



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년06월29일

(11) 등록번호 10-1634664

(24) 등록일자 2016년06월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61B 17/58 (2006.01) A61B 17/60 (2006.01)

A61F 2/28 (2006.01) B01F 5/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7005678

(22) 출원일자(국제) 2008년08월28일

심사청구일자 2013년08월27일

(85) 번역문제출일자 2010년03월15일

(65) 공개번호 10-2010-0061489

(43) 공개일자 2010년06월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/010214

(87) 국제공개번호 WO 2009/032173

국제공개일자 2009년03월12일

(30) 우선권주장

60/966,579 2007년08월29일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

US20010016703 A1*

US05181918 A*

US20070185495 A1*

US20030120351 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문현

(73) 특허권자

에텍스 코포레이션

미합중국 매사추세츠 02139 매사추세츠 애비뉴 캠
브리지 675

(72) 발명자

팔라조로, 로버트

미합중국 01719 매사추세츠 박스브러츠, 에이 9,
매사추세츠 애비뉴 773

수타리아, 마니쉬

미합중국 02472 매사추세츠 워터타운, 하르디 애
비뉴 25

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양부현

전체 청구항 수 : 총 24 항

심사관 : 윤지영

(54) 발명의 명칭 골 시멘트 혼합 및 전달 시스템 및 그의 사용 방법

(57) 요 약

골 시멘트 혼합 및 전달 장치 및 방법이 개시되어 있다. 상기 장치는 골 시멘트 분말을 포함하는 제1튜브/몸통(예컨대, 주사기 몸통) 및 액체로 채워지거나 또는 액체를 포함하는 제2튜브/몸통을 포함한다; 상기 제1 및 제2 튜브/몸통은 튜브/몸통 간 유체의 상호작용이 있도록 말단-말단으로 유동적으로 연결될 수 있다. 또한 사용을 위해 상기 장치를 준비하는 방법, 상기 장치를 사용하여 골 시멘트를 제조하는 방법 및 상기 장치의 보관 수명을 연장하기 위한 방법 및 장치 디자인이 개시되어 있다.

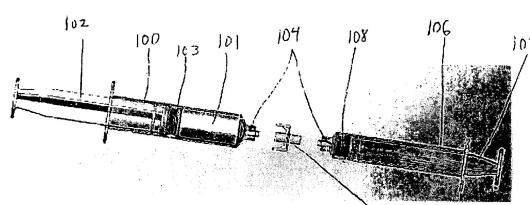
대 표 도 - 도1

Fig. 1: Disassembled view of mixing device components

(72) 발명자

토퍼기, 알리아스가, 엔.

미합중국 02452 매사추세츠 웰댐, 월슨 로드 25

창, 탁, 엘.

미합중국 01719 매사추세츠 박스브로흐, 헬 로드
1175

로젠베르그, 아론, 디.

미합중국 02445 매사추세츠 브루클린, 배콘 스트리
트 1894

명세서

청구범위

청구항 1

제1견고튜브(rigid tube) 및 이의 내부에 맞는 제1이동성 피스톤;

칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말;

상기 제1견고튜브의 팁에 부착된 제거 가능한 다공성 캡, 상기 다공성 캡은 기체를 배출하되, 상기 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말은 제1견고튜브로부터 배출되지 않게 하고; 및

제2견고튜브 및 이의 내부에 맞는 제2이동성 피스톤을 포함하는 골 시멘트 혼합 및 전달 시스템으로서;

상기 제1견고튜브는 이의 내부에 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말의 부피를 수용할 수 있고, 상기 제1견고튜브는 제2견고튜브와 말단-말단이 연결될 수 있도록 구성되어 있어, 상기 튜브들이 연결된 경우 튜브 간 유체 상호 작용이 일어나고 내용물의 누수를 방지하는 내부 공간이 생성되며, 상기 제1견고튜브는 0.6 내지 1.2 g/cc의 밀도로 압축된 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말을 포함하고, 상기 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말은 비결정 칼슘 포스페이트(amorphous calcium phosphate) 및 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 골 시멘트 혼합 및 전달 시스템.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 제1견고튜브 및 이의 내부에 맞는 제1이동성 피스톤은 일회용 주사기를 포함하고, 상기 제2견고튜브 및 이의 내부에 맞는 제2이동성 피스톤은 일회용 주사기를 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 시스템은 제1 및 제2견고튜브를 연결할 수 있는 루어 연결자(Luer coupler)를 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 8

삭제

청구항 9

제 1 항에 있어서, 상기 시스템은 상기 제1견고튜브의 팁에 부착된 제거 가능한 다공성 캡, 상기 제1견고튜브의

제1이동성 피스톤의 압축 및 제1견고튜브로부터 상기 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말을 배출하지 않으면서 기체는 배출하여, 1.0 g/cc의 밀도로 압축된 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말을 형성하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 10

삭제

청구항 11

다음 단계를 포함하는 제1항의 골 시멘트 혼합 및 전달 시스템을 제조하는 방법:

다공성 캡을 상기 제1견고튜브의 원위 말단(distal end)에 위치시키는 단계, 상기 다공성 캡은 탈착가능하게 부착되고, 제1견고튜브로부터 기체를 배출시키나, 상기 분말은 배출시키지 않으며;

상기 제1견고튜브에 비결정 칼슘 포스페이트(amorphous calcium phosphate) 및 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트를 포함하는 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말 일정량을 충진시키는 단계;

제1이동성 피스톤을 상기 제1견고튜브의 근위 말단(proximal end) 내로 삽입하는 단계; 및

상기 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말을 0.6 내지 1.2 g/cc의 밀도로 압축하는 단계.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

다음 단계를 포함하는 골 시멘트 반죽(paste) 제조방법:

청구항 1의 골 시멘트 혼합 및 전달 시스템을 제공하는 단계;

상기 제1견고튜브를 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말로 충진하는 단계;

튜브 간 유체 상호작용이 일어나도록 상기 제1견고튜브를 제2견고튜브에 말단-말단을 연결하는 단계, 상기 제2견고튜브는 생리학적으로 허용가능한 유체를 포함한다; 및

상기 골 시멘트 반죽을 형성하기 위하여, 상기 제1 및 제2견고튜브의 피스톤들을 일회 이상 번갈아 강압(depress)하여 비결정 칼슘 포스페이트(amorphous calcium phosphate) 및 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트를 포함하는 상기 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말과 상기 유체를 실질적으로 혼합하는 단계.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 혼합에 앞서 상기 제1 또는 제2견고튜브 내 존재하는 기체를 제거하는 단계를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제 25 항에 있어서, 상기 기체를 제거하는 단계는 상기 제1 및 제2견고튜브를 분리하는 단계; 기체를 배출시키기 위하여 상기 제1 및 제2견고튜브의 피스톤들을 강압(depress)하는 단계; 및 상기 제1 및 제2견고튜브를 재연결하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제 26 항에 있어서, 상기 피스톤들을 강압하는 단계 전, 상기 방법은 다공성 캡을 상기 제1견고튜브의 피스톤 반대편에 위치한 말단에 탈착가능하게 부착시키는 단계를 포함하고, 상기 기체는 상기 제1견고튜브의 피스톤의 강압 단계 동안에 상기 캡을 통하여 배출되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제 25 항에 있어서, 상기 기체는 공기인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제 24 항에 있어서, 상기 유체는 물, 염수, 포스페이트 완충액 및 생물학적 유체로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

청구항 1의 시스템의 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말을 수분 방지벽 패키징 내에 넣는 단계를 포함하는 비결정 칼슘 포스페이트(amorphous calcium phosphate) 및 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트를 포함하는 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말의 보존 방법.

청구항 31

제 30 항에 있어서, 상기 수분 방지벽 패키징은 건조제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제 31 항에 있어서, 상기 시스템은 상기 시스템과 건조제 사이에 투과성 있는 방지벽을 구비한 견고한 또는 유연한 용기 내에 보관되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제 30 항에 있어서, 상기 시스템은 상기 제1견고튜브의 원위 말단(distal end)에 부착된 다공성 캡을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

제 1 항에 있어서, 상기 제1견고튜브는 상기 제2견고튜브와 말단-말단 연결되어 튜브 간 유체 상호작용이 일어나며, 상기 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말의 용량은 제1견고튜브 내부이고, 상기 제2견고튜브는 생리학적으로 허용가능한 유체로 채워져 있어, 상기 제1 및 제2견고튜브가 말단-말단 연결된 후 상기 제1견고튜브와 제2견고튜브는 상기 제1 및 제2견고튜브의 피스톤들이 번갈아 강압(depress)되는 것에 의하여 상기 분말을 혼합할 수 있는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 35

제 34 항에 있어서, 상기 시스템은 상기 생리학적으로 허용 가능한 유체와 상기 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말 부피의 비율을 0.1:1 내지 50:1로 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 36

제 34 항에 있어서, 상기 제1 및 제2견고튜브는 루어 연결자(Luer coupler)에 의해 연결된 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 37

제 34 항에 있어서, 상기 생리학적으로 허용가능한 유체는 물, 염수, 포스페이트 완충액, 및 생물학적 유체로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 38

비결정 칼슘 포스페이트(amorphous calcium phosphate) 및 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트를 포함하는 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말을 포함하는 제 1 항의 시스템; 및 상기 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말을 둘러싸는

수분 방지벽 패키징을 포함하는 키트.

청구항 39

제 38 항에 있어서, 상기 키트는 건조제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 40

제 39 항에 있어서, 상기 키트는 건조제로부터 칼슘 포스페이트 골 시멘트 분말을 분리시키는 투과성 있는 방지벽 층을 갖는 견고한 또는 유연한 용기를 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 41

제 38 항에 있어서, 상기 시스템은 상기 제1견고튜브의 피스톤 반대편 말단에 착탈가능하게 부착된 다공성 캡을 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 42

제 38 항에 있어서, 생리학적으로 허용 가능한 유체를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 골 시멘트 혼합 장치, 관련 시스템 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

골 시멘트는 정형 외과적 처치에서 골 강(腔)을 채우고 결점을 수선하기 위해 사용된다. 이는 전형적으로 액체와 혼합되는 시멘트 분말을 포함하며 결합이 있는 곳에 수공으로 적용된다. 혼합 시멘트는 전달 장치로 옮겨지어 적용 장소에 주입될 수도 있다. 사발 및 주걱과 같은 개방 수동형 혼합에 의존하는 현행 혼합 및 전달 시스템은 혼잡하고, 균일성을 확보하기가 어려울 수 있다. 또한, 개방 혼합 및 전달은 감염의 위험을 제공한다. 게다가, 전달 단계는 혼잡스럽고 시간 소모적이다. 따라서 더 나은 골 시멘트 혼합 및 전달 시스템에 대한 요구가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003]

본 발명은 밀봉된 골 시멘트 혼합 및 전달 시스템을 특징으로 한다. 본 발명의 혼합 및 전달 시스템은 주사기-주사기 혼합(syringe-to-syringe mixing)에 근거하는데, 이는 개방 혼합 및 전달 단계를 제거하고 감염 위험 및 준비시간을 감소시킨다. 이 시스템은 또한 시멘트 주입성을 향상시키며, 분말 충진 촉진 및 재고 수명을 연장하는 패키징 디자인을 포함한다.

과제의 해결 수단

[0004]

따라서, 본 발명은 이동 가능한 피스톤을 포함하는 제1견고튜브 및 제2견고튜브를 포함하고, 상기 튜브는 말단-말단 연결되어 유체의 튜브 간이동을 가능하게 하는 튜브 간 상호작용이 있도록 하며, 상기 튜브 중 적어도 하

나는 골 시멘트 분말을 포함하는 혼합 및 전달 시스템을 특징으로 한다. 피스톤 교착을 위한 힘의 적용은 혼합 단계 중 높은 전단을 생산한다. 일 구현예에서, 상기 튜브 및 피스톤은 일회용 주사기 형태로 제공된다. 다른 구현예에서, 상기 주사기는 루어 팁(Luer tip)을 가진다. 상기 피스톤들은 상호간 독립적인 움직임이 가능하다.

[0005] 상기 두 튜브 중 하나에 골 시멘트 분말을 채운다. 일 구현예에서, 상기 분말은 칼슘 포스페이트 조성물이다. 바람직한 구현예에서, 상기 칼슘 포스페이트 조성물은 비결정 칼슘 포스페이트(amorphous calcium phosphate), 불완전 결정 칼슘 포스페이트(poorly crystalline calcium phosphate), 수산화인회석(hydroxyapatite), 탄산인회석(칼슘-결핍 수산화인회석), 모노칼슘 포스페이트, 칼슘 메타포스페이트, 헵타칼슘 포스페이트, 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트, 테트라칼슘 포스페이트, 옥타칼슘 포스페이트, 칼슘 피로포스페이트, 또는 트리칼슘 포스페이트, 또는 그의 혼합물을 포함한다. 아니면, 상기 칼슘 포스페이트 조성물은 비결정 칼슘 포스페이트 및 이차 칼슘 포스페이트 공급원, 예컨대 불완전 결정 칼슘 포스페이트(poorly crystalline calcium phosphate), 수산화인회석(hydroxyapatite), 탄산인회석(칼슘-결핍 수산화인회석), 모노칼슘 포스페이트, 칼슘 메타포스페이트, 헵타칼슘 포스페이트, 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트, 테트라칼슘 포스페이트, 옥타칼슘 포스페이트, 칼슘 피로포스페이트, 또는 트리칼슘 포스페이트, 또는 그의 혼합물을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 칼슘 포스페이트 조성물은 예컨대 미국특허 제5,650,176호, 미국특허 제5,783,217호, 미국특허 제6,214,368호, 미국특허 제6,027,742호, 미국특허 제6,214,368호, 미국특허 제6,287,341호, 미국특허 제6,331,312호, 미국특허 제6,541,037호, 미국출원공개 제2003/0120351호, 미국출원공개 제2004/0097612호, 미국출원공개 제2005/0084542호, 미국출원공개 제2007/0128245호, 및 WO 2005/117919에 기술된 또는 그에 개시된 방법에 따라 제조한 분말이며, 상기 모든 문헌은 본 명세서에 참조로서 포함된다.

[0006] 다른 구현예에서, 상기 칼슘 포스페이트 조성물은 100 nm 미만(예컨대, 약 1 nm 내지 약 99 nm 사이의 범위 내; 바람직하게는 50 nm 이하; 더 바람직하게는 10 nm 이하)의 평균 결정 도메인 크기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 상기 칼슘 포스페이트 조성물은 약 0.5 g/cm³ 내지 약 1.5 g/cm³ 사이의 탭 밀도(tap density)를 가지며, 바람직하게는 상기 칼슘 포스페이트 조성물은 약 0.7 g/cm³(예컨대, 약 1.0 g/cm³)보다 큰 탭 밀도를 갖는다.

[0007] 또 다른 구현예에서, 상기 칼슘 포스페이트 조성물은 보충 물질, 예컨대 생물학적 양립가능한 응집제 또는 생물학적 유효성분(예컨대, 본 명세서에 참조로서 포함된 미국출원공개 제2007/0128245호에 기술되고 정의된 생물학적 양립가능한 응집제 또는 생물학적 유효성분 참조)을 포함한다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 상기 생물학적 양립가능한 응집제는 상기 칼슘 포스페이트 조성을 내 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량% 범위 내(예컨대, 약 20 중량% 미만, 바람직하게는 약 10 중량% 미만, 더 바람직하게는 약 5 중량% 미만, 그리고 가장 바람직하게는 약 1 중량% 미만)의 양으로 존재한다.

[0008] 또 다른 구현예에서, 상기 분말은 젖음 특성(wetting characteristic) 증진, 혼합력 최적화 및 혼합물 내 공기량 최소화를 위해 바람직한 밀도로 압축될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상기 분말은 약 0.1 내지 약 1.2 g/cc의 범위 내, 바람직하게는, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1 또는 1.2 g/cc, 그리고 가장 바람직하게는 1.0 g/cc의 밀도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 상기 분말이 있는 튜브는 공기 배출에 의하여 분말 채움 및 압축을 돋는, 첨부된 다공성 캡을 가진다; 상기 다공성 캡은 공기가 튜브로부터 배출되도록 하지만, 분말의 배출은 방지한다. 바람직한 구현예에서, 상기 다공성 캡은 1.0 mm 이하, 바람직하게는 750, 500, 300, 250, 150 및 100 μm 이하, 그리고 더욱 바람직하게는 75, 50, 25, 15, 10 및 5 μm 미만, 그리고 가장 바람직하게는 1, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1 및 0.05 μm 이하 직경의 구멍을 갖는다. 상기 캡은 또한 방출된 수분말이 장치로부터 배출되도록 하는데, 이는 분말 성분 분말해를 방지하여 보관하는 동안에 분말의 재고 수명 및 장기간 안정성을 연장시킨다. 또 다른 구현예에서, 상기 캡은 다공성 폴리머, 세라믹 또는 금속 재질로 구성된다.

[0009] 제2튜브는 액체로 채워진다. 일 구현예에서, 상기 액체는 생리학적-허용 가능한 유체이며 물, 염수 및 포스페이트 완충액을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 구현예에서, 상기 유체는 생물학적 유체일 수 있는데, 예컨대 생물과 관련된 처리 또는 미처리 유체(혈탁물 포함), 특히 혈액일 수 있으며, 이는 전혈(whole blood), 온혈 또는 냉혈, 저장된 또는 신선한 혈; 염수, 자양물 및/또는 항 응고 용액을 포함하나 이에 한정되지 않는 적어도 하나의 생리학적 용액으로 처리된 혈액과 같은 처리된 혈; 농축 혈소판(platelet concentrate: PC), 어페러스 혈소판(apheresed platelet), 혈소판-풍부 혈장(platelet-rich plasma: PRP), 혈소판 결핍 혈장(platelet-poor plasma: PPP), 혈소판-제거 혈장(platelet-free plasma), 혈장, 혈청, 신선동결혈장(FFP), 혈장채취성분, 충전 적혈구(PRC), 연막(buffy coat: BC)과 같은 혈 성분; 혈액 또는 혈 성분으로 부터 유래한 또는 골수로부터 유래한 혈액 산물; 혈장으로부터 분리 및 생리학적 유체에 재현탁 시킨 적혈구; 및 혈장으로부터

분리 및 생리학적 유체에 재현탁 시킨 혈소판을 포함한다. 바람직한 일 구현예에서, 상기 칼슘 포스페이트 조성물은 일단 수화되면 반죽을 형성한다. 하나 이상의 바람직한 특성을 갖는 반죽을 제조하기 위하여 다양한 양의 액체를 상기 분말에 첨가할 수 있다. 예를 들어, 적어도 몇몇의 구현예에서, 분말 그램 당 0.3-2.0 cc의 액체를 사용하여 형성력 있는, 즉 성형되어지고 그 모양을 유지할 수 있는 능력이 있는 반죽을 제조한다. 적어도 몇몇의 구현예에서, 상기 반죽은 주입가능, 즉 6-내지 18-케이지 바늘을 통과할 수 있다. 상기 반죽은 또한 카테터(예컨대, 7-15 케이지 바늘, 그리고 더 바람직하게는 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15 케이지 바늘을 갖는 카테터)를 통한 전달을 위해 제조될 수 있다.

[0010] 상기 분말-포함 튜브 및 액체-포함 튜브는, 유체의 튜브 간 이동을 가능하게 하는 튜브 간 상호작용이 있도록 말단-말단 연결될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 튜브들은 누수 및 오염을 방지하기 위해 빈틈없는 밀봉을 제공하는 루어 연결관을 사용하여 연결될 수 있다.

[0011] 분말 및 액체 혼합은 액체-포함 튜브 내 피스톤을 압축하여 개시되는데, 이는 상기 액체가 연결관을 통하여 분말-포함 튜브 내 존재하는 분말로 향하도록 힘을 가한다. 상기 액체는 상기 분말에 스미도록 한다. 바람직하게는 상기 액체는 1, 2, 3, 4, 5, 10초, 바람직하게는 30초 또는 1, 2, 3, 4 또는 5분말, 또는 더욱 바람직하게는 10, 15, 20 또는 30분말 동안 스미도록 한다. 스미는 기간 동안, 기체가 물질 내 함침(entrap)될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상기 기체는 이산화탄소, 공기, 질소, 헬륨, 산소 및 아르곤으로부터 선택된다. 상기 기체는 두 튜브를 분리하고 고체 및 액체 내용물을 튜브 내 유지하면서 모든 기체가 방출될 때까지 피스톤을 재위치 시키는 방법으로 제거될 수 있다. 이와 같은 방출 단계는 상기 물질의 혼합 및 기계적 특성을 개선한다. 상기 두 튜브는 기체 방출 단계 후 재 연결된다.

[0012] 수화된 물질 및 수화되지 않은 물질을 한 튜브에서 다른 튜브로 연결관을 통해 이동시키기 위하여, 상기 튜브들 내 존재하는 피스톤에 번갈아 압력을 가하는 방식으로 혼합을 재개한다. 바람직한 일 구현예에서, 물질이 실질적으로 완전히 수화될 때까지 혼합을 지속한다. 만일 모든 물질이 이동하지 않는다면, 모두 흘러서 균일하게 수화되고 혼합될 때까지 두 튜브 간 전 후로 번갈아 물질에 압력을 가한다. 바람직한 일 구현예에서, 두 튜브의 연결로부터 형성되는 입구는 덩어리를 부수고 시멘트가 더 주입성 있게 하는 크기로 한다. 몇몇 구현예에서, 상기 입구의 직경은 5.0, 4.0, 3.0, 2.0 또는 1.0 mm이며, 바람직하게는 상기 입구의 직경은 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 또는 0.1 mm이다.

[0013] 혼합이 완료된 때(예컨대, 대략 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 또는 30 이상의 강압 후), 바람직하게는 반죽 형태인 상기 수화된 물질을 전달을 위해 두 튜브 중 하나 속으로 실질적으로 완전하게 분배한다. 이 시점에, 제2튜브를 제1튜브로부터 분리한다. 바람직한 일 구현예에서, 혼합에 사용된 상기 두 튜브 중 하나는 전달 주사기인데, 물질이 일단 실질적으로 혼합되면 수화된 분말 물질을 전달하기 위해 사용된다(예컨대, 인간 환자 내 골 시멘트를 필요로 하는 장소에). 바늘과 같은 전달 텁은, 물질을 전달하기 위하여 전달 주사기의 말단에 부착될 수 있다(예컨대, 루어 연결관을 사용). 바람직한 일 구현예에서, 상기 실질적으로 완전히 혼합 및 수화된 물질은 멸균상태이다.

[0014] 일 구현예에서, 상기 칼슘 포스페이트 물질은 수화 및 경화 후에 약 5%의 공극률을 가지며, 더 바람직하게 상기 물질은 약 10, 20 또는 30% 공극성, 그리고 가장 바람직하게 상기 물질은 약 40, 50 또는 60% 공극성이다. 바람직한 일 구현예에서, 상기 칼슘 포스페이트 물질은 적어도 약 20% 공극성이다. 다른 구현예에서, 상기 수화된 물질은 1.67 미만의 Ca/P 비율을 갖는다. 특히 바람직한 구현예에서, 상기 수화된 물질은 경화되어 전체 Ca/P 몰 비가 1.0-1.67의 범위 내인 칼슘 포스페이트를 형성하는 반죽이며, 바람직하게는 1.3-1.65, 더욱 바람직하게는 1.4-1.6, 그리고 가장 바람직하게는 천연 골의 그것과 근접한 범위, 즉 1.45 내지 1.67의 범위 내이다. 바람직한 일 구현예에서, 상기 경화된 칼슘 포스페이트 조성물은 약 1.5 이하의 Ca/P 몰비를 갖는다.

[0015] 또 다른 구현예에서, 상기 경화된 칼슘 포스페이트 조성물은 약 1 또는 2 MPa 이상의 압축강도를 나타낸다. 다른 구현예에서, 상기 압축강도는 약 1 MPa 내지 약 150MPa 범위 내(예컨대, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 MPa)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 압축강도는 120 MPa 이상(예컨대, 120 내지 150 MPa)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 압축강도는 약 20-30 MPa 범위 내이다.

[0016] 본 발명의 제2양태는 본 발명의 제1양태인 혼합 시스템을 이용하여 준비한 수화된 물질을 투여하는 단계를 포함하는 골 수선 방법으로 특징된다. 일 구현예에서, 상기 수화된 물질은 형성력있고, 자가-경화되는 반죽이며, 이는 인 비보의 이식 장소에 적용될 경우 성형가능하고 점착성이 있으며, 경화되어 칼슘 포스페이트 조성물을 형성한다. 적어도 몇몇의 구현예에서, 상기 반죽은 경화되어 중요한 압축강도를 갖는 칼슘 포스페이트 조성물(예컨대, 불완전 결정 인회석(PCA) 칼슘 포스페이트)을 형성한다. 상기 수화된 물질은 반죽 형태 또는 경화된

칼슘 포스페이트로서 인 비보 이식될 수 있다. 상기 조성물은 골, 예컨대 손상된 골을 수선하기 위하여, 또는 생물학적 유효성분 운반 담체로서 사용될 수 있다. 본 발명의 제1양태의 모든 구현예들은 본 발명의 제2양태인 방법에 이용되는 조성물에 적용된다.

[0017] 본 명세서에 사용되는 용어 "약"은 상술된 값의 $\pm 10\%$ 를 의미한다.

[0018] 본 명세서에 사용되는 용어 "실질적인" 또는 "실질적으로"는 본 명세서에 기술된 하나 이상의 목표, 적용, 기능 및 목적을 달성하기에 충분하게를 의미한다. 예를 들어 "실질적으로 혼합된" 이란 혼합 장치와 함께 사용되는 하나 이상의 분말 성분이 하나 이상의 다른 성분(그것의 하나 이상은 수용성 유체일 수 있다)과 균질에 근접하게 혼합되어 상기 혼합물이 조성물 내 상대적으로 또는 거의 균일한 것을 의미한다. 일 구현예에서, 상기 혼합물은 슬러리, 반죽 또는 시멘트를 형성하고 주입가능하다.

도면의 간단한 설명

[0019] 본 발명은 다음의 도면을 참조하여 설명되는데, 이는 오직 설명하기 위한 목적으로 제시되는 것이고, 발명의 범위를 한정하려는 의도가 아니다.

도 1은 분말 및 다공성 캡을 구비한 장치의 평면도이다.

도 2는 혼합 및 전달 시스템의 분해도이다.

도 3은 혼합 장치 조립의 단면도이다.

도 4는 본 발명의 혼합 장치를 사용하여, 지시된 밀도로 압축된 칼슘 포스페이트 6.0 g을 염수 3.0 cc로 수화시키는데 사용된 왕복/스트로크의 평균 회수를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

구조

[0020] 도 1을 참조하여, 분말 101을 몸통 100 내에 채우고 바람직한 밀도(예컨대, 0.1 g/cc 내지 1.1 g/cc 사이)를 차지하도록, 몸통 100 및 제지장치 103 내에 압축한다. 루어 연결관 105를 텁 104에 부착하고, 다공성 캡 112를 루어 연결관 105에 부착한다. 상기 장치는 수분 방지벽 배열 내에 보존제로서의 건조제(미 표시)와 함께 패키징 되어질 수 있다. 건조제는 보호 대상물의 수분 친화도보다 더 높은 수분 친화도를 갖는 물질로서 정의된다; 예를 들면, 점토, 실리카 젤 또는 분자체를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0021] 도 2 및 3을 참조하여, 몸통 100은 분말 101 및 이동성 플런저(막대 피스톤) 102를 포함한다. 분해되어 있는 동안, 이동성 플런저 107을 후퇴시켜서 제2몸통 106을 액체 110으로 채울 수 있다. 고무 제지장치 103 및 108은 몸통으로부터 내용물의 누수를 방지한다. 몸통 100 및 106은 루어 연결관 105를 사용하여 연결되는 루어 부품 104를 갖는데, 상기 루어 연결관은 누수-방지 밀봉을 제공한다. 바람직한 일 구현예에서, 몸통 100 및 106은 다른 용량의 것이고 다양한 분말 및 액체 부피를 수용할 수 있다. 예를 들어, 골 시멘트 분말 및 액체가 첨가되는 혼합 장치의 몸통 하나 또는 두 개 모두의 부피는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 cc, 바람직하게는 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50 cc, 더욱 바람직하게는 60, 70, 80, 90 또는 100 cc, 그리고 가장 바람직하게는 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500cc 또는 그 이상일 수 있다. 상기 장치는, 장치의 몸통이 동일한 부피 또는 다른 부피들을 수용할 수 있도록 제조될 수 있고, 상기 몸통은 동일한 또는 다른 부피의 성분들(예컨대, 골 시멘트 분말 또는 액체)로 채워질 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상기 액체(cc): 분말(g) 비율은 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1 및 1.5:1, 바람직하게는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10:1, 더욱 바람직하게는 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50:1 또는 그 이상이다.

조작

[0023] 도 1을 참조하여, 상기 혼합 장치는 칼슘 포스페이트 분말 101로 채워지는 몸통 100 및 몸통 100 내로 삽입되어지는 피스톤/플런저 102를 포함한다. 피스톤/플런저 102의 강압(depress)은 공기 함량 감소, 젖음 촉진 및 용이한 혼합을 위한 바람직한 밀도로 칼슘 포스페이트 분말을 압축한다. 몸통 100 또한 다공성 캡 112를 포함하는데, 이는 용이한 채움 및 압축을 허용하기 위해 몸통 100의 말단 끝에 부착된다. 다공성 캡 112는 피스톤

/플런저 102를 강압(depress)할 때, 몸통 100 내 칼슘 포스페이트 분말 101을 보유하면서, 몸통 100 내 존재하는 기체를 배출시킨다. 장치 내 칼슘 포스페이트 분말의 0.8 g/cc 이하로의 압축은, 수화에 따라 불충분하게 그리고 효과가 없게 혼합된 반죽을 생산한다. 상기 동일한 분말을 1.0 g/cc의 밀도로 압축하고 수화시키면, 효과적이며 균일하게 흡습 및 혼합된다.

[0026] 도 2 및 3을 참조하여, 상기 혼합 장치는 또한 몸통 106을 포함하는데, 이는 바늘, 예컨대 몸통 106의 원위 말단(distal end)에 부착되는 16 게이지 바늘을 수용할 수 있도록 개조된 것이다. 액체 110, 예컨대 USP 염수는 피스톤/플런저 107을 후퇴시켜 생긴 흡입 압력에 의하여, 바늘을 통해 몸통 106 내로 끌려온다. 상기 바늘을 몸통 106의 원위 말단(distal end)으로부터 제거하고, 루어 부품 104를 사용해 루어 연결관 105를 형성하여 몸통 106을 몸통 100과 연결한다. 상기 염수를 몸통 100 내로 주입시키는 피스톤/플런저 107 강압(depress)에 의해, 상기 염수를 칼슘 포스페이트 분말 101 내로 주입한다. 상기 액체가 분말을 적시도록 단시간 기다린 후에, 몸통 100을 몸통 106으로부터 분리하고 천천히 플런저를 강압(depress)하여 공기를 배출시킨다. 몸통 100 및 몸통 106은 상기 환기 단계 동안의 용이한 관찰을 위해 투명한 폴리카보네이트로 구성될 수 있다. 몸통 100을 몸통 107에 재 연결시키고, 균일한 혼합물(예컨대, 반죽)이 형성될 때 까지 피스톤/플런저 102 및 107을 번갈아가면서 빠르게 수회(대략 3-20회) 강압(depress)하는 방법으로 혼합을 수행한다. 모든 물질이 몸통 100 및 몸통 106 사이를 통과하지 않는 경우에는, 모든 물질이 운반되어 균일한 혼합물이 얻어질 때까지 일련의 플런저 107 및 102 교대 왕복을 수행할 수 있다. 몸통 100을 몸통 106에 연결하는 좁은 입구는 전단을 증가시키고, 끝침을 감소시키고, 혼합물의 균일성 및 주입성을 개선시킨다. 혼합 약 1분 후, 완전히 혼합된 반죽을 몸통 106으로 옮기고, 이를 몸통 100으로부터 분리한다. 운반 바늘 또는 캐뉼러(cannula)(미 표시)를 몸통 106의 루어 팀 104에 부착하고, 상기 바늘을 통하여 시멘트를 충분히 사출 시킬 수 있다. 적어도 몇몇 구현예에서, 상기 혼합된 물질은 주입가능하다, 즉 7- 내지 18-게이지 바늘을 통과할 능력이 있다. 상기 반죽은 또한 카테터(예컨대, 7-15 게이지 바늘을 갖는 카테터, 더욱 바람직하게는 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15 게이지 바늘)를 통한 운반을 위해 제조될 수 있다.

제조

[0027] [0028] 몸통 100 및 피스톤/플런저 102가 결합하여 분말 주사기를 형성하는 반면, 몸통 106 및 피스톤/플런저는 결합하여 전달 주사기를 형성하는데, 두 개 모두 다양한 산업 제조업자로부터 취득할 수 있다. 몸통 100 및 몸통 106은 독립적으로 유리 또는 플라스틱(예컨대, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리카보네이트, 폴리스티렌 등)으로 제조될 수 있다. 피스톤/플런저 102 및 107은 제지장치 102 및 108 부착되는 플라스틱 또는 유리 팔을 각각 포함할 수 있다. 몸통 100은 칼슘 포스페이트 분말 110(예컨대, 본 명세서에서 기술된 칼슘 포스페이트 분말 중 어느 것)으로 채운다. 다공성 고분자 삽입 및 루어 연결관을 포함하는 다공성 캡 112는 B. 브라운(예컨대, SAFSITECapped Valve System; ULTRASITECapless Valve System)로부터 취득할 수 있다.

[0029] 상기 혼합 장치는 또한 다양한 산업 제조업자로부터 취득할 수 있는 표준 피하주사기 바늘을 포함할 수 있다.

[0030] [0031] 일 구현예에서, 상기 분말 주사기는 실리카 젤 건조제 캐니스터(canister)와 함께 수분 방지벽 트레이 내에 위치시킬 수 있다(예컨대, 내부가 호일 파우치인 열 형성 트레이를 사용하거나 또는 "PETG"로 알려진 테레프탈산, 에틸렌글리콜 및 사이클로헥산디메탄올의 폴리에스테르 공중합체로부터 형성된 수분 방지 트레이를 사용할 수 있다; 예컨대, 본 명세서에 참조로서 삽입된 미국특허 제4,284,671호 참조). 상기 수분 방지벽 배열은, 수분이 건조제 내에 흡수될 수 있도록 다공성 캡을 통한 수분 전달을 허용하여 물품(예컨대, 칼슘 포스페이트 분말)을 보존한다; 상기 장치 디자인은 보통 시멘트 분해를 일으킬 수 있는 고온에서 특히 효과적이다. 혼합 장치 내 시멘트는 건조제 없이 50°C에서 2주내에 분해되었지만, 건조제와 함께는 4월 후에도 온전하였다.

실시예

실시예 1

[0032] [0033] 본 발명은 하기의 실시예에 의해 설명되어지며, 이는 발명을 한정하고자 하는 의도가 아니다.

[0034] 칼슘 포스페이트 분말의 최적 압축을 결정하기 위하여, 다공성 캡을 지닌 20mL 혼합 장치(주사기) 15개 각각에 칼슘 포스페이트 6.0 그램을 채웠다. 플런저를 몸통 내에 삽입하고, 단일축 시험 기계를 사용하여 주어진 분

말 밀도가 얻어질 때까지 압축하였다. 3개의 주사기는 다음의 밀도 각각으로 압축되었다; 0.75, 0.86, 1.0, 1.1, 1.2 g/cc. 그 다음, 10mL 주사기를 사용하여 염수 3.0 cc로 수화시키는 방법으로 상기 주사기들을 시험하였고, 분말 및 염수를 주사기 사이 전후로 왕복시켜 부드러운 반죽이 얻어질 때까지 혼합하였다. 완전한 혼합을 위해 요구되는 상기 왕복 횟수 또는 스트로크 수를 기록하고 각각의 밀도에 대한 평균값을 산정하였다. 그 결과는 도 4에 나타내었다. 1.0 g/cc의 분말 밀도가 상기 칼슘 포스페이트에 대해 최적인 것으로 나타났다.

[0036] 실시예 2

[0037] 종래의 칼슘 포스페이트 시멘트(CPC)의 준비를 간소화하고 주입성을 향상시키기 위한 본 발명의 장치 및 그의 사용방법의 능력을 증명하기 위하여, 하기의 연구를 수행하였다.

[0038] 두 CPC 전구체; 저온 이중 분해 기술을 사용하여 비결정 칼슘 포스페이트(ACP)(Ca/P<1.5) 및 인회석(10-25% w/w)을 살포한 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트(DCPD)를 준비하였다. 상기 두 분말은 1:1 비율로 혼합하고 고-에너지 볼 제분기 내에서 3시간 동안 제분하였다. 상기 얻어진 분말을 주사기 내에 채우고, 루어 연결관 수단에 의해 염수로 채워진 제2주사기에 연결하였다. 0.5:1의 액체 대 분말(L/P) 비율로 상기 염수를 상기 분말 내에 주입하고, 그 다음 균일한 반죽이 형성될 때까지(대략 5회 왕복) 주사기 사이 전-후로 상기 혼합물을 왕복시켰다. 사발 내에서 주걱을 사용하여 혼합한 다음 주사기 내로 이동시킨 동일한 시멘트(동일한 L/P를 가진)를 대조군으로서 사용하였다. 상기 물질들의 화학적 조성(FT-IR, XRD 및 Ca:P 원자비) 및 수행 특성(주입력 및 수율, 작업 시간, 경화 비율, 압축력 및 세척 저항성)을 시험하였다.

[0039] 주사기 혼합은 준비 시간을 2분 내지 1분 감소시켰고, 시멘트는 3kgf 미만의 힘으로 16 게이지 바늘을 통하여 전달 가능하였다. 사발 혼합 물질과 비교하여 주입력의 50% 감소가 관찰되었다. 주사기 혼합은 또한 전달되는 CPC 퍼센트를 증가시켰다. 사발 혼합 시멘트의 경우 전달되는 양은 90% 미만이었으나 주사기 혼합 시멘트의 경우 100% 이었다. 주사기 혼합 시멘트는 상온에서 6분까지 저장 가능하였고, 완전한 주입성을 보유하는 동안 재혼합이 가능하였다. 상기 혼합은 경화 비율, 압축력 또는 세척 저항성에 영향을 주지 않았고, 화학 조성을 변화시키지도 않았다. 주입성 있는 시멘트는 37°C에서 5분미만내 경화되었고, 2시간 내 30 MPa의 압축력을 획득하였으며, 물질의 손실 없이 직접 수조 내로 투입 가능하였다.

[0040] 다른 구현예들

[0041] 본 명세서 내에 언급된 모든 간행물, 특히 및 특허출원은, 각각의 독립적인 간행물 또는 특허출원이 참조로서 삽입되었음을 특별하게 그리고 개별적으로 지적한 것과 같은 정도로 본 명세서 내에 참조로서 삽입된다.

[0042] 본 발명을 그의 특정 구현예와 관련지어 설명하였지만, 더 많은 변경이 가능하며, 본 출원은 본 발명의 그 어떠한 변형, 사용 또는 수정도 포함하는 것으로 이해될 것인데, 이는 일반적으로 본 발명의 원리를 따르는 그리고 본 발명이 속하는 기술 분야에서 알려진 관행 또는 통상적 관행 내에 속하는 본 발명의 개시로부터 나온 변경을 포함하며, 앞서 기술한 필수적 특징에 적용될 수 있고, 청구항의 범위 내를 따른다.

[0043] 다른 구현예들은 청구항 범위 내에 있다.

도면

도면1

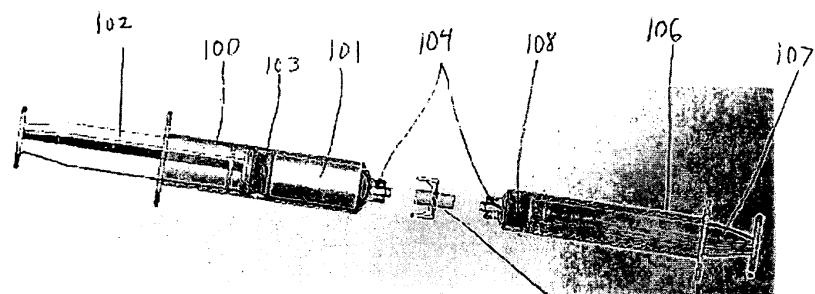


Fig. 1: Disassembled view of mixing device components

도면2

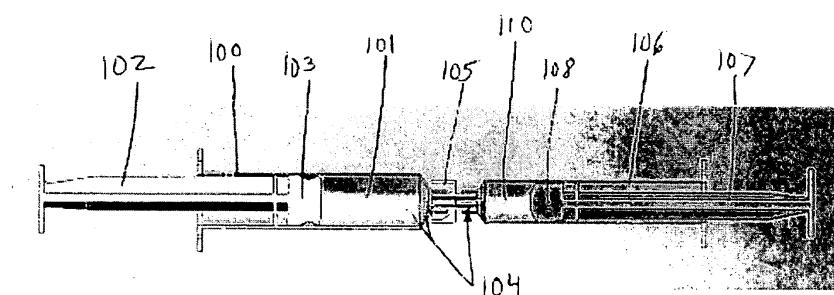


Fig. 2: Sectional view of connected mixing and delivery device

도면3

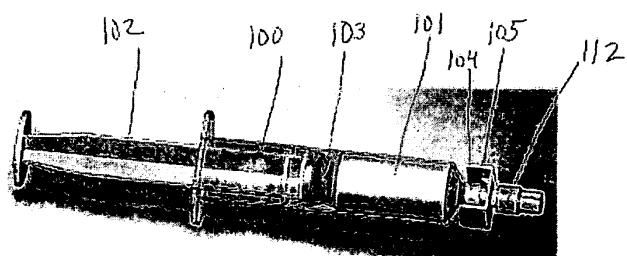


Fig. 3: Mixing device as packaged with bone cement powder, connector, and porous cap.

도면4

