

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5509098号  
(P5509098)

(45) 発行日 平成26年6月4日(2014.6.4)

(24) 登録日 平成26年3月28日(2014.3.28)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 F
A 6 1 B 17/56 (2006.01)	A 6 1 B 17/56

請求項の数 19 (全 47 頁)

(21) 出願番号	特願2010-548917 (P2010-548917)	(73) 特許権者	507185451
(86) (22) 出願日	平成21年2月27日 (2009.2.27)		ディーエフアイエヌイー・インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2011-514818 (P2011-514818A)		アメリカ合衆国・カリフォルニア・95134・サン・ノゼ・オーチャード・パークウェイ・3047
(43) 公表日	平成23年5月12日 (2011.5.12)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/035549	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開番号	W02009/108893		弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開日	平成21年9月3日 (2009.9.3)	(74) 代理人	100064908
審査請求日	平成24年2月2日 (2012.2.2)		弁理士 志賀 正武
(31) 優先権主張番号	61/067, 480	(74) 代理人	100089037
(32) 優先日	平成20年2月28日 (2008.2.28)		弁理士 渡邊 隆
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100110364
(31) 優先権主張番号	61/067, 479		弁理士 実広 信哉
(32) 優先日	平成20年2月28日 (2008.2.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨治療システムおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

骨セメント組成物であって、

メチルメタクリレート (MMA) を含むモノマー成分と、

ポリメチルメタクリレートポリマー (PMMA) を含むポリマー成分と、を含み、

前記ポリマー成分が、

平均直径が 100 μm 以下である第 1 の体積のポリマー粒子であって、当該第 1 の体積のポリマー粒子が、第 1 のポリマー粒子の全重量に対して、0.9 から 1.1 重量% の過酸化ベンゾイル (BPO) を含む、第 1 の体積のポリマー粒子と、

平均直径が 100 μm 未満である第 2 の体積のポリマー粒子であって、当該第 2 の体積のポリマー粒子が、第 2 のポリマー粒子の全重量に対して、1.1 から 1.3 重量% の BPO を含む、第 2 の体積のポリマー粒子と、

平均直径が 100 μm 未満である第 3 の体積のポリマー粒子であって、当該第 3 の体積のポリマー粒子が、第 3 のポリマー粒子の全重量に対して、0.0 重量% から 0.1 重量% の BPO を含む、第 3 の体積のポリマー粒子と、  
を含み、

前記 BPO が、前記ポリマー粒子に組み込まれた BPO 粒子として提供され、前記ポリマー成分が、当該骨セメント組成物の重合中に時間の関数として前記モノマー成分に曝露される BPO の量を制御することを特徴とする骨セメント組成物。

【請求項 2】

10

20

前記第 1 の体積のポリマー粒子が、150,000 ~ 350,000 の分子量をもつことを特徴とする請求項 1 に記載の骨セメント組成物。

【請求項 3】

前記第 2 の体積のポリマー粒子が、300,000 ~ 500,000 の分子量をもつことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の骨セメント組成物。

【請求項 4】

前記第 3 の体積のポリマー粒子が、250,000 ~ 450,000 の分子量をもつことを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の骨セメント組成物。

【請求項 5】

前記第 1 の体積のポリマー粒子が、100  $\mu\text{m}$  ~ 120  $\mu\text{m}$  の平均直径を有することを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の骨セメント組成物。

10

【請求項 6】

前記第 2 の体積のポリマー粒子が、70  $\mu\text{m}$  ~ 90  $\mu\text{m}$  の平均直径を有することを特徴とする請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の骨セメント組成物。

【請求項 7】

前記第 3 の体積のポリマー粒子が、前記ポリマー成分の全重量に対して、10% ~ 30%であることを特徴とする請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の骨セメント組成物。

【請求項 8】

前記第 3 の体積の粒子が、BPO を含まないことを特徴とする請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の骨セメント組成物。

20

【請求項 9】

骨セメント組成物を調製する方法であって、  
液体成分と非液体成分とを混合して、重合可能な骨セメント組成物を知供する段階を含み、

前記液体成分が、少なくとも 1 つのモノマーを含み、

前記非液体成分が、過酸化ベンゾイル (BPO) を含む複数のポリマー粒子を含み、

前記複数のポリマー粒子が、

平均直径が 100  $\mu\text{m}$  以下である第 1 の体積のポリマー粒子であって、当該第 1 の体積のポリマー粒子が、第 1 のポリマー粒子の全重量に対して、0.9 から 1.1 重量% の BPO を含む、第 1 の体積のポリマー粒子と、

30

平均直径が 100 未満である第 2 の体積のポリマー粒子であって、当該第 2 の体積のポリマー粒子が、第 2 のポリマー粒子の全重量に対して、1.1 から 1.3 重量% の BPO を含む、第 2 の体積のポリマー粒子と、

平均直径が 100 未満である第 3 の体積のポリマー粒子であって、当該第 3 の体積のポリマー粒子が、第 3 のポリマー粒子の全重量に対して、0.0 重量% から 0.1 重量% の BPO を含む、第 3 の体積のポリマー粒子と、

を含み、

前記非液体成分が、前記骨セメント組成物の重合中に時間の関数として前記液体成分に曝露される BPO の量を制御するように構成されており、

前記骨セメント組成物が、

40

ポリメチルメタクリレートポリマー (PMMA) を含む粉末成分と、

メチルメタクリレート (MMA) を含む液体成分と、

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 10】

粉末成分であって、

45 重量% ~ 55 重量% の PMMA と、

55 重量% ~ 45 重量% の二酸化ジルコニウムまたは硫酸バリウムと、

過酸化ベンゾイル (BPO) と、

を含み、

当該粉末成分の量が、当該粉末成分の全重量に対してのものである、粉末成分と、

50

前記液体成分であって、

98.0重量%～99.9重量%のMMAと、

0.15重量%～0.95重量%のN,N-ジメチル-p-トルイジン(DMPT)と、

30ppm～150ppmのヒドロキノン(HQ)と、  
を含み、

当該液体成分の量が、当該液体成分の全重量に対してのものである、液体成分と、  
を含むことを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記第1の体積の粒子が、100μm～120μmの平均直径を有することを特徴とする請求項9または10に記載の方法。

10

【請求項12】

前記第2の体積の粒子が、70μm～90μmの平均直径を有することを特徴とする請求項9から11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

前記第1の体積のポリマーが、前記ポリマー粒子の全重量に対して前記ポリマー粒子の40%～50%であることを特徴とする請求項9から12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

前記第2の体積の粒子が、前記ポリマー粒子の全重量に対して前記ポリマー粒子の30%～40%であることを特徴とする請求項9から13のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項15】

前記第3の体積の粒子が、前記ポリマー粒子の全重量に対して前記ポリマー粒子の10%～30%であることを特徴とする請求項9から14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

前記BPOは、前記ポリマー粒子がBPOからなる少なくとも1つの層を含むよう構成され、このものにおいて、前記BPOは、前記ポリマー粒子の外面の少なくとも一部の上に存在する表層として構成されるか、または、前記BPOは、前記ポリマー粒子の内部に存在する層として構成されることを特徴とする請求項1から7のいずれか1項に記載の骨セメント組成物。

【請求項17】

30

前記BPOは、前記ポリマー粒子がマイクロカプセル化されたBPOを含むよう構成され、このものにおいて、前記マイクロカプセル化されたBPOの少なくとも一部は、前記ポリマー粒子に組み込まれ、かつ、前記マイクロカプセル化されたBPOの少なくとも一部は、前記ポリマー粒子に組み込まれないことを特徴とする請求項1から7のいずれか1項に記載の骨セメント組成物。

【請求項18】

前記BPOは、前記ポリマー粒子がBPOからなる少なくとも1つの層を含むよう構成され、このものにおいて、前記BPOは、前記ポリマー粒子の外面の少なくとも一部の上に存在する表層として構成されるか、または、前記BPOは、前記ポリマー粒子の内部に存在する層として構成されることを特徴とする請求項9から14のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項19】

前記BPOは、前記ポリマー粒子がマイクロカプセル化されたBPOを含むよう構成され、このものにおいて、前記マイクロカプセル化されたBPOの少なくとも一部は、前記ポリマー粒子に組み込まれ、かつ、前記マイクロカプセル化されたBPOの少なくとも一部は、前記ポリマー粒子に組み込まれないことを特徴とする請求項9から14のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

## 関連出願の相互参照

本出願は、2008年2月1日に出願した米国特許出願第12/024969号(代理人参照番号: D F I N E . 0 5 4 A)の一部継続出願である。本出願はさらに、2008年2月28日に出願した「Bone System Treatment Systems and Methods」という名称の米国特許仮出願第61/067479号(代理人参照番号: D F I N E . 0 6 8 P R)、2008年2月28日に出願した「Bone System Treatment Systems and Methods」という名称の米国特許仮出願第61/067480号(代理人参照番号: D F I N E . 0 6 9 P R)、2008年4月16日に出願した「Bone Treatment Systems and Methods」という名称の米国特許仮出願第61/124336号(代理人参照番号: D F I N E . 0 7 7 P R)、2008年8月28日に出願した「Bone Treatment Systems and Methods」という名称の米国特許仮出願第61/190375号(代理人参照番号: D F I N E . 0 7 8 P R)、および2008年4月16日に出願した「Bone Treatment Devices and Methods」という名称の米国特許仮出願第61/124338号(代理人参照番号: D F I N E . 0 7 4 P R)の、米国特許法第119(e)条に基づく優先権の利益を主張するものであり、これらのいずれもの内容全体を参照により本明細書に組み込み、本明細書の一部と見なすべきである。

10

## 【0002】

本開示の実施形態は、骨セメントおよびセメント注入システムに関し、あるいはいくつかの実施形態では、椎体圧迫骨折を治療するための、およびセメントの椎体外漏出(extravasation)を防止するための骨セメント粘度のオンデマンド制御のためのシステムおよび方法に関する。

20

## 【背景技術】

## 【0003】

骨粗鬆症性骨折は高齢者に多く起こり、米国だけでも年間に150万件の骨折が発生していると推定される。これらは、75万件の椎体圧迫骨折(VCF)および25万件の股関節骨折を含む。米国における骨粗鬆症性骨折の年間費用は、138億ドルであると推定されている。50歳以上の女性におけるVCFの有病率は26%であると推定されている。有病率は年齢と共に増加し、80歳以上の女性では40%に達する。しかし、加齢による骨量減少を遅らせるまたは止めることを目的として医療が進歩しても、この問題に対する解決法は提示されていない。さらに、平均余命が延びるにつれて、罹患者数が着実に増える。骨粗鬆症は骨格全体を冒すが、最も一般には脊柱および股関節の骨折を引き起こす。脊柱または椎体の骨折はまた、他の重篤な副作用を引き起こし、患者は、身長の変形、および持続性疼痛に苦しみ、これらは可動性および生活の質を著しく損なうおそれがある。骨折による疼痛は通常4週間~6週間続き、骨折部位の強い疼痛を伴う。椎体の1つのレベルが大きく圧潰したとき、または複数のレベルが圧潰したとき、慢性痛が生じることが多い。

30

## 【0004】

閉経後の女性は、閉経後骨粗鬆症に伴う骨塩密度の減少により、椎体などの骨折を起こしやすい。骨粗鬆症は、文字通り「多孔性の骨」を意味する病理的状态である。骨格の骨は、緻密な皮質殻(cortical shell)と、内側の強い網目構造、すなわち海綿骨で構成されており、コラーゲン、カルシウム塩、および他のミネラルからなる。海綿骨は、ハニカムに類似しており、空間内に血管および骨髄を含む。骨粗鬆症は、骨折のリスクが高い脆弱な骨に進展する、骨量が少ない病状を説明するものである。骨粗鬆症の骨では、スポンジ状の海綿骨は、寸法の大きな孔または間隙を有し、骨が非常に脆くなる。若く健康な骨組織では、破骨細胞の活動の結果、骨の破壊が頻繁に起こるが、この破壊は骨芽細胞による新生骨形成によってバランスがとれている。高齢患者では、骨吸収が骨形成を上回り、したがって骨密度が低下するおそれがある。骨粗鬆症は、骨折が起こるまで症状がないことが多い。

40

## 【0005】

椎体形成術および椎骨形成術は、椎体圧迫骨折を治療するための最近開発された技法で

50

ある。経皮的椎体形成術は、有痛性血管腫を治療するために、1987年にフランスのグループによって最初に報告された。1990年代には、経皮的椎体形成術の適応は、骨粗鬆症性椎体圧迫骨折、外傷性圧迫骨折、および有痛性椎体転移を含むように拡大された。椎体形成術では、トロカールおよびカニューレを介して、骨折した椎体の中にポリメチルメタクリレート（PMMA）を経皮的に注入する。対象の椎体はX線透視下で同定され、針がX線透視制御下で椎体の中に導入され、直接的に視認できるようになる。両側性経椎弓根的（椎体の椎弓根を通る）アプローチが一般的であるが、手技は一側性に行うことができる。両側性経椎弓根のアプローチでは、椎体をより均一にPMMAで充填することができる。

#### 【0006】

10

両側性アプローチでは、約1ml～4ml以上のPMMAが椎体の両側に使用される。PMMAを海綿骨の中に押し込む必要があるため、この技法は、高い圧力と、かなり低い粘度のセメントとを必要とする。対象の椎体の皮質骨で最近骨折が起こった場合があるので、PMMAが漏出する可能性がある。PMMAセメントは放射線不透過性材料を含み、それにより動作中のX線透視下でセメントを注入すると、セメントの局在および漏出が見られることがある。漏出が見られると医師は一般にPMMA注入を終了するのでPMMA注入および椎体外漏出の可視化はこの技法に不可欠である。セメントはシリンジを使用して注入され、医師が注入圧力を手動で制御することができる。

#### 【0007】

20

バルーン椎骨形成術は、経皮的椎体形成術の変形態態である。バルーン椎骨形成術は、膨張可能なバルーンタンブを椎体内に経皮的に設置することを含む予備段階を要する。セメント注入の前にバルーンを膨張させると、骨の中に空洞が作り出される。バルーン椎骨形成術では、空洞が存在するので、圧潰した椎体内に従来の椎体形成術と比較して低い圧力でPMMAセメントを注入することができる。さらに最近では、椎骨形成術の他の形式が開発された。この椎骨形成術では、種々の道具を使用して経路または空洞を作り出し、次にその中に骨セメントを注入する。

#### 【0008】

あらゆる形式の椎体形成術の主な適応症は、消耗性疼痛を伴う骨粗鬆症性椎体圧潰である。X線撮影およびコンピュータ断層撮影は、椎体圧潰の程度、骨片の後方突出により引き起こされた硬膜外腔または椎間孔の狭窄の存在、皮質破壊または骨折の存在、および椎弓根の粉碎（involvement）の視認性および程度を判断するために、治療の数日前に行わなければならない。

30

#### 【0009】

椎体形成術中のPMMAの漏出によって、緊急減圧術を必要とする、隣接構造の圧迫を含む非常に重篤な合併症が発生することがある。「Anatomical and Pathological Considerations in Percutaneous Vertebroplasty and Kyphoplasty: A Reappraisal of the Vertebral Venous System」、Groen, R.ら、Spine第29巻、第13号、1465頁～1471頁、2004年を参照されたい。PMMAの漏出または椎体外漏出は重要な問題であり、傍椎体(paravertebral)漏出、静脈浸潤、硬膜外漏出、および椎間板内漏出に分類することができる。PMMAの発熱反応は、熱損傷が硬膜嚢、索、および神経根に広がる場合、潜在的な破滅的な結果をもたらす。脊柱管内の漏出したセメントの、手術による摘出が報告されている。PMMAの漏出は、椎体圧迫パターン、および皮質骨折の程度、骨塩密度、受傷から手術までの間隔、注入したPMMAの量、および注入器先端の位置などの種々の臨床的要因に関連していることが分かった。ある最近の研究では、椎体形成術症例の50%近くで椎体からPMMAが漏出した。Hyun-Woo Doら、「The Analysis of Polymethylmethacrylate Leakage after Vertebroplasty for Vertebral Body Compression Fractures」、Journal of Korean Neurosurgical Soc.第35巻、第5号（2004年5月）、478頁～482頁を参照されたい。

40

#### 【0010】

50

別の最近の研究は、最初に治療した椎体に隣接する新たなVCFの発生率を対象にした。椎体形成術施行患者は、多くの場合、新たな椎体骨折によって引き起こされる新しい疼痛と共に戻ってくる。椎体形成術中の隣接する椎間板腔へのセメントの漏出により、隣接する椎体が新たに骨折するリスクが増加する。Am. J. Neuroradiol. 2004年2月; 25(2):175~80頁を参照されたい。この研究から、セメント漏出を有する椎間板に隣接する椎体の58%が追跡調査期間中に骨折したのに対し、セメント漏出を有さない椎間板に隣接する椎体の骨折は12%であったことが分かった。

#### 【0011】

椎体形成術の命を脅かす別の合併症は、肺塞栓症である。Bernhard, J.ら、「Asymptomatic diffuse pulmonary embolism caused by acrylic cement: an unusual complication of percutaneous vertebroplasty」、Ann. Rheum. Dis. 2003; 62: 85頁~86頁を参照されたい。PMMMAの調製および注入による蒸気も懸念の原因である。Kirby, B.ら、「Acute bronchospasm due to exposure to polymethylmethacrylate vapors during percutaneous vertebroplasty」、Am. J. Roentgenol. 2003; 180: 543頁~544頁を参照されたい。

10

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0012】

【非特許文献1】「Anatomical and Pathological Considerations in Percutaneous Vertebroplasty and Kyphoplasty: A Reappraisal of the Vertebral Venous System」、Groen, R.ら、Spine第29巻、第13号、1465頁~1471頁、2004年

20

【非特許文献2】「The Analysis of Polymethylmethacrylate Leakage after Vertebroplasty for Vertebral Body Compression Fractures」、Hyun-Woo Doら、Journal of Korean Neurosurg. Soc. 第35巻、第5号(2004年5月)、478頁~482頁

【非特許文献3】Am. J. Neuroradiol. 2004年2月; 25(2): 175頁~180頁

【非特許文献4】「Asymptomatic diffuse pulmonary embolism caused by acrylic cement: an unusual complication of percutaneous vertebroplasty」、Bernhard, J.ら、Ann. Rheum. Dis. 2003; 62: 85頁~86頁

30

【非特許文献5】「Acute bronchospasm due to exposure to polymethylmethacrylate vapors during percutaneous vertebroplasty」、Kirby, B.ら、Am. J. Roentgenol. 2003; 180: 543頁~544頁

【非特許文献6】ASTM規格F451「Standard Specification for Acrylic Bone Cement」

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0013】

次に、前述の内容から、セメントの導入に対する制御度を向上させ、より良い転帰をもたらす、椎体圧迫骨折の治療において使用する骨セメントおよび方法を提供する必要がある。

40

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0014】

一実施形態では、骨セメント組成物が提供される。この組成物は、液体成分と、非液体成分と、を含み、これらの成分は、混合すると、重合可能な骨セメント組成物を形成する。この液体成分は少なくとも1つのモノマーを含み、非液体成分は少なくとも1つのポリマーと、1つの開始剤と、を含む。非液体成分は、セメントが骨に注入される作業時間にわたって骨セメント組成物の粘度を制御するように、液体モノマーへの開始剤の制御された曝露を可能にするように構成される。

50

## 【0015】

別の実施形態では、骨セメント組成物が提供される。この骨セメント組成物は、モノマー成分と、ポリマー成分と、を含む。このポリマー成分は、第1の体積のポリマー粒子および第2の体積のポリマー粒子を含む。ポリマー成分の全重量に対して、第1の体積のポリマー粒子は約0.5重量%より多いBPOを含み、第2の体積のポリマー粒子は約0.5重量%未満のBPOを含む。

## 【0016】

さらなる実施形態では、骨セメント組成物が提供される。この骨セメント組成物は、モノマー成分と、ポリマー成分と、を含む。このポリマー成分は、少なくとも1つのポリマーと、約0.2重量%～3重量%の過酸化ベンゾイル(BPO)とからなる粒子を含む。BPOは、次の構成、すなわちポリマー粒子の少なくとも一部分の上の表面被覆として、ポリマー粒子の内部の1以上の層、BPOマイクロカプセルおよびBPO粒子として、のうち少なくとも2つで設けられる。あるいくつかの実施形態では、BPO粒子は、ポリマー粒子に組み込むことができる。他の実施形態では、BPO粒子は、ポリマー粒子に組み込まないことができる。さらなる実施形態では、BPOマイクロカプセルは、ポリマー粒子に組み込むことができる。

10

## 【0017】

一実施形態では、骨を治療する方法が提供される。この方法は、液体成分と非液体成分とを混合して、重合可能な骨セメント組成物を提供する段階を含む。この液体成分は少なくとも1つのモノマーを含み、非液体成分はポリマー粒子および過酸化ベンゾイル(BPO)を含む。非液体成分は、骨セメント組成物の重合中に時間の関数として液体成分に曝露されるBPOの量を制御するように構成される。

20

## 【0018】

さらなる実施形態では、骨セメント組成物が提供される。この骨セメント組成物は、粉末成分と、液体成分とを含む。この粉末成分は、約45重量%～55重量%のポリメチルメタクリレートポリマー(PMMA)と、約25重量%～35重量%の二酸化ジルコニウムまたは硫酸バリウムと、過酸化ベンゾイル(BPO)とを含み、複数の粉末成分のそれぞれの量は粉末成分の全重量に対してのものである。液体成分は、約98.0重量%～99.9重量%のメチルメタクリレート(MMA)と、約0.15重量%～0.95重量%のN,N-ジメチル-p-トルイジン(DMPT)と、約30ppm～150ppmのヒドロキノン(HQ)とを含み、液体成分の量は液体成分の全重量に対してのものである。

30

## 【0019】

別の実施形態では、骨セメントが提供される。この骨セメントは、第1のモノマー保持成分(monomer-carrying component)と、第2のポリマー保持成分と、を含み、混合後、第1の成分と第2の成分との混合物は、初期曝露期間の後、混合物が約2000Pa・sの粘度に達するまで、約200Pa・s/分以下の時間-粘度曲線の傾きを有すると特徴付けられる。

## 【0020】

追加の実施形態では、骨セメントが提供される。この骨セメントは、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含み、混合後、混合物は、混合物が約1500Pa・sの粘度を達成する直前の約200Pa・s/分以下の時間-粘度曲線の傾きを特徴とする。

40

## 【0021】

さらなる実施形態では、骨セメントが提供される。この骨セメントは、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含み、混合後、第1の成分と第2の成分との混合物は、初期曝露期間の後、混合後約25分で約1500Pa・s以下の時間-粘度曲線の傾きを有すると特徴付けられる。

## 【0022】

本開示のいくつかの実施形態をより良く理解し、それが実際にどのように実施できるかを示すために、非限定的な例としてのみ、添付の図面を参照していくつかの好ましい実施

50

形態を次に説明する。添付の図面において、同様の参照符号は、類似の実施形態の全体にわたって一貫して対応する特徴を表す。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 3 】

【図 1】本開示の一実施形態による骨セメント注入システムの概略斜視図である。

【図 2】互いから分離された骨セメント注入構成要素を示す、図 1 のシステムの概略拡大側面図である。

【図 3】図 1 および図 2 のシステムの熱エミッタ構成要素の一実施形態の概略図である。

【図 4】加圧機構の一実施形態と組み合わせ、エネルギー源およびコントローラと連通する、図 1 ~ 図 2 のシステムの加力および増幅構成要素の概略拡大斜視図である。

【図 5】図 4 のシステムの加圧機構の一実施形態の拡大組み立て図である。

【図 6】図 1 ~ 図 5 のシステムの構成要素の斜視図と、エネルギー源およびコントローラの一実施形態の斜視図である。

【図 7】従来技術の P M M A 骨セメントの時間 - 粘度曲線を示すグラフである。

【図 8 A】印加エネルギーを利用する方法および選択した時間 - 粘度曲線を提供するために P M M A 骨セメントの重合を促進するエネルギー - 送達アルゴリズムを示す図である。

【図 8 B】本開示の一実施形態により、熱エネルギーエミッタから印加されたエネルギーおよび選択したエネルギー - 送達アルゴリズムによって修正されたときの、図 7 の P M M A 骨セメントの修正された時間 - 粘度曲線を示すグラフである。

【図 8 C】印加エネルギーがない P M M A 骨セメントが注入器を出るイメージである。

【図 8 D】エネルギー - 送達アルゴリズムの一実施形態により印加エネルギーによって修正された、同じ P M M A 骨セメントが注入器を出るイメージである。

【図 9】代替エネルギー - 送達アルゴリズムを使用して印加エネルギーによって修正されたときの、図 7 および図 8 A の P M M A 骨セメントの別の修正された時間 - 粘度曲線を示すグラフである。

【図 1 0】異なる周囲温度における、図 8 A で示される P M M A 骨セメントの一実施形態の時間 - 粘度曲線を示すグラフである。

【図 1 1】構成要素が互いから分離された、第 1 の熱エネルギーエミッタと第 2 の熱エネルギーエミッタとを含む骨セメント注入システムの別の実施形態の図である。

【図 1 2】骨セメント組成物のいくつかの実施形態内に存在する B P O および D M P T の濃度の関数としての凝結時間を示すプロットである。

【図 1 3】骨セメント組成物が加熱された条件下と加熱されない条件下での組成物のいくつかの実施形態の温度 - 時間挙動を示すプロットである。

【図 1 4】約 2 5 ~ 5 5 の温度まで加熱された骨セメント組成物のいくつかの実施形態の粘度 - 時間挙動を示すプロットである。

【図 1 5】本開示の P M M A 骨セメントの 2 つの実施形態ならびに他の市販の P M M A 骨セメントの時間 - 粘度曲線を示すグラフである。

【図 1 6】本開示の骨セメントの一実施形態のポリマービーズの概略図である。

【図 1 7】本開示の骨セメントの別の実施形態のポリマービーズの概略図である。

【図 1 8】本開示の骨セメントのさらなる実施形態のポリマービーズの概略図である。

【図 1 9】本開示の骨セメントの追加の実施形態のポリマービーズの概略図である。

【図 2 0】本開示の骨セメントの別の実施形態のポリマービーズの概略図である。

【図 2 1】実質的に一定の B P O 利用可能率を伴う第 1 の正の傾きを示す、本開示のセメントの混合後のある間隔にわたってモノマーに曝露されるために利用できる遊離開始剤 ( B P O ) を示すグラフである。

【図 2 2】本開示のセメントの混合後のある間隔にわたってモノマーに曝露するために利用できる遊離開始剤 ( B P O ) を示す別のグラフである。

【図 2 3】別のセメントの混合後のある間隔にわたる開始剤 ( B P O ) 利用可能率を示すグラフである。

【図 2 4】本開示の骨セメントの別の実施形態のポリマービーズの概略図である。

10

20

30

40

50



【図 2 5】混合後のある間隔にわたる図 2 3 のセメントの時間粘度曲線を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本開示のいくつかの実施形態の原理を理解するために、図面および付随する説明で示されるいくつかの実施形態をここで参照する。背景として、本開示のいくつかの実施形態を使用する椎体形成術手技では、骨粗鬆症の海綿骨にアクセスするために、椎体の椎弓根を通して、または傍椎体(parapedicular)アプローチで、図 1 ~ 図 2 の注入器を導入することができる。この手技の初期態様は、経皮的椎体形成術に類似しており、患者は手術台上で腹臥位とする。患者は、典型的には意識下鎮静法下にあるが、代替法として全身麻酔を使用することができる。医師は、対象の 1 以上の椎弓根上の領域ならびに椎弓根の骨膜に局所麻酔薬（たとえば、約 1 % のリドカイン）を注入する。その後、医師は、メスを使用して対象の椎弓根それぞれの上の皮膚を約 1 mm ~ 5 mm 切開することができる。その後、椎弓根を通して椎体の前部に骨セメント注入器を進める。椎体の前部は、典型的には、最大の圧迫および骨折の領域である。医師は、前後方向および側方の X 線投射透視図によって、椎弓根を通して椎体内へ、椎弓根より後方のイントロデューサ経路を確認する。以下で説明する充填材料の導入は、撮像方法に応じて治療中に数回または連続的に撮像することができる。

10

【0025】

「骨セメント」、「骨充填」、「骨充填材料」、「充填材料」、および「充填組成物」という用語は、当業者に知られている通常の意味を含み、骨を充填する任意の材料を含むことができる。このような材料は、その場で硬化可能または凝結可能なセメントおよび組成物を含み、そのような硬化可能セメントと共に注ぎ込むことができる。充填材料は、フィラメント、マイクロスフェア、粉末、粒状要素、フレーク、チップ、細管など、自家移植材料または同種移植材料、ならびに他の化学物質、薬物、または他の生物活性剤などの他のフィラーも含むことができる。

20

【0026】

「流動性材料」という用語は、当業者に知られている通常の意味を含み、回復可能な変形により剪断応力にตอบสนองする弾性材料またはエラストマーとは異なり、どのような静的な剪断応力にも耐えることができず、実質的に回復不可能な流れ（たとえば、流体）に反応する材料連続体を含むことができる。流動性材料は、第 1 の流体成分のみ、または第 1 の成分および第 2 の成分の比率を問わず、第 1 の流体成分と、流れにより応力にตอบสนองする第 2 の弾性または非弾性の材料成分を組み合わせることで含むことができる充填材料または組成物を含むことができる。上記の剪断試験は第 2 の成分のみに対しては適用されないことが理解されよう。

30

【0027】

「実質的に」または「実質的な」という用語は、当業者に知られている通常の意味を含み、大部分を意味するが、全部は意味しない。たとえば、「実質的に」および「実質的な」は、約 50 % ~ 約 99.999 %、約 80 % ~ 約 99.999 %、または約 90 % ~ 約 99.999 % を意味することができる。

40

【0028】

「椎体形成術」という用語は、当業者に知られている通常の意味を含み、充填材料が椎体の内部へ送達されるどのような手技も含むことができる。

【0029】

「骨形成術」という用語は、当業者に知られている通常の意味を含み、充填材料が骨の内部へ送達されるどのような手技も含むことができる。

【0030】

図 1 には、システム 10 の一実施形態が示されている。システム 10 は、椎体の海綿骨の中に延在できる第 1 の構成要素すなわち骨セメント注入器 100 と、骨セメントにエネルギーを印加するためのエミッタ 110 を含む第 2 の構成要素すなわちセメント活性化構

50

成要素 105 と、を含む。第 1 の構成要素 100 および第 2 の構成要素 105 は、流動性の骨セメントを骨に送達するための、それを貫通する流れ流路すなわちチャネル 112 を含むことができる。骨セメント注入器構成要素 100 およびセメント活性化構成要素 105 は、単一のデバイスに組み込むこともできるし、図 2 に示されるように、ねじ付き部分 113 および回転可能なねじ式取付具 114 などの機構によって分離可能とすることもできる。図 1 および図 2 で示されるように、シリンジ型の本体 115 の形をとる骨セメントの供給源はまた、ねじ付き取付具 116 を使用してシステムに結合可能である。

#### 【0031】

図 2 を参照すると、骨セメント注入器 100 は、近位端 118 と、セメントの流れを骨へ向けるためにその中に少なくとも 1 つの流れの出口 122 を有する遠位端 120 と、を含むことができる。注入器 100 の延長部分 124 は、任意の適切な金属またはプラスチック製のスリーブから作製されることができ、流れチャネル 112 は、それを通して流れの出口 122 に延びる。流れの出口 122 は、セメントの流れを延長部分 124 の軸 125 に対して直角に向けるための側面ポートとして存在してもよいし、あるいは、セメントの流れを遠位に向けるために延長部分 124 の遠位終端に配置することができる。別の実施形態（図示せず）では、延長部分 124 は互いに対して回転するように配置された第 1 の同心のスリーブと第 2 の同心のスリーブとを含み、それぞれの第 1 の流れの出口および第 2 の流れの出口の位置を合わせるかまたはずらして、選択的に方向付けられたセメントの流れを延長部分 124 の軸 125 に対して、より軸方向にまたは軸から離れる方向 (more or less axial) とすることができる。

#### 【0032】

次に図 2 の切欠図を参照すると、第 2 の構成要素 105 が、エミッタ 110 を貫通する流れチャネル 112 内のセメントの流れに熱エネルギーを印加するためのエミッタ 110 を担持するハンドル部分を含むことが理解されよう。以下でさらに説明されるように、エミッタ 110 は、供給源 115 のチャンバ 132 から送達されてエミッタ 110 を通過して流れその中に達する骨セメント 130 に熱エネルギーを印加して、セメントが注入器の流れの出口 122 を出て骨に入るときのセメントの粘度を、選択したより高い粘度値まで増加させることができる。骨セメント 130 にエネルギーを制御して印加することによって、医師は、セメントが椎体の中に導入されるときにセメントが、選択した重合終点に到達する凝結速度を選択でき、したがって望ましくないセメント椎体外漏出を防止する高い粘度が可能になる。

#### 【0033】

図 2 および図 3 を参照すると、一実施形態では、熱エネルギーエミッタ 110 は、電気コネクタ 146 およびケーブル 148 によって、電源 140 およびコントローラ 145 に結合することができる。図 2 では、導線 149a および 149b はコネクタ 146 と結合され、エミッタ 110 まで延びることができることが理解されよう。図 3 で示されるように、熱エネルギーエミッタ 110 の一実施形態は、2007 年 4 月 3 日に出願した「Bone Treatment Systems and Methods」というタイトルの同時係属中の米国特許仮出願第 60 / 907469 号（代理人参照番号：D F I N E . 037 P R）に記載されているように、表面電極 155A および 155B が離隔して交錯されたポリマーの正の抵抗温度係数 ( P T C R ) 材料を含む壁部分 150 を有する。この実施形態では、熱エミッタ 110 およびその壁 150 が抵抗加熱し、それによって、それを通して流れる骨セメント 130 において制御された熱効果を引き起こすことができる。図 3 は、熱エネルギーエミッタ 110 の一実施形態の概略図であることが理解されよう。この熱エネルギーエミッタ 110 は、任意の細長いまたは先端を切った形状または幾何学的形状を有することもできるし、先細り状または先細り状でない形とすることもできるし、または折り畳み可能な肉の薄い要素の壁を含むこともできる。さらに、正 ( + ) の極性の電極 155A および負 ( - ) の極性の電極 155B は、任意の離隔された配置、たとえば径方向に離隔された、らせん状に離隔された、軸方向に離隔された、またはその任意の組み合わせを有することができる。エミッタ 110 のこの抵抗加熱された P T C R 材料はさらに、米国特許仮出願第 60 / 90

7469号に記載されている流量を示す信号を生成し、次にこの信号をコントローラ145が利用して、その中の骨セメントに印加されたエネルギーを変調する、および/またはセメント130の流量を変調し、それをモータまたは保存されたエネルギー機構によって駆動できる。別の実施形態では、エミッタは、抵抗コイル加熱器などのPTCRでない任意の抵抗加熱器とすることができる。

#### 【0034】

他の実施形態では、熱エネルギーエミッタ110は、上述したPTCRの恒温ヒータを含むことができるし、または抵抗加熱器、光ファイバエミッタ、光チャネル、超音波トランスデューサ、電極、およびアンテナの1以上を含んでもよい。したがって、そのような任意の実施形態では、エネルギー源140は、エミッタ110に動作可能に結合された、  
10 電圧源、高周波源、電磁エネルギー源、非コヒーレント光源、レーザ源、LED源、マイクロ波源、磁気源、および超音波源の少なくとも1つを含むことができる。

#### 【0035】

図2を参照すると、圧力機構190が、システム10を介して骨セメント130を駆動するために骨セメント供給源すなわちシリンジ115に結合可能であることが理解されよう。圧力機構190は、任意のポンプ、ねじ駆動、空圧駆動、油圧式駆動、ケーブル駆動などの、任意の適切な手動駆動システムまたは自動駆動システムを含むことができる。そのような自動駆動システムは、システムを通過するセメントの流量を変調するようにコントローラ145に結合することができる。

#### 【0036】

図4～図6に示される一実施形態では、システム10は、骨セメント供給源115の取付具164に着脱自在に結合できる取付具163を有する油圧システム162をさらに含むことができる。この実施形態では、骨セメント供給源115は、予備重合された、部分的に重合された、または最近混合された骨セメント130をその中に保持するセメント保持孔またはチャンバ165を有するシリンジ本体を含むことができる。油圧システム162は、セメント130を押してシステム10内のシリンジチャンバ165および流れチャネル112を通すようにチャンバ165内で移動できるリングまたはゴムヘッド176を有する剛性プランジャまたはアクチュエータ部材175をさらに含むことができる。

#### 【0037】

さらに図4～図6を参照すると、油圧システム162の加力および増幅構成要素180  
30 は骨セメント供給源115に可逆的に結合でき、加力および増幅構成要素180は、アクチュエータ部材175の近位端186を摺動可能に受け入れる加圧可能な孔またはチャンバ185をその中に有する本体182を含む。アクチュエータ部材175の近位端186は、アクチュエータ部材175を遠位に駆動し、それによって、セメント供給源またはシリンジ115内のチャンバ132から骨セメント130を変位させるために孔185が圧力源190によって流動媒体188で加圧することができるように、リングまたはガスケット187を含むことができる。図5に示される一実施形態では、アクチュエータ部材175と加圧された流動媒体188との間の境界面200の表面積は、それによって、加圧可能なチャンバ185とセメント供給源またはシリンジのチャンバ132との間の圧力増幅をもたらすように、アクチュエータ部材175と骨セメント130との間の境界面2  
40 00'の表面積より大きくすることができる。一実施形態では、図4および図5に示されるように、境界面200の表面積は、境界面200'の表面積の少なくとも約150%、境界面200'の表面積の少なくとも約200%、境界面200'の表面積の少なくとも約250%、および境界面200'の表面積の少なくとも約300%とすることができる。

#### 【0038】

図4および図5を参照すると、一実施形態では、加力および増幅構成要素188は、次のように用いることができる。第1の動作では、第1の流体チャンバと、第2のセメントまたは充填保持チャンバとの間に変位可能な非流体アクチュエータ構成要素を有する骨充填材料注入器を提供することができる。第2の動作では、流動媒体の流れは、第1の圧力  
50

で第 1 の流体チャンバに供給され、それによって、アクチュエータ構成要素を変位させて骨セメントに作用して排出するか、またはより高い第 2 の圧力で第 2 のチャンバから椎体に充填することができる。非限定的な例では、第 2 の圧力は、セメント保持チャンバ 1 6 5 内で形成することができ、加圧可能なチャンバ内の第 1 の圧力より大きい。

#### 【 0 0 3 9 】

一実施形態では、第 2 の圧力は、加圧可能なチャンバ 1 8 5 内の第 1 の圧力より少なくとも約 5 0 % 高くすることができる。別の実施形態では、第 2 の圧力は、加圧可能なチャンバ 1 8 5 内の第 1 の圧力より少なくとも約 7 5 % 高くすることができる。別の実施形態では、第 2 の圧力は、加圧可能なチャンバ 1 8 5 内の第 1 の圧力より少なくとも約 1 0 0 % 高くすることができる。別の実施形態では、第 2 の圧力は、加圧可能なチャンバ 1 8 5 内の第 1 の圧力より少なくとも約 2 0 0 % 高くすることができる。別の実施形態では、第 2 の圧力は、加圧可能なチャンバ 1 8 5 内の第 1 の圧力より少なくとも約 3 0 0 % 高くすることができる。

10

#### 【 0 0 4 0 】

図 5 および図 6 を参照すると、加力および増幅構成要素 1 8 0 に圧力を与えるための加圧機構の一実施形態は、当技術分野で知られているように手動駆動またはモータ駆動される、シリンジポンプ 2 1 0 などの圧力機構 1 9 0 まで延びる空気圧系または油圧系 2 0 5 を含むことができる。一実施形態では、図 6 に示されるように、シリンジポンプ 2 1 0 は、エミッタ 1 1 0 によるエネルギー源 1 4 0 からのエネルギー送達の制御と組み合わせた圧力または駆動力の変調を可能にするように、コントローラ 1 4 5 に動作可能に結合された電気モータ 2 1 1 によって駆動することができる。

20

#### 【 0 0 4 1 】

加圧機構または圧力源 2 1 0 は、チャンバ 1 6 5 内の骨セメントを移動させるためにアクチュエータ部材 1 7 5 を作動するように当技術分野で知られている任意のタイプの機構またはポンプを含むことができることが理解されよう。たとえば、適切な機構には、流体をポンプするための圧電素子、超音波ポンプ要素、圧力を生じさせるための圧縮空気システム、圧力を生じさせるための圧縮ガスカートリッジ、圧力を生じさせるための電磁ポンプ、圧力を生じさせるための空気ハンマシステム、流体媒体の相変化から力を捕捉するための機構、エネルギーを解放可能に保存できるばね機構、ばね機構および爪車、流体流システムおよび弁、ねじポンプ、蠕動ポンプ、ダイヤフラムポンプ、ターボ形ポンプ、容積式ポンプ、およびそれらの組み合わせが含まれる。

30

#### 【 0 0 4 2 】

図 6 を参照すると、本開示のいくつかの実施形態の別の特徴は、圧力機構 1 9 0 を作動するためのリモートスイッチ 2 1 2 である。一実施形態では、ケーブル 2 1 4 は、医師が、椎体または他の骨治療部位を治療する間、使用される任意の撮像システムによって作り出される放射線照射野の外に立つことができるようにコントローラ 1 4 5 から延びる。別の実施形態では、スイッチ 2 1 2 は、当技術分野で知られているようにシステムに無線で接続することができる。別の実施形態（図示せず）では、細長いケーブル 2 1 4 およびスイッチ 2 1 2 は、注入器 1 0 0 またはシステム 1 0 の他の構成要素に直接結合することができる。

40

#### 【 0 0 4 3 】

次に図 7、図 8 A、および図 8 B を参照すると、これらの図は、骨セメント 1 3 0 にエネルギーを制御して印加することによって従来技術の骨セメントに比べて制御されたオンデマンドの増加した粘度および制御された凝結時間を有する骨セメントを提供する、本開示の一方法のあるいくつかの実施形態を示す。図 7 は、P M M A 骨セメントなどの、当技術分野で知られている従来技術の骨セメントを示し、このセメントは混合後約 8 分 ~ 1 0 分以内に実質的に硬くなるすなわち硬化する時間 - 粘度曲線 2 4 0 を有する。図 7 および図 8 B の水平軸上では、時点ゼロは、モノマー成分およびポリマー成分などの骨セメント前駆体の混合がほぼ完了している時点を示す。

#### 【 0 0 4 4 】

50

図7の従来技術の骨セメントの時間 - 粘度曲線240で示されるように、セメントの粘度は、時間ゼロの500 Pa・sから混合後約6分で約750 Pa・sに増加する。その後、従来技術の骨セメントの粘度は、混合後約6分から8分の時間間隔にわたって経時的に非常に急速に増加し、4000 Pa・sを超える粘度に達する。図7の時間 - 粘度曲線を有する従来技術の骨セメントは、約500 Pa・sの範囲で注入するためのかなり高い粘度を有すると考えられうる。ただし、この粘度の範囲では、骨セメントは、椎体外漏出になる流れ特性を依然として有することができる。

#### 【0045】

さらに図7を参照すると、骨セメントの硬化反応は、P M M Aポリマー、モノマー、および開始剤のうちの1以上などの、骨セメント前駆体の組成物によって少なくとも部分的に規定(dictate)される重合プロセスを開始する発熱化学反応を伴うことが理解されよう。図7は、経時的な発熱硬化反応を色の濃淡で示しており、色が薄い領域は化学反応度および熱度が低いことを示し、色が濃い領域は化学反応度および熱度が高く、骨セメント前駆体のより急速な重合につながることを示す。

#### 【0046】

次に図8Aを参照すると、このブロック図は、図8Bに示される選択した時間 - 粘度曲線を提供するためにP M M A骨セメントの重合を促進するための、印加エネルギーを利用する方法およびエネルギー - 送達アルゴリズムの一実施形態を示す。図7および図8Bでは、骨セメントの一実施形態の時間 - 粘度曲線250では、初期の粘度が混合後時間約ゼロにおいて約750 Pa・sの範囲にあり、その後粘度は混合後約10分～14分で従来技術の骨セメントより線形的に増加することが理解されよう。骨セメントのこの実施形態は、参照により全体としてそれぞれ本明細書に組み込まれている、2007年2月5日出願した「Bone Treatment Systems and Methods」というタイトルの米国特許仮出願第60/899487号（代理人参照番号：D F I N E . 0 5 4 P R）および2008年2月5日出願した「Bone Treatment Systems and Methods」というタイトルの米国特許出願第12/024969号（代理人参照番号：D F I N E . 0 5 4 A）に記載されている、図7および図8Bにおいて見られるような時間 - 粘度曲線を提供するP M M Aセメント組成物を含むことができる。図8Bで示されるように、骨セメント130、またはより具体的には、セメント前駆体の混合は、上述した骨セメントを硬化させる第1の硬化反応供給源を含み、時間 - 粘度曲線250下の反応の濃淡によって示される混合後の所定の発熱硬化反応を生じる。

#### 【0047】

さらに図8Bを参照すると、このグラフは、修正された時間 - 粘度曲線260と共に時間 - 粘度曲線250を有するP M M A骨セメントを示す。この修正された時間 - 粘度曲線は、図1および図4～図6に示されているような、本開示のシステム10の一実施形態を用いるエネルギーの印加によって形成することができる。言い換えれば、図8Bは、骨セメント組成物の成分が互いに反応するときに組成物の自己発熱により骨セメント130が硬化プロセス（すなわち、時間 - 粘度曲線250）を経験する、本開示の一実施形態を示す。この硬化プロセスはさらに、椎体外漏出を防止するために、骨へのセメント注入のための修正された時間 - 粘度曲線260を形成するように、エネルギー源140、コントローラ145、およびエミッタ110からの印加エネルギーによる影響を受けることがある。

#### 【0048】

図8Bから理解できるように、エネルギー印加Q、Q'、およびQ''において概略的に示される、第2の硬化供給源またはエミッタ110からの経時的な印加エネルギーの変調は、選択した作業時間にわたって実質的に一定のセメント粘度を提供するために骨セメント成分の発熱反応によって生成される熱エネルギーを補完するように提供することができる。本開示のいくつかの実施形態のこの態様によって、初めて、椎体外漏出を阻止するように選択される、制御され、実質的に一定の、粘度を有する骨セメントの提供が可能になる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 9 】

したがって、椎体圧迫骨折の標準的な治療では、数分間、たとえば約2分～10分、または約2分～6分、または約2分～4分の期間にわたってセメント注入が必要であるので、本開示のいくつかの実施形態の骨セメント130およびシステム10は注目に値する。医師は、典型的には、少量の骨セメント、たとえば約1/2ccを注入し、次に、注入したセメントを撮像して椎体外漏出を確認する目的でセメント注入を中断し、次いで追加のセメントを注入してから撮像などを行う。注入および撮像の各段階は約2回～10回以上繰り返すことができ、全体的な治療間隔が約4分～6分以上を要することがある。VCFの標準的な治療には少なくとも約5分～6分の作業時間を有するセメントが必要とされる。そうでない場合、セメントの第1のバッチは硬化プロセス（図7を参照）で進みすぎることがあり、セメントの第2バッチは混合する必要があることがあることが容易に理解されよう。ただし、本開示のセメント130およびシステム10のいくつかの実施形態では、図8Bに示されるように、セメント粘度はほぼ一定とすることができ、したがって約8分～10分の非常に長い作業時間を提供する。

10

## 【 0 0 5 0 】

図8Bのグラフでは、骨セメント組成物の自己発熱による骨セメント硬化への寄与および印加エネルギーが、曲線250および260の下影付き部分によって示されることが理解されよう。ただし、縦軸はPa・s単位で粘度を示しているので、このグラフ表示は、概念的な説明を目的としたものに過ぎない。QからQ''において示される実際の印加エネルギーは、選択した周囲温度および気圧における選択した骨セメント組成物の実際の重

20

## 【 0 0 5 1 】

したがって、本開示の一実施形態では、骨セメントシステムは、第1のエネルギー源と、第2のエネルギー源とを含み、これらは互いに異なり、骨セメント内で発生する硬化反応を促進する。第1のエネルギー源は、骨セメント前駆体成分の混合から生じた発熱硬化反応によって生成された熱を含む。第2のエネルギー源は、選択した量のエネルギーを骨セメントに供給できる熱エネルギーエミッタ110によって骨セメントへ導入された熱エネルギーを含む。システムは、熱エネルギーエミッタ110によって骨セメント組成物に供給された熱エネルギーを変調できるコントローラ145をさらに含む。このようにして、骨セメント組成物の硬化反応は、選択した作業時間にわたって制御することができる。PMMASEメント組成物は非常に長い作業時間をもたらすように作製されることが、米国特許仮出願第60/899487号および米国特許出願第12/024969号から理解されよう。

30

## 【 0 0 5 2 】

そのような粘度制御の利点は図8Cおよび図8Dで確認することができ、これらの図はそれぞれ、印加エネルギーなしでPMMASEメントが注入器を出るイメージと、エネルギー-送達アルゴリズムの一実施形態により印加エネルギーによって修正された、同じPMMASEメントが注射器を出るイメージである。骨セメントが重力によって簡単に変形されることから明らかなように、印加エネルギーの利点がない注入器から出てくる骨セメントの粘度は比較的低い。このような挙動から、図8Cの骨セメントは椎体外漏出の傾向がありうることを示される。対照的に、注入器の端部のまわりに蓄積することから明らかなように、骨セメントは高粘度の印加エネルギーによって修正された。このような挙動から、図8Dの骨セメントは椎体外漏出の傾向がないことが示される。

40

## 【 0 0 5 3 】

本開示の別の実施形態では、図9を参照すると、セメント流れへのエネルギーの印加に続いてセメントが注入器を出るとき、コントローラ145はまた、医師がコントローラ145のエネルギー-送達アルゴリズムを選択してセメント粘度を増加および減少させることができる。有益には、このようなアルゴリズムは、システム10による組成物へのエネルギー印加の実質的に自動化された制御を提供することができる。

## 【 0 0 5 4 】

50

したがって、別の実施形態では、骨セメントシステム 130 に印加されたエネルギーを変調するためのアルゴリズムを用いる骨治療システム 10 が提供されうる。骨治療システム 10 は、骨セメント注入器システムと、この注入器システムを介して骨セメントの流れにエネルギーを送達できる熱エネルギーエミッタ 110 と、コントローラと、を含むことができる。コントローラ 145 は、エミッタ 110 から骨セメント流れへの印加エネルギーを変調するための 1 以上のアルゴリズムを実施するハードウェアおよび/またはソフトウェアを含むことができる。エネルギー - 送達アルゴリズムはさらに、印加エネルギーのある割合でおよそゼロから、骨セメント 130 のモノマー部分の少なくとも一部分の蒸発を阻止するために選択した値に増加させるために用いることができる。

#### 【0055】

本開示の別の実施形態では、コントローラ 145 によって、医師は、コントローラ 145 に動作可能に接続されたセレクト機構を使用して骨セメント粘度を選択することが可能になる。あるいくつかの実施形態では、セレクト機構は、コントローラ 145 に、複数のエネルギー - 送達アルゴリズムのうちの 1 以上を開始させることができる。一実施形態では、医師は、作業時間にわたって送達可能な複数の実質的に一定の粘度から選択することができる。そのような粘度の範囲の例には、約 1,000 Pa·s 未満および約 1,500 Pa·s 超が含まれうる。あるいくつかの実施形態では、このように 2 ~ 6 以上を選択することはコントローラ 145 によって可能となり、各選択は、椎体外漏出があまり問題でないときに密度の高い骨を治療する場合は約 1,000 Pa·s、または椎体外漏出を防止するため、および椎体終板に力を加えて骨折を修復するための椎体骨折の治療では約 4,000 Pa·s ~ 6,000 Pa·s など、特定の目的に有用な粘度範囲であることが理解されよう。

#### 【0056】

繰り返し可能な方法で骨セメント組成物へのエネルギー印加を促進するために、システム 10 は、混合デバイスまたはアセンブリ 275 内に配置された温度センサ 272 をさらに含むことができる。混合アセンブリ 275 は、骨セメント供給源 115 内に混合セメントを置く前に混合するために骨セメント前駆体を受け入れる任意の容器を含むことができる(図6を参照)。あるいくつかの実施形態では、セメントは、病院で手術室より低いまたは高い温度を有する環境に保存されることがあり、それがセメントの時間 - 粘度曲線に影響を及ぼすことがあるので、温度センサ 272 をセメント混合アセンブリ 275 内に置くことができる。温度センサ 272 は、ケーブルまたは無線送信機システムによってコントローラ 145 に動作可能に結合することができる。あるいくつかの実施形態では、センサ 272 は、混合アセンブリ 275 と一体で、使い捨てとすることができる。代替実施形態では、センサ 272 は、再利用可能で混合アセンブリ 275 から分離可能とすることができる。

#### 【0057】

別の実施形態では、さらに図6を参照すると、温度センサ 276 は、骨セメント前駆体の 1 以上の包装 280 に動作可能に接続され、それによって、混合前のセメント前駆体の実際の温度を示すことができる。このような温度センサ 276 は、コントローラ 145 のセンサ 270 によって測定された周囲室温と比較したときの、このようなセメント前駆体が手術室にあった保存温度および/または時間の長さを示すことができる。このセンサ 276 は 1 以上の温度センサを含むことができ、温度センサには熱電対またはサーモクロミックインクが含まれうるが、これらに限定されない。温度センサ 276 はさらに、骨セメント包装 280 の表面上に配置することができ、セメント前駆体の温度の視覚的識別を可能にする。このようにして、医者または技術者は、包装 280 の温度を読み、この温度をコントローラ 145 に手動で入力して、コントローラ 145 のいくつかの実施形態のエネルギー送達アルゴリズムの自動調整を可能にすることができる。別の実施形態では、図4に戻って、少なくとも 1 つの温度センサ 282 は、システム 10 内部のセメント流れのセメント温度を監視するためにシステムのセメント供給源 115 内および/または注入器構成要素 100 の遠位部分内に位置することができる。

## 【 0 0 5 8 】

したがって、別の実施形態では、骨治療システムは骨セメント注入器システム 1 0 を含むことができ、この骨セメント注入器システム 1 0 は、注入器システム内の骨セメントにエネルギーを送達できる熱エネルギーエミッタ 1 1 0 と、セメントの硬化反応を制御するためにエミッタからの印加エネルギーを変調できるコントローラ 1 4 5 と、動作パラメータを測定するためにシステム 1 0 内の骨セメント 1 3 0 の注入器システム 1 0 0 に動作可能に結合されたセンサシステムと、を含む。図 6 において、一実施形態では、センサシステムのセンサは、コントローラアセンブリ 1 4 5 に配置された、2 7 0 で示される温度センサを含むことができることが理解されよう。コントローラアセンブリ 1 4 5 の温度センサ 2 7 0 は、手術室環境の周囲の大気温度に依存する、エミッタ 1 1 0 からの印加エネルギーを変調するための制御アルゴリズムのシステム 1 0 への入力を可能にすることができる。このような制御アルゴリズムは、手術室の周囲温度が発熱性 P M M A ベースの骨セメントの時間 - 粘度曲線に影響を及ぼすことがあるので、かなり有用となりうる。

10

## 【 0 0 5 9 】

別の実施形態では、骨セメントシステム 1 0、より具体的には図 6 のセメント混合アセンブリ 2 7 5 は、骨セメント混合のおおよその開始時間を示すセンサ、スイッチ、または表示機構 2 8 5 を含むことができる。このようなセンサまたは表示機構 2 8 5 は、コントローラ 1 4 5 に結合された手動で作動される任意の機構、混合アセンブリ内でのセメント前駆体の配置またはアセンブリの任意の移動可能な混合成分の活性化を検知する機構、およびその組み合わせを含むことができる。システム 1 0 およびコントローラ 1 4 5 は、このようにして、選択した混合時間間隔に達したことを示す視覚信号、音響信号、および/または触覚信号の 1 以上を提供することができる。この信号によって、混合後ゼロ時間とも呼ばれる、骨セメントの混合が完了した時間を一貫して測定することが可能となり、それによって、すべての場合において、この時点における粘度を同程度とすることができる。有益には、混合後ゼロ時間を一貫して正確に測定することによって、上述のようにエネルギーは適切に印加されうる。システム 1 0 はまた、骨セメント混合の終了、したがって図 9 に示されるような時間 - 粘度曲線上のゼロ時間を示すセンサ、スイッチ、または表示機構 2 8 8 を含むことができ、印加エネルギーおよびセメント流量を制御するためのコントローラ 1 4 5 内のアルゴリズムを設定するために使用することができる。

20

## 【 0 0 6 0 】

別の実施形態では、骨セメントシステム 1 0 は、注入器システム 1 0 0 の流通路内の骨セメント流量を測定して示すセンサを含むことができる。図 6 の実施形態では、モータ駆動システム 2 1 1 は油圧システム 1 6 2 を介して、実質的に一定の速度で注入器およびエミッタ 1 1 0 を通過するセメントを駆動することができる。センサ 2 9 0 は、システム 1 0 を通過する所望のセメント流れを生じさせるために駆動部によって加えられる力を測定できるモータ駆動部に動作可能に結合することができ、次にこれを使用して、たとえばシステム 1 0 内の骨セメントの粘度が予期せず増加したことによる、所望の流量が低下する任意の傾向を検知することができる。このように検知されると、コントローラ 1 4 5 は流量を増加させるか、またはエミッタ 1 1 0 からの印加エネルギーを減少させて、選択したセメント粘度および注入器 1 0 0 から骨への流量を維持することができる。

30

40

## 【 0 0 6 1 】

したがって、このような骨セメント 1 3 0 のいくつかの実施形態は、本開示のいくつかの実施形態のシステム 1 0 と組み合わせて、選択した作業時間を可能にすることができる。このような作業時間の例には、少なくとも約 6 分、少なくとも約 8 分、少なくとも約 1 0 分、少なくとも約 1 2 分、少なくとも約 1 4 分、少なくとも約 1 6 分、少なくとも約 1 8 分、少なくとも約 2 0 分、および少なくとも約 2 5 分が含まれうるが、これらに限定されない。

## 【 0 0 6 2 】

一実施形態では、骨治療システムは、骨セメント内での制御された硬化反応を起こすための第 1 のエネルギー源および第 2 のエネルギー源を含むことができる。第 1 の供給源は

50



、セメント前駆体成分の混合にตอบสนองして発生する発熱硬化反応を含むことができる。第2の供給源は、骨セメントの発熱硬化反応を変化させるためにエネルギーを骨セメントに印加可能な熱エネルギーエミッタを含むことができる。システムは、エミッタからの印加エネルギーを変調し、それによって、選択した作業時間にわたって発熱硬化反応を制御可能なコントローラをさらに含むことができる。コントローラは、少なくとも約2分、少なくとも約4分、少なくとも約6分、少なくとも約8分、少なくとも約10分、少なくとも約12分、少なくとも約14分、少なくとも約16分、少なくとも約18分、少なくとも約20分、および少なくとも約25分の作業時間にわたり、選択した骨セメント粘度を提供するように印加エネルギーを変調することができる。

【0063】

10

さらなる実施形態では、制御システム10は、選択した作業時間にわたって骨セメントが注入器出口122を出るときに、選択したセメント粘度範囲をもつ骨セメントを提供するように、骨セメントへのエネルギーの印加を可能にすることができる。あるいくつかの実施形態では、選択した粘度範囲には、約600 Pa・s、約800 Pa・s、約1000 Pa・s、約1200 Pa・s、約1400 Pa・s、約1600 Pa・s、約1800 Pa・s、約2000 Pa・s、約2500 Pa・s、約3000 Pa・s、および約4000 Pa・sが含まれるが、これらに限定されない。

【0064】

したがって、本開示の別の実施形態では、椎体に注入するための硬化可能な骨セメントを調製する方法を提供することができる。この方法は、硬化反応が骨セメント内で生じるように骨セメント前駆体を混合する段階と、エネルギーを骨セメントに提供するように外部供給源からのエネルギーを骨セメントに印加する段階と、を含むことができる。外部供給源から印加されたエネルギーは、選択したセメント粘度を提供するように硬化反応と組み合わせてコントローラによって制御することができる。

20

【0065】

方法のいくつかの実施形態は、混合後間隔の選択した長さにตอบสนองして外部供給源から印加されたエネルギー量を変化させる段階をさらに含むことができる。方法のいくつかの実施形態は、システム内部の温度センサによって測定される周囲温度にตอบสนองして外部供給源からの印加エネルギーの量を変化させる段階を含むことができる。

【0066】

30

さらに、方法のいくつかの実施形態は、システム10を通過する骨セメント流れの選択した注入速度にตอบสนองして、外部供給源からの印加エネルギーを変化させる段階を含むことができる。方法のいくつかの実施形態は、少なくとも約500 Pa・s、少なくとも約1000 Pa・s、少なくとも約1500 Pa・s、少なくとも約2000 Pa・s、少なくとも約3000 Pa・s、および少なくとも約4000 Pa・sの注入粘度を有する骨セメントを提供するように外部供給源からの印加エネルギーを変化させる段階を含むことができる。

【0067】

さらなるいくつかの実施形態では、制御システムは、選択した作業時間にわたって実質的に一定のセメント粘度をもつ骨セメントを提供するように、骨セメントへのエネルギーの印加を可能にすることができる。

40

【0068】

さらなるいくつかの実施形態では、制御システム10は、セメントが注入器100を出るときにセメントの複数の選択した時間-粘度プロファイルをもつ骨セメントを提供するように、骨セメントへのエネルギーの印加を可能にすることができる。たとえば、コントローラ145およびエネルギーエミッタ110は、椎体外漏出を阻止する選択した粘度まで骨セメントの粘度を非常に急速に増加させるのに十分な量でエネルギーを骨セメントに印加することができる。

【0069】

図8Bの時間-粘度曲線260で示されるように、本明細書において説明されるシステ

50

ム 1 0 および骨セメント 1 3 0 のいくつかの実施形態は、約 1 5 秒 ~ 3 0 秒内に粘度が約 2 0 0 0 P a · s を上回るまで上昇可能な骨セメントを提供するために用いることができる。骨セメント治療の方法のいくつかの実施形態は、その粘度を 2 分未満または 1 分未満で少なくとも 2 0 0 P a · s、少なくとも 5 0 0 P a · s、または少なくとも 1, 0 0 0 P a · s に制御可能に増加させるように骨セメントにエネルギーを印加するエネルギーエミッタ 1 1 0 を利用する段階を含むことができることが理解されよう。あるいは、骨セメント治療の方法のいくつかの実施形態は、2 分未満または 1 分未満で少なくとも 1, 0 0 0 P a · s、少なくとも 1, 5 0 0 P a · s、少なくとも 2, 0 0 0 P a · s、または少なくとも 2, 5 0 0 P a · s に粘度を制御可能に増加させるように骨セメントにエネルギーを印加するエネルギーエミッタを利用する段階を含むことができる。

10

#### 【 0 0 7 0 】

さらなる実施形態では、選択した時間 - 粘度プロファイルを骨セメントが示すことができるようにする、椎体に注入するための硬化可能な骨セメントを調製する方法を提供することができる。この方法は、骨セメントの第 1 の時間 - 粘度プロファイルの特徴とする硬化反応を引き起こすように骨セメント前駆体を混合する段階、第 1 の時間 - 粘度プロファイルと異なる第 2 の時間 - 粘度プロファイルを骨セメントに採用させるためにエネルギーを外部エネルギー源から骨セメントに制御可能に印加するようにエネルギーコントローラを作動する段階、およびセメントの第 2 の時間 - 粘度プロファイルの特徴とするセメントを椎体に注入する段階を含むことができる。この方法のいくつかの実施形態では、セメント粘度は、少なくとも約 5 0 0 P a · s、少なくとも約 1 0 0 0 P a · s、少なくとも約 1 5 0 0 P a · s、少なくとも約 2 0 0 0 P a · s、少なくとも約 3 0 0 0 P a · s、または少なくとも約 4 0 0 0 P a · s とすることができる。この方法のいくつかの実施形態は、制御信号に応答して印加エネルギーを変調するようにコントローラを作動する段階をさらに含むことができる。制御信号には、セメント混合後の間隔の長さ、周囲温度、骨セメントの温度、および椎体への骨セメント注入の速度が含まれるが、これらに限定されない。

20

#### 【 0 0 7 1 】

図 1 0 は、それぞれ約 2 2 °C、および約 1 8 °C の周囲温度における、混合後の図 8 A の骨セメントの一実施形態の時間 - 粘度応答 2 5 0 および 2 5 5 の概略的なグラフを提供する。異なるレベルのエネルギーは、図 1 0 の類似の時間 - 粘度曲線 2 6 0 を達成するために印加できることが理解されよう。たとえば、エネルギー印加の前に高温の骨セメントの方が低温の骨セメントより含有するエネルギーが多いので、時間 - 粘度応答 2 6 0 を達成するために、約 2 2 °C で骨セメントに印加されるエネルギーは、約 1 8 °C で骨セメントに印加されるよりも少なくすることができる。したがって、一実施形態では、本開示の方法は、周囲温度を考慮するセメント流れへの印加エネルギーを制御する制御アルゴリズム用の入力を提供する段階を含むことができる。

30

#### 【 0 0 7 2 】

一実施形態では、システム 1 0 を、米国特許仮出願第 6 0 / 8 9 9 4 8 7 号に開示されているように、初期状態から選択した終点に重合させるための、少なくとも約 1 0 分、少なくとも約 1 2 分、少なくとも約 1 4 分、少なくとも約 1 6 分、少なくとも約 1 8 分、少なくとも約 2 0 分、少なくとも約 2 5 分、少なくとも約 3 0 分、および少なくとも約 4 0 分の作業時間を有する骨セメント 1 3 0 を提供するために用いることができる。本開示の一実施形態では、初期状態は、骨セメント成分の混合の完了後約 9 0 秒 ~ 6 0 0 秒以内の骨セメント 1 3 0 の第 1 の選択した粘度範囲を含むことができる。開示の別の実施形態では、骨セメント 1 3 0 の選択した終点は、骨セメント椎体外漏出を実質的に阻止する第 2 の選択した粘度範囲を含むことができる。本明細書において、「重合速度」および「作業時間」という用語は、セメントが初期状態から選択した終点に重合する時間間隔のいくつかの態様を説明するために代わりに使用することができる。

40

#### 【 0 0 7 3 】

図 1 ~ 図 6 から理解できるように、エネルギー源 1 4 0 は、エミッタ 1 1 0 を介して骨

50

セメント 130 にエネルギーを印加して、骨セメント 130 の重合速度を、このエネルギー印加を行わずに達成される重合速度と比較して、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、および少なくとも約 95 % 促進することもできる。本開示の別の実施形態では、エネルギー源 140 およびコントローラ 145 は、約 1 秒未満、約 5 秒未満、約 10 秒未満、約 20 秒未満、約 30 秒未満、約 45 秒未満、約 60 秒未満、および約 2 分未満で、選択した終点まで骨セメント 130 の重合速度を促進することができる。

#### 【0074】

図 1 ~ 図 6 のシステム 10 を使用して椎体を治療する方法の一実施形態も提供される。この方法は、セメント注入針を椎体に導入する第 1 の動作を含む。この針は、注入器の近位端から、流れの出口をもつ注入器の遠位端に延びる流れチャンネルを含むことができる。この方法は、骨セメント供給源からエネルギー - 送達構成要素内の流れチャンネルおよび注入針内を通る骨セメントの流れを引き起こす第 2 の動作をさらに含むことができる。加えて、この方法は、選択した重合終点に達するためにセメントの凝結率の変化を引き起こすように、エネルギー - 送達構成要素から骨セメントの流れにエネルギーを印加する段階を含むことができる。この方法では、印加エネルギーは、骨セメントが注入器の流れの出口を出る前の骨セメントの凝結を促進することができる。この方法および選択した重合終点はさらに、椎体への導入に続くセメント椎体外漏出を実質的に防止する粘度を示す骨セメントを提供することができる。

#### 【0075】

代替実施形態では、図 11 を参照すると、骨セメントシステム 400 は、注入器システム 100 の流通路 112 内の骨セメント流れへのエネルギーの制御された印加のための第 1 の熱エネルギーエミッタと、第 2 の熱エネルギーエミッタと、を含むことができる。より具体的には、第 1 のエミッタ 110 は、前述のように、第 1 のハンドル構成要素 105 内に配置することができる。第 2 のエミッタ 410 は、注入器システム 100 の第 2 の延長構成要素の中間部分または遠位部分内に配置することができる。コントローラ 145 は、骨セメント 130 の流れの制御された硬化反応を提供するために、第 1 のエミッタ 110 および第 2 のエミッタ 410 からの印加エネルギーを変調することができる。使用されている 1 つの方法では、第 1 のエミッタ 110 は、重合を促進するようにセメント 130 の流れを暖めるためにエネルギーを印加することができ、それによって、選択した流量がセメント 130 を第 2 のエミッタ 410 の位置に約 500 ~ 1000 Pa · s 未満の粘度で保持し、その後、第 2 のエミッタ 410 の印加エネルギーによって、骨セメント 130 の粘度が約 2000 Pa · s を上回るまで増加することができる。このようにして、流れチャンネル 112 内の骨セメント粘度は、低レベルの圧力で押すことが可能なレベルで維持することができ、出口 122 を出るセメント 130 の最終的な粘度は、たとえば約 2000 Pa · s を上回るなどの、海綿骨を折ることが可能なレベルの比較的高い粘度とすることができる。

#### 【0076】

図 11 はさらに、システムのハンドル部分 105 内の 416 で示される電線を介して電源 140 からエミッタ 410 への電気接続を形成するために、電気コネクタ構成要素 414a および 414b が、第 1 の構成要素 100 と第 2 の構成要素 105 の間の境界面に設けることが可能なことを示す。第 2 のエミッタ 410 が、前述のような PTCR エミッタ、または他の任意のタイプの加熱エレメントを含むことができることが理解されよう。加熱エレメントは、延長部分 124 の全長を含む任意の長さを有することができる。一実施形態では、ハンドル構成要素 105 内のエミッタ 110 は、約 50 mm 未満の長さを有し、約 1.0 cc 未満、約 0.8 cc 未満、約 0.6 cc 未満、約 0.4 cc 未満、および約 0.2 cc 未満の体積のセメントを保持することができる。

#### 【0077】

この方法の別の実施形態では、エネルギー - 送達エミッタ 110 は、任意の撮像野の外

の場所からオペレータによって作動することができる。作動スイッチ 212 を保持するケーブルは、任意の適切な長さ、たとえば約 10 ~ 15 フィートの長さとすることができる (図 6 を参照)。

#### 【0078】

この方法の別の実施形態では、エネルギー - 送達エミッタ 110 は、少なくとも約 0.01 ワット、少なくとも約 0.05 ワット、少なくとも約 0.10 ワット、少なくとも約 0.50 ワット、および少なくとも約 1.0 ワットのエネルギーを印加するために作動することができる。この方法の別の実施形態では、印加エネルギーは、コントローラ 145 によって変調することができる。この方法の別の実施形態では、エネルギー源 140 およびコントローラ 145 は、1 秒、5 秒、10 秒、20 秒、30 秒、45 秒、60 秒、および 2 分未満で、選択した終点まで骨セメント 130 の重合速度を促進することができる。この方法の別の実施形態では、エネルギー源 140 およびコントローラ 145 は、印加エネルギーがない重合速度と比較して、骨セメント 130 の重合速度を少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、および少なくとも約 95 % 促進するように、骨セメント組成物 130 にエネルギーを印加することができる。

#### 【0079】

あるいくつかの実施形態では、骨セメント注入方法も提供される。この方法は、セメント流れの選択したパラメータの判定に応答して骨セメント流れの速度を変調する段階を含む。選択したパラメータの例には、骨セメントの流量が含まれる。骨セメント注入方法は、熱エネルギーを骨セメントに印加する段階と、この熱エネルギーの注入器本体内のエミッタからセメント流れへの印加を変調する段階と、をさらに含むことができる。骨セメント注入方法は、セメント流れの流量などの選択したパラメータに関連する信号に응答してエネルギーの印加を変調する段階をさらに含むことができる。

#### 【0080】

別の実施形態では、骨セメント注入方法が提供される。この方法は、(a) その中の流れチャンネル内の PTCR (正の抵抗温度係数) 材料を保持する骨セメント注入器本体を提供する段階と、(b) 選択したレベルのエネルギーを、PTCR 材料の中を進む骨セメント流れに印加する段階と、(c) 骨セメント流量を判定するために PTCR 材料のインピーダンス値を処理するアルゴリズムを利用する段階と、を含む。骨セメント注入方法は、処理されたインピーダンス値に응答してセメント注入パラメータを変調する段階をさらに含むことができる。セメント注入パラメータの例には、流量、圧力、および流れに印加された力が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0081】

さらなる実施形態では、骨セメント注入方法が提供される。この方法は、(a) その中の流れチャンネル内の PTCR 材料または他の熱エネルギーエミッタを保持する骨セメント注入器本体を提供する段階と、(b) エミッタを通るセメント流れへの選択したレベルのエネルギー送達の印加によって、選択したセメント流量で骨セメントに流れチャンネルを流れて流らせる段階と、(c) セメント注入間隔にわたってエミッタ材料の実質的に一定のインピーダンス値を維持するように、選択した流量および/またはエネルギー送達を変調する段階と、を含むことができる。選択したセメント注入間隔には、少なくとも約 1 分、少なくとも約 5 分、少なくとも約 10 分、および少なくとも約 15 分が含まれる。

#### 【0082】

本開示の別の実施形態では、この方法では、選択したセメント注入時間間隔にわたって注入器から排出された骨セメントの実質的に一定の粘度を維持するように、選択した流量および/またはエネルギー送達を変調することができる。この時間間隔には、約 1 分 ~ 10 分が含まれる。システムおよびエネルギー源は、少なくとも 0.01 ワット、0.05 ワット、0.10 ワット、0.50 ワット、および 1.0 ワットのエネルギーを印加することができる。別の実施形態では、エネルギー源 140 およびコントローラ 145 は、約 1 秒未満、約 5 秒未満、約 10 秒未満、約 20 秒未満、約 30 秒未満、約 45 秒未満、

約 60 秒未満、および約 2 分未満で、選択した終点まで骨セメントの重合速度を促進することができる。

【0083】

骨セメント注入方法の別の実施形態では、上述のシステム 10 および 400 のいくつかの実施形態を利用することができる。このような方法は、(a) それを通してハンドルの近位端から中間部分を通して、流れの出口を有する遠位端部分まで延びる流れチャネルを有する骨セメント注入器本体を提供する段階と、(b) 流れチャネルを通るセメント流れを引き起こす段階と、(c) その近位端または中間部分内のエネルギーエミッタによりセメント流れを暖めて、セメント流れのセメントの重合を開始または促進する段階と、を含むことができる。この方法は、約 0.1 cc/分 ~ 2.0 cc/分、約 0.2 cc/分 ~ 1.0 cc/分、および約 0.5 cc/分 ~ 5 cc/分であるセメント流れの流量を提供する段階をさらに含むことができる。

10

【0084】

上述の骨セメント注入方法のいくつかの実施形態はさらに、選択したセメント流量を提供して、セメント流れがエネルギーエミッタの下流にある流れチャネル内で重合できる、選択した間隔を提供することができる。この方法は、約 1 秒より長い、約 5 秒より長い、約 10 秒より長い、約 20 秒より長い、および約 60 秒より長い選択した間隔を提供する段階を含むことができる。

【0085】

上述の方法ではまた、骨セメント 130 の温度を少なくとも約 1 、少なくとも約 2 、および少なくとも約 5 上昇させるのに十分なエネルギーを印加するエネルギーエミッタを利用することができる。加えて、この骨セメント注入方法は、少なくとも約 0.1 ワットのエネルギーをセメント流れに、少なくとも約 0.5 ワットのエネルギーをセメント流れに、および少なくとも約 1.0 ワットのエネルギーをセメント流れに印加するエネルギーエミッタを利用する段階を含むことができる。この方法は、コントローラ 145 による間隔での骨セメント流れの流量の調整を含んでもよいし、またはコントローラ 145 によって連続的に調整されてもよい。

20

【0086】

本開示の一方法の別の実施形態では、図 1 ~ 図 11 の骨セメント注入システムは、コントローラ 145 および骨セメント流れにエネルギーを印加するためのアルゴリズムを利用して、骨セメント 130 が注入器を出て、注入器の周囲温度より高い選択した温度をもつことができるようにすることができる。この機能は、重合が促進され、したがって骨の中に放出される全熱量が減少するという事実を反映する。より具体的には、この方法は、骨セメントの第 1 の成分と第 2 の成分を混合した後、凝結可能骨セメントを骨に注入する段階と、それによって、化学反応を開始して骨セメントの凝結を開始する段階と、外部供給源からの印加エネルギーにより重合を促進する段階と、骨の中に配置された注入器部分から骨セメントを排出する段階とを含むことができる。骨セメントは、排出時に、注入器周囲の温度より高い温度をもつことができる。この方法は、少なくとも約 28 、少なくとも約 30 、少なくとも約 32 、少なくとも約 34 、少なくとも約 36 、少なくとも約 38 、少なくとも約 40 、少なくとも約 42 、少なくとも約 44 、少なくとも約 46 、少なくとも約 48 、少なくとも約 50 、少なくとも約 52 、少なくとも約 54 、少なくとも約 56 、少なくとも約 58 、少なくとも約 60 、少なくとも約 62 、少なくとも約 64 、少なくとも約 66 、少なくとも約 68 、少なくとも約 70 、少なくとも約 72 、少なくとも約 74 、少なくとも約 76 、少なくとも約 78 、および少なくとも約 80 の温度で、骨内に配置された注入器の終端部分から骨セメントを排出する段階をさらに含むことができる。

30

40

【0087】

別の実施形態では、骨セメントを骨に注入する方法が提供される。この方法は、第 1 の骨セメント成分と第 2 の骨セメント成分を混合し、それによって、熱エネルギー放出をもたらす発熱化学反応を引き起こす段階を含む。この方法は、骨セメントが骨と接触する前

50

の骨セメントの温度を制御できる注入器制御システムを作動する段階をさらに含むことができる。一般に、作動する段階は、( i ) 注入器システムの流通路内の骨セメントの流量を制御する段階と、( i i ) エネルギー源に動作可能に結合されたエミッタからの骨セメントへのエネルギーの印加を制御する段階と、( i i i ) 骨セメント粘度に基づいた調整から利益を得ることが可能な骨セメントの流れに印加された駆動力を制御する段階と、を含むことができる。

【 0 0 8 8 】

作動する段階は、コントローラが応答する、骨セメント流れの動作パラメータを検知する段階も含むことができる。この動作パラメータには、骨セメント流量、骨セメント温度、セメント流れに印加された駆動力、エネルギー源に結合されたエミッタからセメントに印加されたエネルギー、セメント粘度、および注入器システム周囲の環境における温度および湿度などの環境条件が含まれうる。したがって、コントローラ 1 4 5 は、流量を変調する、印加エネルギーを変調する、および / または上記の動作パラメータのいずれか 1 以上を検知したことに応答して駆動力を変調することができる。

【 0 0 8 9 】

別の実施形態では、骨セメントを注入する方法が提供される。この方法は、熱エネルギー放出をもたらす発熱化学反応を引き起こすように、第 1 の骨セメント成分と第 2 の骨セメント成分とを混合する段階を含む。この方法は、骨セメントが骨組織と接触する前にセメントから放出される熱エネルギーの量を制御し、それによって、骨へ放出される熱エネルギーを減少できる注入器制御システムを作動する段階も含む。

【 0 0 9 0 】

セメントから放出される熱エネルギーは、印加エネルギーからの重合促進のレベル、ならびにセメントが注入器の終端部分内の出口を出る前の流れチャネル内でのセメントの滞留時間に直接関連することができる。流れチャネル内でのセメントの滞留時間は、上述のコントローラ 1 4 5 によって制御することができ、流量およびセメント流れに印加された駆動力のうちの少なくとも 1 つを変調することができる。図 1 ~ 図 6 のシステム 1 0 のいくつかの実施形態では、構成要素 1 0 5 内のエミッタ 1 1 0 によるエネルギーの印加によって、出口 1 2 2 を出る前の流れチャネル 1 1 2 内の滞留時間に、少なくとも約 5 秒、少なくとも約 1 0 秒、少なくとも約 2 0 秒、少なくとも約 3 0 秒、少なくとも約 4 0 秒、および少なくとも約 6 0 秒の流れ間隔が提供される。骨セメントを条件付けて注入する方法は、骨セメント組成物の硬化中に放出される全熱エネルギーの少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、および少なくとも約 5 0 % の熱エネルギーを、骨セメントが骨と接触する前に骨セメントから放出できるようにする。

【 0 0 9 1 】

別の実施形態では、本明細書において開示されるシステムおよび方法では、さらに、セメントが骨組織と接触する前に骨セメントから放出される熱エネルギーの量を制御し、したがって骨に放出される熱エネルギーの量を減少させるために用いることができることが理解されよう。

【 0 0 9 2 】

たとえば、一実施形態では、骨セメントを注入する方法は、骨セメントが骨組織と接触する前に骨セメントによって放出される熱エネルギーの量を制御する。この方法は、骨セメントが骨組織と接触する前の化学反応の速度を制御できる注入器制御システムを制御する段階を含む。反応速度は、コントローラによって調整することができ、それによって、骨組織に到達する前、セメントが注入器システムの流れチャネル内にあるときに、最大の組成物温度に達する。有益には、このようにして、骨セメントによって放出される全熱エネルギーの量が、骨セメントが骨組織と接触する前、骨セメントが依然として注入器システムの流れチャネル内にいる間に放出される。この方法は、骨セメントによって骨組織に放出される熱エネルギーの量を実質的に減少させる。

## 【 0 0 9 3 】

別の実施形態では、骨セメントを注入する方法は、骨セメントが注入器システム内を流れる間に骨セメントから放出される全熱エネルギーの少なくとも約 10 % を放出できる段階を含むことができる作動段階を含む。あるいくつかの実施形態では、このようなエネルギー放出は、骨セメント注入器内での加熱中に少なくとも約 0 . 1 c c / 分、少なくとも約 0 . 5 c c / 分、少なくとも約 1 . 0 c c / 分、少なくとも約 1 . 5 c c / 分、少なくとも約 2 . 0 c c / 分、および少なくとも約 2 . 5 c c / 分の平均セメント流量を提供する段階によって達成することができる。この方法は、加熱後少なくとも約 20 秒間カニューレ内で骨セメントを維持する段階をさらに含むことができる。

## 【 0 0 9 4 】

10

骨セメントを注入する方法の別の実施形態では、作動する段階では、骨セメントから放出される全熱エネルギーの少なくとも約 10 % が、少なくとも 5 mm、少なくとも 10 mm、少なくとも約 20 mm、少なくとも約 30 mm、少なくとも約 40 mm、少なくとも約 50 mm、少なくとも約 60 mm、少なくとも約 70 mm、少なくとも約 80 mm、少なくとも約 90 mm、および少なくとも約 100 mm の流れ距離にわたって注入器システムの流れチャンネル 112 内を流れるようにすることができる。

## 【 0 0 9 5 】

選択した体積の骨セメント混合物にエネルギーを印加するための上述の方法のあるいくつかの実施形態では、骨セメント成分の発熱反応からの、選択した量の熱エネルギーは、熱エネルギーの選択した部分が患者の骨に到達するのを阻止するように、流れチャンネル内で放出することができる。有益には、このようにして、骨内の骨セメントの導入による骨内での熱の影響の減少が達成されうる。この方法のいくつかの実施形態は、約 75 未満、約 70 未満、約 65 未満、および約 60 未満の硬化中に骨セメント組成物のピーク温度に達する、第 1 の骨セメント成分または前駆体と第 2 の骨セメント成分または前駆体を選択する段階を含むことができる。このような骨セメントのいくつかの実施形態は、本明細書において説明されるそれらの骨セメントを含むことができる。

20

## 【 0 0 9 6 】

したがって、上記の開示から、一実施形態では、本開示の骨セメント注入システムは、セメント混合物を凝結する化学反応が混合時に起こる、第 1 の骨セメント成分および第 2 の骨セメント成分、または前駆体を含むことが理解されよう。この骨セメント注入システムは、セメント混合物がシステムを通して骨の中に流入するようにさせる駆動システムを含むことができる注入器システムをさらに含む。この骨セメント注入システムは、注入器システム内のセメント混合物にエネルギーを印加し、それによって、その中の第 1 の骨セメント成分と第 2 の骨セメント成分との化学反応を促進するためのエネルギーエミッタをさらに含むことができる。この骨セメント注入システムは、骨セメント内での化学反応の促進を制御するための、駆動システムおよびエネルギーエミッタのうちの少なくとも 1 つに動作可能に結合されたコントローラも含むことができる。一実施形態では、第 1 の骨セメント成分または前駆体と第 2 の骨セメント成分または前駆体は、約 75 未満、約 70 未満、約 65 未満、および約 60 未満の混合後ピーク温度をもつことができる。駆動システムおよびコントローラはさらに、少なくとも約 500 p s i、少なくとも約 1 , 000 p s i、少なくとも約 1 , 500 p s i、少なくとも約 2 , 000 p s i、少なくとも約 2 , 500 p s i、少なくとも約 3 , 000 p s i、少なくとも約 3 , 500 p s i、少なくとも約 4 , 000 p s i、少なくとも約 4 , 500 p s i、および少なくとも約 5 , 000 p s i の駆動力を注入器システム内のセメント混合物に制御可能に印加することができる。

30

40

## 【 0 0 9 7 】

一実施形態では、駆動システムおよびコントローラは、セメント混合物の実質的に一定の流量を制御可能に維持することができる。流量制御の例には、約 1 % 未満の変動、約 5 % 未満の変動、約 10 % 未満の変動、および約 15 % 未満の変動以内の流量の変動が含まれうるが、これらに限定されない。

50

## 【 0 0 9 8 】

一実施形態では、駆動システムおよびコントローラは、平均セメント混合物流量を制御することができる。平均セメント流量には、少なくとも約 0 . 1 c c / 分、少なくとも約 0 . 5 c c / 分、少なくとも約 1 . 0 c c / 分、少なくとも約 1 . 5 c c / 分、少なくとも約 2 . 0 c c / 分、および少なくとも約 2 . 5 c c / 分が含まれうる。

## 【 0 0 9 9 】

エネルギーエミッタおよびコントローラはさらに、セメント混合物にエネルギーを制御可能に印加することができる。あるいくつかの実施形態では、コントローラは、少なくとも約 2 0 ジュール / c c、少なくとも約 4 0 ジュール / c c、少なくとも約 6 0 ジュール / c c、少なくとも約 8 0 ジュール / c c、少なくとも約 1 0 0 ジュール / c c、少なくとも約 1 2 0 ジュール / c c、少なくとも約 1 4 0 ジュール / c c、少なくとも約 1 6 0 ジュール / c c、および少なくとも約 1 8 0 ジュール / c c の骨セメントを提供することができる。

10

## 【 0 1 0 0 】

ある実施形態では、骨セメント注入システムは、エネルギーエミッタと、セメント混合物の流量を表す信号に応答してセメント混合物への印加エネルギーの動的な調整またはあらかじめプログラムされた調整を実現できるコントローラと、を含むことができる。あるいくつかの実施形態では、この信号には、セメント混合物の温度、セメント混合物の粘度、セメント混合物の流量、セメント混合物に印加された駆動力、少なくとも 1 つの環境条件、およびそれらの組み合わせのうちの少なくとも 1 つを表す、コントローラ 1 4 5 へのフィードバック信号が含まれうる。

20

## 【 0 1 0 1 】

本開示のさらなるいくつかの実施形態は、システム 1 0 および 4 0 0 などの、上述の骨セメント送達システムで使用するための骨セメント組成物および製剤に関する。骨セメントの粘度は注入時に要求に応じて変更および増加できるので、骨セメント製剤は作業時間の延長をもたらすことができる。

## 【 0 1 0 2 】

ポリメチルメタクリレート ( P M M A ) などの骨セメントは、整形外科手技で数十年間使用されてきた。骨に体内プロテーゼを固定する分野で最初に使用された。たとえば、股関節などの骨格関節は人工関節で置換される。米国では毎年約 1 0 0 万件の人工関節置換術が実施される。人工関節が、 P M M A などのアクリル製骨セメントを使用して骨に接着できることが頻回にある。近年、骨セメントは、セメントが骨折した椎体に注入され、骨折を安定させ、疼痛を引き起こす微細な動作をなくす椎体形成術手技でも広く使用されている。

30

## 【 0 1 0 3 】

一実施形態では、ポリメチルメタクリレート製骨セメントが提供されうる。患者に骨セメントを注入する前に、骨セメントは、粉末成分と、液体モノマー成分とを含むことができる。この粉末成分には、メチルメタクリレートまたはポリメチルメタクリレートの顆粒、X線造影剤、およびラジカル開始剤が含まれうる。典型的には、硫酸バリウムまたは二酸化ジルコニウムはX線造影剤として用いることができる。さらに、過酸化ベンゾイル ( B P O ) はラジカル開始剤として用いることができる。液体モノマー成分には、液体メチルメタクリレート ( M M A )、N , N - ジメチル - p - トルイジン ( D M P T ) などの活性剤、およびヒドロキノン ( H Q ) などの安定剤が含まれうる。 P M M A 骨セメントを注入するより前に、粉末成分とモノマー成分を混合すると、その後でモノマーのラジカル重合に続いて、骨セメントが数分以内に硬くなる。

40

## 【 0 1 0 4 】

P M M A 製剤を含めて、椎体形成術に使用される標準的な骨セメント製剤は、粉末成分と液体成分の混合後、かなり急速なセメント硬化時間を有する。これによって、医師は、注入の前にセメントの粘度が増加するのを待って時間を無駄にしなくてすむ。さらに、セメントの粘度が高いほど、重篤な合併症の原因となりうる望ましくない椎体外漏出の傾向

50



が低くなる。このような現在の製剤の欠点は、セメントの作業時間、つまりセメントが、セメント椎体外漏出を抑えるのに役立つほど依然としてかなり粘性を有しながら適度に低い注入圧力を可能にする、選択した粘度範囲内にある時間が比較的短い、たとえば約5分～8分であることである。一実施形態では、作業時間中の骨セメントの粘度は、約 $50\text{Ns/m}^2 \sim 500\text{Ns/m}^2$ とすることができ、参照により全体として本明細書に組み込まれるASTM規格F451「Standard Specification for Acrylic Bone Cement」に従って測定することができる。

#### 【0105】

一実施形態では、本開示の骨セメントは、セメント注入器およびシステム10および400などの上述のエネルギー送達システムと共に使用するように適合された製剤を提供する。これらの製剤は、従来の製剤とは異なるものであり、本明細書および上記に列挙され参照により組み込まれた同時係属中の出願において開示されている粘度制御方法および装置を用いて椎体形成術手技で使用するための、大きく延長された作業時間を有する。

10

#### 【0106】

一実施形態では、骨セメントは、患者の身体への注入に適合された製剤を提供し、その凝結時間は、約25分以上、より好ましくは約30分以上、より好ましくは約35分以上、およびさらにより好ましくは約40分以上である。凝結時間は、ASTM規格F451に従って測定される。

#### 【0107】

一実施形態では、本開示の骨セメントは、混合および凝結の前に、粉末成分と、液体成分とを含む。この粉末成分には、粉末成分の全重量に対して約64重量%～75重量%であるPMM Aが含まれうる。この製剤では、さらにX線造影剤は、粉末成分の全重量に対して約25重量%～35重量%および約27重量%～32重量%などの、約50重量%未満の濃度で提供することができる。X線造影剤には、一実施形態では、硫酸バリウム( $\text{BaSO}_4$ )または二酸化ジルコニウム( $\text{ZrO}_2$ )が含まれうる。一実施形態では、製剤には、粉末成分の全重量に対して約0.4重量%～0.8重量%のBPOがさらに含まれうる。別の実施形態では、BPOは、粉末成分の全重量に対して約0.6重量%未満、約0.4重量%未満、および約0.2重量%未満である。このような製剤では、液体成分には、液体成分の全重量に対して約99重量%を上回るMMAが含まれうる。このような製剤では、液体成分には、液体成分の全重量に対して約1重量%未満のDMPTも含むことができる。このような製剤では、液体成分の約30ppm～120ppmのヒドロキノンも含むことができる。このような製剤では、液体重量/粉末重量比は約0.4以上とすることができる。このような製剤では、PMM Aは、約25ミクロン～200ミクロンの範囲または約50ミクロン～100ミクロンの平均直径を有する粒子を含むことができる。

20

30

#### 【0108】

あるいくつかの実施形態では、骨セメント組成物のいくつかの実施形態内の過酸化ベンゾイルおよびDMPTの濃度は、凝結時間を調整するために変化させることができる。凝結時間に対する骨セメント濃度の影響を調べた研究(図12)から、BPOおよびDMPTを含む骨セメントにおいて、BPOおよびDMPTの濃度が増加すると、骨セメントの凝結時間が増加することが示された。データから、さらに、2つの骨セメント構成物質のうち、BPOは、凝結時間に対してDMPTよりも大きな影響率を及ぼしうることが示された。したがって、骨セメント組成物のあるいくつかの実施形態では、BPOの濃度、DMPTの濃度、およびその組み合わせは、組成物の凝結時間を増加させるように、上述の範囲内で増加することができる。

40

#### 【0109】

セメントの凝結時間は、骨セメント組成物にエネルギーを印加することによっても影響を受けうる。上述のように、図1～図11の注入器システムのいくつかの実施形態は、骨セメント組成物にエネルギーを送達することができる。あるいくつかの実施形態では、印加エネルギーは、選択した温度まで骨セメント組成物を加熱することができる。

50

## 【 0 1 1 0 】

図 1 3 は、そのように注入された骨組成物の一実施形態のための初期混合からの時間の関数としての温度を示す。図 1 3 の実線は、条件 1 と呼ばれる、注入器システムによって加熱されないときの骨セメント組成物の挙動を表す。条件 1 下では、組成物が 3 つの型 ( regime ) を示すことが分かる。第 1 の型は、組成物の温度が時間と共に少し増加する、低加熱率の型である。この型では、組成物は、その成分の少なくとも一部分の間での化学反応の開始によりゆっくりと自己発熱を始める。第 2 の型は、化学反応によって組成物の温度が急激に上昇する、高加熱率の型である。組成物の温度がピークに達すると、組成物は、組成物の温度が低下して室温に戻る、第 3 の冷却の型に入る。

## 【 0 1 1 1 】

図 1 3 の破線は、条件 2 と呼ばれる、注入器システムによって加熱されるとき組成物の挙動を表す。条件 1 とは対照的に、挙動の 4 つの型が条件 2 下の組成物によって示される。第 1 の低加熱率型、第 2 の高加熱率型、および第 3 の冷却型がここでも認められる。ただし、条件 1 とは対照的に、新しい注入器加熱型が第 1 の型と第 2 の型の間に認められる。この新しい型は、組成物の注入器加熱による組成物温度の急激な増加を示す。組成物温度はピークに達してから、この型の持続時間の終了に向かって低下するのが認められるが、温度は、ほぼ同じ時間の条件 1 下で見られるのと同じレベルには戻らない。したがって、第 2 の高加熱率型に入ると、条件 2 下の組成物の温度は、条件 1 下の温度より高く、組成物温度は、条件 1 で達成されたピークよりも高いピークで上昇する。

## 【 0 1 1 2 】

条件 1 および 2 下での組成物の凝結時間は、A S T M 規格 F 4 5 1 に従って測定し、比較して、2 つの条件間での凝結時間の変更を同定することができる。条件 1 下の組成物の凝結時間は約 3 8 分、条件 2 下の組成物の凝結時間は約 2 8 分で、約 1 0 分短縮されていることが分かる。したがって、骨セメントを加熱することによって、骨セメント組成物のいくつかの実施形態の凝結時間は短縮することができる。

## 【 0 1 1 3 】

次に、前述の内容から、骨セメント組成物の B P O および / または D M P T の濃度を変化させることによって、または骨セメント組成物を加熱することによって、骨セメントの凝結時間を増加または減少できることが理解されよう。そのうえ、あるいくつかの実施形態では、骨セメント内の B P O および / または D M P T の濃度は変化させることができ、組成物は、凝結時間を選択した値に調節するように加熱することができる。上述のように、あるいくつかの実施形態では、凝結時間は、約 2 5 分以上、より好ましくは約 3 0 分以上、より好ましくは約 3 5 分以上、およびさらにより好ましくは約 4 0 分以上となるように選択される。

## 【 0 1 1 4 】

骨セメント組成物のいくつかの実施形態はさらに、組成物の粘度を変えるために、図 1 ~ 図 1 1 の注入器システムを使用して加熱することができる。図 1 4 は、約 2 5 ~ 5 5 の範囲の温度に加熱された骨セメント組成物の一実施形態のための時間の関数としての粘度の測定値を示す。最低温度の約 2 5 における骨セメントは最も遅い粘度増加率を示し、最高温度の約 5 5 における骨セメントは、最も早い粘度増加率を示すことが分かる。そのうえ、中間の温度では、骨セメントは中間の粘度増加率を示す。

## 【 0 1 1 5 】

図 1 3 の条件 1 の挙動から、骨セメント組成物のピーク温度は、セメントが注入器システムによって加熱されたときの方が高いことが理解されよう。そのうえ、注入器システムのエネルギー出力を調整することによって、骨セメントが上昇する温度を変化させることができる。したがって、注入器システムのいくつかの実施形態は、選択したレベルの粘度を有する骨セメントを送達するために用いることができる。

## 【 0 1 1 6 】

一実施形態では、骨セメントは、第 1 の成分の全量に対して約 9 9 重量 % を上回るメチルメタクリレート ( M M A ) と、約 1 重量 % 未満の N , N - ジメチル - p - トルイジン (

10

20

30

40

50

D M P T) と、約 30 ppm ~ 120 ppm のヒドロキノンとを含む第 1 の成分、および約 75 重量%未満の PMMA と、約 50 重量%未満の X 線造影剤と、過酸化ベンゾイル (BPO) を含む粉末成分を含む第 2 の成分を有する。

【0117】

あるいくつかの実施形態では、組成物は、第 2 の成分の全重量に対して約 0.4 重量%未満の BPO をさらに含むことができる。さらなる実施形態では、組成物は、第 2 の成分の全重量に対して約 0.2 重量% ~ 0.3 重量% BPO を含むことができる。他の実施形態では、第 2 の成分は、第 2 の成分の全重量に対して約 0.2 重量%未満の過酸化ベンゾイル (BPO)、または第 2 の成分の全重量に対して約 0.1 重量%未満の過酸化ベンゾイル (BPO) を有する。このような製剤では、液体重量 / 粉末重量比は約 0.4 以上と

10

【0118】

一実施形態では、骨セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第 1 のモノマー保持成分と、第 2 のポリマー保持成分とを含むことができる。混合後、骨セメント混合物は、混合後約 18 分で約 500 Pa · s 未満の粘度を有することを特徴とすることができる。骨セメントはさらに、約 500 Pa · s の粘度に達した後少なくとも約 5 分間、約 200 Pa · s / 分未満の時間 - 粘度曲線の傾きを有すると特徴付けることができる。骨セメントはさらに、少なくとも約 15 分、少なくとも約 16 分、少なくとも約 17 分、少なくとも約 18 分、少なくとも約 19 分、および少なくとも約 20 分間の、100 Pa · s / 分未満の混合後時間 - 粘度曲線の傾きを特徴とすることができる。

20

【0119】

一実施形態では、骨セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第 1 のモノマー保持成分と、第 2 のポリマー保持成分とを含む。混合後、骨セメント混合物は、混合物が約 500 Pa · s の粘度に達するまで約 100 Pa · s / 分未満の傾きを有する時間 - 粘度曲線を特徴とすることができる。他の実施形態では、混合後、骨セメントは、混合物が約 800 Pa · s の粘度に達する直前の約 100 Pa · s / 分未満の時間 - 粘度曲線の傾きを特徴とすることができる。この文脈で、「すぐ」は約 30 秒未満の時間を指すことができる。他の実施形態では、骨セメントはさらに、混合物が約 1000 Pa · s の粘度に達する直前の約 100 Pa · s / 分未満の時間 - 粘度曲線の傾きを特徴とすることができる。他の実施形態では、骨セメントはさらに、混合物が約 1500 Pa · s の粘度に達する直前の約 100 Pa · s / 分未満の時間 - 粘度曲線の傾きを特徴とすることができる。

30

【0120】

他の実施形態では、骨セメントはさらに、混合物が約 500 Pa · s の粘度に達する直前の約 200 Pa · s / 分未満の時間 - 粘度曲線の傾きを特徴とすることができる。他の実施形態では、骨セメントはさらに、混合物が約 1000 Pa · s の粘度を達成する直前の約 200 Pa · s / 分未満の時間 - 粘度曲線の傾きを特徴とすることができる。他の実施形態では、骨セメントはさらに、混合物が約 1500 Pa · s の粘度を達成する直前の約 200 Pa · s / 分未満の時間 - 粘度曲線の傾きを特徴とすることができる。他の実施形態では、骨セメントはさらに、混合物が約 2000 Pa · s、約 3000 Pa · s、および約 4000 Pa · s の粘度を達成する直前の約 200 Pa · s / 分未満の時間 - 粘度曲線の傾きを特徴とすることができる。

40

【0121】

一実施形態では、骨セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第 1 のモノマー保持成分と、第 2 のポリマー保持成分とを含むことができる。あるいくつかの実施形態では、混合後、混合物は、少なくとも約 5 分、少なくとも約 10 分、少なくとも約 15 分、および少なくとも約 20 分の間隔にわたって、約 20% 未満の変化率を有する時間 - 粘度曲線を特徴とすることができる。他の実施形態では、混合物は、少なくとも約 5 分、少なくとも約 10 分、少なくとも約 15 分、および少なくとも約 20 分の間隔にわたって、約 40% 未満の変化率を有する時間 - 粘度曲線を特徴とすることができる。

50

## 【0122】

一実施形態では、骨セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分とを含むことができる。あるいくつかの実施形態では、混合後、第1の成分第2の成分の混合物は、混合後約10分で約100 Pa・s未満、混合後約15分で約200 Pa・s未満、または混合後約18分で約500 Pa・s未満の粘度を有すると特徴付けることができる。

## 【0123】

一実施形態では、骨セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分とを含むことができる。あるいくつかの実施形態では、混合後、混合物は、約10分未満の間隔で実質的に凝結しなくても、少なくとも約20ジュール/cc、少なくとも約40ジュール/cc、少なくとも約60ジュール/cc、少なくとも約80ジュール/cc、少なくとも約100ジュール/cc、少なくとも約120ジュール/cc、少なくとも約140ジュール/cc、少なくとも約160ジュール/cc、および少なくとも約180ジュール/ccの印加エネルギーを受け取ることができる。他の実施形態では、骨セメントは、混合後、外部供給源から少なくとも約60ジュール/ccのエネルギーを約10秒、約30秒、約60秒、約90秒、約120秒、約180秒、および約240秒以内の間、印加することにより、約500 Pa・sを上回る粘度をもつことができる。

## 【0124】

本開示の別の実施形態では、上述の骨セメント製剤は、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のセメント前駆体と、第2のセメント前駆体を含むことができる。あるいくつかの実施形態では、前駆体のセメント混合物は、粘度が約500 Pa・s ~ 5000 Pa・sにあり、粘度の変化が約30%/分未満である、混合後の間隔を特徴とすることができる。別の実施形態では、凝結可能骨セメントは、第1のセメント前駆体と、第2のセメント前駆体とを含み、前駆体のセメント混合物は、混合物の粘度が約500 Pa・s ~ 2000 Pa・sであり、混合物の粘度の変化が約20%/分未満である、混合後の間隔を特徴とする。

## 【0125】

別の実施形態では、凝結可能骨セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分とを含む。あるいくつかの実施形態では、第1の成分と第2の成分を混合した後、その混合物は、約500 Pa・s、約1000 Pa・s、約1500 Pa・s、および約2000 Pa・sに達した後少なくとも3分間、粘度の変化が20%/分未満であることを特徴とする。

## 【0126】

別の実施形態では、セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含む。あるいくつかの実施形態では、第1の成分と第2の成分を混合した後、その混合物は、約500 Pa・s、約1000 Pa・s、約1500 Pa・s、および約2000 Pa・sに達した後少なくとも3分間、粘度の変化が30%/分未満であることを特徴とする。

## 【0127】

関連する一実施形態では、セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含むことができる。あるいくつかの実施形態では、第1の成分と第2の成分とを混合した後、その混合物は、約500 Pa・s、約1000 Pa・s、約1500 Pa・s、および約2000 Pa・sに達した後少なくとも3分間、粘度の変化が約40%/分未満であることを特徴とする。

## 【0128】

別の実施形態では、セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含む。あるいくつかの実施形態では、第1の成分と第2の成分とを混合した後、その混合物は、約1000 Pa・s、約1500 Pa・s、約2000 Pa・s、約2500 Pa・s、約3000 Pa・s、約3500 Pa・s、

10

20

30

40

50

a・s、および約4000Pa・sに達した後少なくとも5分間、粘度の変化が30%/分未満であることを特徴とする。

【0129】

さらなる実施形態では、セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含む。あるいくつかの実施形態では、第1の成分と第2の成分とを混合した後、その混合物は、約1000Pa・s、約1500Pa・s、約2000Pa・s、約2500Pa・s、約3000Pa・s、約3500Pa・s、および約4000Pa・sに達した後少なくとも5分間、粘度の変化が約40%/分未満であることを特徴とする。

【0130】

関連する一実施形態では、セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含む。あるいくつかの実施形態では、第1の成分と第2の成分とを混合した後、その混合物は、約1000Pa・s、約1500Pa・s、約2000Pa・s、約2500Pa・s、約3000Pa・s、約3500Pa・s、および約4000Pa・sに達した後少なくとも約5分間、粘度の変化が約50%/分未満であることを特徴とする。

【0131】

本開示の別の実施形態では、セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含む。あるいくつかの実施形態では、第1の成分と第2の成分とを混合した後、この混合物は、約5000Pa・sの粘度に達した後の粘度の変化率が約50%/分未満であることを特徴とする。関連する一実施形態では、セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含む。あるいくつかの実施形態では、第1の成分と第2の成分とを混合した後、この混合物は、約4000Pa・sの粘度を達成した後の粘度の変化率が約50%/分未満であることを特徴とする。関連する一実施形態では、セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含む。あるいくつかの実施形態では、第1の成分と第2の成分とを混合した後、この混合物は、約3000Pa・sの粘度を達成した後の粘度の変化率が約50%/分未満であることを特徴とする。

【0132】

本開示の別の実施形態では、セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含む。あるいくつかの実施形態では、第1の成分と第2の成分とを混合した後、その混合物は、混合物が約5000Pa・sを達成する時点より前のある間隔の間、粘度の変化率が50%/分未満であり、その間隔が少なくとも約2分、少なくとも約3分、少なくとも約4分、少なくとも約5分、少なくとも約6分、および少なくとも約8分であることを特徴とする。

【0133】

関連する一実施形態では、セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含む。あるいくつかの実施形態では、第1の成分と第2の成分とを混合した後、その混合物は、混合物が約5000Pa・sを達成する時点より前のある間隔の間、粘度の変化率が約40%/分未満であり、その間隔が少なくとも約2分、少なくとも約3分、少なくとも約4分、少なくとも約5分、少なくとも約6分、および少なくとも約8分であることを特徴とする。

【0134】

関連する一実施形態では、セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含む。あるいくつかの実施形態では、第1の成分と第2の成分とを混合した後、その混合物は、混合物が約5000Pa・sを達成する時点より前のある間隔の間、粘度の変化率が約30%/分未満であり、その間隔が少なくとも約2分、少なくとも約3分、少なくとも約4分、少なくとも約5分、少なくとも約6分、および少なくとも約8分であることを特徴とする。

10

20

30

40

50

## 【0135】

本開示の別の実施形態では、セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含む。あるいくつかの実施形態では、第1の成分と第2の成分とを混合した後、その混合物は、混合物が3000 Pa・sを達成する時点より前の間隔において、少なくとも4分、6分、8分、または10分の混合後の間隔を特徴とする。

## 【0136】

本開示の関連する一実施形態では、セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含む。あるいくつかの実施形態では、第1の成分と第2の成分とを混合した後、その混合物は、混合物が少なくとも約4000 Pa・sを達成する時点より前の間隔において、少なくとも約4分、少なくとも約6分、少なくとも約8分、または少なくとも約10分の混合後の間隔を特徴とする。

10

## 【0137】

本開示の関連する一実施形態では、セメントは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含む。あるいくつかの実施形態では、第1の成分と第2の成分とを混合した後、その混合物は、混合物が約5000 Pa・sを達成する時点より前の間隔において、少なくとも約4分、少なくとも約6分、少なくとも約8分、または少なくとも約10分の混合後の間隔を特徴とする。

## 【0138】

次に図15を参照すると、上述した骨セメントのいくつかの実施形態は、それらの時間-粘度応答、すなわちセメントAとセメントB、および市販のセメントC、セメントD、およびセメントEとの比較を特徴とする。セメントAは、約2:1のPMMA対モノマー比を有する本開示の骨セメント組成物である。セメントBは同様に、約2.5:1のPMMA対モノマー比を有する本開示の骨セメント組成物である。セメントCは、約2.1:1のPMMA対モノマー比を含むMendec Spine骨セメントである。Dは、約2.3:1のPMMA対モノマー比を含むDePuy社のVertebroplasticセメントである。セメントEは、約2.4:1のPMMA対モノマー比を含むArthrocare社のParallaxアクリル樹脂である。

20

## 【0139】

セメントAは、上述の液体成分および粉末成分などの、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含む。あるいくつかの実施形態では、混合後、混合物は、混合物が約3000 Pa・sの粘度を達成するまで約200 Pa・s/分未満の時間-粘度曲線の傾きを特徴とする。別のセメント実施形態では、セメントAは、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含むことができ、混合後、混合物は、混合物が約2500 Pa・sの粘度を達成するまで、約200 Pa・s/分未満の時間-粘度曲線の傾きを特徴とする。骨セメントBは、第1のモノマー保持成分と、第2のポリマー保持成分と、を含むことができ、混合後、混合物は少なくとも約20分、少なくとも約25分、および少なくとも約30分間、約200 Pa・s/分未満の時間-粘度曲線の傾きを特徴とする。

30

## 【0140】

有益には、従来技術の組成物(C、D、E)と比較すると、組成物AおよびBのそれぞれは、それらの傾きが著しく増加する前に比較的長い作業時間を示すことを認めることができる。そのうえ、組成物AおよびBは、従来技術の組成物より線形の傾きを示し、それは経時的に粘度変化率がより一定であることを示す。

40

## 【0141】

本開示の別の実施形態では、上述の2つの混合可能な成分、すなわち液体モノマー成分と非液体成分とを含む、凝結可能または硬化可能な骨セメントが提供される。骨セメントのこの実施形態では、非液体成分は、開始剤、たとえばBPOを含有するポリマービーズまたは粒子を含むことができる。非液体成分は、骨セメントの凝結間隔とも呼ばれる、骨セメントが凝結する、選択した時間間隔の間、液体モノマーへの開始剤の制御された曝露

50

を提供することができる。このモノマーへの、BPOなどの開始剤の制御された曝露は、セメントの作業時間にわたって骨セメントの時間-粘度曲線に対する制御を提供することができる。

#### 【0142】

セメントのいくつかの実施形態は、図1～図11のシステムと共に使用してもよいし、従来の形の椎体形成術で使用してもよい。セメントのさらなるいくつかの実施形態は、本明細書において説明されるセメントの物理的特性のいずれかを提供するために、図1～図11のシステムと共に用いることができる。

#### 【0143】

一実施形態では、凝結可能骨セメントは、混合可能な第1の成分と、混合可能な第2の成分と、を含むことができ、第1の成分は、第1の成分の全量に対して約99重量%を上回るメチルメタクリレート(MMA)と、約1重量%未満のN,N-ジメチル-p-トルイジン(DMPT)と、約30～120ppmのヒドロキノンと、を含み、第2の成分は、第2の成分の全重量に対して約75重量%未満のPMAと、約32重量%未満のX線造影剤と、選択した重量%の過酸化ベンゾイル(BPO)と、を含むPMA成分を含む。より具体的には、このPMA成分は、それぞれ第1の量のBPOと第2の量のBPOを有する、第1の体積のポリマービーズと第2の体積のポリマービーズとを含むことができる。

10

#### 【0144】

BPOの制御された曝露を有する骨セメント組成物の一実施形態では、図16を参照すると、セメントの作業時間にわたる所望の差動BPO曝露は、ポリマービーズまたは粒子によって提供することができ、その中に組み込まれた異なるBPO構成を有する。図16は、小さな直径を有し、セメントの非液体成分の第2のポリマービーズ705内のBPO704Bと比較して密度が大きいBPO704Aを含む、非液体成分の第1のポリマービーズ700を示す。

20

#### 【0145】

一実施形態では、第1のポリマービーズ700は、約100ミクロン未満、約80ミクロン未満、約60ミクロン未満、または約40ミクロン未満の平均断面を有することができる。第1のポリマービーズ700は、非液体成分の全重量に対して約0.5重量%より多いBPOをさらに含むことができる。さらに図16を参照すると、第2のポリマービーズまたは粒子705は、約40ミクロンより大きい、約60ミクロンより大きい、約80ミクロンより大きい、および約100ミクロンより大きい平均断面と、非液体成分の全重量に対して約0.5重量%未満のBPOを有することができる。組み合わせると、第1のポリマービーズまたは粒子700と第2のポリマービーズまたは粒子705は、非液体成分の全重量に対して、約5.0重量%未満のBPOを含むことができる。

30

#### 【0146】

別の実施形態では、PMA成分は、PMA成分の全重量に対して約0.4重量%より多いBPOを有する第1の体積のポリマービーズ700を含み、この第1の体積は、約100ミクロン未満の平均ビーズ直径を有する。この実施形態では、PMA成分は、PMA成分の全重量に対して約0.4重量%未満のBPOを有する第2の体積のポリマービーズ705を含み、第2の体積は、約100ミクロンより大きい平均ビーズ直径を有する。

40

#### 【0147】

別の実施形態では、骨セメントは、それぞれがBPOを保持し、サイズの異なる、複数の異なるPMAビーズを含むことができる。BPOの量は、必要に応じて、異なるPMAビーズの間で変化させることができる。一実施形態では、複数のビーズ内に含有される平均BPO量は、PMAの全重量に対して約0.3重量%～0.6重量%とすることができる。

#### 【0148】

別の実施形態では、PMA成分は、PMA成分の全重量に対して約0.4重量%よ

50

り多いBPOを有する第1の体積のポリマービーズ700を含み、第1の体積のポリマービーズ700は、約100ミクロンより大きな平均ビーズ直径を有する。さらに、PMMMA成分は、PMMMA成分の全重量に対して約0.4重量%未満のBPOを有する第2の体積のポリマービーズ705を含み、第2の体積のポリマービーズ705は、約100ミクロン未満の平均ビーズ直径を有する。

【0149】

骨セメントの別の実施形態、図17では、非液体成分内のBPOは、BPOの粒子706、およびポリマー粒子708に組み込まれたBPO粒子704Cの形で含むことができる。BPO粒子706は、約1 $\mu$ m~40 $\mu$ mの平均直径をもつことができ、非液体成分の全重量に対して約0.3~2重量%の濃度で非液体成分内に存在することができる。ポリマー粒子708内のBPO粒子704Cは、約0.5 $\mu$ m~5 $\mu$ mの平均直径をもつことができ、非液体成分の全重量に対して約0.1重量%~2重量%の濃度をもつ。

10

【0150】

別の実施形態では、ポリマー粒子708は、BPO704Cの異なる密度の領域を有することができる。密度の例には、約10,000粒子/cm<sup>3</sup>~100,000粒子/cm<sup>3</sup>のポリマー粒子708が含まれるが、これらに限定されない。

【0151】

あるいくつかの実施形態では、BPO粒子706はさらに、ポリマー粒子708と組み合わせ、骨セメント組成物に追加することができる。BPO粒子706は、約1 $\mu$ m~40 $\mu$ mの平均直径をもつことができ、非液体成分の全重量に対して約0.3重量%~2重量%の濃度で非液体成分内に存在することができる。

20

【0152】

骨セメントの別の実施形態、図18では、非液体成分内のBPO構成は、複数層のBPOを含むポリマー粒子710を含むことができる。BPOは、ポリマー粒子710の外面の少なくとも一部分の上に存在する表層714Aとして構成することができる。さらなる実施形態では、1以上のBPO層714Bは、ポリマー粒子710の内部に存在することができる。追加の実施形態では、1以上の表面のBPO層714Aは、ポリマー粒子710の外面の表面の少なくとも一部分の上に存在することができ、1以上の内部のBPO層714Bは、ポリマー粒子710の内部に存在することができる。内部のBPO層714Bは、ポリマー粒子710の中心から約5 $\mu$ m~80 $\mu$ mのラジアル距離に配置することができる。BPO表層714Aおよび内部層714Bは、約0.5 $\mu$ m~30 $\mu$ mの厚さをもつことができる。代替実施形態では、BPO表面被覆714Aおよび内部層の体積714Bは、約1 $\times$ 10<sup>-10</sup>cm<sup>3</sup>~1 $\times$ 10<sup>-4</sup>cm<sup>3</sup>とすることができる。

30

【0153】

あるいくつかの実施形態では、BPO粒子706はさらに、ポリマー粒子708と組み合わせ、骨セメント組成物に追加することができる。BPO粒子706は、約1 $\mu$ m~40 $\mu$ mの平均直径をもつことができ、非液体成分の全重量に対して約0.3重量%~2重量%の濃度で非液体成分内に存在

【0154】

さらなるいくつかの実施形態では、非液体成分内のBPO構成は、第1の複数のポリマー粒子の表面の少なくとも一部分の上に分布したBPOを有する第1の複数のポリマー粒子と、第2の複数のポリマー粒子の少なくとも一部分に実質的に組み込まれたまたは混ぜられたBPOを有する第2の複数のポリマー粒子と、を含むことができる。

40

【0155】

骨セメントの別の実施形態では、非液体成分内のBPO構成は、ポリマー粒子716に実質的に組み込まれたマイクロカプセル化されたBPO712を有するポリマー粒子716(図19参照)を含むことができる。これらのポリマー粒子716はさらに、BPOの粒子706と結合することができる。BPO粒子706は、約1 $\mu$ m~40 $\mu$ mの平均直径をもつことができ、非液体成分の全重量に対して約0.3重量%~2重量%の濃度で非液体成分内に存在することができる。あるいくつかの実施形態では、BPO全含量の約1

50



0%～90%はポリマー粒子に組み込み、BPOの残りの部分はポリマー粒子に組み込まないことができる。他の実施形態では、BPO全含量の約10%～90%はポリマー粒子に組み込まず、BPOの残りの部分はポリマー粒子に組み込むことができる。

【0156】

他の実施形態では、非液体成分内のBPO構成は、ポリマー粒子に組み込まれたBPOの粒子と、ポリマー粒子に組み込まれないBPOの粒子（たとえば、BPO粒子706）とを含むことができる。たとえば、あるいくつかの実施形態では、BPO全含量の約10%～90%はポリマー粒子に組み込み、BPOの残りの部分はポリマー粒子に組み込まないことができる。他の実施形態では、BPO全含量の約10%～90%はポリマー粒子に組み込まず、BPOの残りの部分はポリマー粒子に組み込むことができる。

10

【0157】

別の実施形態では、非液体成分内のBPO構成は、粉碎されて粉末粒子に形成されたBPO粒子722を有するポリマー粉末または粒子720を含むことができ、それによって、このようなBPO粒子722に、ポリマー粉末粒子の表面に実質的に付着させることができる（図20を参照）。同様に、放射線不透過物は粉碎されてポリマー粉末の表面を形成することができる（図20参照）。あるいくつかの実施形態では、ポリマー粒子720の表面上のBPO粒子722の密度および/または放射線不透過物は、約0.01g/cm<sup>3</sup>～0.2g/cm<sup>3</sup>とすることができる。

【0158】

骨セメントの別の実施形態では、液体モノマー成分は、犠牲カプセル（図示せず）内でマイクロカプセル化された体積のモノマーを含むことができる。

20

【0159】

さらなる実施形態では、上記で開示された骨セメント組成物は、BPO構成が、液体モノマー成分と非液体成分を混合することによって引き起こされた化学反応の開始または速度を制御することを可能にすることができる。したがって、本開示の一実施形態では、制御されたBPO曝露は、混合物が望ましくない椎体外漏出を防止する流動性特性を有する長い凝結間隔を提供することができる。

【0160】

一実施形態では、BPOは、液体成分および非液体成分が互いに実質的に混合された後（たとえば、混合後）約30秒～90秒以内に骨セメント組成物が少なくとも約500Pa・sの粘度を示すような構成で提供することができる。この方法のあるいくつかの実施形態では、この組成物は、混合後約30秒以内に少なくとも約500Pa・s、少なくとも約1000Pa・s、少なくとも約1500Pa・s、および少なくとも約2000Pa・sの粘度を達成することができる。この方法のあるいくつかの実施形態では、この組成物は、混合後約60秒以内に少なくとも約500Pa・s、少なくとも約1000Pa・s、少なくとも約1500Pa・s、少なくとも約2000Pa・s、および少なくとも約2500Pa・sの粘度を達成することができる。この方法のさらなる実施形態では、この組成物は、混合後約90秒以内に少なくとも約500Pa・s、少なくとも約1000Pa・s、少なくとも約1500Pa・s、少なくとも約2000Pa・s、および少なくとも約3000Pa・sの粘度を達成することができる。

30

40

【0161】

さらなるいくつかの実施形態では、本明細書において説明される骨セメント組成物内のBPO構成によって、骨セメント組成物の液体成分に曝露されるBPOは、選択した時間間隔にわたってほぼ一定とすることが可能である。あるいくつかの実施形態では、この時間間隔は、約2分～10分とすることができる。さらなる実施形態では、この時間間隔中の骨セメント組成物の粘度は、約1000Pa・sより大きい、約1500Pa・sより大きい、約2000Pa・sより大きい、約2500Pa・sより大きい、約3000Pa・sより大きい、約3500Pa・sより大きい、および約4000Pa・sより大きいとすることができる。

【0162】

50

別の実施形態では、本明細書において説明される骨セメント組成物内のBPO構成は、この組成物が、混合後約20分、混合後約18分、混合後約16分、混合後約14分、および混合後約12分で約4000Pa・s未満の粘度を示すように、骨セメント組成物の液体成分に曝露されるBPOの量を制御することができる。別の実施形態では、この組成物が、混合後約20分、混合後約18分、混合後約16分、混合後約14分、および混合後約12分で約3000Pa・s未満の粘度を達成することができる。別の実施形態では、この組成物が、混合後約20分、混合後約18分、混合後約16分、混合後約14分、および混合後約12分で約2000Pa・s未満の粘度を達成することができる。

#### 【0163】

一実施形態では、このような特性を有する骨セメントは、上述の成分などの、モノマー成分と、ポリマー成分とを含むことができる。他の実施形態では、骨セメントは、モノマー成分と、ポリマー成分とを含むことができ、このポリマー成分は、第1の体積のビーズの全重量に対して第1の平均重量%の過酸化ベンゾイル(BPO)を有する第1の体積のビーズと、第2の体積のビーズの全重量に対して第2の平均重量%のBPOを有する第2の体積のビーズと、を含む。骨セメントのこの実施形態では、第1の体積のビーズは、約100ミクロン未満、約80ミクロン未満、約60ミクロン未満、または約40ミクロン未満の平均断面を有することができる。第2の体積のビーズは、約40ミクロンより大きい、約60ミクロンより大きい、約80ミクロンより大きい、または約100ミクロンより大きい平均断面を有することができる。骨セメントの一実施形態では、第1の体積は約0.5重量%未満のBPOを有することができ、第2の体積は約0.5重量%より大きいBPOを有することができる。骨セメントの別の実施形態では、第1の体積と第2の体積の組み合わせは、ポリマー成分の全重量に対して約5.0重量%未満のBPOまたは約2.5重量%未満のBPOも含むことができる。骨セメントの他の実施形態では、第1の体積と第2の体積との組み合わせは、約0.5重量%より多いBPOまたは約1.0重量%より多いBPOを有する。追加の実施形態では、第1の体積の少なくとも一部分はBPOを含まず、または第2の体積の少なくとも一部分はBPOを含まない。

#### 【0164】

本開示の別の実施形態では、骨セメントは、モノマー成分と、ポリマー成分と、を含み、このポリマー成分は、ビーズの全重量に対して約0.2%~0.6%のBPOを保持するビーズを含む。あるいくつかの実施形態では、BPOの少なくとも約80%は、約100ミクロンより大きい平均断面を有するビーズの第1の部分上に保持され、BPOの約20%未満は約100ミクロン未満の平均断面を有する第2の体積のビーズ上に保持される。

#### 【0165】

本開示の別の実施形態では、骨セメントは、モノマー成分と、ポリマー成分とを含み、このポリマー成分は、ビーズの全重量に対して約0.2%~0.6%のBPOを保持するビーズを含む。あるいくつかの実施形態では、BPOの約100%は、約100ミクロンより大きい平均断面を有するビーズの第1の部分の上に保持され、約100ミクロン未満の平均断面積を有するビーズ体積の第2の部分体積の上に保持されるBPOはほとんどない。

#### 【0166】

本開示の別の実施形態では、骨セメントは、モノマー成分と、ポリマー成分とを含み、このポリマー成分は、少なくとも1つのポリマー材料からなるビーズを含む。このポリマー成分は、ビーズの全重量に対して約0.2%~3.0%のBPOを含むことができる。さらなる実施形態では、ビーズの第1の部分は表面被覆内にBPOを保持することができ、ビーズの第2の部分は、少なくとも1つのポリマー材料に組み込まれたBPOを保持することができる。

#### 【0167】

本開示の別の実施形態では、骨セメントは、モノマー成分と、ポリマー成分とを含むことができ、このポリマー成分は、少なくとも1つのポリマー材料からなるビーズと、ビー

10

20

30

40

50

ズの全重量に対して約 0.2% ~ 3.0% の BPO とを含む。あるいはいくつかの実施形態では、BPO は、次の形、すなわちビーズ上の表面被覆として、BPO 粒子として、マイクロカプセル内の BPO、ポリマー材料からなるビーズ内部の BPO 粒子として、およびポリマー材料からなるビーズ内部のマイクロカプセル内の BPO として、のうちの少なくとも 2 つで提供することができる。

#### 【0168】

図 21 に示されている一実施形態では、使用可能な BPO の濃度または体積は、BPO の体積（または BPO の表面積）と時間のプロットを特徴とすることができる。たとえば、骨セメント組成物の一実施形態では、BPO 利用可能率曲線 750 の傾きは経時的に領域 755A においては正とすることができ、その後、傾きは、少なくとも 4 分、6 分、または 8 分にわたってほぼゼロすなわち実質的に平坦（領域 755B）とすることができ。あるいはいくつかの実施形態では、正の領域 755A の BPO 利用可能率は、最初はゼロ、次に約 0.004 g/ml / 分 ~ 0.04 g/ml / 分に達することができる。その後、BPO 利用可能率は、上記の範囲で実質的に一定とすることができ。あるいはいくつかの実施形態では、BPO 利用可能率対時間プロットが混合後の間隔においてほぼゼロの傾きを示す合計時間は、少なくとも 2 分、4 分、6 分、8 分、および 10 分とすることができ。別の実施形態では、BPO 利用可能率曲線は、モノマーに曝露される BPO の量を制御することによって、いずれの方向にも平坦化、傾きの増加、または傾きの減少を示すように、混合後の間隔にわたる傾きに関して制御することができる。

#### 【0169】

図 21 の BPO 利用可能率曲線は、あるいはいくつかの実施形態では、図 16 に示されるようにポリマー粒子に BPO を組み込むことによって達成することができる。液体モノマーを粒子 700 および 705 と混合するに際して、モノマーは小さい粒子 700 を急速に溶解させ、それにより BPO 利用可能率が急速に増加して領域 755A 内の傾きが得られる。小さい粒子 700 が溶解した後、これより大きい粒子 705 がゆっくりと溶解し、実質的に一定量の BPO を曝露し、曲線の領域 755B のモノマーによって湿らされる。

#### 【0170】

本開示の一方法の別の実施形態では、骨セメント組成物を作製する方法が提供される。この方法は、液体モノマー成分とポリマー成分とを提供する段階を含み、このポリマー成分は、その中に含有されるポリマー粒子を有する。この方法は、少なくとも第 1 の時間間隔および第 2 の時間間隔にわたって液体モノマー成分に対して選択した BPO 利用可能率（たとえば、制御された曝露）を提供するようにポリマー粒子内に BPO を分布させる段階をさらに含む。あるいはいくつかの実施形態では、BPO は、少なくとも第 1 の時間間隔および第 2 の時間間隔にわたって液体モノマーに選択的に曝露することができる。あるいはいくつかの実施形態では、第 1 の時間間隔にわたる 1 秒あたりの BPO 利用可能率は、第 2 の時間間隔にわたる 1 秒あたりの BPO 利用可能率より実質的に大きい。一実施形態では、第 1 の時間間隔は、少なくとも約 1 分、少なくとも約 2 分、および少なくとも約 3 分とすることができる。第 1 の時間間隔は、約 5 分未満とすることができる。他のいくつかの実施形態では、第 2 の時間間隔は、少なくとも約 5 分、少なくとも約 10 分、少なくとも約 15 分、少なくとも約 20 分、少なくとも約 25 分、少なくとも約 30 分、少なくとも約 35 分、および少なくとも約 40 分とすることができる。

#### 【0171】

図 22 は、時間の関数として曝露された BPO の体積または濃度の別の実施形態を示す。図 22 は、経時的な BPO 利用可能率を示す曲線 800 を示す。これは、モノマーへの曝露に使用できる BPO の量を示す。第 1 の間隔 805A は、約 0.004 g/ml / 分 ~ 0.04 g/ml / 分の範囲に収まることができる。図 22 は、第 2 の間隔 805B を示す。第 2 の間隔 805B では、骨セメントが凝結点に到達するときに BPO 利用可能率が減少するまで、BPO 利用可能率が第 1 の間隔より低い。図 22 で示されるように、組成物は、BPO 利用可能率曲線の不連続性を示し、それによりセメントに長い作業時間もたらされる。図 22 によって特徴付けられる骨セメントおよび BPO 利用可能率は、上

述のセメント製剤によって、または図 17 ~ 図 19 に示す BPO 粒子 706 もしくは図 18 および図 20 に示す BPO 表面被覆を使用して実現することができる。この方法は、液体モノマー成分とポリマー成分を混合する段階と、その混合物を骨に注入する段階とをさらに含むことができる。図 22 には、従来の PMMA 骨セメントの BPO 利用可能率曲線 806 が示されている。

#### 【0172】

この方法は、液体モノマー成分とポリマー成分を混合する段階と、その混合物を骨に注入する段階とをさらに含むことができる。一実施形態では、BPO 利用可能率は粘度の増加を促進するために混合後約 1 分 ~ 5 分間、高い値とすることができ、次に、セメントがさらに重合しているので、BPO 利用可能率は次の約 5 分 ~ 40 分間、これより低い値とすることができる。

10

#### 【0173】

別の実施形態では、図 23 を参照すると、骨セメント前駆体は、骨への椎体外漏出を起こさない(non-extravasating)注入に適しているゴムで被覆したセメント条件を作り出すために図 22 に示されるように第 1 の間隔 815A で最大約 5 分間、高い利用可能率をもたらす BPO 利用可能率曲線 810 を特徴とすることができる。その後、BPO 利用可能率は、約 1 分 ~ 20 分の第 2 の間隔 815B の間は約ゼロに減少し、したがってセメントを実質的な椎体外漏出なしで注入するためのゴムで被覆した条件で実質的に維持することができる。その後、BPO 利用可能率は、30 秒 ~ 5 分の第 3 の間隔 815C の間、高いレベルまで増加し、セメントの急速な凝結を引き起こすことができる。

20

#### 【0174】

このような BPO 利用可能率曲線およびその結果作製されるセメントは、図 24 に示される粒子 405 からなる非液体成分を使用することによって形成することができる。図 24 では、BPO 粒子 822 は、図 20 の粒子と同様に、PMMA 材料 820 の粒子の表面上で粉碎される。BPO 粒子 822 の内側にある PMMA 材料 824 の表層は BPO をまったく含まない。さらに内側の PMMA 層 820A、BPO 被覆 PMMA 粒子 820A の分画された粒子、822' で示される BPO、および 820B で示される PMMA 材料。

#### 【0175】

混合中の液体成分への曝露に際して、モノマーは、最初に粉碎された BPO 表面 822 に曝露され、その表面を湿らせて、したがって図 23 の第 1 の間隔 815A によって示される高い BPO 利用可能率をもたらすことが理解されよう。その後、BPO 利用可能率は、図 23 の第 2 の間隔 815B で示されるようにゼロに減少する。この間隔中に、モノマーは PMMA 材料 824 の層をゆっくりと溶解する。以降の選択した時点において、PMMA 層 824 の選択した厚さに応じて、モノマーは BPO 層 822' に到達し、したがって BPO 利用可能率は図 23 の第 3 の間隔 815C に示されるように増加する。まとめて包装された粒子 820 は分離することができ、次にこれらの粒子の全 BPO 表面積がモノマーに曝露することができる。上述のように液体成分と非液体成分とを混合した結果作製される骨セメント組成物は、次に、図 25 に示される時間 - 粘度曲線 840 を有するセメント組成物を形成する。時間 - 粘度曲線 840 は、図 23 の BPO 利用可能率曲線の上に重ね合わされている。

30

40

#### 【0176】

この方法のあるいくつかの実施形態では、選択した BPO 利用可能率は、その中に異なる BPO 構成を有する少なくとも 2 つの異なる粒子によって実現される。一実施形態では、選択した BPO 曝露は、粒子の表面積の少なくとも一部分の上でのモノマー成分への BPO 曝露を制御することによって実現することができる。別の実施形態では、選択した BPO 曝露は、少なくとも一部分は、ポリマー材料と BPO の混合物を含む粒子によって実現することができる。別の実施形態では、選択した BPO 曝露は、少なくとも一部分は、BPO の表面被覆を有する粒子によって実現することができる。別の実施形態では、選択した BPO 曝露は、少なくとも一部分は、マイクロカプセル化された BPO によって実現することができる。別の実施形態では、選択した BPO 曝露は、ポリマー材料と BPO か

50

らなる層を有する粒子によって実現することができる。

【0177】

本開示の一方法の別の実施形態では、混合可能な骨セメントは、BPOまたは他の開始剤の放出または曝露が制御される、選択した間隔を示すことができる。このようにして、組成物内の選択した濃度または体積の遊離BPOは選択した時間間隔にわたって達成することができる。一実施形態では、遊離BPOは、混合後の液体モノマーに使用可能なまたは曝露される体積のBPO、または他の開始剤を含む。

【0178】

PMMA骨セメントの具体的な一製剤では、骨セメントの固体成分または粉末成分は、PMMA、BPO、および $ZrO_2$ を含むことができる。一実施形態では、ポリメチルメ  
10  
タクリレートポリマー(PMMA)は、粉末成分の全重量に対して約45重量%~55重量%の濃度で骨セメント内に存在する。他のいくつかの実施形態では、PMMAの濃度は約49.6重量%である。他のいくつかの実施形態では、過酸化ベンゾイル(BPO)は、粉末成分の全重量に対して約0.30%~0.80%の濃度で存在する。他のいくつかの実施形態では、BPOの濃度は約0.40重量%である。追加のいくつかの実施形態では、二酸化ジルコニウムまたは硫酸バリウムの濃度は、粉末成分の全重量に対して約45%~55%とすることができる。別の実施形態では、二酸化ジルコニウムまたは硫酸バリウムの濃度は約50.0重量%以下である。

【0179】

このセメント製剤では、骨セメントの液体成分には、メチルメタクリレート(MMA)、  
20  
N,N-ジメチル-p-トルイジン(DMPT)、およびヒドロキノン(HQ)が含まれる。一実施形態では、メチルメタクリレート(MMA)の濃度は、液体成分の全重量に対して約98.0重量%~99.9重量%とすることができる。他のいくつかの実施形態では、MMAの濃度は約99.5%である。他のいくつかの実施形態では、DMPTの濃度は、液体成分の全重量に対して約0.15重量%~0.95重量%とすることができる。他のいくつかの実施形態では、DMPTの濃度は約0.50%である。他のいくつかの実施形態では、HQの濃度は、液体成分の全量に対して約30ppm~150ppmとすることができる。他のいくつかの実施形態では、HQの濃度は約75ppmとすることができる。

【0180】

このセメント製剤のいくつかの実施形態では、上述の粉末PMMA成分には、粉末内に  
30  
含有されるPMMAの分子量、粒径、および/またはBPOの濃度のうちの1以上によって区別される複数のPMMA粉末のブレンドが含まれる。

【0181】

たとえば、骨セメント組成物の一実施形態では、3つのPMMA粉末、すなわち粉末1、  
粉末2、および粉末3が提供されうる。粉末1、粉末2、および粉末3のそれぞれの量の比は、粉末1では約40%~50%、粉末2では30%~40%の範囲とし、残りが粉末3を構成することができる。一実施形態では、粉末1、粉末2、および粉末3は、粉末  
40  
1=44.28%、粉末2=36.86%、および粉末3=18.86%の比で混合される。

【0182】

粉末1は、約100 $\mu m$ ~120 $\mu m$ 、たとえば約110ミクロンを有する標的粒径を含むことができる。粉末1のPMMAの分子量は、約150,000~350,000、  
たとえば約350,000とすることができる。粉末1は、粉末成分の全重量に対して約0.9重量%~1.1重量%のBPOをさらに含むことができる。あるいくつかの実施形態では、粉末1は約1.0重量%のBPOを含むことができる。

【0183】

粉末2は、約70 $\mu m$ ~90 $\mu m$ 、たとえば約80ミクロンを有する標的粒径を含むことができる。粉末2のPMMAの分子量は、約300,000~500,000、  
50  
たとえば約400,000とすることができる。粉末2は、粉末成分の全重量に対して約1.1

重量% ~ 1.3重量%のBPOをさらに含むことができる。あるいくつかの実施形態では、粉末2は約1.2重量%のBPOを含むことができる。

【0184】

粉末3は、約25 μm ~ 45 μm、たとえば約35ミクロンを有する標的粒径を含むことができる。粉末3のPMMAの分子量は、約250,000 ~ 450,000、たとえば約250,000とすることができる。粉末3は、粉末成分の全重量に対して約0.0重量% ~ 1.1重量%のBPOをさらに含むことができる。あるいくつかの実施形態では、粉末3はほとんどBPOを含まないことができる。

【0185】

前述の説明から、本教示の新しい基本的特徴を図示、説明、および指摘してきたが、本教示の範囲から逸脱することなく、示された装置の詳細、ならびにその使用の形で種々の省略、置換、変更、および/または追加が当業者によって加えられうることが理解されよう。したがって、本教示の範囲は前述の説明によって限定されるべきではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されるべきである。

【符号の説明】

【0186】

10 システム、骨治療システム、骨セメントシステム、制御システム

100 第1の構成要素、骨セメント注入器、注入器システム

105 第2の構成要素、セメント活性化構成要素、ハンドル部分

110 エミッタ

112 流れ流通路、チャネル、流れチャネル、流通路

113 ねじ部分

114 回転可能なねじ式取付具

115 シリンジ型の本体、シリンジ、骨セメント供給源

116 ねじ取付具

118 近位端

120 遠位端

122 流れの出口、注入器出口

124 延長部分

125 軸

130 骨セメント、骨セメントシステム、骨治療システム

132 チャンバ

140 電源、エネルギー源

145 コントローラ、コントローラアセンブリ

146 電気コネクタ

148 ケーブル

149 a 導線

149 b 導線

150 壁部分

155 A 表面電極

155 B 表面電極

162 油圧システム

163 取付具

164 取付具

165 セメント保持孔、セメント保持チャンバ、チャンバ

175 剛性プランジャ、アクチュエータ部材

176 Oリング、ゴムヘッド

180 加力および増幅構成要素

185 孔、チャンバ、加圧可能なチャンバ

186 近位端

10

20

30

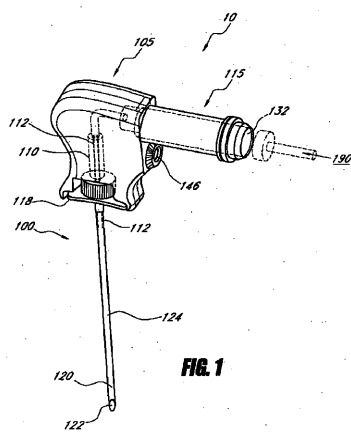
40

50

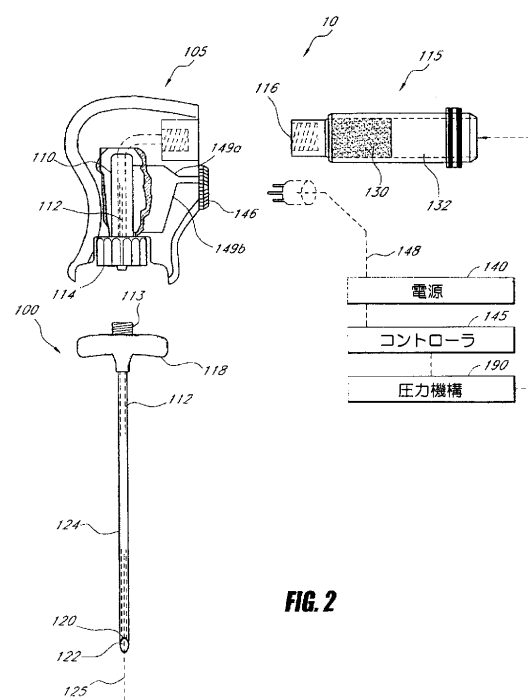
1 8 7	Ｏリング、ガスケット	
1 8 8	流動媒体	
1 9 0	圧力機構、圧力	
2 0 0	境界面	
2 0 0 '	境界面	
2 0 5	空気圧系または油圧系	
2 1 0	シリンジポンプ、加圧機構、圧力源	
2 1 1	電気モータ、モータ駆動システム	
2 1 2	リモートスイッチ、作動スイッチ	
2 1 4	ケーブル	10
2 4 0	時間 - 粘度曲線	
2 5 0	時間 - 粘度曲線	
2 6 0	修正された時間 - 粘度曲線、時間 - 粘度応答	
2 7 0	センサ	
2 7 2	温度センサ	
2 7 5	混合デバイス、混合アセンブリ、セメント混合アセンブリ	
2 7 6	温度センサ	
2 8 0	包装	
2 8 5	センサ、スイッチ、表示機構	
2 8 8	センサ、スイッチ、表示機構	20
2 9 0	センサ	
4 0 0	骨セメントシステム	
4 0 5	粒子	
4 1 0	第 2 のエミッタ	
4 1 4 a	電気コネクタ構成要素	
4 1 4 b	電気コネクタ構成要素	
4 1 6	電線	
7 0 0	第 1 のポリマービーズ、粒子、第 1 の体積のポリマービーズ、	
7 0 4 A	B P O	
7 0 4 B	B P O	30
7 0 4 C	B P O 粒子	
7 0 5	第 2 のポリマービーズ、粒子、第 2 の体積のポリマービーズ	
7 0 6	B P O の粒子	
7 0 8	ポリマー粒子	
7 1 0	ポリマー粒子	
7 1 2	マイクロカプセル化された B P O	
7 1 4 A	表層、表面の B P O 層、B P O 表面被覆	
7 1 4 B	B P O 層、内部の B P O 層、内部層	
7 1 6	ポリマー粒子	
7 2 0	ポリマー粉末、粒子	40
7 2 2	B P O 粒子	
7 5 0	B P O 利用可能率曲線	
7 5 5 A	領域	
7 5 5 B	領域	
8 0 0	曲線	
8 0 5 A	第 1 の間隔	
8 0 5 B	第 2 の間隔	
8 0 6	B P O 利用可能率曲線	
8 1 0	B P O 利用可能率曲線	
8 1 5 A	第 1 の間隔	50

- 8 1 5 B 第 2 の間隔
- 8 1 5 C 第 3 の間隔
- 8 2 0 P M M A 材 料
- 8 2 0 A P M M A 層
- 8 2 0 B P M M A 材 料
- 8 2 2 B P O 粒 子
- 8 2 4 P M M A 材 料
- 8 4 0 時 間 - 粘 度 曲 線

【 図 1 】



【 図 2 】





【図 3】

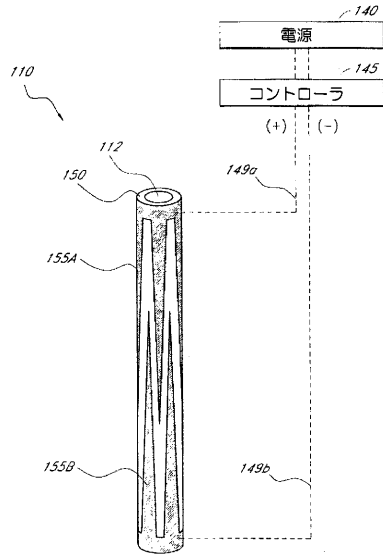


FIG. 3

【図 4】

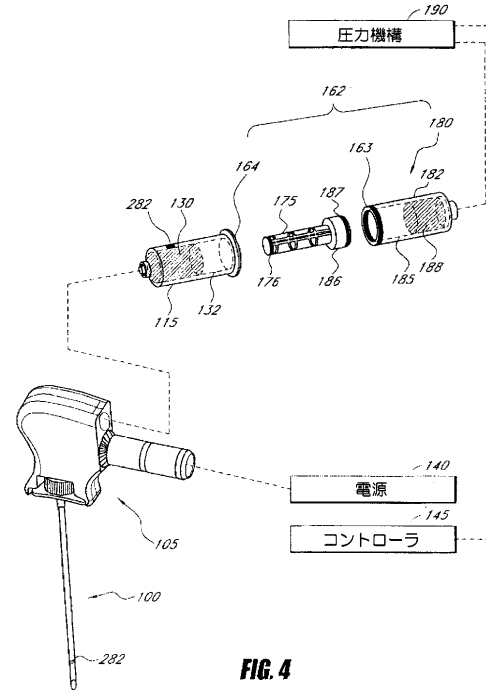


FIG. 4

【図 5】

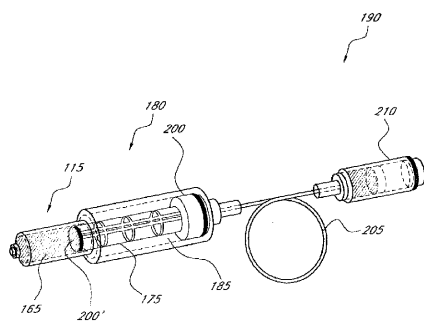


FIG. 5

【図 6】

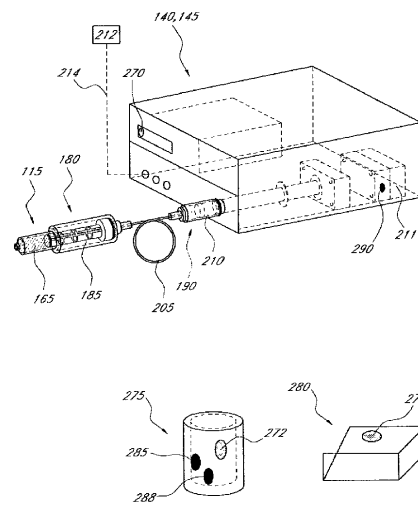


FIG. 6

【図 7】

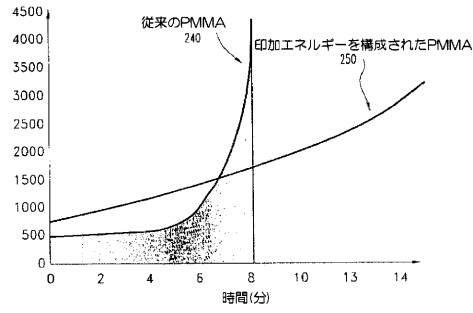


FIG. 7

【図 8 A】

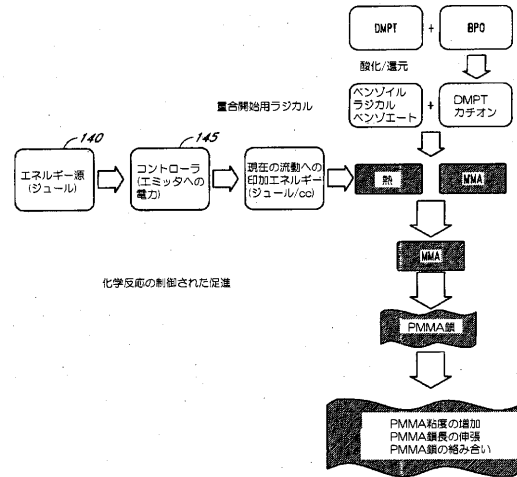


FIG. 8A

【図 8 B】

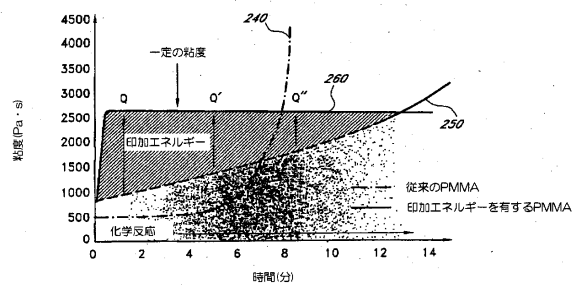


FIG. 8B

【図 8 D】

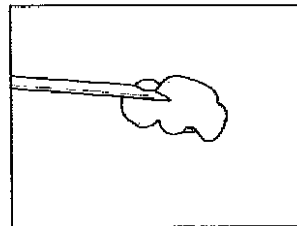


FIG. 8D

【図 8 C】

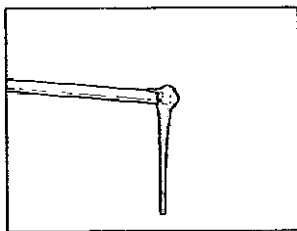


FIG. 8C

【図 9】

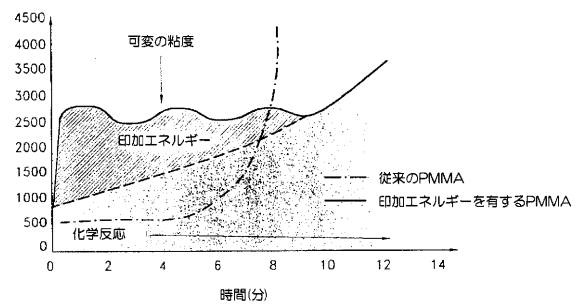


FIG. 9

【図10】

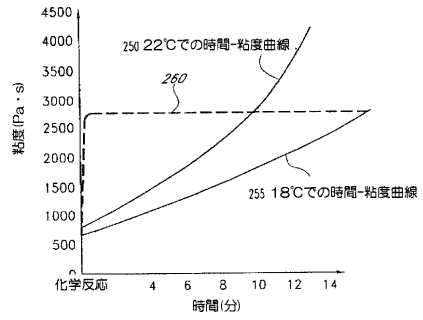


FIG. 10

【図11】

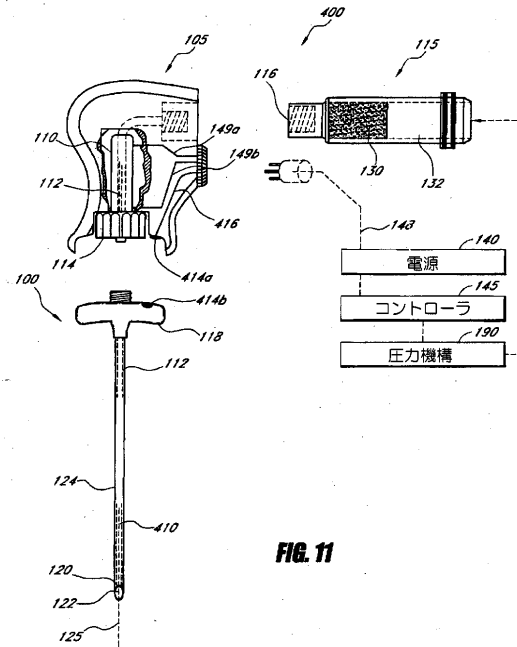


FIG. 11

【図12】

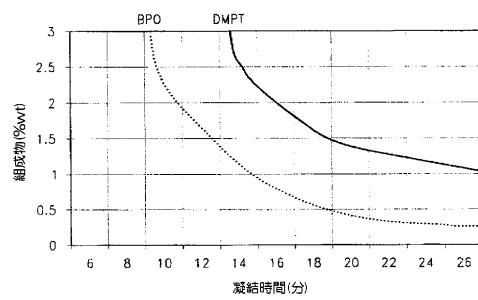


FIG. 12

【図13】

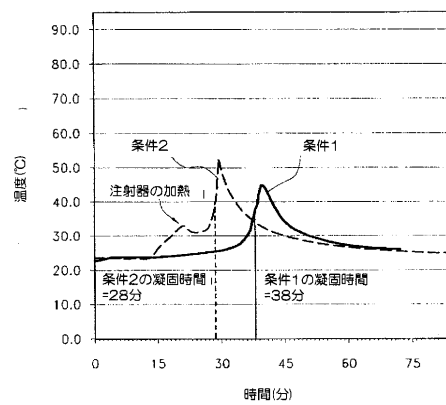


FIG. 13

【図 14】

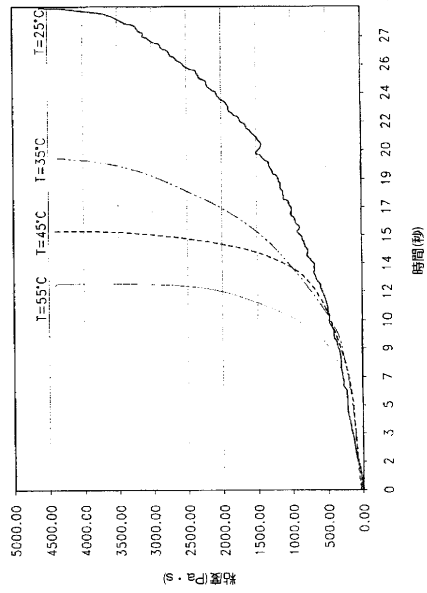


FIG. 14

【図 15】

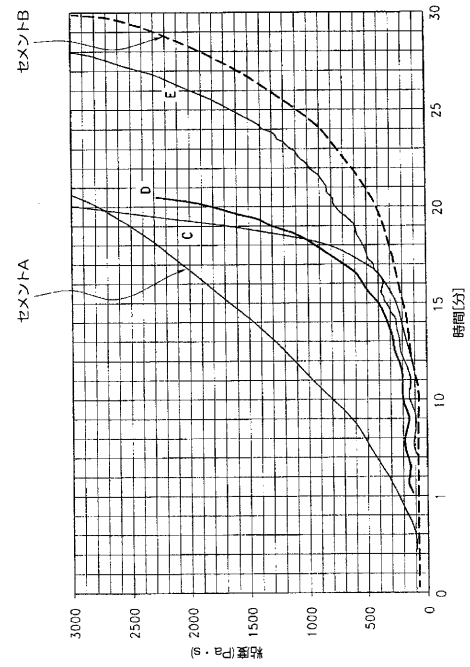


FIG. 15

【図 16】

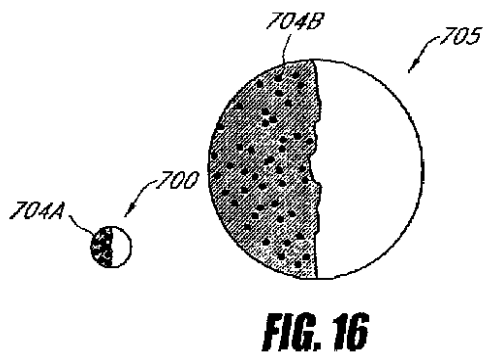


FIG. 16

【図 18】

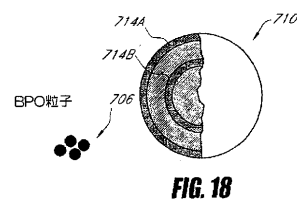


FIG. 18

【図 17】

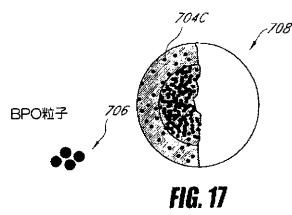


FIG. 17

【図 19】

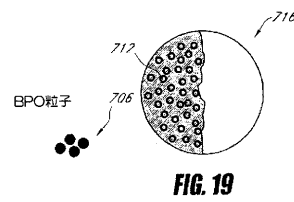


FIG. 19

【図 20】

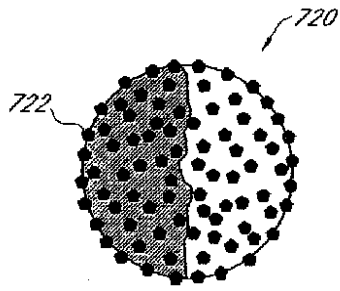


FIG. 20

【図 21】

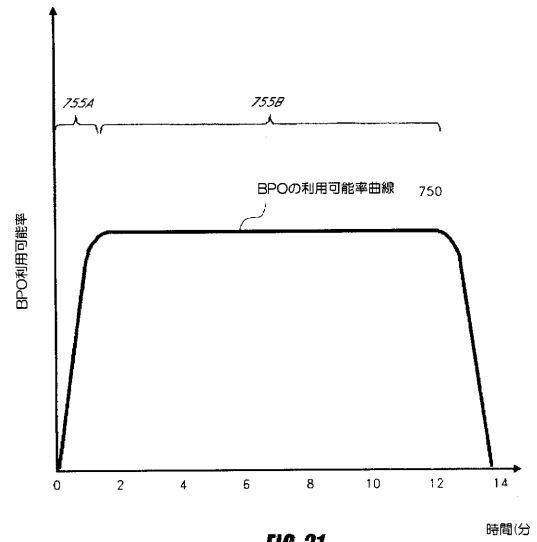


FIG. 21

【図 22】

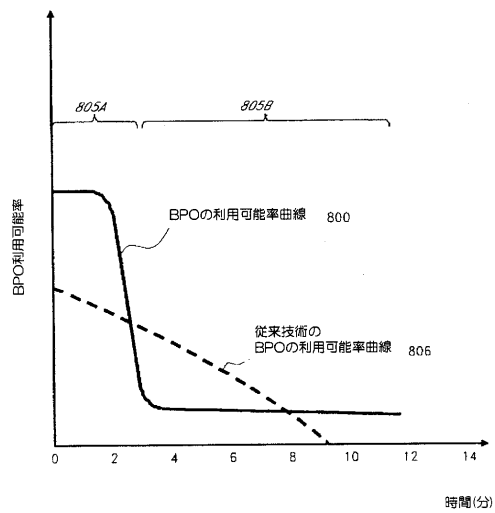


FIG. 22

【図 23】

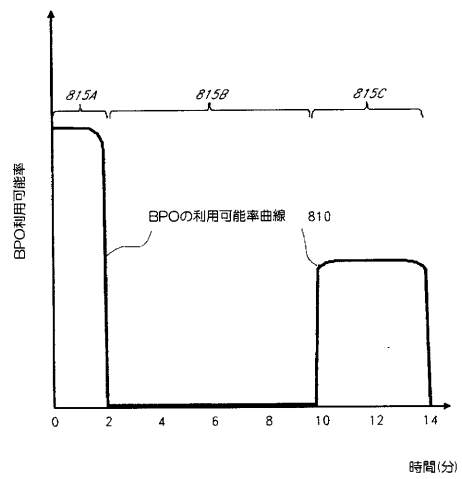
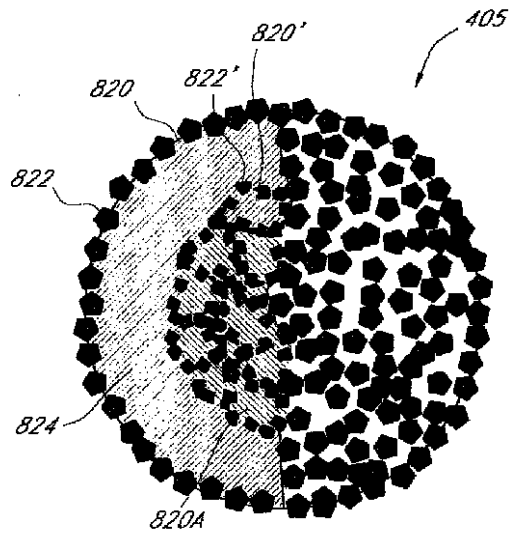
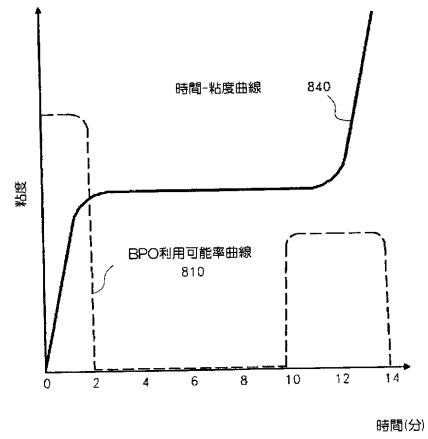


FIG. 23

【図 24】

**FIG. 24**

【図 25】

**FIG. 25**

## フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 61/124,338  
(32)優先日 平成20年4月16日(2008.4.16)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 61/124,336  
(32)優先日 平成20年4月16日(2008.4.16)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 61/190,375  
(32)優先日 平成20年8月28日(2008.8.28)  
(33)優先権主張国 米国(US)

- (72)発明者 クサバ・トラッカイ  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・95070・サラトガ・アーデン・コート・19566  
(72)発明者 アンドリュー・コーン  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・94403・サン・マテオ・マクレラン・アヴェニュー・147  
(72)発明者 ジョン・エイチ・シャダック  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・94920・ティブロン・ヴィスタゾ・ウエスト・1490  
(72)発明者 ロバート・ルツィ  
アメリカ合衆国・カリフォルニア・94588・プレザントン・アセノア・コート・5759

審査官 原田 隆興

- (56)参考文献 国際公開第2007/015202(WO, A1)  
特開平06-078987(JP, A)  
米国特許出願公開第2002/0156483(US, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61L 27/00  
A61B 17/56