및 뼈 마디 형성 그리고 생체내에서의 골형성을 자극하는 것으로 제시되어 왔다[문헌 참조: Harris S. et al. J. Bone Miner Res(1994) 9:855-63].

[0040] 골 유도 인자들은 증상을 치료하기 위한 골성장을 촉진할 수 있다는 점에서 유용하다. 그러나, 그러한 골 유도 인자들에 의해 촉발된 제어되지 않은 골성장은 문제가 생길 수 있다.

[0041] 예를 들어, 척추 디스크 상해를 치료하기 위한 효과적인 한가지 방법은 디스크 제거술, 즉 추간관의 일부 또는 전부를 외과적으로 제거하고 인접한 척추골과 융합시키는 것이다. 상기 융합과정은 종종 인접한 척추골을 척추 케이지(cage)와 함께 봉합하고, 골 유도 인자(예: BMP)를 척추골 사이에 투여하여 골성장 및 인접 척추골들의 융합을 촉진시켜서 달성된다. 그러나, 상기 투여된 골 유도 인자는 척추관(spinal canal)에서의 골성장을 초래할 수 있으며, 이는 추가적인 문제(예: 척추내압 증가 및 신경 압박)를 초래할 수 있다.

[0042] 골성장 조절 및 그 성장을 바람직하지 않은 영역 이외의 영역(예: 척추관 내부 영역)으로 향하게 하는 방법으로 상기 문제들을 감소시키거나 제거할 수 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

[0043] 발명의 개요

[0044] 본 발명은 재흡수가 가능한 중합체 골성장 방해막(barrier membrane)을 제공하여 상기 문제들을 해결한다. 본 발명은 골성장 방해막(잠재적인 부정적 부작용을 감소시키기 위하여 시간에 따라 비교적 서서히 체내에 흡수되도록 제조됨) 및 바람직하지 않은 영역 속으로의 골성장을 제어, 감소 또는 제거하는 방법을 개시한다. 상기 골성장 방해막은 μm 단위의 두께(예: 10 ~ 300 μm)를 갖도록 만들 수 있다. 상기 방해막은 웰딩 플랜지(welding flange)를 사용하여 미리 성형시키고 무균 포장 내에 보관할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 골성장 제어 방법이 개시된다.

[0045] 본원에 개시된 임의의 특징 및 특징들의 조합은 그러한 임의의 조합에 포함된 특징들이 문맥, 본 명세서 및 당

업자의 지식의 관점에서 명백히 상호 모순되지 않는 한 본 발명의 범위에 포함된다. 본 발명의 추가적인 장점 및 측면은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백하다.

발명의 구성 및 작용

- [0046] 선호되는 실시양태의 기술
- [0047] 이하 본 발명의 선호되는 실시양태를 자세히 기술할 것이며, 그들의 예는 첨부된 도면에 개시되어 있다. 도면에서 동일하거나 유사한 부분을 지칭하기 위하여 가능한 한 항상 동일하거나 유사한 참조 번호를 사용한다. 도면들은 간략화되어 있으며 정확한 척도로 되어 있지 않음을 알아야 한다. 본원의 개시에 관하여, 오직 편리성과 명확성을 위하여 방향을 나타내는 어구들, 예를 들어 상부, 하부, 좌측, 우측, 위쪽, 아래쪽, 위, 바로 위, 아래, 바로 아래, 앞 그리고 뒤는 첨부 도면과 함께 사용된다. 그러한 방향 어구들은 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0048] 비록 본원의 개시가 특정의 도시된 실시양태를 지칭한다고 하더라도, 이들 실시양태들은 예로서 제시된 것이며, 제한하기 위하여 제시된 것이 아님을 알아야 한다. 다음의 상세한 설명은 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 정신 및 범위에 속할 수 있는 모든 개량, 대안 및 균등물을 포괄하기 위한 것이다.
- [0049] 본 발명은 여러가지 수술 상황(예: 척추관 또는 연골과 같은 바람직하지 않은 영역으로의 골성장을 막기 위하여 방해막을 장착하는 것과 같은 적용 분야)에서 사용될 수 있는 방해막 형태의 재흡수가능한 이식물을 제공한다.
- [0050] 넓은 실시양태에서, 골성장 제어 방법 또는 특정 영역 내의 골성장 감소 또는 제거 방법은 본 발명의 재흡수가능한 방해막을 사용하여 공간적 장벽을 형성하는 단계를 포함한다. 상기 방해막은 골성장이 제한되거나 일어나지 않는 영역으로부터 골성장 영역을 격리한다. 상기 골성장 영역은 골성장이 바람직한 공간 영역으로 정의된다.
- [0051] 본 발명의 한 측면에 따르면, 골 유도 인자(예: BMP)를 사용하여 상기 골성장 영역 내의 골성장을 자극시킬 수 있다. 상기 골성장하지 않는 영역은 골성장이 감소된 속도로 일어나거나 또는 전혀 일어나지 않는 것이 바람직한 공간 영역으로 정의된다. 상기 골성장하지 않는 영역은 실질적으로 골 유도 인자가 없을 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 골성장하지 않는 영역은 항조직제, 예를 들어 항골 인자를 더 포함할 수 있다. 다른 실시양태에 따르면, 상기 방해막은 골성장을 제어하며, 상기 골성장 영역 내에서만 조절된 속도로 성장하도록 한다. 예를 들어, 본 발명의 방해막에 의해 형성된 물리적 경계를 통해서 또는 넘어서 골성장이 일어나지 않거나, 또는 상기 방해막을 통해서 제어된 감소된 속도로 골성장이 일어난다.
- [0052] 본 발명의 선호되는 실시양태에서, 척추 상해 치료에서의 골성장 제어 방법이 구현된다. 인접한 두 개의 척추골을 융합하여 척추 상해를 치료할 수 있다. 척추골들을 융합시키기 위한 척추 케이지의 전형적인 구현예에 대한 세부 사항들은 미국 특허 제6,033,438호 및 제5,015,247호에 개시되어 있으며, 이들의 전체 내용은 본원에 참고문헌으로 포함된다.
- [0053] 도 1a 및 1b에 도시되어 있는 바와 같이, 1 이상의 공동부 (106)을 디스크 (104)를 통해 그리고 융합하고자 하는 추골 (103) 사이에 형성시킴으로써 척추 융합을 달성할 수 있다. 이어서, 1 이상의 척추 케이지(cage) (102)를 1 이상의 공동부 (106)에 삽입한다. 골반응 유도 인자를 척추 케이지 (102)를 통해 직접 또는 간접적으로 공동부에 투여하여 추골 사이에 골성장 및 융합을 유발시킨다. 이러한 회복 과정과 관련한 관심사는 골이 척추관 (108)으로 성장하여 원치 않는 부작용을 초래할 수 있다는 점이다.
- [0054] 본 발명에 따르면, 골성장을 억제하거나 골성장을 예방하는 방법은 본 발명의 1 이상의 방해막 (101)을 뼈에 있는 공동에 삽입하는 단계를 포함한다. 이 공동은 외과적으로 생성되거나, 또는 절환 또는 부상에 기인할 수 있다. 일례로서, 척추관 (108)에서 골성장을 억제하는 방법은 척추관 (108)에 근접한 표면에 본 발명의 1 이상의 방해막 (101)을 일렬로 제공하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 방해막 (101)은 척추관에 근접하여 또는 그 안에 배치될 수 있다. 원하는 장벽 작용을 일으키기 위해, 방해막이 제공된 척추 영역을 예정된 정도 및 분포로 조작할 수 있다. 일실시태양에서, 방해막이 형성되는 척추 영역은 임의의 뼈가 뼈 내의 공동 또는 척추관으로 성장하는 것을 막는데 효과적이다.
- [0055] 본 명세서에 개시된 방해막은 항골 인자와 같은 조직 성장 억제제로 침지될 수 있다. 골조직 성장을 선택적으로 억제하는 항골 인자는 항혈관생성 인자, 및 TGF-베타 수퍼패밀리 류에 역효과를 미치는 Fab', F(ab)₂, Fabc 와 같은 항체 단편 및 Fv 단편 또는 이들의 조합을 비롯한 모노클론 또는 폴리클론 항체를 포함한다. 따라서, 도 1b와 관련하여, 방해막 (101)은 척추 케이지 (102)와 연결되어 사용되는 골 유도 인자로부터 척추관 (108)을

차단시킴으로써 척수관 (108) 내 골 형성을 줄이거나 또는 제거한다.

- [0056] 상기 방해막은 골성장 영역 및 골성장하지 않는 영역 사이의 고정된 경계를 확고하게 정의하기 위해 해부학적 구조체에 부착될 수 있다. 근육 조직, 다른 연조직 또는 골과 같은 구조체에 방해막을 부착시키기 위한 수단을 사용할 수 있다. 예를 들어, 척추주위 근육에 방해막을 부착시키기 위해 봉합사 또는 스테이플을 사용할 수 있다. 다른 예로서, 재흡수성 골 나사 또는 압정을 사용해 특히 가교 방해막을 척수골에 고정시킬 수 있다. 방해막 물질을 해부학적 틈으로 밀어 넣거나 접어 넣는 것으로 그 위치를 고정하는 것을 충분히 실행할 수 있다. 피브린 실란트와 같은 접착제 또는 재흡수성 시아노아크릴레이트 접착제를 추가로 활용해 방해막을 단독으로 또는 상기한 부착 수단과 함께 고정시킬 수 있다. 현재 바람직한 실시태양에서, 방해막은 그것이 고정되는 경조직 및(또는) 연조직에 직접 열 접착(쌍극 전자-소작(electro-cautery) 장치의 경우처럼)되거나, 초음파 결합되거나, 상기한 바와 같이 봉합된다.
- [0057] 본 명세서에 개시된 골성장을 억제하는 방법은 전층 결합 치료에 적용될 수 있다. 인공 피부의 전층 결합은 유리연골, 석회화 연골, 및 혈관 및 골수를 갖는 연골하 골조직에 대한 손상을 포함한다. 전층 결합은 심각한 통증을 유발할 수 있는데, 그것은 예를 들어 골수관이 감각신경말단을 포함하기 때문이다. 그러한 결합은 일반적으로 심각한 외상에서 초래되거나 퇴행성 관절질환(예, 골관절염)의 말기에 초래된다. 전층 결합은 종종 벅윌터(Buckwalter) 등의 문헌[Articular Cartilage: Composition, Structure, Response to Injury, and Methods of Facilitating Repair," in Articular Cartilage and Knee Joint Function: Basic Science and Arthroscopy (New York: Raven Press, 1990) pp. 19-56]에 기재되어 있는 바와 같이, 연골하 골로부터 치유 반응의 유발 및 출혈을 유발할 수 있다. 전층 결합의 경우, 골성장하지 않는 영역은 연골이고, 방법은 전층 결합의 치료 후 연골 조직으로의 골성장을 억제하는 본 발명에 따라 제공된다.
- [0058] 일반적으로, 관절에서 전층 결합의 치유는 동물 조직에 도입되고 일반적으로 생분해성인 제1 매트릭스와 골-연골 계면의 수준까지 전층 결합의 골 부분에 결합을 매우는 것을 포함한다. 본 명세서에서 전부 참고문헌으로 인용되는 미국특허 제5,270,300호 참조. 제1 매트릭스는 예를 들어 혈관신생 인자 및 골생성 인자를 포함할 수 있다.
- [0059] 본 발명의 일면에 따르면, 골 결합을 매우는 제1 매트릭스는 이후에 세포 불투과성인 방해막으로 덮을 수 있다. 방해막의 한 목적은 혈관이 전층 결합의 경우에 연골층에 침윤하는 것을 막아 골이 연골로 성장하는 것을 막는 것이다. 예를 들어, 연골에 있는 혈관의 형성은 연골에서 골성장을 촉진하고 연골층의 완전 치유를 억제할 수 있다. 본 발명의 방해막은 연골-골 접합에서의 결합 말단에 봉합될 수 있다. 예를 들어 열 나이프 또는 레이저를 사용하는 열결합에 의해 연골에 봉합될 수 있다.
- [0060] 결합 중 나머지 연골부분은 연골원성 조성을 포함하고 동물 조직(예, 생분해성 매트릭스)으로 물질대사화되거나 도입되는 제2 매트릭스로 연골 표면의 상층부에 채워질 수 있다. 혈관신생 인자 및 골생성 인자를 포함하는 제1 매트릭스는 또한 다른 골 결합부에 적용되어 치유를 촉진할 수 있다. 일실시태양에서, 본 발명의 방법을 사용하여, 효과적인 관절 기능 및 종국에는 관절의 절제 및 대체를 초래할 수 있는, 외상 및 골관절염의 치유를 촉진시킬 수 있다.
- [0061] 광범위한 실시태양에서, 본 발명의 방해막은 본 발명의 방법에 따라 사용할 때, 골성장을 억제하는데 효과적인 임의의 물질로부터 제조가능하다. 바람직하게는, 방해막은 재흡수성이다. 예를 들어, 본 발명의 방해막은 재흡수성 중합체와 같은 임의의 생분해성 물질로부터 형성가능하다. 바람직한 실시태양에서, 방해막은 생체반응성이 아닌, 바꿔 말해 유의적인 항원 또는 면역유발 생체 반응을 유발하지 않는 물질로부터 형성된다. 본 발명의 방해막은 재흡수성 중합체와 같은 각종 생분해성 물질로부터 형성될 수 있다. 일실시태양에 따르면, 본 발명의 막을 형성하는데 사용가능한 중합체(비제한적임)에는 락티드 (L, D, DL 또는 이들의 조합), 글리콜라이드, 트리메틸렌 카보네이트, 카프로락탐 및(또는) 이들의 물리/화학적 조합체의 중합체(예, 공중합체)이 포함된다. 일실시태양에서, 상기 막에는 L-락티드 및 D,L-락티드의 공중합체일 수 있는 폴리락티드가 포함될 수 있다. 예를 들어, 공중합체는 L-락티드 약 60 내지 80% 및 D,L-락티드 약 20 내지 40%를 포함할 수 있고, 바람직한 실시태양에서, 상기 공중합체는 독일의 베링거 인겔하임사(Boehringer Ingelheim KG)에 의해 제조되고 제공되는 폴리(L-락티드-코-D,L-락티드) 70:30 Resomer LR708이다. 이 물질로부터 제조되는 막은 조직 유착을 지연 또는 방해하고, 반흔 및(또는) 염증을 감소시키고, 포유동물 신체로의 이식 24개월 이하 내에 재흡수될 수 있다고 밝혀졌다.
- [0062] 한가지 실시태양에서는, 막은 1 개 이상의 시클릭 에스테르, 예를 들어, 락티드(예를 들어, L, D, DL 또는 그들의 조합), 엡실론-카프로락톤 및 글리콜리드로부터 유래된 중합체(예를 들어, 호모 및(또는) 공중합체)에 의해

형성된다. 예를 들어, 한가지 실시 태양에서는, 막은 약 1 내지 99% 엡실론-카프로락톤을 포함할 수 있고, 또 다른 실시 태양에서는, 막은 20 내지 40% 엡실론-카프로락톤을 포함할 수 있다. 한가지 예에서는, 막은 65:35 폴리(L-락티드-코-엡실론-카프로락톤)을 포함한다. 다른 실시태양에서는, 부티로락톤, 발레로락톤 또는 디메틸 프로피오락톤은 엡실론-카프로락톤의 치환체와 함께 또는 엡실론-카프로락톤의 치환체로서 사용될 수 있다. 또 다른 실시태양에서는, 막은 상기 폴리(L-락티드-코-D,L-락티드)보다 더 신속하게 신체로 재흡수되는 락티드 및 글리콜리드를 포함하는 공중합체를 포함할 수 있다.

[0063] 본 발명의 중합체(예를 들어, 공중합체)는 상대적으로 단순한 화학 반응 및 제제를 요구한다. 본 발명의 재흡수 가능한 방해막은 바람직하게는 평탄하고 비기공성이다. 또한, 방해막은 바람직하게는 신체에서 생체흡수 가능하다. 폴리(L-락티드-코-D,L-락티드)로부터 제조된 예비형성된 방해막은 물질을 가열된 철, 고온의 공기, 가열된 스폰지 또는 고온의 수조방법을 이용하여 유리전이온도가 되도록함에 의해서 수술시간에 형성시킬 수 있다. 바람직하게는 골 제어 방해막은 약 300 μm 이하, 바람직하게는 200 μm 이하, 및 더 바람직하게는 10 μm 내지 100 μm 의 균일한 두께를 가진다. 본원에서 정의된 바와 같이, 본 발명의 "방해막"은 10 μm 내지 300 μm 의 두께, 바람직하게는 10 내지 100 μm 의 두께를 포함한다.

[0064] 한 실시태양에서, 방해막은 마주보는 두개의 표면을 포함한다. 방해막의 한 쪽 면에는 골성장하는 실질적으로 평탄한 면 또는 표면이 있고, 다른 한면은 골성장하지 않는 실질적으로 평탄한 면 또는 표면이 있다. 바람직하게는, 환자에 시술할 때, 골성장하는 실질적으로 평탄한 면은 골성장 부위를 바라보게 위치시키고, 골성장하지 않는 실질적으로 평탄한 면은 골성장하지 않는 부위를 바라보게 위치시킨다.

[0065] 한 실시태양에서, 방해막은 골성장에 방해막으로서 효과적으로 역할을 할 수 있는 임의의 형태로 제공될 수 있다. 한 실시태양에서, 방해막 물질은 각 면에 수 센티미터인 직사각형 모양으로 제공될 수 있거나, 또는 팩킹 및 살균 전에 제조자에 의해 특정 형태, 배열 및 크기로 절단 및 형성시킬 수 있다. 고온 수조에서의 가열은 더 두꺼운 형태에서 바람직할 수 있다고 하더라도, 본 발명의 얇은 방해막은 해부학적 구조체 주변에 일치하기에 충분하도록 유연하다. 개선된 실시태양에서는, 다소 더 경직되고 깨지기 쉬울 수 있는 두께가 0.25mm 이상이고, 다른 공중합체 및(또는) 다른 단량체, 예를 들어, 엡실론-카프로락톤과 함께 형성됨에 의해 부드러워질 수 있는 특정 폴리 락티드를 이용하여 골제어 재흡수 방해 미세-방해 막을 형성할 수 있다. 게다가, 본 발명의 다른 면에 따라, 방해막은 세포 제어를 위한 물질, 예를 들어, 1 개 이상의 세포 이동에 영향을 주는 화학주성 물질, 세포 이동에 영향을 주는 억제 물질, 세포 증식에 영향을 주는 분열촉진 성장 인자, 세포 분화에 영향을 주는 성장 인자, 혈관생성(새로운 혈관의 생성)을 촉진하는 인자를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 방해막은 항조직제, 예를 들어 항골 인자를 스며들게 한다. 세포 제어 물질은 얇은 방해막 상의 하나 이상의 미리 정해진 위치에 위치할 수 있다. 예를 들어, 일반적으로 세포성장 및(또는) 분화를 촉진하거나 또는 감소시키는 물질은 방해막의 한 쪽 면(예를 들어, 골성장하지 않은 부위에 근접할 수 있는 표면)에 위치할 수 있다. 유사하게, 일반적으로 세포성장 및(또는) 분화를 촉진하거나 강화하는 물질은 방해막의 한쪽 표면(예를 들어, 골성장 부위에 근접할 수 있는 표면)상에 위치할 수 있다. 추가적으로, 억제 및 촉진 물질은 방해막의 표면 위의 다른 부위에서 세포 성장율에 영향을 줄 수 있도록 막 내의 미리 정해진 위치로 막을 통해 배치될 수 있다.

[0066] 이들 방해막의 매우 얇은 구조는 동일한 물질의 두꺼운 방해막 임플란트의 흡수율에 비교하여 임플란트의 흡수율을 실질적으로 가속화시킨다고 여겨진다. 그러나, 방해막의 신체로의 너무 빠른 재흡수는 국소 pH 수준의 바람직하지 않은 저하를 초래하고, 따라서, 예를 들어, 국소 염증, 불편함 및(또는) 이물 항체 반응을 도입/상승시킬 수 있다고 생각된다. 또한, 너무 일찍 분해되는 방해막의 생성된 편평하지 않은(예를 들어, 금이 가거나, 부서지거나, 거칠거칠하거나, 조각이 난) 표면은 적당한 치료전에 조직사이에 조직 동요를 바람직하지 않게 유발할 수 있고, 잠재적인 조직 염증 및 반응을 초래할 수 있다. 항 반응 기능이 달성되고 최적화되기 위해서는, 약 200 μm 이하의 두께를 갖는 본 발명의 방해막이 실질적으로 분해되기 전에 3주를 초과하는 기간동안, 더욱 바람직하게는 7주 이상 그의 구조적 완전성(structural integrity)를 유지해야 한다고 생각된다. 항 반응 기능이 달성되고 최적화되기 위해서는, 동일한 물질의 두꺼운 방해막에 비해서 방해막이 가속된 속도로 분해되지 않을 정도로, 재흡수 가능한 방해막은 실질적으로 분해되기 전에 6개월을 초과하는 기간동안, 더욱 바람직하게는 1년 이상 그의 구조적 안정성을 유지해야 한다. 따라서 본 발명에 따른 재흡수 가능한 중합체 방해막은 비교적 느린 속도에서 신체로 재흡수되도록 디자인되었다. 방해막의 재흡수율은 또한 선택적으로 조절될 수 있다. 예를 들면, 방해막은 수술에서 환자가 회복율에 따라 다른 속도로 분해되도록 제조될 수 있다. 따라서, 평균적인 환자에 비해 수술로부터 더욱 빨리 회복하는 환자는 약제(agent), 예를 들면, 방해막의 중합체 물질에 선택적이고, 방해막을 매우 빨리 분해시키도록 하는 것을 복용할 수 있다. 또는, 만약 중합체 물질이 예를 들면 온도 민감성이거나 또는 전기적 방전에 영향을 받는다면, 방해막이 이식된 영역은 국지적으로 가열 또는 냉

각될 수 있거나, 또는 그렇지 않으면 방해막이 개별적인 환자에 대해 바람직한 속도로 용해되도록 하는 전기적 방전에 노출된다.

[0067] 본원에서 사용되는 "비-기공성"이란 용어는 일반적으로 방수이고(water tight), 바람직한 실시태양에 따르면 유체를 투과시키지 않는 물질을 말한다. 그러나, 본 발명의 변형된 실시태양에서 미세-기공(즉, 유체 투과성이지만 세포 투과성은 아님)이 본 발명의 재흡수가능한 방해막에, 예를 들면, 그들이 실질적으로 재흡수가능한 방해막의 표면의 평활성을 파괴하여 조직에 반흔을 유발하도록 하지 않을 정도로 존재할 수 있다. 제한적인 응용을 위해 실질적으로 변형된 실시태양에서, 세포를 투과시키지만 관(vessel)을 투과시키지 못하는 기공이 제조되고 사용될 수 있다. 현재 바람직하게는, 실질적으로 비-기공성 필름을 얻기 위해 재흡수가능한 방해막은 압착성형 방법을 사용하여 제조된다. 본 발명의 방해막 물질은 반 강직성(semi-rigid) 구조를 가질 수 있고, 약 55°C까지 가열될 때 완전히 꼭 맞는 외형을 나타낼 수 있다. 현재 실시되어 있듯이, 다수의 얇은 방해막 두께의 경우 심지어 가열이 없이도 충분히 꼭 맞는 외형을 나타낼 수 있다.

[0068] 방해막의 비-기공성 및 평활성은 조직 동요(tissue turbulence)를 감소시키고, 조직 인도(tissue guidance)를 향상시키고, 반흔 형성을 최소화시킬 수 있다. 게다가, 방해막 물질의 평활하고, 연속된 표면은 경수뇌막 및 국지 조직의 그 영역을 가로지르는 이동을 용이하게 할 수 있고, 그래서 반흔 조직 형성을 유도할 수 있는 마찰 문지름(frictional rubbing) 및 닳음(wearing)을 감소시킨다.

[0069] 이 물질은 안와 바닥(orbital floor)의 골절의 수술 치료(surgical repair); 비중격 연골(nasal septum) 및 구멍난 카 드럼(car drum) 방해막의 수술 치료; 골생성을 용이하게 하는 보호막으로서; 요도 해부(urethral anatomy)의 수술 치료 및 요도 협착의 치료; 두개 융합(cranical fusion) 및 전박골 골절(forearm fracture)의 완결된 교정 수술의 골융합(synostosis)의 방지; 연조직 섬유증 또는 골성장의 감소; 단계적 치료 과정 중 출생 전 파열 제대탈출(prenatal rupture omphalocele)의 임시적인 덮개; 치아 및 잇몸 가장자리 사이의 유도된 조직 재생; 고실(tympanic) 방해막, 경수뇌막(dural) 덮개 및 신경의 치료; 심장 혈관 치료; 탈장(hernia) 치료; 힘줄 연결; 임시 관절; 상처 드레싱; 반흔 덮개; 및 복벽파열(gastroschisis)의 덮개를 포함하는 수많은 다른 수술적 응용에 사용될 수 있다.

[0070] 한 실시태양에서, 방해막은 또한 반흔 조직 감소막으로서 및(또는) 조직 부착(tissue adhesion)을 방지하는 데 효과적이다. 그와 같이 방해막은 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막으로서 지칭될 수도 있다. 한 실시태양에서, 방해막은 또한 항-조직 부착막으로서 효과적이다. 한 실시태양에서, 본 발명의 방해막은 특히 조직이 수술 후에 비정상적으로 섬유적으로 서로 결합되어, 비정상적인 반흔이 생기고, 정상적 생리학적 기능을 방해하는 것을 방지하는 데 적합하다. 일부의 경우에, 그러한 반흔은 후속, 교정 또는 다른 외과적 수술을 방해할 수 있다.

[0071] 예를 들면, 경막외 부착(epidural adhesion)을 수술 실패에 기여할 가능성 있는 인자로서 지적할 증거가 있다. 경막외 섬유증(epidural fibrosis)이 척추 손상후에 또는 수술후 합병증(post-operative surgical complication)으로 발생할 수 있다. 경수뇌막 및 신경 뿌리 주위에 두터운 반흔 형성은 이전에 "라미노톰이 방해막(laminotomy barrier membrane)"으로 기술된 적이 있으며, 이후의 척추 수술을 기술적으로 매우 어렵게 만드는 것과 관련되어 있다. 라미넥토미(laminectomy) 방법에서, 예를 들면 본 발명의 반흔 감소용 재흡수가능한 방해막이 바람직하게 경수뇌막 슬리브(dural sleeve)와 라미노톰이(laminotomy) 후 척추주위의 근육조직사이에 삽입되고, 판(laminae)의 노출된 골수성분(marrow element)를 바로 막게 만든다. 척추주위의 근육 조직 및 경질막의 공간(epidural space) 사이의 장벽으로서 방해막 물질을 두는 것은 덮혀진 근육 및 인접한 노출된 해면골(cancellous bone)로부터의 경질막의 공간으로의 세포 트래피킹(trafficking) 및 혈관 침습을 감소시키는 것으로 생각된다. 게다가, 테스트 결과, 본 발명의 방해막 물질이 정상적인 이후의 상처 치료를 방해하는 것으로 보이지 않고, 동시에 원치않는 부착 및 반흔을 억제한다는 것을 보여주었다.

[0072] 도 2a는 두 척추 (20) 및 (22)가 스크류 (24) 및 로드 (26)을 사용하여 분리되고 고정되며, 창 (window) (28) (철하지 않은 직사각형으로 표시)을 남기고 척추 (22)에 일부의 판이 제거되는 라미노톰이 과정을 도시한다. 도 2b는 척추 (22)의 층 내의 창 (28)의 확대도이다. 그 후 척추 (30) 및 원심성 신경근 (32)를 노출시킨다. 본 발명에 따르면, 반흔-감소용 재흡수가능한 방해막은 척추 (30) 및 원심성 신경근 (32) 모두의 경질막에 적용되어, 원심성 신경근 (32)의 인접지역에서 수술후 반흔의 발생을 지연시키거나 제거한다. 변형된 실시태양에서, 더 두꺼운 가교 (bridging) 방해막을 척추 (22) 및 (22) 중 하나 또는 모두에 적용함으로써 창 (28)을 연결하거나(즉, 텐트) 덮는다. 이 가교 방해막은 다양한 실시태양에 따라서 비-기공성, 유체 투과성, 세포 투과성 또는 혈관 투과성일 수 있고, 근처의 근육 조직이 소공 [즉, 척추 (30) 및 원심성 신경근 (32)]를

포함하는 척수강]으로 탈수하는 것을 방지하기 위하여 바람직하게는 약 0.5 mm 내지 2.0 mm의 두께로 이루어진다. 다양한 실시태양에 따르면, 가교 방해막은 단독으로 또는 반흔 감소용 재흡수가능한 방해막과의 결합으로 사용될 수 있거나, 반흔 감소용 재흡수가능한 방해막이 가교 방해막 없이 사용될 수 있다.

[0073] 본 발명의 한 측면에 따르면, 반흔 감소용 재흡수가능한 방해막은 척수 (30) 및 원심성 신경근 (32)의 경막에 쌍극 전기소작기와 같은 기구를 사용하여 직접 열 결합되거나, 초음파 용접되거나 또는 유사하게 밀봉될 수 있다. 이러한 기구는 다양한 위치에서, 예를 들면 모서리 및 중심 지점에서 방해막을 그의 유리 전이 온도 이상으로, 바람직하게는 그의 연화점 온도보다 높게 가열하는데 사용될 수 있다. 바람직한 물질 폴리(L-락티드-코-D,L-락티드)의 유리 전이 온도는 약 55 °C인 반면, 그의 연화점 온도는 110 °C 보다 높다. 물질은 근처의 조직과 함께 가열되어 두 성분이 그 경계에서 서로 결합된다. 다른 실시태양에서, 반흔-감소용 재흡수가능한 방해막은 예를 들면 척추 (20) 및 (22) 중 하나 또는 모두에, 또는 근육 또는 다른 연조직에 직접 열 결합되거나 밀봉될 수 있다. 또다른 실시태양에서, 반흔 감소용 재흡수가능한 방해막은 예를 들면, 그 자체에 직접 열 결합되거나 밀봉되며, 여기서 방해막은 구조 주위를 감싼 후 그 자체에 열결합된다. 또한, 방해막 물질을 그 자체 또는 신체 조직에 열-밀봉하는 기술은 강화된 고정을 위한 다른 부착 방법과 결합될 수 있다. 예를 들면, 방해막 물질을 일시적으로 전기소작기를 사용하여 열 밀봉 (즉, 열 용접)의 2 이상의 지점을 사용한 위치에 일시적으로 고정시키고, 봉 합사, 봉합기 또는 아교를 더 첨가하여 방해막이 제 위치에 확실하게 있도록 할 수 있다.

[0074] 도 3으로 다시 돌아와, 미리 형성된 반흔 감소용 재흡수가능한 방해막 (34)을 제1 용접 플랜지 (flange) (36) 및 그 위의 제2 용접 플랜지 (38)을 사용하여 형성한다. 몸체 부분 (40)은 척수 (30)에 맞고, 가지 부분 (42)은 원심성 신경근 (32)에 맞는다. 제1 용접 플랜지 (38)은 제1 슬릿 (44) 및 제2 슬릿 (46)에 의해 형성되고, 제2 용접 플랜지 (38)은 제1 슬릿 (48) 및 제2 슬릿 (50)에 의해 형성된다. 적용시, 미리 형성된 반흔 방지용 재흡수가능한 방해막 (34)를 척수 (30) 및 원심성 신경근 (32) 상에 위치시키고, 그 후 제1 용접 플랜지 (36) 및 제2 용접 플랜지 (38)을 적어도 부분적으로 원심성 신경근 주변으로 구부린다. 가지 부분 (42)의 구형으로 된 말단 (52)는 척수 (30)으로부터 가장 먼 곳의 원심성 신경근 (32)의 부분에 맞는다. 현재 실시된 바와 같이, 제1 용접 플랜지 (36) 및 제2 용접 플랜지는 원심성 신경근 (32)의 주변을 감싸고 바람직하게는 그 아래 (즉, 뒤)로 접혀진다. 바람직한 실시태양에서, 제1 용접 플랜지 (36)은 제2 용접 플랜지 (38)에 열 용접된다. 플랜지는 바람직하게는 잘려져서 원심성 신경근 (32) 주변을 완전히 감싸고 서로 겹쳐진다. 제1 용접 플랜지 (36)은 제2 용접 플랜지 (38)에 단독으로, 또는 열 용접 단계에 추가하여 봉합되어 제1 용접 플랜지 (36)이 제2 용접 플랜지 (38)에 고정되도록 할 수 있다. 다른 실시태양에서, 열 용접과 봉합사를 모두 사용하지 않고 플랜지를 원심성 신경근 (32) 주변에 단지 부분적으로 또는 완전히 접어 넣는다 [신경근 (32)의 치수에 의존함]. 봉합사가 사용되는 경우, 미리 형성된 반흔 감소용 재흡수가능한 방해막 (34)를 미리 형성하고 임의의 봉합 틈 (aperture) (60)으로 포장할 수 있다. 그 후 모서리 (64) 및 (66)을 바람직하게는 척수 (30)에 열 용접한다. 두 모서리 (68) 및 (70)은 제3 용접 플랜지 (72)를 형성한다. 제4 용접 플랜지 (74)는 슬릿 (76) 및 (78)에 의해 형성되고 제5 용접 플랜지 (80)은 슬릿 (82) 및 (84)에 의해 형성된다. 용접 플랜지는 용접 플랜지 (36) 및 (38)과 관련하여 논의된 것과 유사한 방식으로 고정될 수 있다. 열 용접체는 다른 모서리를 따라 또한 도 18의 (90)에서 보는 바와 같은 미리 형성된 반흔-감소용 재흡수가능한 방해막 (34)의 표면을 따라 고정될 수 있다. 또한, 본 발명의 방해막 상에 절흔 (notch)이 형성될 수 있고, 예를 들면 변형된 형태의 실시태양의 말단 (64) 및 (66)에 형성될 수 있는데, 이들은 예를 들어 척추 과정을 돕기 위한 것이다. 그러한 예시적인 절흔들을 도 18의 (92)에 나타냈다.

[0075] 도 4는 본 발명에 따라 미리 만든 한 실시 태양으로서, 척수의 2개의 출구 신경근(32, 98)에 사용하기 위한 반흔 감소용 재흡수가능한 방해막을 나타낸다. 도 5는 본 발명에 따라 미리 만든 또 다른 실시 태양으로서 도 4와 유사한 반흔 감소용 재흡수가능한 방해막을 나타내지만 척수의 4 개의 출구 신경근에 사용하기 위한 것이다. 예를 들면, 가지부(100)은 도 3에 나타난 실시 태양의 가지부(42)와 그 구조와 작동이 유사하고, 나머지 가지부 (102)는 출구 신경근(98)에 의해 그 구성이 조절된다. 유사한 성분들을 도 5에서 (100a), (102a), (100b), (102b), (102c)로 나타내었다. 도 6-17의 실시 태양은 상이한 해부 구조에 적용하기 위한 또 다른 형상들을 나타낸다. 예를 들면, 도 7, 10, 12, 14 및 15의 형상들은 예를 들어 방해막의 중앙에 돌출된 부분을 갖는 기저부 주위에 들어 맞도록 원뿔 모양으로 설계된 것들이다. 도 6-17에 나타난 실시 태양들은 가장 자리 주위에 형성된 봉합 천공(suture perforation)을 가지고 있고, 많은 것들이 세포 및 혈관 투과 세공을 가지고 있다.

[0076] 본 발명에 따르면, 미리 만든 반흔 감소용 재흡수가능한 방해막은 미리 만든 후 외과 의사가 다음에 사용할 수 있도록 살균 패키지에 밀봉 보관한다. 본 발명에 따른 반흔 감소용 재흡수가능 방해막의 목적은 날카로운 가장자리 및 표면을 감소시키기 위한 것이기 때문에 방해막을 미리 만드는 것은 비록 그 정도가 미약하기는 하지만

작은 마찰, 조직 난류 및 염증을 대비해 가장자리를 부드럽게 하는 것에 도움이 된다. 다시 말해, 반흔 감소용 재흡수가능 방해막의 표면과 임의의 날카로운 가장자리는 방해막이 공기 중의 수분에 노출되었을 때 시간이 지남에 따라 조금씩 분해될 수 있어 모나지 않은 가장자리를 만드는 것으로 생각된다. 이것은 매우 작은 부효과일 뿐이다. 뿐만 아니라 예비 패킹 및(또는) 패킹한 방해막의 절단면을 살균하는 과정(전자빔 또는 열)은 이식하기 직전에 예비 절단한 방해막을 최초 유리 온도까지 가열할 때처럼 날카로운 가장자리를 더욱 모나지 않게 할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 매우 얇은 반흔 감소용 재흡수가능 방해막은 이러한 현상에 특히 민감할 수 있고, 취급 과정에서 찢어지거나 손상을 받는 일은 더 많을 것이다. 따라서 반흔 감소용 재흡수가능 방해막을 미리 만드는 것은 그 일체성을 보존하는 데 있어서 유용하다.

[0077] 반흔 감소용 재흡수가능 방해막의 한 실시 태양을 래트에 실험한 결과 몇가지 반흔 조직 감소 방해 겔과 비교해 좋은 결과를 얻었다. 구체적으로 설명하자면, 본 발명에 따른 방해막 물질과 반흔 조직 감소 겔을 52마리의 수컷 성인 스프래그-돌리 래트(각각 400 g)의 척추 칼럼에 넣었다. 중앙 후방부를 절개하여 L4부터 L7까지의 후방 뼈가 노출되게 하고, 외과용 루페를 사용하여 L5와 L6에서 추간판 탈출증 교정술을 좌우 양쪽에 행하였다. 추간판 탈출증 교정술 후 현미경을 사용하여 경질막을 내측으로 집어 넣어 L5/L6에 있는 디스크를 노출시키고, 26 게이지 바늘을 사용하여 좌우 양쪽으로 디스크에 손상을 주었다. 지혈 및 관주 후, 양쪽 추간판 탈출증 교정술 자리에 소염제를 발랐다.

[0078] 래트를 다음과 같은 5개의 군으로 나누고 처치하였다. 1) 수술을 하지 않은 일반적인 군, 2) 추간판 탈출증 교정술만 하고 처치하지 않은 군, 3) 추간판 탈출증 교정술 자리에 고분자 히알레로난(HA 겔) 0.1 cc를 바른 군, 4) 추간판 탈출증 교정술 자리에 애드콘-L 반흔 조직 감소 겔 0.1 cc를 바른 군, 5) 추간판 탈출증 교정술 자리에 본 발명에 따른 방해막을 삽입한 군. 상처 부위를 일반적인 방법으로 봉합하였다. 생존 기간은 3주였다.

[0079] 각각의 래트가 죽은 후 앞에서부터 접근하여 L5 세그먼트 신경근을 좌우 양쪽으로 절개하였다. 세그먼트 신경근을 소공(foramen) 내에 있는 신경근 부분을 포함하도록(1 cm의 길이) 잘랐다. 또한, 앞에서부터 접근하여 경질막을 노출시켰다. L4 바디 꼬리쪽에서부터 L7 바디 머리쪽까지의 경질막을 여기에 붙어 있는 반흔을 포함하여 모두 제거하였다(1.5 cm 길이). 지방을 추출하여 샘플을 생화학적으로 분석한 후 진공 건조시켜 총 콜라겐의 양 및 하이드록시프롤린의 콜라겐 백분율을 측정하였다. 콜라겐 총량은 밀리그램으로 나타내었고, 콜라겐의 백분율은 지방이 없는 건조 중량의 백분율로 나타내었다.

[0080] 피셔 다중 비교 페어드 t-테스트를 사용하여 처리를 한 각각의 군을 일반 대조군 및 수술은 하였지만 처리를 하지 않는 대조군 모두와 비교하였다. 또한, 일원 변량 분석을 사용하여 처리를 한 군들을 비교하였다. 추간판 탈출증 교정술만 행하고 처리하지 않은 건본의 총 콜라겐은 경질막의 2배 이상으로 증가하였다(p 값 0.0009). 처리하지 않은 군의 콜라겐 백분율은 경질막과 신경근 모두에서 상당히 많이 증가하였다(p 값은 각각 0.001, 0.005). HA 겔(p=0.010), 애드콘-L(p=0.004) 또는 본 발명에 따른 방해막(p=0.002)으로 처리하자 경질막 내의 총 콜라겐이 상당히 감소하였다. 콜라겐 백분율도 마찬가지로였다(HA 겔(p=0.015), 애드콘-L(p=0.041) 또는 본 발명에 따른 방해막(p=0.011)). 본 발명에 따른 방해막은 HA 겔이나 애드콘-L에 비해 총 콜라겐과 콜라겐 백분율을 약 50% 이상 감소시키는 경향이 있었다. HA 겔, 애드콘-L 또는 본 발명에 따른 방해막으로 처리해도 신경근의 콜라겐 양과 콜라겐 백분율은 별로 변화가 없었다.

[0081] 총 콜라겐 및 콜라겐 백분율의 이러한 생화학적 측정으로 추간판 탈출증 교정술 후의 반흔 형성의 정량적 데이터 수집이 가능하였다. 모형을 육안 관찰하고 생화학 분석한 결과 처리하지 않은 추간판 탈출증 교정술 반흔은 경질막의 뒷쪽에 붙어 버렸다. 이것은 명백히 바람직하지 못한 결과였다. HA 겔 또는 애드콘-L만을 바른 경우에는 경질막 수준에서는 유용한 효과가 있었다. 그러나 HA 겔의 반감기는 24시간 미만이고, 애드콘-L은 약 4주 내에 흡수된다. 따라서 애드콘-L의 경우 보다 장기간의 연구가 가능하였다. 또한, 애드콘-L은 수술 후 상처 치유를 더디게 하고 상처가 감염되고(거나) 상처 봉합 부분이 터지는 결과를 초래할 수 있다(공개된 팜플렛의 연구 그룹에서 1% 미만만이 반대 결과가 나왔다). 반면에, 본 발명에 따른 방해막은 위에 있는 근육을 둘러싸서 세포 트래킹 및 혈관 내성장을 억제하는 것으로 보이고, 수술 후 정상적인 상처 치유를 방해하는 것으로는 보이지 않는다. 본 발명에 따른 방해막을 사용하여 얻을 수 있는 향상된 효과는 방해막을 소염제 겔과 함께 사용하여(예를 들면 방해막의 아래 부분에) 얻을 수도 있다. 또한, 반흔 조직 감소 방해막은 뼈 흡수를 안정화하기 위해 고정 장치(예를 들면 도 1의 척추 (20) 및 (22)와 관련하여 표시한 것)와 함께 사용할 수도 있다.

[0082] 도 19는 다양한 군에 대해 앞에서 말한 시험을 행한 결과 얻은 콜라겐 백분율을 보여 준다. 본 발명에 따른 방해막의 결과는 큰 점으로 나타내었고, MAC+HA로 표시한 마지막 결과는 HA 겔과 함께 사용한 본 발명에 따른 방해막 물질에 관한 것이다. 이러한 결과는 HA 겔 및 애드콘-L에 비해 현저한 향상이 있음을, 그리고 조직 성장

인자 베타 및 테코린으로 알려진 물질에 비해서는 상당한 향상이 있음을 나타낸다.

- [0083] 미국 특허 출원 번호 제09/805,411, 여기에 인용된 모든 특허 및 다른 참조 문헌에 개시된 모든 내용은 본 명세서에 참고로 인용한다.
- [0084] 상기 내용이 본 발명의 선호되는 실시양태의 완전한 기술이지만, 여러가지 대안들, 개량 형태들 및 균등물들이 사용될 수 있다. 나아가, 첨부된 청구범위의 범위 내에서 다른 개량 형태 형태들이 실시될 수 있는 것은 명백하다.

발명의 효과

- [0085] 골 유도 인자들은 증상을 치료하기 위한 골성장을 촉진할 수 있다는 점에서 유용하다. 그러나, 그러한 골 유도 인자들에 의해 촉발된 제어되지 않은 골성장은 문제가 생길 수 있다. 예를 들어 척추관(spinal canal)에서의 골성장을 초래할 수 있으며, 이는 추가적인 문제(예: 척추내압 증가 및 신경 압박)를 초래할 수 있다. 본 발명은 재흡수가능한 중합체 골성장 방해막(barrier membrane)을 제공하여 상기 문제들을 해결한다.

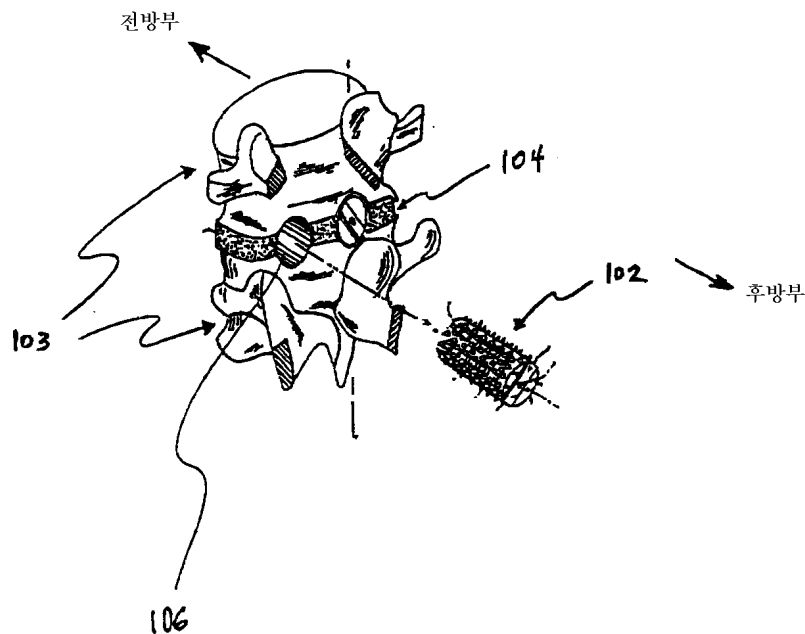
도면의 간단한 설명

- [0001] 도 1a는 척추 케이지(spinal cage)를 사용하여 두 개의 척추골을 융합시키는 과정 및 척추관 속으로의 골성장을 막는 구조물을 도시하고 있다.
- [0002] 도 1b는 도 1a의 척추골들의 단면도이다.
- [0003] 도 2a는 척추골의 후방 아치(추궁관)의 일부분을 외과적으로 제거하는 추궁관 절개술(laminotomy) 절차를 도시하고 있다.
- [0004] 도 2b는 도 2a의 확대도이다.
- [0005] 도 3은 반흔 감소용의(scar-reduction) 재흡수가능한 방해막을 도시하는데, 이것은 본 발명의 첫번째 사전 성형된 실시 양태에 따라서 척수의 외부로 나가는 신경 근에 적용하기 위한 것이다.
- [0006] 도 4는 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막을 도시하는데, 이것은 본 발명의 두번째 사전 성형된 실시 양태에 따라서 척수의 외부로 나가는 두 개의 신경 근에 적용하기 위한 것이다.
- [0007] 도 5는 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막을 도시하는데, 이것은 본 발명의 세번째 사전 성형된 실시 양태에 따라서 척수의 외부로 나가는 네 개의 신경 근에 적용하기 위한 것이다.
- [0008] 도 6a는 본 발명의 네번째 사전 성형된 실시 양태에 따른 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 평면도이다.
- [0009] 도 6b는 도 6a의 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 단면도이다.
- [0010] 도 7a는 본 발명의 다섯번째 사전 성형된 실시 양태에 따른 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 평면도이다.
- [0011] 도 7b는 도 7a의 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 단면도이다.
- [0012] 도 8a는 본 발명의 여섯번째 사전 성형된 실시 양태에 따른 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 평면도이다.
- [0013] 도 8b는 도 8a의 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 단면도이다.
- [0014] 도 9a는 본 발명의 일곱번째 사전 성형된 실시 양태에 따른 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 평면도이다.
- [0015] 도 9b는 도 9a의 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 단면도이다.
- [0016] 도 10a는 본 발명의 여덟번째 사전 성형된 실시 양태에 따른 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 평면도이다.
- [0017] 도 10b는 도 10a의 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 단면도이다.
- [0018] 도 11a는 본 발명의 아홉번째 사전 성형된 실시 양태에 따른 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 평면도이다.
- [0019] 도 11b는 도 11a의 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 단면도이다.
- [0020] 도 12a는 본 발명의 열번째 사전 성형된 실시 양태에 따른 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 평면도이다.
- [0021] 도 12b는 도 12a의 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 단면도이다.

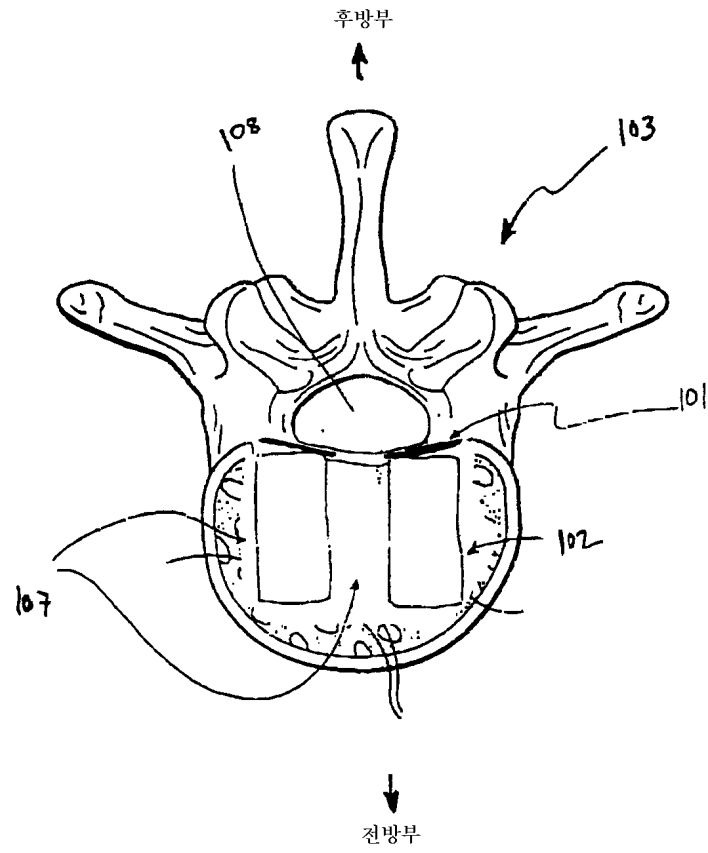
- [0022] 도 13a는 본 발명의 열한번째 사전 성형된 실시 양태에 따른 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 평면도이다.
- [0023] 도 13b는 도 13a의 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 단면도이다.
- [0024] 도 14a는 본 발명의 열두번째 사전 성형된 실시 양태에 따른 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 평면도이다.
- [0025] 도 14b는 도 14a의 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 단면도이다.
- [0026] 도 15a는 본 발명의 열세번째 사전 성형된 실시 양태에 따른 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 평면도이다.
- [0027] 도 15b는 도 15a의 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 단면도이다.
- [0028] 도 16a는 본 발명의 열네번째 사전 성형된 실시 양태에 따른 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 평면도이다.
- [0029] 도 16b는 도 16a의 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 단면도이다.
- [0030] 도 17a는 본 발명의 열다섯번째 사전 성형된 실시 양태에 따른 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 평면도이다.
- [0031] 도 17b는 도 17a의 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막의 단면도이다.
- [0032] 도 18은 래트의 척추에 이식된 본 발명의 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막을, 이식물의 반대쪽 끝부분에 돌출된 척추의 두 개의 스피너스(spina) 과정들과 함께 도시한다.
- [0033] 도 19는 본 발명의 반흔 감소용의 재흡수가능한 방해막을 몇가지 다른 재질들 및 대조군들과 비교한 연구 결과를 보여주는 막대 그래프인데, 이것은 약 3 주 후의 외과적 절차 후의 경수뇌막(dura) 내부 및 주위에서 발견되는 콜라겐의 퍼센트를 나타낸다.

도면

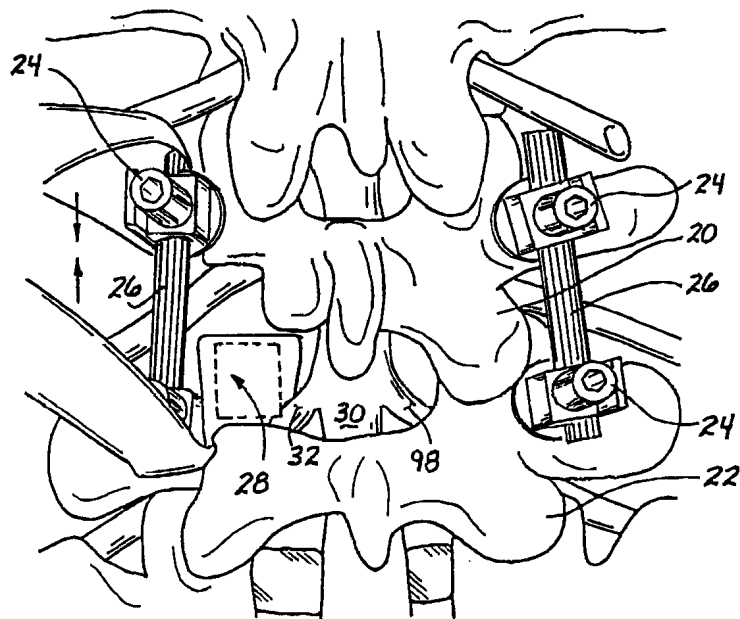
도면1a



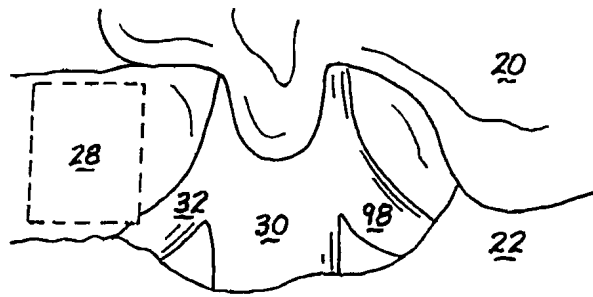
도면1b



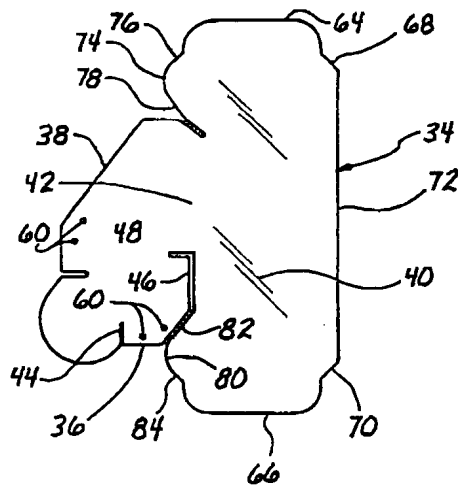
도면2a



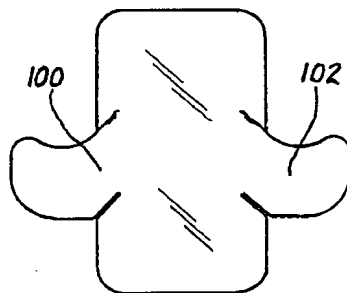
도면2b



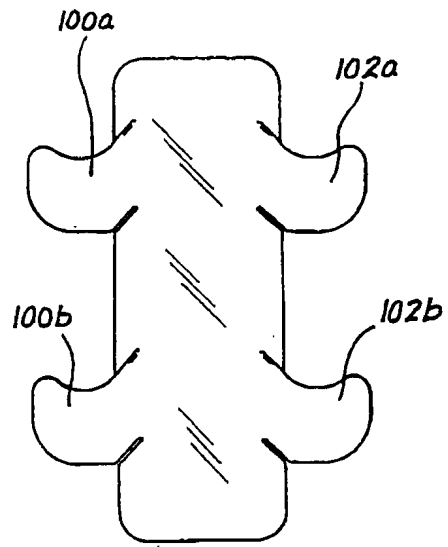
도면3



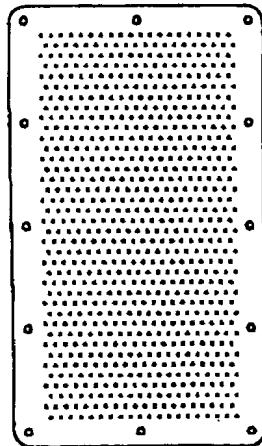
도면4



도면5



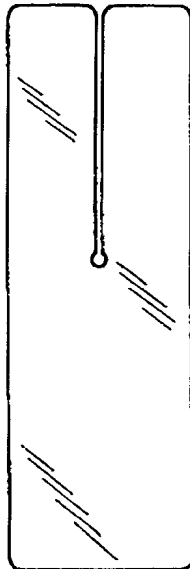
도면6a



도면6b



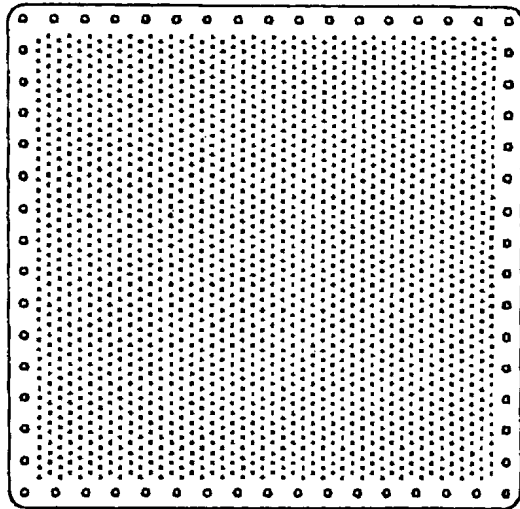
도면7a



도면7b



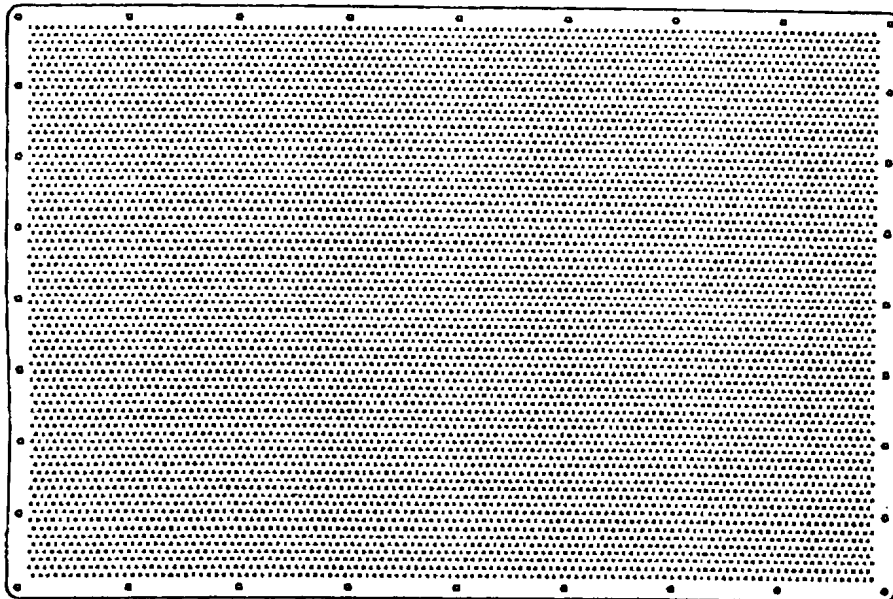
도면8a



도면8b



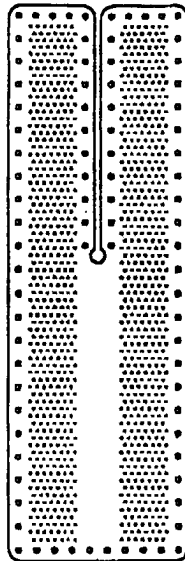
도면9a



도면9b



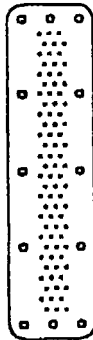
도면10a



도면10b



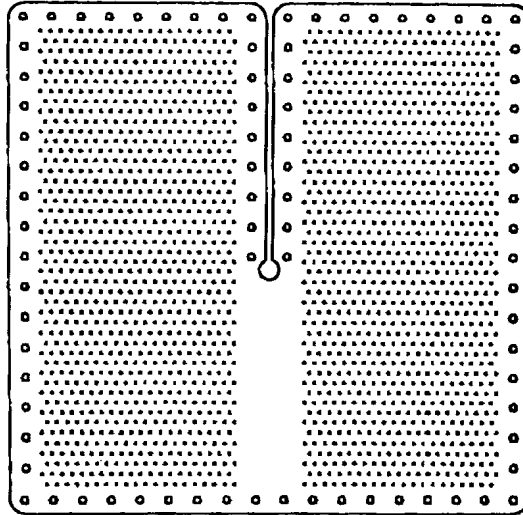
도면11a



도면11b



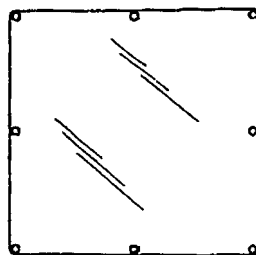
도면12a



도면12b



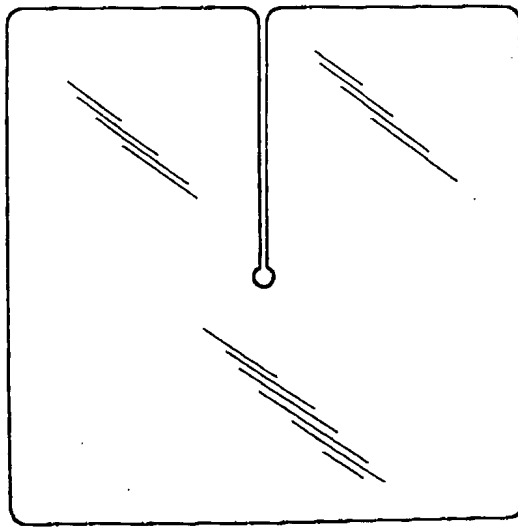
도면13a



도면13b



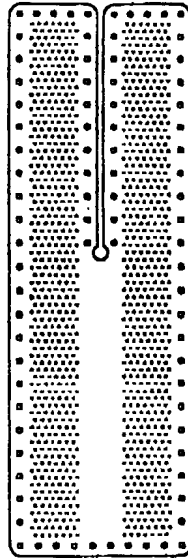
도면14a



도면14b



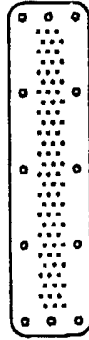
도면15a



도면15b



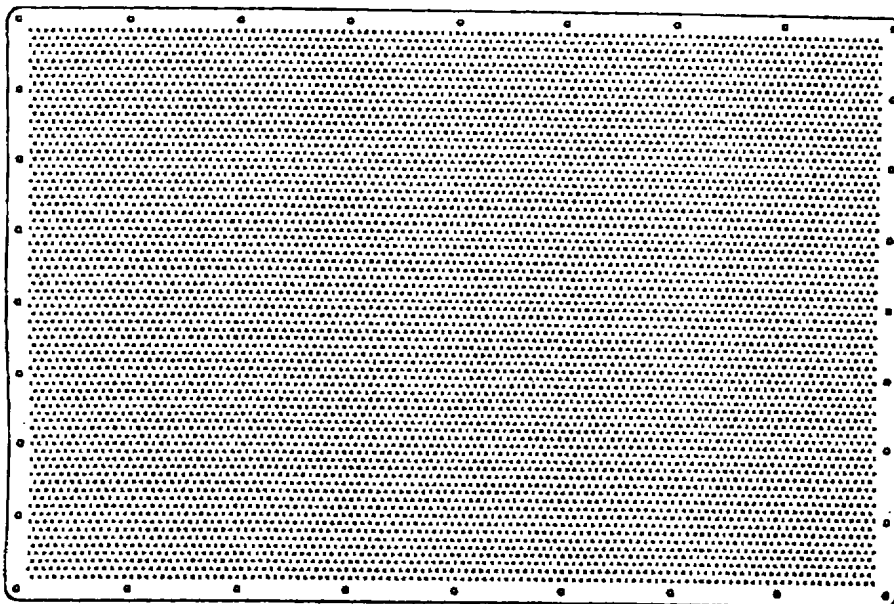
도면16a



도면16b



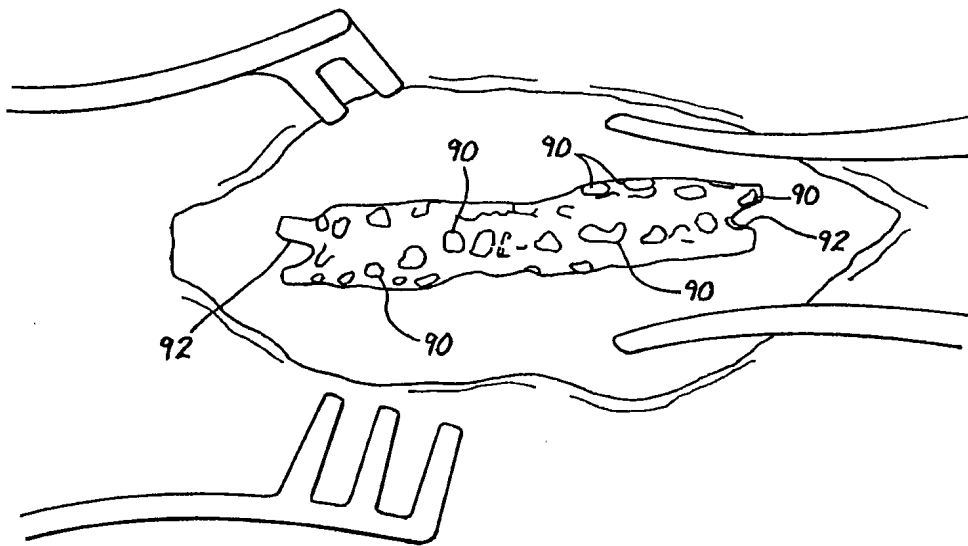
도면17a



도면17b



도면18



도면19

