



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년01월20일  
(11) 등록번호 10-2068118  
(24) 등록일자 2020년01월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61L 27/00 (2020.01) A61B 17/56 (2006.01)  
A61K 31/765 (2006.01) A61L 26/00 (2006.01)  
A61L 27/14 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2014-7013908  
(22) 출원일자(국제) 2012년10월29일  
심사청구일자 2017년10월27일  
(85) 번역문제출일자 2014년05월23일  
(65) 공개번호 10-2014-0084265  
(43) 공개일자 2014년07월04일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/062437  
(87) 국제공개번호 WO 2013/063580  
국제공개일자 2013년05월02일  
(30) 우선권주장  
61/553,032 2011년10월28일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
US20030095945 A1\*  
US20060280801 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
백스터 인터내셔널 인코포레이티드  
미국 일리노이주 60015 디어필드 원 백스터 파크  
웨이  
백스터 헬스케어 에스에이  
스위스 8152 글라트파르크 (오프피콘) 투르가우  
에르슈트라쎄 130  
(72) 발명자  
고르나 카타르지나 아이  
오스트리아 아-1020 비엔나 세바스티안-크나이프  
-가쎄 10/34  
게슬 안드레아스  
오스트리아 아-1180 비엔나 페테르-요르단-스트라  
쎄 117-119/2/8  
굴레 하인츠  
오스트리아 아-2301 그로스-엔제르스도르프 암 홀  
츠플라츠 20  
(74) 대리인  
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 **뼈 지혈용 비-수성 조성물, 그의 사용 방법 및 제조 방법**

(57) 요약

뼈 지혈제 조성물, 그의 사용 방법 및 제조 방법을 제공한다. 예시적인 지혈제 조성물은 중합체 성분, 예컨대 랜덤 공중합체 및 비-랜덤 공중합체, 천연 중합체, 세라믹, 반응성 기 중합체, 및 그의 조합을 포함한다. 뼈 조성물은 수술 절차 동안 사용될 수 있으며, 뼈에 적용하여 뼈로부터의 출혈을 억제하거나 예방할 수 있다.

대표도 - 도1

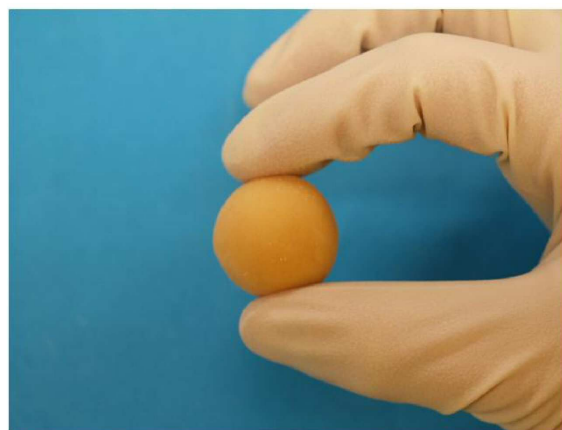


표 1에 제공된 조성물 4를 갖는 수성 뼈 지혈제

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

분자량 (Mw)이 9800 Mw 내지 16300 Mw 범위인 제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체,  
 제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체와는 다른 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 및  
 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체  
 를 포함하며,  
 비-수성(nonaqueous) 형태로 존재하고,  
 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 액체이고,  
 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 내의 60% 내지 90%의 단위는 프로필렌 단위인 뼈 지혈제(bone hemostat)로서 사용하기 위한 생체적합성 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 트리블록 공중합체인 생체적합성 조성물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체의 분자량 (Mw)이 9800 Mw 내지 14600 Mw 범위인 생체적합성 조성물.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 60 중량% 내지 80 중량% 범위의 폴리옥시에틸렌 옥시드의 백분율을 포함하는 생체적합성 조성물.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 20 중량% 내지 40 중량% 범위의 폴리프로필렌 옥시드의 백분율을 포함하는 생체적합성 조성물.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 202개의 에틸렌 옥시드 단위 및 56개의 프로필렌 옥시드 단위를 포함하는 생체적합성 조성물.

**청구항 7**

제1항에 있어서,  
 제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 조성물의 45 중량% 내지 80 중량% 범위로 존재하고,  
 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체가 조성물의 20 중량% 내지 55 중량% 범위로 존재하는 생체적합성 조성물.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 세라믹 입자를 더 포함하고,  
 제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 조성물의 40 중량% 내지 80 중량% 범위로 존재하고,

랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체가 조성물의 20 중량% 내지 50 중량% 범위로 존재하고,  
세라믹 입자가 조성물의 5 중량% 내지 20 중량% 범위로 존재하는 생체적합성 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 세라믹 입자가 Si-치환 세라믹 입자 및 Sr-치환 세라믹 입자로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성요소를 포함하는 생체적합성 조성물.

**청구항 10**

제8항에 있어서, 세라믹 입자의 입도(particle size)가 150  $\mu\text{m}$  미만인 생체적합성 조성물.

**청구항 11**

제1항에 있어서,

제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 조성물의 40 중량% 내지 70 중량% 범위로 존재하고,  
랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체가 조성물의 5 중량% 내지 40 중량% 범위로 존재하고,

제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 조성물의 5 중량% 내지 30 중량% 범위로 존재하는 생체적합성 조성물.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 4개의 에틸렌 옥시드 단위 및 16개의 프로필렌 옥시드 단위를 포함하는 생체적합성 조성물.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 세라믹 입자를 더 포함하고,

제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 조성물의 44.4 중량%로 존재하고,  
랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체가 조성물의 22.2 중량%로 존재하고,

제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 조성물의 22.2 중량%로 존재하고,  
세라믹 입자가 조성물의 11.2 중량%로 존재하는 생체적합성 조성물.

**청구항 14**

제1항에 있어서,

제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 조성물의 57.1 중량%로 존재하고,  
랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체가 조성물의 14.3 중량%로 존재하고,

제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 조성물의 28.6 중량%로 존재하는 생체적합성 조성물.

**청구항 15**

제14항에 따라서, 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 4개의 에틸렌 옥시드 단위 및 32개의 프로필렌 옥시드 단위를 포함하는 생체적합성 조성물.

**청구항 16**

제1항에 있어서,

제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 조성물의 50 중량%로 존재하고,  
랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체가 조성물의 25 중량%로 존재하고,

제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 조성물의 25 중량%로 존재하는 생체적합성 조성물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 4개의 에틸렌 옥시드 단위 및 32개의 프로필렌 옥시드 단위를 포함하는 생체적합성 조성물.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 세라믹 입자를 더 포함하고,

제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 조성물의 50.7 중량%로 존재하고,

랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체가 조성물의 12.7 중량%로 존재하고,

제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 조성물의 25.4 중량%로 존재하고,

세라믹 입자가 조성물의 11.2 중량%로 존재하는 생체적합성 조성물.

**청구항 19**

제1항에 있어서, 뼈에서의 출혈 억제 또는 제어에 사용되고, 환자의 뼈에 투여될 수 있는 생체적합성 조성물.

**청구항 20**

분자량 (Mw)이 9800 Mw 내지 16300 Mw 범위인 제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체,

제1 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체와는 다른 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 및

랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체

를 함유하는 혼합물을 제조하는 단계,

여기서, 혼합물은 비-수성이고,

제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 액체이고,

제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 내의 60% 내지 90%의 단위는 프로필렌 단위이고;

혼합물을 용융시키는 단계;

용융된 혼합물을 고화시키는 단계; 및

고화된 혼합물을 포장하는 단계

를 포함하는, 환자의 뼈 치료에 사용하기 위한 생체적합성 조성물의 제조 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

**배경 기술**

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본 출원은 2011년 10월 28일자로 출원된 미국 가특허 출원 61/553,032의 이익을 주장하며, 이의 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0003] 본 발명의 실시양태는 일반적으로 생체적합성(biocompatible) 물질, 및 보다 특별하게는 생의학 응용에서 사용하기 위한 조성물 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0004] 뼈는 인체의 골격의 부분을 형성하는 생체 혈관 장기이다. 뼈는 골수, 골내막, 골막, 혈관, 상피, 신경, 연골 및 무기질화 골조직을 비롯한 다양한 조직 유형을 포함할 수 있다. 절단되거나 또는 금이 간 뼈로부터의 출혈은 다수의 수술 절차에서 흔히 발생한다. 수술 동안 뼈로부터의 과도한 출혈은 수술 부위에 대한 외과의의 시

야를 나빠지게 할 수 있어, 수혈이 필요할 수 있으며, 수술후 합병증과 연관될 수 있다.

[0005] 소작술(cauterization technique)이 연조직에서의 출혈을 제어하는데 사용되지만, 뼈에서의 출혈을 제어하는데는 효과적이지 않다. 따라서, 뼈에서의 출혈은 전통적으로 출혈을 감소시키거나 또는 멈추도록, 절단 면에 걸쳐 발라져서 뼈 내의 구멍을 막을 수 있는 뼈 왁스인 밀랍계 제품을 사용함으로써 치료되었다. 보다 최근에는, 오스텐(Ostene) (세레메드 인크.(Ceremed Inc.)) 및 헤마소르브(HemaSorb) (오르토콘 인크.(Orthocon Inc.))를 비롯한 합성 뼈 지혈 물질이 제안되었다.

[0006] 뼈 지혈 물질이 현재 입수가 가능하고, 이를 필요로 하는 환자에게 실질적인 이점을 제공하지만, 뼈 지혈을 위해서 개선된 조성물을 제공하기 위한 많은 진보가 여전히 이루어질 수 있다. 본 발명의 실시양태는 이러한 미해결된 요구 중 적어도 일부에 해결책을 제공한다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

(특허문헌 0001) 미국 등록특허공보 제7,829,616호

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

**과제의 해결 수단**

[0007] 발명의 개요

[0008] 본 발명의 목적은 현재 입수가 가능한 뼈 지혈제 제품과 관련된 문제점 또는 한계점 중 적어도 일부를 극복하는 생물의학 응용에서 사용하기 위한 생체적합성 물질을 제공하는 것이다. 다른 목적은 현재 입수가 가능한 뼈 지혈제 제품에 대한 상업적으로 허용가능한 대체품인 생체적합성 물질을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 실시양태는 뼈 지혈제 조성물, 및 이의 사용 방법 및 제조 방법을 포함한다. 본 발명에 개시된 뼈 지혈제 조성물은 뼈로부터의 출혈을 제어하거나, 억제하거나 또는 예방하기 위해서 환자의 절단 또는 손상된 뼈에 투여될 수 있다. 뼈 지혈에 사용하기 위한 예시적인 조성물은, 출혈이 있는 뼈 표면 또는 부위에 적용 후 일시적으로 그 자리에 남아 혈류를 제어하는 목적하는 효과를 제공하고, 그 후 수일 내에 치료 영역으로부터 사라지거나 또는 분산되어 새로운 뼈가 성장하는 공간을 남기는 합성, 재흡수성 또는 용해성 (예를 들어, 수용성) 중합체를 포함한다. 일부 예에서, 뼈 지혈제 조성물은 페이스트 또는 페이스트-유사 형태로 제공될 수 있다. 일부 예에서, 뼈 지혈제 조성물은 도우(doughy) 또는 도우-유사 형태로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에 따라서, 뼈 지혈제 조성물은 점성이 큰 페이스트 및 도우-유사의 비-수성(nonaqueous) 형태로 제공될 수 있다.

[0010] 예시적인 뼈 지혈제 조성물은 임의의 지혈 및 생분해 성분의 과립, 플레이크, 분말 또는 이들의 각종 조합을 포함할 수 있으며, 뼈 또는 뼈 조직을 위한 성형 화합물로서 제공될 수 있다. 예시적인 뼈 지혈제 조성물은 임의로는 중합체 조성물 또는 블렌드를 기재로 하는 성형성(moldable)의 가단성(malleable) 담체 중에 천연 중합체 성분, 예컨대 가교 젤라틴 입자, 키토산 입자, 또는 콜라겐 입자를 단독으로 포함할 수 있거나 또는 세라믹 입자, 예컨대 수산화인회석, Si-수산화인회석 또는 Sr 치환 이상성(biphasic) 세라믹과의 조합으로 포함할 수 있다.

[0011] 다른 중합체 성분, 예컨대 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜과 함께, 폴록사머(Poloxamer) 407, 소수성을 갖는 플루로닉(Pluronic) (예를 들어, L-31, L61), 및 플루리올(Pluriol) V-10이 포함되지만 이에 제한되지 않는 비-랜덤 및 랜덤 공중합체 조성물을 기재로 하는 다양한 제제를, 개선된 지혈 및 골형성 특성을 갖는 뼈 지혈제를 위한 중합체 조성물 또는 블렌드 또는 뼈 지혈제의 제조에 사용할 수 있다. 개선된 지혈 특성을 갖는 뼈 지혈제 조성물은 또한 충전제로서 천연 중합체 성분, 예컨대 젤라틴 및 그의 가교 유도체, 키토산 또는 콜라겐, 예를 들어 가교 젤라틴 입자, 키토산 입자 또는 콜라겐 입자를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노크기의 수산화인회석, 규화 수산화인회석 이상성 세라믹, Sr 치환 이상성 세라믹 등을 기재로 하는 무기 입자가 뼈

지혈제를 위한 곁형성 충전제로서 사용된다.

[0012] 예시적인 뼈 지혈제 조성물은 가단성 페이스트로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 실시양태는 뼈에서의 적용을 위한 가단성의 즉시 사용 지혈제를 포함한다. 예시적인 뼈 지혈제 조성물은 지혈제, 항생제, 또는 세라믹 입자 또는 분말과 임의로 조합된 합성 중합체 매트릭스를 포함할 수 있다. 본 발명에 개시된 뼈 지혈제 페이스트 조성물은 예열(pre-warming) 또는 혼련과 같은 임의의 조제가 필요하지 않은, 뼈 지혈을 위한 즉시 사용 형태로 제공될 수 있다. 예시적인 뼈 지혈제 조성물은 상당히 짧은 용해 시간을 나타낸다. 본 발명에 개시된 예시적인 뼈 지혈제 조성물은 혼련 또는 출혈이 있거나, 상처가 있거나 또는 달리 손상될 수 있는 뼈 부위에 적용 시 이들의 취급 특성을 변화시키지 않도록 제제화될 수 있다.

[0013] 본 발명의 실시양태는 적용 시 뼈 출혈을 멈추거나 억제하고, 관류 세척(irrigation)을 견디고, 안정한 지혈을 성취하기에 충분한 기간 동안 그 자리에 유지되는 뼈 지혈제 조성물을 포함한다. 예시적인 뼈 지혈제 조성물은 제어되는 정확한 적용을 제공하고, 치료 부위에 순응하도록 제제화된다. 일부 실시양태에서, 뼈 지혈제 조성물은 포장지에서 꺼내서 바로 사용할 수 있으며, 환자의 뼈에 적용하기 전에 가열하거나 또는 혼련할 필요가 없다. 일부 예에서, 본 발명에 개시된 뼈 지혈제 조성물은 30일 이내에 환자의 인체에 흡수된다. 예시적인 뼈 지혈제 조성물은 정상적인 뼈 치유를 허용하고, 뼈 재생을 촉진할 수 있다. 일부 예에서, 뼈 지혈제 조성물은 혈종 형성을 감소시킬 수 있다. 또한, 예시적인 뼈 지혈제는 수술 부위의 염증을 감소시키는데 사용될 수 있는 소염제를 비롯한 약물을 위한 담체로서 사용될 수 있다. 본 발명의 실시양태는 뼈 지혈을 위한 우수한 취급 특성을 갖는 중합체 제제를 제공한다.

[0014] 일 측면에서, 본 발명의 실시양태는 뼈 지혈제로서 사용하기 위한 생체적합성 조성물을 포함한다. 예시적인 조성물은 본 발명에 개시된 조성물 중 임의의 것을 포함한다. 예를 들어, 뼈 지혈제 조성물은 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 이러한 블록 공중합체는 분자량 (Mw)이 약 9800 Mw 내지 약 16300 Mw 범위일 수 있다. 본 발명의 실시양태는 또한 예를 들어, 뼈로부터 출혈을 억제하거나 제어하기 위한 목적으로, 본 발명에 개시된 생체적합성 조성물을 환자의 뼈에 투여하는 것을 포함할 수 있는, 개인 또는 환자의 치료 방법을 포함한다. 또한, 본 발명의 실시양태는 개인 또는 환자의 뼈를 치료하기 위한 키트를 포함한다. 일부 예에서, 키트는 본 발명에 개시된 생체적합성 조성물 및 사용 설명서를 포함할 수 있다.

[0015] 다른 측면에서, 본 발명의 실시양태는 뼈 지혈제로서 사용하기 위한 조성물 및 그의 제조 방법을 포함한다. 일부 예에서, 생체적합성 뼈 지혈제 조성물은 수용액으로서 제공될 수 있다. 일부 예에서, 생체적합성 뼈 지혈제 조성물은 비-수용액으로서 제공될 수 있다. 예시적인 생체적합성 뼈 지혈제 조성물은 물을 포함할 수 있어, 조성물은 수화되거나 또는 수성 조성물로서 존재한다. 일부 경우에, 조성물은 분자량 (Mw)이 약 9800 Mw 내지 약 16300 Mw 범위인 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 포함한다. 일부 예에서, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 트리블록 공중합체이다. 일부 예에서, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 분자량 (Mw)이 약 9800 Mw 내지 약 14600 Mw 범위이다. 일부 경우에, 블록 공중합체는 약 60% 내지 약 80% 범위의 폴리옥시에틸렌 옥시드 백분율을 갖는다. 일부 경우에, 블록 공중합체는 약 20% 내지 약 40% 범위의 폴리프로필렌 옥시드 백분율을 갖는다. 일부 경우에, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 202개의 에틸렌 옥시드 단위 및 56개의 프로필렌 옥시드 단위를 갖는다. 일부 경우에, 조성물은 물을 포함하며, 수화된다. 일부 경우에, 물은 조성물의 약 20 중량% 내지 약 45 중량% 범위로 조성물 중에 존재하고, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 조성물의 약 20 중량% 내지 약 80 중량% 범위로 조성물 중에 존재한다. 일부 실시양태에 따라서, 조성물은 천연 중합체, 예컨대 젤라틴, 키토산 또는 콜라겐을 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 천연 중합체 입자, 예컨대 젤라틴 입자, 키토산 입자 또는 콜라겐 입자를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 생체적합성 조성물은 물 및 가교 젤라틴 입자를 포함할 수 있으며, 여기서 물은 조성물의 약 44.4 중량%로 존재하고, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 조성물의 약 33.3 중량%로 존재하고, 가교 젤라틴 입자는 조성물의 약 22.2 중량%로 존재한다. 일부 경우에, 생체적합성 조성물은 물 및 가교 젤라틴 입자를 포함할 수 있고, 여기서 물은 조성물의 약 20 중량% 내지 약 50 중량%로 존재하고, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 조성물의 약 20 중량% 내지 약 40 중량% 범위로 존재하고, 가교 젤라틴 입자는 조성물의 약 20 중량% 내지 약 40 중량% 범위로 존재한다. 일부 경우에, 생체적합성 조성물은 에틸렌 글리콜 중합체 및 옥사졸린 중합체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 옥사졸린 중합체는 조성물의 약 2 중량% 내지 약 10 중량% 범위로 존재할 수 있다. 일부 예에서, 생체적합성 조성물은 물, 에틸렌 글리콜 중합체, 옥사졸린 중합체 및 가교 젤라틴 입자 또는 다른 천연 중합체 입자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 물은 조성물의 약 24.4 중량%로 존재할 수 있고, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 조



성물의 약 26.7 중량%로 존재할 수 있고, 에틸렌 글리콜 중합체는 조성물의 약 13.3 중량%로 존재할 수 있고, 옥사졸린 중합체는 조성물의 약 2.7 중량%로 존재할 수 있고, 가교 젤라틴 입자는 조성물의 약 33.3 중량%로 존재할 수 있다. 일부 경우에, 생체적합성 조성물은 에틸렌 글리콜 중합체, 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체, 및 옥사졸린 중합체를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 생체적합성 조성물은 물, 에틸렌 글리콜 중합체, 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체, 옥사졸린 중합체, 및 가교 젤라틴 입자 또는 다른 천연 중합체 입자, 예컨대 키토산 또는 콜라겐 입자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 물은 조성물의 약 27 중량%로 존재할 수 있고, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 조성물의 약 20 중량%로 존재할 수 있고, 에틸렌 글리콜 중합체는 조성물의 약 10 중량%로 존재할 수 있고, 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체는 조성물의 약 5 중량%로 존재할 수 있고, 옥사졸린 중합체는 조성물의 약 3 중량%로 존재할 수 있고, 가교 젤라틴 또는 다른 천연 중합체 입자는 조성물의 약 35 중량%로 존재할 수 있다. 일부 경우에, 생체적합성 조성물은 에틸렌 글리콜 중합체, 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체, 옥사졸린 중합체, 및 세라믹 입자를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 생체적합성 조성물은 물, 에틸렌 글리콜 중합체, 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체, 옥사졸린 중합체, 가교 젤라틴 또는 다른 천연 중합체 입자, 및 세라믹 입자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 물은 조성물의 약 27 중량%로 존재할 수 있고, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 조성물의 약 20 중량%로 존재할 수 있고, 에틸렌 글리콜 중합체는 조성물의 약 10 중량%로 존재할 수 있고, 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체는 조성물의 약 5 중량%로 존재할 수 있고, 옥사졸린 중합체는 조성물의 약 3 중량%로 존재할 수 있고, 가교 젤라틴 입자 또는 다른 천연 중합체 성분은 조성물의 약 30 중량%로 존재할 수 있고, 세라믹 입자는 조성물의 약 5 중량%로 존재할 수 있다. 일부 예에서, 세라믹 입자는 Si-치환 수산화인회석 입자를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 세라믹 입자는 Sr-치환 수산화인회석 입자 또는 Sr-치환 이상성 세라믹 입자를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 세라믹 입자는 입도 (particle size)가 약 150  $\mu\text{m}$  미만인 Si-치환 수산화인회석 입자를 포함한다. 일부 예에서, 조성물의 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체는 에틸렌 옥시드 대 프로필렌 옥시드 비율이 약 1:1이다.

[0016]

또 다른 측면에서, 본 발명의 실시양태는 뼈 지혈제로서 사용하기 위한 조성물, 및 그의 제조 방법을 포함한다. 예시적인 생체적합성 뼈 지혈제 조성물은 물을 거의 함유하지 않거나 또는 전혀 함유하지 않을 수 있고, 따라서 무수 조성물, 비수화 조성물 또는 비-수성 조성물로서 존재할 수 있다. 일부 경우에, 조성물은 분자량 (Mw)이 약 9800 Mw 내지 약 16300 Mw 범위인 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 포함한다. 일부 예에서, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 트리블록 공중합체이다. 일부 예에서, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 분자량 (Mw)이 약 9800 Mw 내지 약 14600 Mw 범위이다. 일부 경우에, 블록 공중합체는 약 60% 내지 약 80% 범위의 폴리에틸렌 옥시드의 백분율을 갖는다. 일부 경우에, 블록 공중합체는 약 20% 내지 약 40% 범위의 폴리프로필렌 옥시드의 백분율을 갖는다. 일부 경우에, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 202개의 에틸렌 옥시드 단위 및 56개의 프로필렌 옥시드 단위를 갖는다. 일부 예에서, 조성물은 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 조성물의 약 57.1 중량%로 존재하는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 및 조성물의 약 42.9 중량%로 존재하는 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 생체적합성 조성물은 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체를 포함하며, 여기서 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 조성물의 약 45 중량% 내지 약 80 중량% 범위로 존재하고, 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체는 조성물의 약 20 중량% 내지 약 55 중량% 범위로 존재한다. 일부 경우에, 생체적합성 조성물은 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체 및 세라믹 입자를 포함한다. 예를 들어, 생체적합성 조성물은 조성물의 약 44.4 중량%로 존재하는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 조성물의 약 44.4 중량%로 존재하는 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체 및 조성물의 약 11.2 중량%로 존재하는 세라믹 입자를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 생체적합성 조성물은 조성물의 약 40 중량% 내지 약 80 중량% 범위로 존재하는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 조성물의 약 20 중량% 내지 약 50 중량% 범위로 존재하는 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체 및 조성물의 약 5 중량% 내지 약 20 중량% 범위로 존재하는 세라믹 입자를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 생체적합성 조성물은 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체 및 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 생체적합성 조성물은 조성물의 약 50 중량%로 존재하는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 조성물의 약 25 중량%로 존재하는 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체, 및 조성물의 약 25 중량%로 존재하는 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 포함할 수 있다. 관련하여, 생체적합성 조성물은 조성물의 약 40 중량% 내지 약 70 중량% 범위로 존재하는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 조성물의 약 5 중량% 내지 약 40 중량% 범위로 존재하는 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체, 및 조성물의 약 5 중량% 내지 약 30 중량% 범위로 존재하는 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 4개의 에틸렌 옥시드 단위 및 16개의 프로필렌 옥시드 단위를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 생체

적합성 조성물은 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체, 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 및 세라믹 입자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 생체적합성 조성물은 조성물의 약 44.4 중량%로 존재하는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 조성물의 약 22.2 중량%로 존재하는 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체, 조성물의 약 22.2 중량%로 존재하는 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 및 조성물의 약 11.2 중량%로 존재하는 세라믹 입자를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 생체적합성 조성물은 조성물의 약 57.1 중량%로 존재하는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 조성물의 약 14.3 중량%로 존재하는 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체, 및 조성물의 약 28.6 중량%로 존재하는 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 포함할 수 있다. 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 4개의 에틸렌 옥시드 단위 및 32개의 프로필렌 옥시드 단위를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 생체적합성 조성물은 조성물의 약 50 중량%로 존재하는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 조성물의 약 25 중량%로 존재하는 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체, 및 조성물의 약 25 중량%로 존재하는 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 포함할 수 있다. 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 4개의 에틸렌 옥시드 단위 및 32개의 프로필렌 옥시드 단위를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 생체적합성 조성물은 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체, 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 및 세라믹 입자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 생체적합성 조성물은 조성물의 약 50.7 중량%로 존재하는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 조성물의 약 12.7 중량%로 존재하는 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체, 조성물의 약 25.4 중량%로 존재하는 제2 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 및 조성물의 약 11.2 중량%로 존재하는 세라믹 입자를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 세라믹 입자는 Si-치환 수산화인회석 입자를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 세라믹 입자는 입도가 약 150  $\mu\text{m}$  미만인 Si-치환 수산화인회석 입자를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 세라믹 입자는 Sr-치환 이상성 세라믹 입자를 포함할 수 있다.

[0017] 다른 측면에서, 본 발명의 실시양태는 본 발명에 개시된 생체적합성 조성물을 환자의 뼈에 투여하는 것을 포함하는, 환자의 치료 방법을 포함한다. 관련하여, 본 발명의 실시양태는 환자의 뼈의 치료를 위한 키트를 포함한다. 예시적인 키트는 본 발명에 개시된 생체적합성 조성물 및 환자의 뼈를 치료하기 위한 조성물의 사용 설명서를 포함할 수 있다.

[0018] 다른 측면에서, 본 발명의 실시양태는 본 발명에 개시된 수성 또는 수화 생체적합성 조성물의 제조 방법을 포함한다. 예를 들어, 방법은 분자량 (Mw)이 약 9800 Mw 내지 약 16300 Mw 범위인 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 포함할 수 있는 1종 이상의 중합체를 물과 조합하여 균일한 페이스트를 얻는 것을 포함할 수 있다. 방법은 또한 천연 중합체 성분, 예컨대 젤라틴, 키토산 또는 콜라겐을 페이스트와 조합하는 것을 포함할 수 있다. 관련하여, 방법은 또한 세라믹 입자를 페이스트와 조합하는 것을 포함할 수 있다. 성분을 추가로 혼합하여 균일한 생성물을 얻을 수 있다.

[0019] 또 다른 측면에서, 본 발명의 실시양태는 본 발명에 개시된 비-수성 생체적합성 조성물의 제조 방법을 포함한다. 예를 들어, 방법은 분자량 (Mw)이 약 9800 Mw 내지 약 16300 Mw 범위인 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 포함할 수 있는 1종 이상의 중합체를, 임의로는 세라믹 및/또는 천연 중합체 입자와 조합하여 균일한 물질을 얻는 것을 포함할 수 있다. 추가로, 방법은 조합된 물질을 용점 초과로 가열하거나 또는 다르게는 조성물을 용융 상태로 만드는 것을 포함할 수 있다. 방법은 또한 공기 방울을 용융된 물질로부터 탈출시키고, 용융된 물질을 고화시키는 것을 포함할 수 있다. 물질의 추가 혼합 및 균일화를 수행할 수 있다.

[0020] 본 특허에서 사용된 용어 "발명", "상기 발명" 및 "본 발명"은 본 특허의 주제 및 하기 특허청구범위 모두를 넓게 지칭하려는 의도이다. 이들 용어를 포함하는 표현은 본 발명에 기재된 주제를 제한하거나 또는 하기 특허청구범위의 의미 또는 범주를 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본 특허에 의해서 보호되는 본 발명의 실시양태는 본 개요가 아니라 하기 특허청구범위에 의해서 규정된다. 본 개요는 본 발명의 다양한 측면의 상위 요약이며, 하기 발명의 상세한 설명 부분에 추가로 설명된 개념의 일부를 소개한다. 본 개요는 청구된 주제의 중요하거나 필수적인 특징을 밝히려는 의도가 아니며, 청구된 주제의 범주를 결정하는데 별도로 사용되려는 의도가 아니다. 본 주제는 본 특허의 전체 명세서의 적절한 부분, 임의의 또는 모든 도면 및 각각의 특허청구범위를 참고하여 이해되어야 한다.

**도면의 간단한 설명**

[0021] 본 발명의 예시적인 실시양태를 하기 도면을 참고로 하기에 상세히 설명한다.

도 1은 본 발명의 실시양태에 따른 수성 뼈 지혈제 조성물을 나타낸다.



도 2는 본 발명의 실시양태에 따른 비-수성 뼈 지혈제 조성물을 나타낸다.

도 3은 본 발명의 실시양태에 따른 비-수성 뼈 지혈제 조성물을 나타낸다.

도 4는 본 발명의 실시양태에 따른 비-수성 뼈 지혈제 조성물의 사용을 도시한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0022] 본 발명의 실시양태는 뼈 지혈에 사용하기 위한 생체적합성 조성물을 포함한다. 일부 경우에, 뼈 지혈제 조성물은 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 천연 중합체, 세라믹 입자, 에틸렌 글리콜 중합체, 옥사졸린 중합체, 및 이들의 각종 조합 또는 블렌드를 포함할 수 있다. 임의로는, 뼈 지혈제 조성물은 수성 조성물로서 또는 비-수성 조성물로서 제제화될 수 있다.

[0023] 명세서 전체를 통해서 사용된 다양한 용어의 정의를 다음과 같이 제공한다.

[0024] 본 발명에서 사용된 용어 "생체적합성 물질"은 생체 조직을 위협하거나, 저해하거나 또는 악영향을 미치지 않는 물질을 포함한다.

[0025] 본 발명에서 사용된 용어 "재흡수성 중합체 매트릭스"는 서서히 용해되어 인체로부터 제거될 수 있는 중합체 조성물을 포함한다.

[0026] 본 발명에서 사용된 용어 "공중합체" (또한 헤테로중합체로서 공지됨)는 2종 이상의 단량체 중으로부터 유래된 중합체를 포함한다. 이것은 단지 1종의 단량체가 사용된 단독중합체와 상이하다.

[0027] 본 발명에서 사용된 용어 "비-랜덤"은 분절화된 특정 패턴을 갖는 공단량체의 사슬내 분포를 포함한다. 이것은 블록 공중합체의 독특한 구조적 특징이다.

[0028] 본 발명에서 사용된 용어 "폴록사머"는 측면의 폴리옥시에틸렌 (폴리(에틸렌 옥시드))의 2개의 친수성 쇄 및 중앙의 폴리옥시프로필렌 (폴리(프로필렌 옥시드))의 소수성 쇄로 구성된 비이온성 트리블록 공중합체를 포함한다. 일부 예에서, 폴록사머는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 (POE-POP) 블록 공중합체로서 지칭될 수 있다.

[0029] 본 발명에서 사용된 용어 "수평균 분자량"은 하기 식과 같이 계산된다.

$$M_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$$

[0030] 상기 식에서,  $N_i$ 는 분자량이  $M_i$ 인 분자의 수이다.

[0031] 용어 "뼈 지혈"은 뼈에서의 출혈을 억제하거나, 예방하거나 또는 다르게는 조절하거나 제어하는 방법을 지칭한다. 관련하여, 용어 "뼈 지혈제"는 뼈 지혈을 성취하거나 또는 용이하게 하려는 의도된 목적을 위해서 뼈에 적용되거나 또는 투여될 수 있는 조성물을 포함한다.

[0032] 본 발명에 기재된 각각의 측면 또는 실시양태는 반대로 명확하게 언급되지 않는 한 임의의 다른 측면(들) 또는 실시양태(들)와 조합될 수 있다. 특히, 바람직하거나 또는 이로운 것으로 언급된 임의의 특징은 바람직하거나 또는 이로운 것으로 언급된 임의의 다른 특징 또는 특징들과 조합될 수 있다.

[0033] 본 발명에 기재된 생체적합성 물질은 치료 요법에 사용하기에 안정하다. 이러한 치료 요법에는 약물, 치과 진료 및 수술이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 보다 구체적인 응용에는 중합체 조성물을 지혈제로서 사용하는 것 또는 약물을 위한 담체로서 사용하는 것을 포함한다.

[0034] 예시적인 생체적합성 물질에서, 재흡수성 중합체 매트릭스는 연속상을 제공할 수 있으며, 첨가제 또는 입자는 불연속성의 분산상을 제공할 수 있다.

**제1 비-랜덤 공중합체 성분**

[0035] 본 발명의 실시양태는 1종 이상의 제1 비-랜덤 공중합체 성분을 갖는 조성물을 포함한다. 예를 들어, 뼈 지혈제 조성물은 폴리(알킬렌 옥시드) 또는 이의 유도체의 적어도 하나의 비-랜덤 공중합체를 포함할 수 있다. 폴리(알킬렌 옥시드)의 비-랜덤 공중합체는 선형 또는 분지형일 수 있다. 예시적인 폴리(알킬렌 옥시드)에는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 (POE-POP) 블록 공중합체 또는 폴록사머가 포함될 수 있고, 분자식이

(EO)<sub>x</sub>(PO)<sub>y</sub>(EO)<sub>x</sub>인 폴리(에틸렌 옥시드) (EO) 및 폴리(프로필렌 옥시드) (PO) 단위를 함유할 수 있다. 종종, 비-랜덤 공중합체는 적어도 2종의 폴리(알킬렌 옥시드)를 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 폴리(알킬렌 옥시드)의 비-랜덤 공중합체는 수평균 분자량이 약 9,840 내지 약 14,600 g/mol 범위이다. 일부 실시양태에서, 폴리(알킬렌 옥시드)의 비-랜덤 공중합체는 수평균 분자량이 약 6,500 내지 약 16,300 g/mol 범위이다. 관련하여, 일부 경우에, 분자량은 말단 기 분석 접근법을 기초로 측정할 수 있다. 폴리(알킬렌 옥시드)의 수평균 분자량은 뼈 지혈제 조성물에 특정 취급 특성, 예컨대 바람직한 변형력(deformation force) 또는 워킹 윈도우(working window)를 부여하도록 선택될 수 있다. 본 발명의 다른 곳에서 추가로 논의된 바와 같이, 예를 들어, 뼈 지혈제 조성물의 다른 성분과 함께 비-랜덤 공중합체는 혈액 워킹(blood wicking) 및 응고를 용이하게 하도록 작용할 수 있다.

[0038] 일부 실시양태에서, 폴록사머의 폴리옥시프로필렌 코어는 평균 분자량이 약 3200 내지 약 4100 g/mol 범위이다. 관련하여, 폴록사머는 56 단위 (예를 들어, 3248 g/mol) 또는 70 단위 (예를 들어, 4060 g/mol)의 폴리옥시프로필렌 코어를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴록사머는 폴리옥시에틸렌 함량이 약 25% 내지 약 30%이다. 일부 실시양태에서, 뼈 지혈제 조성물은 폴록사머 407 (플루로닉 F127)을 포함할 수 있으며, 이것은 상업적으로 입수가 가능한 화학식 (EO)<sub>101</sub>(PO)<sub>56</sub>(EO)<sub>101</sub>의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 트리블록 공중합체이다. 일부 실시양태에서, 뼈 지혈제 조성물은 화학식 (EO)<sub>106</sub>(PO)<sub>70</sub>(EO)<sub>106</sub>, 또는 예를 들어 (EO)<sub>106</sub>(PO)<sub>69</sub>(EO)<sub>106</sub>의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 트리블록 공중합체를 포함할 수 있다. 화학식 (EO)<sub>x</sub>(PO)<sub>y</sub>(EO)<sub>x</sub>에서 x 및 y 값에 따라서, 폴록사머의 분자량 및/또는 PO 백분율이 달라질 수 있다. 폴록사머 407을 함유하는 뼈 지혈제 조성물이 우수한 취급 특성을 갖는 것이 관측되었다.

[0039] 예시적인 조성물은 예를 들어, 왁스 형태와 비교해서 고체 형태로 존재하는 폴록사머를 혼입할 수 있다. 일부 예에서, 폴록사머는 약 20% 내지 약 40%의 PO 백분율을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 폴록사머 중의 PO의 백분율은 약 30%일 수 있다. PO 블록 또는 폴리옥시프로필렌 코어의 양 또는 백분율을 조정함으로써, 조성물의 용해도를 제어 또는 조절하는 것이 가능할 수 있다. 예를 들어, 비교적 높은 PO 농도 또는 양을 갖는 폴록사머의 사용은, 더 낮은 PO 농도 또는 양을 갖는 폴록사머에 비해서, 비교적 느린 속도로 인체 중에 용해되는 뼈 지혈제 조성물을 제공할 수 있다. 그러나, 폴록사머 중의 PO의 양이 너무 많으면, 생성된 뼈 지혈제 조성물은 고도로 소수성일 수 있고, 바람직한 처치 또는 치료 효과를 제공하기에 충분히 신속하게 용해되지 않을 수 있다. 사용될 수 있는 다른 폴록사머에는 플루로닉 F77/폴록사머 217 (30%의 PO), 플루로닉 F87/폴록사머 237 (30%의 PO), 플루로닉 F88/폴록사머 238 (20%의 PO), 플루로닉 F98/폴록사머 288 (20%의 PO), 플루로닉 F108/폴록사머 388 (20%의 PO), 및 플루로닉 F68/폴록사머 188 (20%의 PO)이 포함된다.

[0040] 본 발명의 실시양태에 따라서, 임의로는 본 명세서의 다른 부분에 기재된 바와 같은 다른 성분과 조합하여, 1종 이상의 제1 비-랜덤 공중합체 성분을 사용하여 뼈 지혈제 페이스트를 위한 매트릭스를 제조할 수 있다. 예를 들어, 상이한 친수성-소수성 특성을 갖는 중합체를 블렌딩함으로써 또는 용해성 중합체 및 난용성(poorly soluble) 중합체를 블렌딩함으로써, 임의로는 본원의 다른 부분에 기재된 바와 같은 다른 성분과 조합된 비-랜덤 공중합체 성분의 용해도를 조정하여 바람직한 용해 속도를 갖는 뼈 지혈제 조성물을 수득할 수 있다.

[0041] **제2 비-랜덤 공중합체 성분**

[0042] 본 발명의 실시양태는 1종 이상의 제2 비-랜덤 공중합체 성분을 갖는 조성물을 포함한다. 예를 들어, 뼈 지혈제 조성물은 제1 비-랜덤 공중합체 이외에, 적어도 1종의 폴리(일킬렌옥시드) 또는 그의 유도체의 제2 비-랜덤 공중합체를 포함할 수 있다. 예시적인 폴리(알킬렌 옥시드)에는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 (POE-POP) 블록 공중합체 또는 폴록사머가 포함될 수 있으며, 분자식 (EO)<sub>x</sub>(PO)<sub>y</sub>(EO)<sub>x</sub>를 갖는 폴리(에틸렌 옥시드) (EO) 및 폴리(프로필렌 옥시드) (PO) 단위를 함유할 수 있다. 종종, 비-랜덤 공중합체는 적어도 2종의 폴리(알킬렌 옥시드)를 포함할 것이다. 일부 예에서, 제2 비-랜덤 공중합체 성분은 제1 비-랜덤 공중합체 성분보다 소수성이거나 또는 수 혼화성이 약할 수 있다. 제1 비-랜덤 공중합체 성분 이외의, 이러한 제2 비-랜덤 공중합체 성분의 존재는 뼈 지혈제 조성물의 용해를 감소시키거나 느리게 하거나 또는 조절하도록 작용할 수 있다.

[0043] 일부 실시양태에서, 폴리(알킬렌 옥시드)의 비-랜덤 공중합체는 중량 평균 분자량이 약 1,100 내지 약 5,000 g/mol 범위이고, 폴리옥시프로필렌의 백분율이 약 60% 내지 약 90%, 또는 그보다 높다. 예를 들어, 예시적인 제2 비-랜덤 공중합체는 플루로닉 L31을 포함할 수 있으며, 이것은 상업적으로 입수가 가능한 화학식 (EO)<sub>2</sub>(PO)<sub>16</sub>(EO)<sub>2</sub>의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 트리블록 공중합체이다. 다른 예시적인 제2 비-랜덤 공중

합체는 플루로닉 L61을 포함할 수 있으며, 이것은 상업적으로 입수가능한 화학식  $(EO)_3(PO)_{30}(EO)_3$ 의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 트리블록 공중합체이다. 화학식  $(EO)_5(PO)_{30}(EO)_5$ 의 플루로닉 L62, 화학식  $(EO)_9(PO)_{30}(EO)_9$ 의 플루로닉 L63, 화학식  $(EO)_6(PO)_{35}(EO)_6$ 의 플루로닉 L72, 화학식  $(EO)_3(PO)_{39}(EO)_3$ 의 플루로닉 L81, 화학식  $(EO)_8(PO)_{47}(EO)_8$ 의 플루로닉 L92, 화학식  $(EO)_4(PO)_{56}(EO)_4$ 의 플루로닉 L101, 화학식  $(EO)_{11}(PO)_{69}(EO)_{11}$ 의 플루로닉 L122는 제2 비-랜덤 공중합체 성분으로서 사용될 수 있는 다른 블록 공중합체이다.

[0044] 본 발명의 실시양태에 따라서, 임의로는 본원의 다른 부분에 기재된 바와 같은 다른 성분과 조합하여, 1종 이상의 제2 비-랜덤 공중합체 성분을 사용하여 뼈 지혈제 페이스트를 위한 매트릭스를 제조할 수 있다. 예를 들어, 상이한 친수성-소수성 특성을 갖는 중합체를 블렌딩함으로써 또는 용해성 중합체 및 불용성 중합체를 블렌딩함으로써, 임의로는 본원의 다른 부분에 기재된 바와 같은 다른 성분과 조합된 비-랜덤 공중합체 성분의 용해도를 조정하여 바람직한 용해 속도를 갖는 뼈 지혈제 조성물을 얻을 수 있다.

[0045] 일부 경우에, 제2 비-랜덤 공중합체 성분은 액체로서 또는 점성의 액체로서 제공될 수 있다. 일부 경우에, 제2 비-랜덤 공중합체 성분은 제1 비-랜덤 공중합체 성분보다 더 소수성일 수 있다.

[0046] **랜덤 공중합체 성분**

[0047] 본 발명의 실시양태는 1종 이상의 랜덤 공중합체 성분을 갖는 조성물을 포함한다. 예를 들어, 뼈 지혈제 조성물은 적어도 1종의 폴리(알킬렌 옥시드) 또는 그의 유도체의 랜덤 공중합체를 포함할 수 있다. 예시적인 폴리(알킬렌 옥시드)에는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 (POE-POP) 공중합체가 포함될 수 있고, 폴리(에틸렌 옥시드) (EO) 및 폴리(프로필렌 옥시드) (PO) 단위의 랜덤 배열을 함유할 수 있다.

[0048] 폴리(알킬렌 옥시드)의 랜덤 공중합체는 바스프(BASF), 다우 케미컬(Dow Chemical), 및 시그마/알드리치 (Sigma/Aldrich)를 비롯한 다양한 제조사로부터 특히 상품명 플루라도트(PLURADOT)®, 플루라콜(PLURACOL)®, 시날록스(SYNALOX)® EPB, 및 엠카록스(EMKAROX)® 하에 상업적으로 입수가능하다. 이들은 다양한 EO:PO 비율 및 분자량 (예를 들어, 1000 내지 22,000 g/mol)으로, 그리고 선형 및 분지형 구조로 입수가능하며, 일반적으로 분자량보다는 그의 점도로 특징지워진다. 다우 케미컬은 코드가 EP 530, EP 1730, EP 435, EP 1660, 15-200, 112-2, UCON 50-HB-5100, 및 UCON 50-HB-660인 것을 비롯하여 분자량이 1,500 내지 4,900 범위인 다수의 폴리(알킬렌 옥시드)의 랜덤 공중합체를 제공한다. 시그마/알드리치는 코드가 43,819-7, 43,820-0, 43,818-9, 40,918-9인 것을 비롯하여 분자량이 2,500 내지 12,000 범위인 다수의 폴리(알킬렌 옥시드)의 랜덤 공중합체를 제공한다.

[0049] 일부 실시양태에 따라서, 예시적인 랜덤 공중합체 성분은 중량 평균 분자량이 약 22,000 g/mol이고, EO:PO 질량 비가 약 50:50인 랜덤 알킬렌 옥시드 공중합체를 포함한다. 이러한 화합물은 바스프 코퍼레이션으로부터 플루라콜® V-10 또는 플루리올® V-10으로서 상업적으로 입수가능하다. 종종, 랜덤 공중합체는 적어도 2종의 폴리(알킬렌 옥시드)를 포함할 것이다. 일부 경우에, 랜덤 공중합체 성분은 뼈 지혈제 조성물의 응집성 (cohesiveness) 및 성형성을 개선시키도록 작용할 수 있다. 일부 경우에, 뼈 지혈제 조성물은 조성물의 약 2 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 랜덤 공중합체 성분을 포함하는 수성 페이스트로서 존재할 수 있다.

[0050] **용해성 뼈 지혈제를 위한 기본 매트릭스**

[0051] 본 발명의 실시양태는 용해성 뼈 지혈제 조성물을 위한 기본 매트릭스를 제공하기 위한 다양한 중합체 조성물의 용도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제1 비-랜덤 공중합체 성분을 사용하여 이러한 기본 매트릭스를 제조할 수 있다. 관련하여, 임의로는 1종 이상의 제2 비-랜덤 공중합체 성분 및/또는 1종 이상의 랜덤 공중합체 성분과 조합된 1종 이상의 제1 비-랜덤 공중합체 성분을 다양한 비율로 혼합하여 용해성 뼈 지혈제를 위한 기본 매트릭스를 제공할 수 있다. 본원의 다른 부분에 논의된 바와 같이, 예를 들어, 플루로닉 F127, 플루로닉 L-61, 플루로닉 L-31, 및 플루리올 V10을 선택된 비율로 혼합함으로써 용해성 뼈 지혈제를 위한 기본 매트릭스를 제조할 수 있다.

[0052] 제1 비-랜덤 공중합체 성분 (예를 들어, 플루로닉 F127)은 고체 중합체일 수 있으며, 이것은 용융 후에 경질의 취성 물질을 형성할 것이다. 제2 비-랜덤 공중합체 성분 (예를 들어, 플루로닉 L-61 또는 플루로닉 L-31)은 소수성인 액체 중합체일 수 있다. 블렌딩되는 경우, 조합된 제1 및 제2 비-랜덤 공중합체 성분은 연성의 가단성 특성을 갖는 물질을 제공할 수 있다. 랜덤 공중합체 성분 (예를 들어, 플루리올 V10)은 소수성 특성을 갖는 매우 점성의 중합체일 수 있으며, 제1 비-랜덤 공중합체 성분 (예를 들어, 플루로닉 F127)과 블렌딩되는 경우 양

호한 취급 특성을 갖는 생성된 물질을 제공할 수 있다. 일부 랜덤 공중합체 성분은 매우 큰 분자량, 강한 소수성 특성 및 낮은 수 혼화성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 랜덤 공중합체 성분을 함유하는 조성물은 또한 저분자량의 제2 비-랜덤 공중합체 성분 (예를 들어, 플루로닉 L-31 또는 플루로닉 L-61)을 포함할 수 있다. 이러한 제2 비-랜덤 공중합체 성분은 제1 비-랜덤 공중합체 성분 (예를 들어, 플루로닉 F127)을 위한 일종의 가소제로서 작용할 수 있으며, 일부 상황에서는 뼈 지혈제 조성물 중의 랜덤 공중합체 성분 (예를 들어, 플루리올 V10)의 양을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에 따라서, 즉시 사용가능한 페이스트 중의 제1 및 제2 비-랜덤 공중합체 성분 및 랜덤 공중합체 성분의 특정 조합을 함유하는 뼈 지혈제 조성물은 우수한 취급 특성을 갖는다. 이러한 성분의 존재 또는 비율은 뼈 지혈제 조성물의 취급 특성에 영향을 미칠 수 있다. 유사하게, 이러한 성분의 존재 또는 비율은 뼈 지혈제 조성물의 용해 속도에 영향을 미칠 수 있다.

[0053] 폴록사머 조성물 중의 지혈 첨가제의 존재는 국부 결손 부위에서 혈액 위킹 및 응고를 제공하거나 또는 개선시킬 수 있다. 폴록사머는 혈관을 막음으로써 기계적 장벽으로써 작용할 수 있다. 중합체 조성물 또는 블렌드는 단독으로 사용될 수 있거나 또는 일부 예에서 항생제, 혈액 응고제 또는 천연 중합체 성분, 예컨대 젤라틴 및 가교 유도체, 예를 들어 가교 젤라틴 입자 또는 골전도성(osteoconductive) 세라믹을 비롯한 관련 물질을 위한 담체 또는 매트릭스로서 사용될 수 있다.

[0054] **천연 중합체 성분**

[0055] 예시적인 뼈 지혈제 중합체 블렌드 또는 조성물은 또한 천연 중합체, 예컨대 젤라틴 또는 그의 가교 유도체, 예를 들어 가교 젤라틴 입자와 함께 제제화될 수 있다. 다른 천연 중합체 성분은 키토산 또는 콜라겐일 수 있다. 예를 들어, 이러한 천연 중합체는 직경이 500 μm 이하인 작은 입자를 갖는 미세 분말의 형태로, 또는 단섬유(0.2 내지 2 mm)로서 뼈 지혈제 조성물 중에 혼합될 수 있다. 이러한 천연 중합체의 존재는 중합체 블렌드 또는 조성물의 지혈 특성을 증진시킬 수 있고, 뼈 치유 또는 재생 진행을 증진시킬 수 있다. 예를 들어, 천연 중합체 성분은 트리블록 공중합체를 포함하는 용해성 중합체 매트릭스와 조합으로 첨가제로서 사용될 수 있다. 젤라틴을 함유하는 뼈 지혈제 조성물에서, 물, 블록 공중합체 및 젤라틴의 상대적 양을 조성물 중의 고체 성분 대 액체 성분의 비율에 기초하여 조정하거나 또는 선택할 수 있다. 예를 들어, 더 많은 물이 사용되는 경우, 젤라틴을 더 많이 사용할 수 있다. 관련하여, 더 많은 폴록사머가 사용되는 경우, 젤라틴을 더 적게 사용할 수 있다. 키토산 또는 콜라겐을 함유하는 뼈 지혈제 조성물에서, 키토산 또는 콜라겐을 유사하게 조정하거나 또는 선택할 수 있다. 일부 실시양태에 따라서, 뼈 지혈제 조성물과 함께 사용하기 위한 천연 중합체는 가교 또는 비가교 키틴, 키토산, 젤라틴, 콜라겐뿐만 아니라 그의 가교 또는 비가교 유도체를 포함할 수 있다. 본원의 다른 부분에 논의된 표 1은 가교 젤라틴 입자를 함유하는 예시적인 조성물 제제를 제공한다. 젤라틴과 관련하여 언급된 임의의 중량% 양 또는 범위를 또한 다른 천연 중합체, 예컨대 본 발명에 개시된 키틴, 키토산 및 콜라겐 변형체에 적용할 수 있다.

[0056] **세라믹 입자 성분**

[0057] 유사하게, 세라믹의 존재는 뼈 재생에 긍정적인 영향을 줄 수 있고, 세라믹 물질로부터의 칼슘 이온의 해리에 의해서 지혈을 촉진할 수 있다. 임의의 유형의 세라믹을 사용할 수 있다. 예를 들어, 세라믹 입자는 탄산칼슘, 수산화인회석, 탄산화(carbonated) 수산화인회석, 인산삼칼슘, 탄산화 수산화인회석, 다양한 비율의 인산삼칼슘 및 수산화인회석으로 구성된 이상성 물질, Si-치환 세라믹, Mg-치환 세라믹, Sr-치환 세라믹 등일 수 있다. 예를 들어, 세라믹 입자에는 Sr-치환 세라믹, 예컨대 Sr-치환 이상성 세라믹, Sr-치환 인회석, Sr-치환 수산화인회석 등이 포함될 수 있거나, 또는 세라믹 입자에는 규화 세라믹, 예컨대 규화 수산화인회석 (악티퓨즈 아파테크(Actifuse Apatech)) 등이 포함될 수 있다. 일부 예에서, 입자의 표면 상의 Si 이온의 존재는 입자의 습윤성을 증진시킬 수 있고, 중합체 조성물 및 블렌드와의 개선된 상호작용을 제공할 수 있다. 일부 예에서, 세라믹 입자는 입도가 약 150 μm 미만일 수 있다. 본원의 다른 부분에서 논의된 표 1 및 2는 세라믹 성분을 함유한 예시적인 조성물 제제를 제공한다. Si-치환 세라믹과 관련하여 언급된 임의의 중량%의 양 또는 범위뿐만 아니라 임의의 입도 값 또는 범위가 또한 다른 세라믹, 예컨대 본 발명에 개시된 Sr-치환 세라믹 변형체에 적용될 수 있다.

[0058] **반응성 기 중합체 성분**

[0059] 추가로, 중합체 블렌드를 코시일(CoSeal)<sup>®</sup> (4개 암(arm)의 PEG-NHS) 중의 성분 중 하나로서 반응성 기, 예를 들어 숙신이미딜에스테르 (-CON(COCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 알데히드 (-CHO), 특히 숙신이미딜에스테르 [-N(COCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]를 갖는 중합체와 조합할 수 있다. 일부 예에서, 에틸렌 글리콜 중합체는 특정 반응성 기로 말단된 4개 이상의 암의 중합체



형태로 제공될 수 있다. 뼈 지혈제 조성물의 취급 특성은 반응성 기 중합체 성분의 혼입에 의해 영향을 받을 수 있으며, 일부 예에서, 반응성 기 중합체 성분의 분자량 또는 농도가 이러한 취급 특성에 영향을 줄 수 있다. 일부 경우에, 저분자량 (및 액체 형태로서 존재하는) PEG를 사용하여 뼈 지혈제 조성물에서의 유연성 (flexibility)을 증진시키거나 증가시킬 수 있다.

[0060] **옥사졸린 중합체 성분**

[0061] 예시적인 뼈 지혈제 중합체 블렌드 또는 조성물은 또한 옥사졸린 중합체를 포함하도록 제제화될 수 있다. 일부 예에서, 옥사졸린 중합체는 상용화제(compatibilizer)로서 사용될 수 있다. 일부 예에서, 옥사졸린 중합체는 윤활제로서 사용될 수 있다. 일부 예에서, 옥사졸린 중합체는 예를 들어 뼈에 대한 접합을 증진시키기 위해서 지혈제 조성물의 접합 특성을 증진시키는 첨가제로서 사용될 수 있다. 일부 예에서, 옥사졸린 중합체는 수성 또는 비-수성 뼈 지혈제 조성물 중에서 사용될 수 있다. 일부 예에서, 옥사졸린 중합체 성분은 조성물의 약 2 중량% 내지 약 10 중량% 범위로 뼈 지혈제 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0062] **실시예**

[0063] 물질 및 제조 방법을 이제 하기 비제한적인 실시예를 참고로 추가로 설명할 것이다. 지혈제 중합체 조성물 또는 블렌드는 수성 시스템 또는 비-수성 시스템으로서 제제화될 수 있다.

[0064] **수성 시스템**

[0065] 수성 뼈 지혈제 조성물의 예가 표 1에 구체화되어 있다.

**표 1**

뼈 지혈제 수성 제제	ddH <sub>2</sub> O (중량%)	폴록사머 407 (중량%)	선형 폴리에틸렌 옥사이드 (PEG) (중량%)	플루리올 V10 (중량%)	폴리옥사졸린 (중량%)	가교 젤라틴 입자 (중량%)	세라믹 (중량%)
1	44.4	33.3	-	-	-	22.2	-
2	24	26.7	13.3*	-	2.7	33.3	-
3	27	20	10*	5	3	35	-
4	27	20	10*	5	3	30	5**
5	27	20	10*	5	3	30	5***

\*는 분자량이 200 Da인 PEG를 나타낸다.  
 \*\*는 입도가 150 μm 미만인 Si-치환 수산화인회석을 나타낸다.  
 \*\*\*는 Sr-치환 이량성 세라믹을 나타낸다.

[0066]

[0067] 표 1에 나타낸 바와 같은 예시적인 제제를 하기와 같이 제조하였다. 먼저, 소정량의 중합체 (예를 들어, 폴록사머 407, 선형 PEG, 플루리올 V10, 및/또는 폴리옥사졸린)을 물과 혼합하여 균일한 페이스트를 획득하였다. 다음으로, 젤라틴 입자 및/또는 세라믹 입자를 첨가하고, 다시 모든 성분을 혼합하여 균일한 생성물을 획득하였다. 혼합 후, 생성물은 안정적이고, 임의로 추가 조제하지 않고 출혈이 있는 뼈에 적용할 수 있었다. 성형가능한 점조도(moldable consistency)를 보존하기 위해서, 수성 시스템은 물 손실을 막아야 한다. 표 1에 기재된 실시예는 가교 젤라틴 입자를 함유하지만, 젤라틴 없이 제제화될 수도 있다. 임의로는, 젤라틴 대신에 또는 젤라틴에 부가하여, 키토산 및/또는 콜라겐 성분을 사용하여 제제를 제조할 수 있다. 표 1에 기재된 제제에 따라서 제조된 생성물은 적용 이전에 임의의 조제 단계가 필요하지 않고 우수한 취급 특성을 갖는 즉시 사용가능한 뼈 지혈제였다.

[0068]

일부 예에서, 바람직한 취급 특성 (예를 들어, 페이스트, 점성 페이스트 또는 도우 유사 점조도)을 갖는 수성 지혈제 제제를 본원에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다. 폴록사머 407을 함유하는 뼈 지혈제를 제조하는 경우, 약 10 중량%의 물을 첨가함으로써 점성의 성형성 페이스트를 성취할 수 있다. 관련하여, 약 5 중량%의 물을 첨가함으로써 점성의 성형성 페이스트를 성취할 수 있다. 가교 젤라틴을 포함하는 뼈 지혈제 조성물에서, 조성물 중의 물의 양을 증가시키고, 폴록사머의 양을 감소시키는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 젤라틴 및 폴록사머는 물에 대해서 경쟁적일 수 있으며, 젤라틴은 팽윤 능력으로 인해서 팽윤할 수 있다. 일부 예에서, 조성물의 약 40 중량% 내지 약 45 중량%의 액체 성분 (예를 들어, 물, PEG 200 Da, 플루리올 V10 등) 및 조성물의 약 55 중량% 내지 약 60 중량%의 고체 성분 (예를 들어, 폴록사머 407, 가교 젤라틴, 폴리옥사졸린 등)을 가짐으로써, 점성 페이스트 (예를 들어, 도우-유사 조성물)을 성취할 수 있다. 일부 실시양태에 따라서, 지혈제 조성물 중의 가교 젤라틴의 양은 조성물의 약 20 중량% 내지 약 40 중량% 범위일 수 있다. 키토



산 또는 콜라겐을 함유하는 뼈 지혈제 조성물에서, 키토산 또는 콜라겐을 유사하게 조정하거나 또는 선택할 수 있다.

[0069] 일부 예에서, 뼈 지혈제 조성물의 액체 성분 간의 비율을 변경할 수 있다. 예를 들어, PEG 200 및 물은 둘 다 유사한 점도를 가지며, PEG 200를 더 많이 사용하는 경우 물을 더 적게 사용할 수 있고, 반대로 PEG 200을 더 적게 사용하는 경우 물을 더 많이 사용할 수 있다. 일부 경우에, 뼈 지혈제 조성물은 PEG 200을 포함하지 않고 물을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 랜덤 공중합체 성분, 또는 폴리옥사졸린을 뼈 지혈제 조성물 중에 포함시킬 수 있다. 이러한 성분은 지혈제 조성물의 응집성 및 성형성을 개선시킬 수 있다. 일부 경우에, 랜덤 공중합체 성분은 조성물의 약 2% 내지 약 10% 범위로 뼈 지혈제 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 경우에, 폴리옥사졸린은 조성물의 약 2% 내지 약 10% 범위로 뼈 지혈제 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 예에서, 세라믹 입자는 조성물의 약 5 중량% 내지 약 25 중량% 범위로 뼈 지혈제 조성물 중에 포함될 수 있다. 일부 예에서, 세라믹 입자는 조성물의 약 10 중량% 내지 약 25 중량%의 범위로 뼈 지혈제 조성물 중에 포함될 수 있다. 일부 예에서, 세라믹 입자는 조성물의 약 5 중량%로 뼈 지혈제 조성물 중에 포함될 수 있다.

[0070] 비-수성 시스템

[0071] 비-수성 뼈 지혈제 조성물의 예가 표 2에 구체화되어 있다. 이러한 시스템에서, 물은 예를 들어, 5 중량% 미만의 낮은 농도로 여전히 존재할 수 있다.

표 2

표 2					
비-수성 뼈 지혈제 제제	플록사머 407 (중량%)	플루리올 V10 (중량%)	플루로닉 L-31	플루로닉 L-61	세라믹 (중량%)
1	57.1	42.9	-	-	-
2	50	25	25	-	-
3	57.1	14.3	-	28.6	-
4	50	25	-	25	-
5	50.7	12.7	-	25.4	11.2*
6	44.4	44.4	-	-	11.2**
7	44.4	22.2	22.2	-	11.2**

\*는 입도가 150 μm 미만인 Si-치환 수산화인회석을 나타낸다.  
\*\*는 Sr-치환 이상성 세라믹을 나타낸다.

[0072] 표 2에 나타난 바와 같은 예시적인 제제를 하기와 같이 제조하였다. 먼저, 균일한 퍼티(putty) 유사 물질을 수득하기 위해서, 모든 중합체 성분 및 선택된 세라믹 분말을 소정 질량비로 실온에서 혼합하였다. 다음으로, (세라믹의 존재에도 불구하고) 모든 성분을 용융 상태로 만들기 위해서, 이 물질을 용접 초과로 통상적으로 80 °C에서 가열하였다. 이 단계에서, 용융된 물질을 혼합하고, 80°C에서 약 30분 동안 오븐에 두어서 공기 방울이 제거되도록 하였다. 그 후, 물질을 오븐에서 꺼내고, 용융된 물질이 고화되도록 실온으로 냉각하거나 또는 액체 질소 중에서 켈칭하였다. 다음으로, 고체 물질을 추가 혼합 및 혼련에 의한 균일화 공정에 적용하였고, 이것은 또한 중합체 기술 (압출)에 공지된 것과 같은 압출 공정에 의해서 성취될 수 있다. 이 공정 후, 뼈 지혈제를 포장하고, 이것은 임의의 추가 조제 단계가 필요 없이 뼈의 출혈에 적용될 수 있었다.

[0074] 일부 실시양태에 따라서, 과량의 액체 성분이 사용되면, 뼈 지혈제 제제는 바람직하게 기능할 수 없으며, 출혈에 의해 씻겨나갈 수 있다. 관련하여, 과량의 고체 성분이 사용되면, 뼈 지혈제 제제는 바람직하게 기능할 수 없으며, 최종 생성물이 너무 단단하거나, 너무 취성이거나 또는 가단성이 충분하지 않을 수 있다.

[0075] 표 1에 나타난 제제에 따라서 제조된 것과 같은 예시적인 생성물은 적용 전에 임의의 조제 단계가 필요하지 않은 양호한 취급 특성을 갖는 즉시 사용가능한 뼈 지혈제를 제공하였다. 또한, 표 2에 나타난 제제에 따라서 제조된 바와 같은 예시적인 생성물은 유용한 뼈 지혈제를 제공하였으며, 특히 제제 4 및 5가 우수한 취급 특성을 나타냄을 발견하였다.

[0076] 이제 도면으로 돌아와서, 도 1은 표 1의 제제 4에 따른 수성 뼈 지혈제 조성물을 나타낸다. 도 2는 표 2의 제제 2에 따른 비-수성 뼈 지혈제 조성물을 나타낸다. 도 3은 표 2의 제제 5에 따른 비-수성 뼈 지혈제 조성물을 도시한다. 지혈제 조성물을 또한 실험실에서 시험하였다. 도 4는 헤파린처리된 돼지(heparinized pig)에서 흉골절개술(sternotomy) 절차의 일부로서 뼈에 적용되는 비-수성 뼈 지혈제 조성물의 실시예를 나타낸다.

[0077] 본 발명의 실시양태는 본원에 개시된 생체적합성 조성물을 환자의 뼈에 투여하는 것을 포함할 수 있는, 환자 또

는 개인의 치료 방법을 추가로 포함한다. 예를 들어, 방법은 뼈 지혈제 조성물을 수술 절차 동안 환자의 손상된 뼈 또는 절단된 뼈에 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본 발명의 실시양태는 또한 환자의 뼈의 치료를 위한 키트를 포함한다. 예시적인 키트는 본 발명에 개시된 뼈 지혈제 조성물 및 사용 설명서를 포함할 수 있다. 예를 들어, 사용 설명서는 뼈 지혈제 조성물을 환자의 뼈에 적용하는 방법의 설명을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 뼈 지혈제 조성물을 저장 및/또는 최종 사용자에게 전달하기에 적합한 용기에 포장할 수 있다. 본 발명에 개시된 바와 같은 조성물은 뼈 치유 또는 재생 방법에 사용될 수 있으며, 이러한 방법에서 사용하기 위한 키트에 사용될 수 있다. 예를 들어, 실시양태는 결합을 갖는 뼈를 회복시키거나 또는 치료하기 위한 키트를 포함한다. 일부 경우에, 키트는 조성물을 뼈에 적용하거나 또는 고정시키기 위한 장치, 예컨대 스프라틀라 등을 포함할 수 있다.

[0078] 값의 범위가 제공되는 경우, 그 내용이 명확히 달리 구술되지 않는 한, 그 범위의 상한과 하한 사이의 각각의 사이값(intervening value)이 그 단위의 최소 분율 또는 하한의 값까지 구체적으로 개시되는 것으로 이해해야 한다. 언급된 범위 내에 임의의 언급된 값 또는 사이값과 그 언급된 범위 내의 임의의 다른 언급된 값 또는 사이값 사이의 임의의 포함되는 범위가 개시된다. 이러한 더 작은 범위의 상한 및 하한이 그 범위 내에 독립적으로 포함되거나 제외될 수 있으며, 상한과 하한 중 어느 하나, 어느 쪽도 아니거나 또는 둘 모두가 더 작은 범위 내에 포함되는 각각의 범위가 또한 개시되며, 본 기술에 포함되며, 임의의 구체적으로 제외된 한계치, 값 또는 언급된 범위에 포함된 범위가 해당된다. 언급된 범위가 한계치 중 어느 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 그러한 포함된 한계치 중 어느 하나 또는 둘 모두를 제외한 범위가 또한 포함된다. 값 범위는 예를 들어, 정수 범위, 수치 범위, 백분율 범위 등을 포함할 수 있다.

[0079] 본 발명의 실시양태의 주제는 명시된 요건을 충족시키도록 구체적으로 본원에 설명되어 있지만, 이러한 설명은 설명 및 예시의 방식으로 제공되었으며, 특허청구범위의 범주를 필연적으로 제한하고자 함이 아니다. 청구된 주제는 다른 방식으로 구현될 수 있고, 상이한 요소 또는 단계를 포함할 수 있고, 다른 기존 기술 또는 미래 기술과 함께 사용될 수 있다. 이러한 설명은 개별 단계 또는 요소의 배열 순서가 명확하게 기재된 경우를 제외하고는, 다양한 단계 또는 요소 간의 임의의 특정 순서 또는 배열을 암시하는 것으로서 해석되어서는 안된다.

[0080] 도면에 도시되거나 또는 본원에 기재된 성분, 뿐만 아니라 도시되거나 기재되지 않은 성분 및 단계의 상이한 배열이 가능하다. 유사하게, 일부 특징 및 하위조합이 유용하며, 다른 특징 및 하위조합을 참고하지 않고 사용될 수 있다. 본 발명의 실시양태는 설명을 위해서 기재되었으며, 제한의 목적이 아니며, 대안의 실시양태 및 본원에 예시된 실시양태의 다수의 변형은 본 특허의 독자에게 명백할 것이며, 청구된 특허청구범위 및 이들의 등가물의 범주 내이다. 따라서, 본 발명은 본 발명에 기재되거나 또는 도면에 도시된 실시양태로 제한되지 않으며, 하기 특허청구범위의 범주로부터 벗어나지 않으면서 각종 실시양태 및 변형을 행할 수 있다.

**도면**

**도면1**

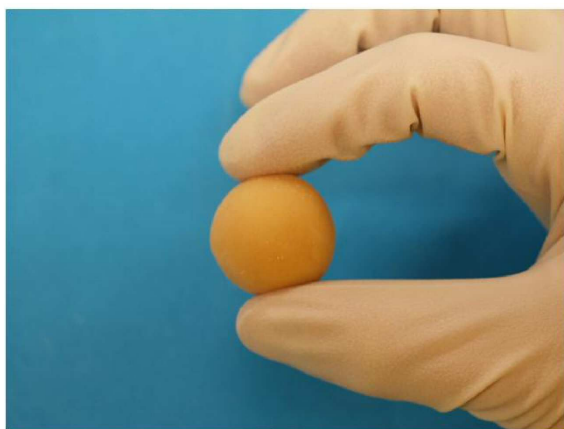
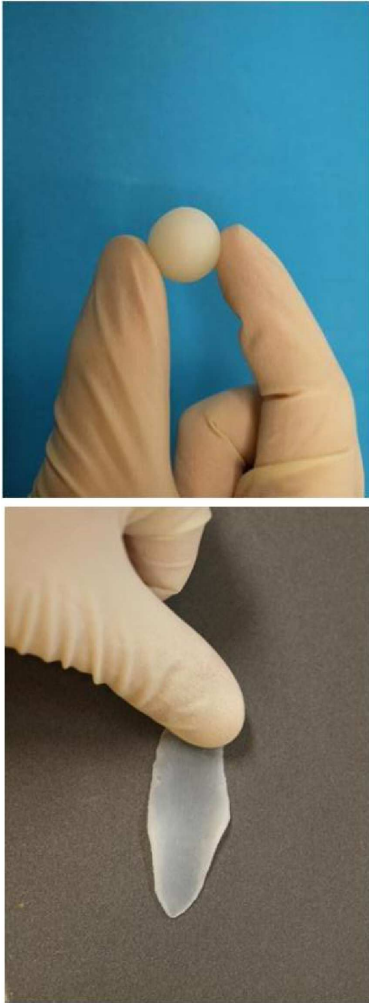


표 1에 제공된 조성물 4를 갖는 수성 뼈 지혈제

도면2

표 2에 제공된 조성물 2를 갖는 비-수성 뼈 지열제



도면3

표 2에 제공된 조성물 5를 갖는 비-수성 뼈 지혈제



도면4

해파린처리된 폐지의 흉골절개술에서의 비-수성 뼈 지혈제의 실시예

