



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2012-0089465  
 (43) 공개일자 2012년08월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61L 27/42* (2006.01) *A61L 27/44* (2006.01)  
*A61F 5/00* (2006.01) *C08L 101/16* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2012-7007065  
 (22) 출원일자(국제) 2010년08월10일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2012년03월19일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/044969  
 (87) 국제공개번호 WO 2011/025650  
 국제공개일자 2011년03월03일  
 (30) 우선권주장  
 61/236,631 2009년08월25일 미국(US)

(71) 출원인  
**젠자임 코퍼레이션**  
 미국, 메사추세츠주 02142, 캠프리지, 500 쉐들 스트리트  
 (72) 발명자  
**버틀러 티모시 제이**  
 미국 02148 메사추세츠주 몰든 세더 스트리트 #8 115  
**필브룩 마이클**  
 미국 02115 메사추세츠주 보스톤 말버러 스트리트 #6 365  
**자렛 피터 케이**  
 미국 01776 메사추세츠주 서드베리 윌리스 로드 353  
 (74) 대리인  
**김진희, 강승욱**

전체 청구항 수 : 총 66 항

(54) 발명의 명칭 **연골 수복**

**(57) 요약**

본 발명은 연골 수복을 위한 조성물, 이의 제조 방법, 및 이의 용도에 관한 것이다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

탈회 골 기질(DBM) 및 마크로머 제제를 포함하는 조성물의 유효량을 피험체의 연골 결손 부위에 투여하는 것을 포함하는 피험체에서의 연골 결손의 수복 방법으로서, 마크로머는 하나 이상의 수용성 부분, 하나 이상의 생분해성 부분 및 하나 이상의 반응성 중합성 기를 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 수용성 부분은 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(비닐 알콜), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(에틸옥사졸린), 폴리사카라이드, 단백질 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 수복 방법.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 수용성 부분은 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG)인 수복 방법.

**청구항 4**

제3항에 있어서, PEG는 평균 분자량이 약 3,500 달톤 내지 약 40,000 달톤인 수복 방법.

**청구항 5**

제3항에 있어서, PEG는 평균 분자량이 약 25,000 달톤인 수복 방법.

**청구항 6**

제3항에 있어서, PEG는 평균 분자량이 약 35,000 달톤인 수복 방법.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 반응성 중합성 기는 에틸렌계 또는 아세틸렌계 불포화 기, 이소시아네이트, 에폭사이드(옥시란), 설프하이드릴, 숙신이미드, 말레이미드, 아민, 이민, 아마이드, 카복실산, 설펜산 및 포스페이트 기로부터 선택되는 것인 수복 방법.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 반응성 중합성 기는 에틸렌계 불포화 기인 수복 방법.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 에틸렌계 불포화 기는 비닐 기, 알릴 기, 불포화 모노카복실산, 디아크릴레이트, 올리고아크릴레이트, 불포화 디카복실산 및 불포화 트리카복실산으로부터 선택되는 것인 수복 방법.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 생분해성 부분은 하나 이상의 카보네이트 또는 디옥사논 잔기 결합을 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 카보네이트 잔기 결합은 사이클릭 지방족 카보네이트로부터 유도되는 것인 수복 방법.

**청구항 12**

제10항에 있어서, 카보네이트 잔기 결합은 폴리(트리메틸렌 카보네이트) 잔기인 수복 방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 트리메틸렌 카보네이트 단량체 대 각각의 PEG의 몰비가 약 6:1 내지 약 20:1인 수복 방법.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 트리메틸렌 카보네이트 단량체 대 각각의 PEG의 몰비가 약 11:1 내지 약 15:1인 수복 방법.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 생분해성 부분은 폴리(히드록시산), 폴리(락톤), 폴리(아미노산), 폴리(엔하이드라이드), 폴리(오르토에스테르) 또는 폴리(포스포에스테르)를 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 16**

제1항에 있어서, 생분해성 부분은 폴리(알파-히드록시산)를 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 생분해성 부분은 폴리(L-락타이드)를 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 락타이드 단량체 대 각각의 PEG의 몰비가 약 1:1 내지 약 8:1인 수복 방법.

**청구항 19**

제17항에 있어서, 락타이드 단량체 대 각각의 PEG의 몰비가 약 3:1 내지 약 5:1인 수복 방법.

**청구항 20**

제1항에 있어서, 생분해성 부분은 폴리(L-락타이드) 및 폴리(트리메틸렌 카보네이트)를 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 21**

제1항에 있어서, 마크로머는 폴리(L-락타이드), 폴리(트리메틸렌 카보네이트) 및 아크릴레이트 엔드캡을 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 22**

제1항에 있어서, 조성물이 중합 유도용 개시제를 더 포함하고, 개시제가 (a) 광개시제; (b) 화학 개시제; 및 (c) 열 개시제로부터 선택되는 것인 수복 방법.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 개시제는 광개시제인 수복 방법.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 광개시제는 에오신 Y인 수복 방법.

**청구항 25**

제23항에 있어서, 광개시제는 2,2-디메톡시-1,2-디페닐에탄-1-온(DMAP)인 수복 방법.

**청구항 26**

제22항에 있어서, 화학 개시제는 산화환원 화학을 이용하는 것인 수복 방법.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 화학 개시제는 철(II) 및 퍼옥사이드를 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 퍼옥사이드는 t-부틸 퍼옥사이드인 수복 방법.

**청구항 29**

제22항에 있어서, 개시제는 열 개시제인 수복 방법.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 열 개시제는 퍼옥사이드 계열 또는 아조 열 개시제 계열의 것인 수복 방법.

**청구항 31**

제30항에 있어서, 아조 열 개시제는 아조비스이소부티로나이트(AIBN)인 수복 방법.

**청구항 32**

제1항에 있어서, 조성물이 레올로지 조절제를 더 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 레올로지 조절제가 HA 또는 CMC인 수복 방법.

**청구항 34**

제1항에 있어서, 조성물이 약학적 활성 성분을 더 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 약학적 활성 성분은 골 형성 단백질, 조직 성장 인자, 인슐린 성장 인자, 항산화제, 항생제 또는 성장 인자의 조합인 수복 방법.

**청구항 36**

제34항에 있어서, 약학적 활성 성분은 BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, TGF- $\beta$ , IGF-1, 아스코르베이트, 피루베이트, BHT, 겐타마이신, 반코마이신, TGF- $\beta$ 와 BMP-2의 조합 및 TGF- $\beta$ 와 IGF-1의 조합으로부터 선택되는 것인 수복 방법.

**청구항 37**

제1항에 있어서, 조성물은 수화 형태인 수복 방법.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 상기 조성물은 퍼티 형태인 수복 방법.

**청구항 39**

제37항에 있어서, 조성물은 약 60 중량% 내지 약 98 중량%의 마크로머 제제를 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 40**

제37항에 있어서, 마크로머 제제는 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 마크로머를 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 41**

제37항에 있어서, 마크로머 제제는 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 마크로머를 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 42**

제37항에 있어서, 조성물은 약 2 중량% 내지 약 40 중량%의 DBM을 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 43**

제37항에 있어서, 조성물은 약 30 중량% 내지 약 40 중량%의 DBM을 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 44**

제37항에 있어서, 마크로머 제제는 생물학적 상용성 액체를 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 45**

제44항에 있어서, 생물학적 상용성 액체는 PBS 또는 물인 수복 방법.

**청구항 46**

제37항에 있어서, 중합 단계를 더 포함하고, 중합을 (i) 광 중합; (ii) 화학 자유 라디칼 중합; 및 (iii) 열 자유 라디칼 중합으로부터 선택되는 반응에 의해 개시하는 것인 수복 방법.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 상기 중합을 연골 조직 부위에서 수행하는 것인 수복 방법.

**청구항 48**

제46항에 있어서, 상기 중합을 투여 전에 수행하는 것인 수복 방법.

**청구항 49**

제46항에 있어서, 상기 중합을 조성물 제조시 수행하는 것인 수복 방법.

**청구항 50**

제46항에 있어서, 상기 중합을 가시광선에 의해 개시하는 것인 수복 방법.

**청구항 51**

제50항에 있어서, 상기 중합을 약 10 초 내지 약 120 초 동안 개시하는 것인 수복 방법.

**청구항 52**

제50항에 있어서, 상기 중합을 약 30 초 내지 약 50 초 동안 개시하는 것인 수복 방법.

**청구항 53**

제46항에 있어서, 상기 중합을 장파장 자외선에 의해 개시하는 것인 수복 방법.

**청구항 54**

제53항에 있어서, 상기 중합을 약 20 초 내지 약 60 초 동안 개시하는 것인 수복 방법.

**청구항 55**

제46항에 있어서, 상기 중합을 열 에너지에 의해 개시하는 것인 수복 방법.

**청구항 56**

제46항에 있어서, 조성물을 동결건조하여 비수화 조성물을 얻는 단계를 더 포함하는 수복 방법.

**청구항 57**

제56항에 있어서, 비수화 조성물은 건조 플러그 형태인 수복 방법.

**청구항 58**

제57항에 있어서, 건조 플러그는 약 85 중량% 내지 약 96 중량%의 DBM을 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 59**

제57항에 있어서, 건조 플러그는 약 92 중량% 내지 약 96 중량%의 DBM을 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 60**

제57항에 있어서, 건조 플러그는 약 1 중량% 내지 약 4 중량%의 중합된 마크로머를 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 61**

제57항에 있어서, 건조 플러그는 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 중합된 마크로머를 포함하는 것인 수복 방법.

**청구항 62**

제57항에 있어서, 건조 플러그가 약 3 MPa의 압축 모듈러스를 나타내는 것을 특징으로 하는 수복 방법.

**청구항 63**

제62항에 있어서, 건조 플러그가 약 1.5 MPa의 최대 압축 응력을 나타내는 것을 추가로 특징으로 하는 수복 방법.

**청구항 64**

제1항에 있어서, 피험체는 포유동물인 수복 방법.

**청구항 65**

제1항에 있어서, 피험체는 인간인 수복 방법.

**청구항 66**

제1항에 있어서, 결손 부위는 관절의 골연골 결손인 수복 방법.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 연골 수복을 위한 조성물, 이의 제조 방법, 및 이의 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 연골 손상은 인간에서 흔하다. 비치료시, 손상이 점진적으로 악화되어 골관절염과 같은 만성 병증을 야기할 수 있다. 손상된 연골을 수복하기 위해 다수의 여러 치료학적 방법이 현재 사용되고 있다. 예시적인 방법으로는 골 연골 결손으로의 연골세포 또는 중간엽 줄기 세포의 직접적 주입 또는 세포 전달 운반체를 통한 주입, 또는 수복 공정을 촉진하기 위한 성장 인자의 사용을 들 수 있다(Gao, et al. Clinical Orthopaedics and Related Research 2004, S62-66). 수복 조직의 내구성, 초기 최적 성장 인자 용량의 확실성, 또는 다수의 생체인자 사이의 상호작용의 지식이 중요하고 가끔 문제가 된다(Gao, et al. Clinical Orthopaedics and Related Research 2004, S62-66). 연골을 수복하는 능력을 나타내는 방법에 대한 수요가 계속 존재한다.

**발명의 내용**

[0003] 본 발명은, 적어도 부분적으로, 연골을 수복하는 데 특정한 조성물을 사용할 수 있다는 예상치 못한 발견에 기초한다.

[0004] 일 양태에서, 본 발명은 탈회 골 기질(DBM) 및 마크로머 체제를 포함하는 조성물로서, 마크로머는 하나 이상의 수용성 부분, 하나 이상의 생분해성 부분 및 하나 이상의 반응성 중합성 기를 포함하는 것인 조성물을 특징으로 한다.

[0005] 다른 양태에서, 본 발명은 탈회 골 기질(DBM) 및 마크로머 체제를 포함하는 조성물의 유효량을 피험체의 연골 결손 부위에 부여하는 것을 포함하는 피험체에서의 연골 결손의 수복 방법으로서, 마크로머는 하나 이상의 수용성 부분, 하나 이상의 생분해성 부분 및 하나 이상의 반응성 중합성 기를 포함하는 것인 수복 방법을 특징으로 한다.

[0006] 몇몇 실시양태에서, 수용성 부분은 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(비닐 알콜), 폴리(비닐 피롤리돈), 폴리(에틸옥사졸린), 폴리사카라이드, 단백질 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 수용성 부분은 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG)일 수 있다.

[0007] 몇몇 실시양태에서, PEG는 평균 분자량이 약 3,500 달톤 내지 약 40,000 달톤일 수 있다. 예를 들면, PEG는 평

균 분자량이 약 25,000 달톤일 수 있다. 다른 실시양태에서, PEG는 평균 분자량이 약 35,000 달톤일 수 있다. "약"은  $\pm 4\%$ 를 의미한다.

- [0008] 몇몇 실시양태에서, 하나 이상의 반응성 중합성 기는 에틸렌계 또는 아세틸렌계 불포화 기, 이소시아네이트, 에폭사이드(옥시란), 설프하이드릴, 숙신이미드, 말레이미드, 아민, 이민, 아미드, 카복실산, 설프산 및 포스페이트 기로부터 선택될 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 반응성 중합성 기는 에틸렌계 불포화 기일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 에틸렌계 불포화 기는 비닐 기, 알릴 기, 불포화 모노카복실산, 디아크릴레이트, 올리고아크릴레이트, 불포화 디카복실산 및 불포화 트리카복실산으로부터 선택될 수 있다.
- [0009] 몇몇 실시양태에서, 생분해성 부분은 하나 이상의 카보네이트 또는 디옥사논 잔기 결합을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 카보네이트 잔기 결합은 사이클릭 지방족 카보네이트로부터 유도될 수 있다. 예를 들면, 카보네이트 잔기 결합은 폴리(트리메틸렌 카보네이트) 잔기일 수 있다.
- [0010] 몇몇 실시양태에서, 트리메틸렌 카보네이트 단량체 대 각각의 PEG의 몰비는 약 2:1 내지 약 20:1일 수 있다. 다른 실시양태에서, 트리메틸렌 카보네이트 단량체 대 각각의 PEG의 몰비는 약 11:1 내지 약 15:1일 수 있다.
- [0011] 몇몇 실시양태에서, 생분해성 부분은 폴리(히드록시산), 폴리(락톤), 폴리(아미노산), 폴리(엔하이드라이드), 폴리(오르토에스테르) 또는 폴리(포스포에스테르)를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 생분해성 부분은 폴리(알파-히드록시산)를 포함할 수 있다. 예를 들면, 생분해성 부분은 폴리(L- 락타이드)를 포함할 수 있다.
- [0012] 몇몇 실시양태에서, 락타이드 단량체 대 각각의 PEG의 몰비는 약 1:1 내지 약 8:1일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 락타이드 단량체 대 각각의 PEG의 몰비는 약 3:1 내지 약 5:1일 수 있다.
- [0013] 몇몇 실시양태에서, 생분해성 부분은 폴리(L-락타이드) 및 폴리(트리메틸렌 카보네이트)를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 마크로머는 폴리(L-락타이드), 폴리(트리메틸렌 카보네이트) 및 아크릴레이트 엔드캡을 포함할 수 있다.
- [0014] 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 중합 유도용 개시제를 더 포함할 수 있고, 개시제는 (a) 광개시제; (b) 화학 개시제; 및 (c) 열 개시제로부터 선택된다.
- [0015] 몇몇 실시양태에서, 개시제는 광개시제일 수 있다. 예를 들면, 광개시제는 에오신 Y일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 광개시제는 2,2-디메톡시-1,2-디페닐에탄-1-온(Ciba), (1-히드록시 사이클로헥실-페닐 케톤)(Wangs<sup>®</sup>), 페닐 비스(2,4,6-트리메틸 벤조일) 포스핀 옥사이드(SigmanAldrich) 및 2-메틸-1-[4-(메틸티오)페닐]-2-모르폴리노프로판-1(Ivy Fine Chemicals)로부터 선택된다.
- [0016] 몇몇 실시양태에서, 개시제는 화학 개시제일 수 있다. 예를 들면, 화학 개시제는 산화환원 화학을 사용할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 화학 개시제는 철(II) 및 퍼옥사이드를 포함할 수 있다. 예를 들면, 퍼옥사이드는 t-부틸 퍼옥사이드일 수 있다.
- [0017] 몇몇 실시양태에서 개시제는 열 개시제이다. 몇몇 실시양태에서, 열 개시제는 퍼옥사이드 계열 또는 아조 열 개시제의 계열의 것이다. 예를 들면, 아조 열 개시제는 아조비스이소부티로나이트(AIBN)일 수 있다.
- [0018] 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 레올로지 조절제를 더 포함할 수 있다. 예를 들면, 레올로지 조절제는 히알루론산(HA) 또는 카복시메틸 셀룰로스(CMC)일 수 있다.
- [0019] 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 약학적 활성 성분을 더 포함할 수 있다. 약학적 활성 성분은 골 형성 단백질, 조직 성장 인자, 인슐린 성장 인자, 항산화제, 항생제 또는 성장 인자의 조합일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 약학적 활성 성분은 BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, TGF- $\beta$ , IGF-1, 아스코르베이트, 피루베이트, BHT, 겐타마이신, 반코마이신, TGF- $\beta$ 와 BMP-2의 조합 및 TGF- $\beta$ 와 IGF-1의 조합으로부터 선택될 수 있다.
- [0020] 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 수화 형태일 수 있다. 예를 들면, 상기 조성물은 퍼티 형태일 수 있다.
- [0021] 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 약 60 중량% 내지 약 98 중량%의 마크로머 체제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 마크로머 체제는 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 마크로머를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 마크로머 체제는 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 마크로머를 포함할 수 있다.
- [0022] 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 약 2 중량% 내지 약 40 중량%의 DBM을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 약 30 중량% 내지 약 40 중량%의 DBM을 포함할 수 있다.
- [0023] 몇몇 실시양태에서, 마크로머 체제는 생물학적 상용성 액체를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 생물학적 상

용성 액체는 PBS 또는 물일 수 있다.

- [0024] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 방법은 중합 단계를 더 포함할 수 있고, 중합을 (i) 광 중합; (ii) 화학 자유 라디칼 중합; 및 (iii) 열 자유 라디칼 중합으로부터 선택된 반응에 의해 개시한다.
- [0025] 몇몇 실시양태에서, 중합을 연골 조직의 부위에서 수행할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 중합을 투여 전에 수행할 수 있다. 다른 실시양태에서, 중합을 조성물 제조시에 수행할 수 있다.
- [0026] 몇몇 실시양태에서, 중합을 가시광선에 의해 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 중합을 약 10 초 내지 약 120 초 동안 개시한다. 예를 들면, 중합을 약 30 초 내지 약 50 초 동안 개시한다.
- [0027] 몇몇 실시양태에서, 중합을 장파장 자외선에 의해 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 중합을 약 20 초 내지 약 60 초 동안 개시한다.
- [0028] 몇몇 실시양태에서, 중합을 열 에너지에 의해 개시한다.
- [0029] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 방법은 조성물을 동결건조하여 비수화 조성물을 얻는 단계를 더 포함할 수 있다. 예를 들면, 비수화 조성물은 건조 플러그 형태일 수 있다.
- [0030] 몇몇 실시양태에서, 건조 플러그는 약 85 중량% 내지 약 96 중량%의 DBM을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 건조 플러그는 약 92 중량% 내지 약 96 중량%의 DBM을 포함할 수 있다.
- [0031] 몇몇 실시양태에서, 건조 플러그는 약 1 중량% 내지 약 4 중량%의 중합된 마크로머를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 건조 플러그는 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 중합된 마크로머를 포함할 수 있다.
- [0032] 몇몇 실시양태에서, 건조 플러그는 DBM을 마크로머 제제에 첨가하여 반응물을 형성하는 단계; 반응물을 금형에 로딩하는 단계; 금형 내에서 마크로머를 중합하는 단계; 및 금형 내에서 반응물을 동결건조하는 단계에 의해 제조할 수 있다.
- [0033] 몇몇 실시양태에서, 건조 플러그는 약 3 MPa의 압축 모듈러스를 나타내는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0034] 몇몇 실시양태에서, 건조 플러그는 약 1.5 MPa의 최대 압축 응력을 나타내는 것을 추가로 특징으로 할 수 있다.
- [0035] 몇몇 실시양태에서, 피험체는 포유동물일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 피험체는 인간일 수 있다.
- [0036] 몇몇 실시양태에서, 결손 부위는 관절의 골연골 결손일 수 있다.
- [0037] 본원에서 사용되는 "평균 분자량"은 하기 식에 의해 계산될 수 있는 중량 평균 분자량(Mw)을 의미한다:
- [0038] 
$$M_w = \frac{\sum N_i^2 M_i^2}{\sum N_i M_i}$$
- [0039] (식 중, Ni는 분자량(Mi)의 분자의 수이다).
- [0040] 본원에서 사용되는 "생물학적 상용성 액체"는 생리학적으로 허용되며, 허용되지 않는 세포 손상을 야기하지 않는 것이다. 이러한 액체의 예로는 물, 완충제, 식염수, 단백질 용액 및 당 용액을 들 수 있다.
- [0041] 본원에서 사용되는 "부분"은 서브유닛 조성에서 이웃하는 블록과 다른 마크로머의 블록이다.
- [0042] 본원에서 사용되는 "생분해성" 물질은 정상 생체내 생리학적 조건 하에 대사, 분할, 또는 유출될 수 있는 성분으로 분해되는 것이다.
- [0043] 본원에서 사용되는 "퍼티"는 일반적으로 단단하지만 유연하다. 이것은 바스러지지 않는다. 이것은 손에 의해 성형되거나, 손 압력에 의해 골 공극 또는 해면 간극, 연골 결손에 강제할 수 있는 하는 가단성 점조도를 갖는다.
- [0044] 본원에서 사용되는 "히드로겔"은 (중성 또는 합성) 유기 중합체가, 물 분자를 포획하여 겔을 형성하는 3차원 개방 격자 구조를 생성하는 공유, 이온, 또는 수소 결합을 통해 가교결합될 때 형성되는 물질이다.
- [0045] 본원에서 사용되는 "피험체" 또는 "환자"란 용어는 상호교환되어 사용되어, 포유동물, 바람직하게는 마우스, 랫트, 다른 설치류, 래빗, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 가장 바람직하게는 인간을 비롯한 임의의 동물을 의미한다.
- [0046] 본원에서 사용되는 "유효량"이란 용어는 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상가가 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 구하고자하는 생물학적 또는 의학적 반응을 발생시키는 활성 화합물, 약리학적 물질, 또는 조성

물의 양을 의미한다.

- [0047] 본원에서 사용되는 "수복"란 용어는, 제한함이 없이, 조직의 수복, 재생성, 재구조, 재구성 또는 벌킹을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0048] 본 발명의 하나 이상의 실시양태의 상세 사항은 하기 첨부한 도면 및 설명에 기재되어 있다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 설명 및 도면 및 특허청구범위로부터 명확하다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0049] 본 발명은, 적어도 부분적으로, 연골을 수복하는 데 특정한 조성물을 사용할 수 있다는 예상치 못한 발견에 기초한다.

**[0050] 조성물**

- [0051] 본원에 기재된 조성물은 탈회 골 기질(DBM) 및 마크로머 제제를 포함하고, 마크로머는 하나 이상의 수용성 부분, 하나 이상의 생분해성 부분 및 하나 이상의 반응성 중합성 기를 포함한다.

- [0052] 본 발명의 조성물은 약 2 중량% 내지 약 40 중량%(예를 들면, 약 5 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 10 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 15 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 20 중량% 내지 약 40 중량%)의 탈회 골 기질(DBM)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 약 20 중량% 내지 약 40 중량%(예를 들면, 약 25 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 30 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 35 중량% 내지 약 40 중량%)의 DBM을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 상기 조성물은 약 30 중량% 내지 약 40 중량%(예를 들면, 약 32 중량%, 또는 약 35 중량%, 또는 약 38 중량%, 또는 약 40 중량%)의 DBM을 포함할 수 있다.

- [0053] 상기 조성물은 약 60 중량% 내지 약 98 중량%(예를 들면, 약 60 중량% 내지 약 95 중량%, 또는 약 60 중량% 내지 약 90 중량%, 또는 약 60 중량% 내지 약 88 중량%, 또는 약 60 중량% 내지 약 85 중량%)의 마크로머 제제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 약 65 중량% 내지 약 98 중량%(예를 들면, 약 70 중량% 내지 약 98 중량%, 또는 약 75 중량% 내지 약 98 중량%, 또는 약 80 중량% 내지 약 98 중량%)의 마크로머 제제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 약 65 중량% 내지 약 95 중량%(예를 들면, 약 70 중량% 내지 약 95 중량%, 또는 약 70 중량% 내지 약 90 중량%, 또는 약 75 중량% 내지 약 90 중량%, 또는 약 80 중량% 내지 약 90 중량%)의 마크로머 제제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 마크로머 제제는 약 5 중량% 내지 약 20 중량%(예를 들면, 약 5 중량% 내지 약 15 중량%, 또는 약 5 중량% 내지 약 12 중량%, 또는 약 5 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 5 중량% 내지 약 8 중량%)의 마크로머를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 마크로머 제제는 약 7 중량% 내지 약 15 중량%(예를 들면, 약 9 중량% 내지 약 15 중량%, 또는 약 10 중량% 내지 약 15 중량%)의 마크로머를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 마크로머 제제는 약 5 중량% 내지 약 10 중량%(예를 들면, 약 5 중량%, 또는 약 7 중량%, 또는 약 9 중량%, 또는 약 10 중량%)의 마크로머를 포함할 수 있다.

- [0054] 마크로머 제제는 담체 내의 마크로머를 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 담체는 생물학적 상용성 액체를 포함한다. 생물학적 상용성 액체는 포스페이트 완충 식염수액(PB), 물 또는 락트산 링거액(LR)일 수 있다. 따라서, 마크로머는 생물학적 상용성 액체(예를 들면, PBS 또는 물)의 용액일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 투여 전 생물학적 상용성 액체를 비수화 조성물에 첨가하여 수화 조성물을 형성할 수 있다.

- [0055] 몇몇 실시양태에서, 수화 조성물을 또한 중합하고 동결건조하여 건조 플러그와 같은 비수화 조성물을 생성시킬 수 있다.

- [0056] 본 발명의 조성물이 건조 플러그 형태일 때, 이 조성물은 약 85 중량% 내지 약 96 중량%(예를 들면, 약 88 중량% 내지 약 96 중량%, 또는 약 90 중량% 내지 약 96 중량%, 또는 약 92 중량% 내지 약 96 중량%, 또는 약 94 중량% 내지 약 96 중량%)의 탈회 골 기질(DBM)을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 약 92 중량% 내지 약 96 중량%(예를 들면, 약 92 중량% 내지 약 95 중량%, 또는 약 92 중량% 내지 약 94 중량%)의 DBM을 포함할 수 있다.

- [0057] 건조 플러그는 약 1 중량% 내지 약 4 중량%(예를 들면, 약 1.5 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 2 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 2.5 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 3 중량% 내지 약 4 중량%)의 중합된 마크로머 제제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 약 2 중량% 내지 약 4 중량%(예를 들면, 약 2 중량%, 또는 약 2.5 중량%, 또는 약 3 중량%, 또는 약 3.5 중량% 또는 약 4 중량%)의 중합된 마크로머 제제를 포함한다.

- [0058] 본 발명의 마크로머는 하나 이상의 생분해성 부분에 결합된 하나 이상의 수용성 부분을 포함한다. 몇몇 실시양

태에서, 마크로머는 1개의 생분해성 부분에 결합된 1개의 수용성 부분을 포함하고, 1개의 말단 또는 양 말단이 중합성 기로 캡핑된다. 마크로머 내의 수용성 부분은 마크로머로 혼입되기보다는 독립 분자로서 제조된 경우 수용성 기 또는 수용성일 수 있는 블록이다. 몇몇 실시양태에서, 마크로머는 중앙 수용성 부분 및 외부의 2개의 생분해성 부분을 포함할 수 있고, 1개의 말단 또는 양 말단이 중합성 기로 캡핑된다. 몇몇 실시양태에서, 중앙 부분은 생분해성일 수 있고, 외부 부분은 수용성일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 마크로머는 선형 또는 비선형 (예를 들면, 수지상) 방식으로 함께 결합된 하나 이상의 수용성 부분 및 생분해성 부분을 포함할 수 있다.

[0059] **수용성 부분**

[0060] 마크로머의 수용성 부분 또는 블록은 주로 또는 전부 합성 물질로 이루어질 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 제어된 조성물 및 결합의 합성 물질은 더 일정한 분해 및 방출 특성으로 인해 중성 물질에 비해 바람직하다. 유용한 합성 물질의 예로는 폴리(에틸렌 옥사이드) 또는 폴리(에틸렌 글리콜)(즉, PEG), 부분 또는 완전 가수분해 폴리(비닐 알콜), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(에틸옥사졸린), 폴리(에틸렌 옥사이드)-코폴리(프로필렌 옥사이드) 블록 공중합체(예를 들면, Pluronic™)(폴록사머 및 머록사폴) 및 폴록사민으로부터 제조된 것을 들 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 수용성 부분은 폴리(에틸렌 글리콜)(즉, PEG)로부터 제조된다. 몇몇 실시양태에서, 50% 이상의 마크로머가 (예를 들면, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 또는 약 75% 이상의) 합성 물질로부터 형성된다.

[0061] 마크로머의 수용성 부분(예를 들면, PEG)은 평균 분자량이 약 3,500 달톤(Da) 내지 약 40,000 달톤(예를 들면, 약 3,500 Da 내지 약 35,000 Da, 또는 약 3,500 Da 내지 약 30,000 Da, 또는 약 3,500 Da 내지 약 25,000 Da) 일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, PEG는 평균 분자량이 약 3,500 Da 내지 약 20,000 Da(예를 들면, 약 3,500 내지 약 15,000 Da, 또는 약 3,500 Da 내지 약 10,000 Da, 또는 약 3,500 Da 내지 약 5,000 Da)이다. 예를 들면, PEG는 평균 분자량이 약 35,000 Da 또는 약 25,000 Da일 수 있다.

[0062] 마크로머의 수용성 부분은 또한 중성 물질로부터 유도될 수 있다. 유용한 중성 및 변형 중성 물질로는 카복시메틸 셀룰로스, 히드록시알킬화 셀룰로스, 예컨대 히드록시에틸 셀룰로스 및 메틸히드록시프로필 셀룰로스, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오타이드, 폴리사카라이드 또는 탄수화물, 예컨대 Ficoll™, 폴리수크로스, 히알uron산 및 이의 유도체, 텍스트란, 헤파란 설페이트, 콘드로이친 설페이트, 헤파린, 또는 알기네이트, 및 단백질, 예컨대 젤라틴, 콜라겐, 알부민, 또는 오발부민을 들 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 중성 물질의 백분율은 전체 수용성 부분의 약 50 중량%를 초과하지 않는다.

[0063] **생분해성 부분**

[0064] 생분해성 부분 또는 블록은 정상 생체내 생리학적 조건 하에 대사되고/되거나, 분할되고/되거나, 유출될 수 있는 성분으로 분해되는 "생분해성" 물질로 제조된다. 본 발명의 마크로머에서, 하나 이상의 생분해성 부분은 카보네이트 또는 디옥사논 결합일 수 있다. 카보네이트는 구조 -O-C(O)-O-를 갖는 작용기이다. 카보네이트 출발 물질은 사이클릭, 예컨대 트리메틸렌 카보네이트(TMC)일 수 있다. 중합성 마크로머로 혼입된 후, 카보네이트는 R-O-C(O)-O-R'(여기서, R 및 R'은 마크로머의 다른 성분임)로서 적어도 부분적으로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 카보네이트는 사이클릭 카보네이트이고, 이것은 물 방출 없이 히드록시 말단 중합체와 반응할 수 있다. 적합한 사이클릭 카보네이트로는 에틸렌 카보네이트(1,3-디옥솔란-2-온), 프로필렌 카보네이트(4-메틸-1,3-디옥솔란-2-온), 트리메틸렌 카보네이트(1,3-디옥산-2-온) 및 테트라메틸렌 카보네이트(1,3-디옥세판-2-온)를 들 수 있다.

[0065] 카보네이트 잔기 대 각각의 수용성 부분(예를 들면, PEG)의 몰비는 약 5:1 내지 약 25:1(예를 들면, 약 5:1 내지 약 20:1, 또는 약 5:1 내지 약 15:1, 또는 약 5:1 내지 약 10:1)이다. 몇몇 실시양태에서, 카보네이트 잔기 대 각각의 수용성 부분의 몰비는 약 6:1 내지 약 20:1(예를 들면, 약 8:1 내지 약 20:1, 또는 약 10:1 내지 약 15:1, 또는 약 11:1 내지 약 15:1)이다. 다른 실시양태에서, 카보네이트 잔기 대 각각의 수용성 부분의 몰비는 약 11:1 내지 약 15:1이다.

[0066] 몇몇 실시양태에서, 마크로머의 수용성 부분은 본래 생분해성일 수 있다.

[0067] 생분해성 부분은 또한 히드록시산의 단량체, 중합체 및 올리고머, 또는 비독성 또는 신체 내 정상 대사물질로서 존재하는 물질을 생성시키는 다른 생물학적 분해성 중합체(예컨대, 에스테르, 펩티드, 언하이드라이드, 오르토 에스테르 및 포스포에스테르 결합)로부터 구성될 수 있다. 적합한 폴리(히드록시산)은 폴리(글리콜산), 폴리(DL-락트산) 및 폴리(L-락트산)이다. 다른 적합한 물질로는 폴리카보네이트, 예컨대 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(아미노산), 폴리(언하이드라이드), 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(포스포에스테르)를 들 수 있다. 폴

리락톤, 예컨대 폴리( $\epsilon$ -카프로락톤), 폴리( $\delta$ -발레로락톤), 폴리( $\gamma$ -부티로락톤) 및 폴리( $\beta$ -히드록시부티레이트)가 또한 적합하다.

[0068] 생분해성 부분은 폴리(히드록시산)일 수 있다. 예를 들면, 생분해성 부분은 폴리(L-락타이드)일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 락타이드 단량체 대 각각의 수용성 부분의 몰비는 약 1:1 내지 약 10:1(예를 들면, 약 1:1 내지 약 8:1, 또는 약 3:1 내지 약 8:1, 또는 약 5:1 내지 약 8:1)이다. 몇몇 실시양태에서, 락타이드 단량체 대 각각의 수용성 부분의 몰비는 약 3:1 내지 약 8:1(예를 들면, 약 3:1 내지 약 5:1)이다. 몇몇 실시양태에서, 락타이드 단량체 대 각각의 수용성 부분의 몰비는 약 3:1 내지 약 5:1이다.

[0069] 생분해성 부분 또는 블록은 폴리(L-락타이드) 및 폴리(트리메틸렌 카보네이트) 둘 다를 포함할 수 있다. 이러한 생분해성 부분 또는 블록을 갖는 마크로머는 생성된 중합된 마크로머, 예를 들면, 히드로겔의 분해에 대한 시간을 변경시킬 수 있다. "히드로겔"은 생분해성인 중합된 마크로머로부터 형성되고, 일반적으로 약 5 년 이하 내에 피험체에서 제거된다. 몇몇 실시양태에서, 생분해성 부분으로서의 락테이트 모이어티 및 말단 기를 포함하는 마크로머는 약 3 내지 약 4 달의 생체내 예상된 분해 시간을 갖는 히드로겔을 생성시킨다. 몇몇 실시양태에서, 생분해성 부분으로서의 트리메틸렌 카보네이트 모이어티 또는 디옥사논 모이어티를 포함하는 마크로머는 약 6 내지 약 12 달의 생체내 예상된 분해 시간을 갖는 히드로겔을 생성시킨다. 몇몇 실시양태에서, 생분해성 부분으로서의 카프로락톤 모이어티를 포함하는 중합체는 약 1 내지 약 2 년의 생체내 예상된 분해 시간을 갖는 히드로겔을 생성시킨다. 몇몇 실시양태에서, 생분해성 부분이 없는 마크로머는 약 2 년 이상의 생체내 예상된 분해 시간을 갖는 히드로겔을 생성시킬 수 있다. 따라서, 생분해성 기의 총량을 변경시키고, (가수분해가 비교적 느린) 카보네이트 또는 에스테르 결합 수와 저급 히드록시산 결합(비교적 빨리 가수분해하는 특히 글리콜라이드 또는 락타이드) 수 사이의 비를 선택함으로써, 마크로머로부터 형성된 히드로겔의 분해 시간을 제어할 수 있다는 것이 본 발명의 이점 중 하나이다.

[0070] **중합성 기**

[0071] 중합성 기는 저절로 또는 광, 열 또는 다른 활성화 조건 또는 시약의 작용 하에 반응하여 마크로머 결합을 발생시키는 추가의 공유 결합을 형성시키는 능력을 갖는 반응성 작용기를 포함한다. 예를 들면, 중합성 기는 마크로머의 용액을 히드로겔로 전환할 수 있다. 히드로겔은 탄성이고, 추가로 낮은 중합체 농도에서 탄성이면서 연조직과 순응형이다.

[0072] 중합성 기는 자유 라디칼 중합을 통해 중합할 수 있는 기 및 양이온 또는 불균일 중합을 통해 중합할 수 있는 기를 포함한다. 적합한 기로는 에틸렌계 또는 아세틸렌계 불포화 기, 이소시아네이트, 에폭사이드(옥시란), 설프하이드릴, 숙신이미드, 말레이미드, 아민, 이민, 아마이드, 카복실산, 설펜산 및 포스페이트 기를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

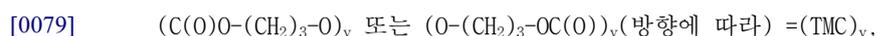
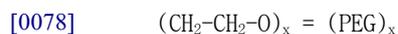
[0073] 에틸렌계 불포화 기로는 비닐 기, 예컨대 비닐 에테르, N-비닐 아마이드, 알릴 기, 불포화 모노카복실산, 불포화 디카복실산 및 불포화 트리카복실산을 들 수 있다. 불포화 모노카복실산으로는 아크릴산, 메타크릴산 및 크로톤산을 들 수 있다. 불포화 디카복실산으로는 말레산, 푸마르산, 이타콘산, 메사콘산 또는 시트라콘산을 들 수 있다. 불포화 트리카복실산으로는 아코니트산을 들 수 있다. 중합성 기는 또한 이러한 물질의 유도체, 예컨대 아크릴아미드, N-이소프로필아크릴아미드, 히드록시에틸아크릴레이트, 히드록시 에틸메타크릴레이트 및 유사한 비닐 및 알릴 화합물일 수 있다.

[0074] 일반적으로, 제2 중합성 기에 공유 결합하고, 물에 노출될 때 침착 및 반응을 허용하는 충분한 시간 동안 유동성을 유지할 수 있는 임의의 중합성 기를 적합한 마크로머를 제조하는 데 사용한다. 수용액 중의 임의의 느린 반응성 및 훌륭한 안정성으로 인해, 에틸렌계 불포화 반응성 기가 바람직하다.

[0075] 중합성 기는 마크로머의 1개 이상의 말단에 위치할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 중합성 기는 마크로머의 중앙에 위치할 수 있다.

[0076] 본원에 기재된 몇몇 대표적인 마크로머 구조가 하기 도시되어 있다. 오직 예시의 목적으로 PEG, 락테이트 및 아크릴레이트 단위를 사용한다.

[0077] 몇몇 기본적인 구조:



- [0080]  $(\text{CO-CH}(\text{CH}_3)\text{-O})_z$  또는  $(\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{-CO})_z$ (방향에 따라) = 락테이트 반복 단위 =  $(\text{LA})_2$
- [0081]  $-\text{CO-CH}=\text{CH}_2$  = 아크릴레이트 말단 기 = AA
- [0082] 분절된 PEG/TMC 공중합체:
- [0083]  $\text{HO-(O-(CH}_2)_3\text{-O-C(O))}_y\text{-[(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_x\text{-(C(O)-O-(CH}_2)_3\text{-O)}_y\text{]}_n\text{-H}$  또는  $\text{HO-(TMC)}_y\text{-[(PEG)}_x\text{-(TMC)}_y\text{]}_n\text{-H}$
- [0084] 분절된 PEG/TMC/락테이트 삼원중합체:
- [0085]  $\text{H-(O-CH}(\text{CH}_3)\text{-C(O))}_z\text{-(O-(CH}_2)_3\text{-O-C(O))}_y\text{-[(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_x\text{-(C(O)-O-(CH}_2)_3\text{-O)}_y\text{]}_n\text{-(CO-CH}(\text{CH}_3)\text{-O)Z-H}$  또는  $\text{HO-(LA)}_z\text{-}$   
 $(\text{TMC)}_y\text{-[(PEG)}_x\text{-(TMC)}_y\text{]}_n\text{-(LA)}_2\text{-H}$
- [0086] 분절된 PEG/TMC 마크로머(아크릴레이트화):
- [0087]  $\text{CH}_2=\text{CH-C(O)-(O-(CH}_2)_3\text{-O-C(O))}_y\text{[(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_x\text{-(C(O)-(CH}_2)_3\text{-O)}_y\text{]}_n\text{-C(O)-CH}=\text{CH}_2$  또는  $\text{AA-(TMC)}_y\text{-[(PEG)}_x\text{-(TMC)}_y\text{]}_n\text{-}$   
AA
- [0088] 분절된 PEG/TMC/락테이트 삼원중합체 마크로머(아크릴레이트화):
- [0089]  $\text{AA-(LA)}_z\text{-(TMC)}_y\text{-[(PEG)}_x\text{-(TMC)}_y\text{]}_n\text{-(LA)}_2\text{-AA}$
- [0090] 몇몇 실시양태에서, 마크로머는 분자량이 약 3,500 Da 및 40,000 Da(예를 들면, 25,000 Da 또는 35,000 Da)이  
고; 1개 내지 10개의 카보네이트 잔기 및 임의로 1개 내지 5개의 히드록시산 잔기, 예를 들면, 알파-히드록시산  
잔기(예를 들면, 락트산 잔기)를 포함하는 코어의 양 말단에 연장부를 갖는 친수성 폴리(에틸렌글리콜)(PEG)의  
코어를 포함하고; 연장부에서의 모두 잔기의 전체가 충분히 작아 통상적으로 마크로머의 약 20 중량% 미만, 더  
바람직하게는 10 중량% 이하인 마크로머의 수용해도를 보존한다. 말단은 바람직한 분자량이 약 50 내지 300 Da  
인 에틸렌계 불포화(즉, 탄소-탄소 이중 결합 포함) 캡, 가장 바람직하게는 분자량이 55 Da인 아크릴레이트 기  
로 캡핑된다. 이 물질은 미국 특허 제6,177,095호(Sawhney 등)(그 전문이 본원에 참고문헌으로 포함된다)에 기  
재되어 있다. 또한, 미국 특허 제5,900,245호(Sawhney 등)(그 전문이 본원에 참고문헌으로 포함된다)를 참조한  
다.
- [0091] 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 "FocalSeal™"인 마크로머, 즉 하나 이상의 수용성 부분, 생체내 조건 하에  
가수분해성인 하나 이상의 분해성 부분, 및 마크로머 결합을 발생시키는 추가의 공유 결합을 형성시키는 능력을  
갖는 자유 라디칼 중합성 말단 기(여기서, 중합성 말단 기는 하나 이상의 분해성 부분에 의해 서로 분리됨)를  
포함하는 수용액 중의 용해도가 약 1 g/100 ml 이상인 생분해성, 중합성 마크로머를 포함한다. 예시적인  
FocalSeal™ 조성물 및 히드로겔은 미국 특허 제5,410,016호, 미국 특허 제6,083,524호 및 미국 특허 제  
7,022,343호(모두 그 전문이 본원에 참고문헌으로 포함됨)에 기재되어 있다. FocalSeal™은 Genzyme  
Corporation으로부터 구입 가능하고, FocalSEAL™-S, FocalSEAL™-L 및 FocalSEAL™-M을 비롯하여 여러 등급으  
로 제공된다. 모두 생분해성 결합에 의해 결합된 단량체로 부분적으로 연쇄되고, 각각의 말단에서 광중합성 아  
크릴레이트 기로 캡핑된 PEG의 코어로 이루어진다. 이들은 코어 PEG의 분자량, PEG 분자 수 및 생분해성 단량체  
수 및 조성물에 기초하여 다르다. FocalSEAL™-S로는 분자량이  $19,400 \pm 4000$  달톤인 PEG를 들 수 있고;  
FocalSEAL™-L 및 FocalSEAL™-M으로는 분자량이  $35,000 \pm 5000$  달톤인 PEG를 들 수 있다. FocalSEAL™-S는 각  
각의 PEG에 대해 적어도 6개 또는 7개의 TMC 분자, 통상적으로 각각의 PEG에 대해 12개 내지 13개의 TMC 분자의  
비의 트리메틸렌 카보네이트 단량체, 및 통상적으로 각각의 PEG 분자에 대해 4개의 락타이드 분자, 각각의 PEG  
에 대해 최대 5개의 락타이드 단량체의 비의 락타이드 단량체를 포함한다. FocalSEAL™-S에 대한 TMC 분자:락테  
이트 분자의 비는 약 12:4 또는 3:1이다. FocalSEAL™-M은 PEG의 분자량을 제외하고 FocalSEAL™-S와  
동일하다. FocalSEAL™-L은 각각의 PEG에 대해 10개 미만, 더 통상적으로 7개의 TMC 분자의 비의 TMC 분자를 포  
함한다. 미국 특허 제6,083,524호는 이러한 물질의 상세사항에서 합성을 기재한 것이다.
- [0092] 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 상업적으로 구입 가능한 FocalSeal-L인 마크로머를 포함한다. 몇몇 실시양태  
에서, 상기 조성물은 상업적으로 구입 가능한 FocalSeal-S인 마크로머를 포함한다. 다른 실시양태에서, 하나 이  
상의 상업적으로 구입 가능한 FocalSeal 제품을 다른 것과 블렌딩하여(예를 들면, FocalSeal-S와 블렌딩된  
FocalSeal-L), 원하는 특성 혼합(예를 들면, 반감기 및 강성)을 제공한다.
- [0093] 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 약학적 활성 성분을 더 포함할 수 있다. 약학적 활성 성분은 골 형성

단백질, 조직 성장 인자, 인슐린 성장 인자, 항산화제, 항생제 또는 성장 인자의 조합일 수 있다. 실시양태에서, 약학적 활성 성분은 BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, TGF-β, IGF-1, 아스코르베이트, 피루베이트, BHT, 겐타마이신, 반코마이신, TGF-β와 BMP-2의 조합 및 TGF-β와 IGF-1의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0094] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 하일란 B, 또는 콜라겐과 같은 히알루론산의 겔과 같은 조직 증강 및/또는 수복에 사용될 수 있는 다른 물질과 블렌딩된다.

[0095] 마크로머 함유 조성물에 첨가될 수 있는 다른 화합물로는 통증을 조절하는 약물, 예컨대 리도카인, 소염 약물, 스테로이드제, 화학요법제, 또는 보툴리눔 독소들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 조기 중합을 방지하는 안정화제는 예를 들면, 퀴논, 히드로퀴논, 또는 장애 페놀을 포함할 수 있다.

[0096] **조성물의 제법**

[0097] 탈회 골 기질(DBM)은 골의 단백질 성분이다. 이것을 당업자에게 널리 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 일반적인 합성 방법은 문헌에서 확인한다. Yee 등의 문헌[Spine (2003), 28 (21)] 및 Colnot 등의 문헌 [Clinical Orthopaedics and Related Research (2005), 435, 69-78]을 참조한다. 예를 들면, 탈회 골 기질 (DBM)을 동종이식편 골의 산 추출에 의해 제조할 수 있고, 이에 의해 대부분의 광화 성분이 손실되지만 성장 인자를 비롯한 콜라겐 및 비콜라겐 단백질이 보유된다. DBM을 분쇄된 과립제, 분말 또는 칩으로서 가공할 수 있다. 이것을 과립제, 겔, 스폰지 물질 또는 퍼티로서 사용하기 위해 제제화할 수 있고 저장을 위해 동결 건조할 수 있다. 추가로, DBM을 조직 은행(TBI; Tissue Bank International)(캘리포니아주 산 라파엘) 또는 Exactech(미국 플로리다주 게인즈빌)과 같은 구입처로부터 얻을 수 있다.

[0098] 탈회 골 기질(DBM)을 마크로머 용액, 예를 들면, 생물학적 상용성 액체(예를 들면, PBS 또는 물)의 용액 중의 마크로머를 첨가함으로써 본 발명의 조성물을 제조할 수 있다. 대안적으로, 생물학적 상용성 액체를 DBM 및 마크로머의 건조 반응물에 첨가함으로써 본 발명의 조성물을 제조할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 광개시제, 또는 화학 개시제, 또는 열 개시제를 조성물에 첨가할 수 있다.

[0099] 몇몇 실시양태에서, DBM 및 마크로머 제제를 포함하는 조성물은 주입 가능하고 성형 가능한 퍼티를 생성시키는 점성 및 응집성 집괴를 형성할 수 있다. 바람직한 퍼티는 볼 형상 퍼티를 쥐어짜내기 위해 압력이 인가될 때 "드라이 엷지"의 임의의 신호를 나타내지 않아야 한다. 상기 조성물을 약 -40℃에서 저장하고 광으로부터 실링하여 이의 안정성을 보장하고 퍼티의 자가 분해를 방지할 수 있다. 수술에서 사용될 때, 퍼티는 중합(예를 들면, 광중합) 개시 후 반고체 집괴로 전환될 수 있다. 광중합이 개시되는 경우, 가교결합 반응의 속도는 광도 및 노출 기간에 따라 달라진다. 몇몇 실시양태에서, 수술실 광에의 노출은 마크로머에 일정 정도의 가교결합을 일으키기에 충분할 수 있다.

[0100] 중합 후, 생성된 조성물을 금형에 로딩할 수 있다. 금형을 테플론으로 제조할 수 있다. 로딩된 조성물을 동결건조하여 건조 플러그를 얻을 수 있다. 건조 플러그는 다공성, 골전도성 구조이다. 이것은 DBM 및 마크로머의 건조 제제이고, 따라서 실온에서 증강된 안정성을 가질 것이다.

[0101] 대안적으로, 중합 전, 상기 조성물을 금형에 로딩하고 중합할 수 있다. 그 후, 금형 내에서 중합된 조성물을 동결건조하여 건조 플러그를 얻을 수 있다.

[0102] 몇몇 실시양태에서, 건조 플러그 탈회 골 기질(DBM) 및 가교결합된 FocalSeal-S를 포함한다. 예를 들면, DBM을 1%의 FocalSeal-S 용액에 0.1% 농도의 비닐카프로락탐(VC)과 함께 첨가함으로써 건조 플러그를 제조할 수 있다. 그 후, DBM 및 FocalSeal-S 반응물을 테플론 금형에 로딩하고, 광 가교결합하고, 그 후 동결건조하여 건조 플러그를 얻을 수 있다. 얻어진 건조 플러그는 약 2.2%(w/w)의 FocalSeal-S, 94.6%(w/w)의 DBM, 및 3.2%(w/w)의 VC를 포함할 수 있다. 제조된 건조 플러그는 하기 물성을 가질 수 있다:

**표 1**

건조 플러그의 물성

선형, 구속 팽윤 (%)	약 15-20%
모듈러스	약 3 MPa
압축 응력 (10% 변형률)	약 0.2 MPa
최대 압축 응력	약 1.5 MPa

[0103]

[0104] 당업자에게 널리 공지된 수단을 이용하여 본원에 기재된 마크로머를 합성할 수 있다. 일반적인 합성 방법은 미국 특허 제5,410,016호(Hubbell 등), 미국 특허 제4,243,775호(Rosensaft 등), 및 미국 특허 제4,526,938호(Churchill 등)(본원에 그 전문이 참고문헌으로 포함됨)와 같은 문헌에서 확인한다. 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 골격을 트리메틸렌 카보네이트(TMC) 또는 유사한 카보네이트와 반응시켜 TMC-PEG 중합체를 형성할 수 있다. TMC-PEG 중합체는 임의로 추가의 분해성 기, 예컨대 락타이드 기로 추가로 유도체화될 수 있다(US 특허 제6,083,524호(Jarrett 등) 참조). 그 후, 중합체를 아크릴레이트 말단 기로 말단 캡핑하기 위해 3차 아민의 존재 하에 말단 하이드록실 기를 아크릴로일 클로라이드와 반응시킬 수 있다. 다른 수용성 블록, 생분해성 블록 및 중합성 기(특히 하이드록실 기를 포함하는 것)를 포함하는 마크로머에 유사한 커플링 화학을 이용할 수 있다.

[0105] 폴리에틸렌 글리콜을 글리콜라이드 또는 락타이드와 같은 히드록시산의 사이클릭 에스테르 및 TMC와 반응시킬 때, 반응은 동시 또는 순차일 수 있다. 동시 반응은 3종의 성분의 적어도 부분적인 무작위 공중합체를 형성할 것이다. PEG와 TMC의 반응 후 락타이드의 순차 첨가는 TMC 및 하나 이상의 PEG의 내부 공중합체를 형성하는 경향이 있고, 이것은 통계학적으로 주로 (TMC, PEG) 부분의 말단에서 히드록시산 모이어티를 갖는, TMC로부터 유도된 결합에 의해 결합된 하나 이상의 PEG 잔기를 포함한다.

[0106] **중합**

[0107] 본 발명의 조성물을 수술실로부터 먼 자리에서(예를 들면, 조성물의 제조 자리에서) 미리 선택된 형상으로 중합할 수 있다. 예를 들면, DBM 및 마크로머 제제의 반응물이 로딩된 금형 내에서 마크로머를 중합하고, 그 후 금형 내에서 마크로머를 동결건조함으로써 건조 플러그를 제조할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 건조 플러그는 약 1.5 MPa의 최대 압축 응력을 나타낼 수 있다는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0108] 수술실에서의 투여 전에 상기 조성물을 또한 중합할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 신체에서의 연골 조직의 부위에서 상기 조성물을 중합할 수 있다.

[0109] 자유 라디칼(균일) 공정 또는 불균일 공정(예컨대, 양이온 중합)에 의해 상기 조성물 내 마크로머를 중합할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 마크로머를 자유 라디칼 중합에 의해 중합할 수 있다. 자유 라디칼 중합에 대한 중합성 기는 아크릴레이트, 디아크릴레이트, 올리고아크릴레이트, 메타크릴레이트, 디메타크릴레이트, 올리고메타크릴레이트, 신나메이트, 디신나메이트, 올리고신나메이트일 수 있다.

[0110] 광중합, 화학 또는 열 자유 라디칼 중합, 산화환원 반응, 양이온 중합 및 활성화 기(예를 들면, 이소시아네이트)의 화학 반응을 비롯한 임의의 편리한 반응에 의해 중합을 개시할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 개시제를 사용하여 중합을 개시할 수 있다. "개시제"란 용어는 적절한 조건 하에 마크로머를 중합시키는 조성물이라는 점에서 본원에 광의로 사용한다. 개시를 위한 물질은 광개시제, 화학 개시제, 열 개시제, 감광제, 공촉매, 사슬 이동 물질 및 라디칼 이동 물질일 수 있다. 당해 분야에서 공지된 모든 개시제는 프라이밍 기법의 실행에 잠재적으로 적합하다. 개시제의 중요한 특성은 개시제의 부재 하에 유용한 속도로 중합이 진행되지 않는다는 것이다.

[0111] 광개시제는 UV(자외선) 및 IR(적외선) 광을 비롯한 광에의 노출시 자유 라디칼을 생성시킬 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 320 nm 이상, 예를 들면, 약 365 내지 약 550 nm와 같은 장파장 자외선(LWUV) 또는 가시광선에 의해 중합을 개시한다. LWUV 및 가시광선이 단파장 UV 광에 비해 조직 및 다른 생물학적 물질에 손상을 더 야기하므로 바람직하다.

[0112] 적합한 광개시제는 세포독성 없이 짧은 시간 간격 내에, 기껏해야 몇 분 및 가장 바람직하게는 몇 초 내에 마크로머의 중합을 개시시킬 수 있는 것이다. 이러한 광개시제로는 에리트로신, 플록신, 로즈 벤갈, 티오닌, 캄퍼퀴논, 에틸 예오신, 예오신, 메틸렌 블루, 리보플라빈, 2,2-디메틸-2-페닐아세토페논, 2,2-디메톡시-2-페닐 아세토페논 2-메톡시-2-페닐아세토페논, 또는 Irgacure 651(Ciba Specialty Chemicals로부터 구입 가능)로 공지된 2,2-디메톡시-1,2-디페닐에탄-1-온, 또는 Irgacure 계열로부터의 임의의 다른 광개시제를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시양태에서, 광개시제는 예오신 Y이다. 몇몇 실시양태에서, 광개시제는 Irgacure 계열의 것이다. 예를 들면, 광개시제는 Irgacure 651(2,2-디메톡시-1,2-디페닐에탄-1-온), Irgacure 184(1-히드록시 사이클로헥실-페닐 케톤), Irgacure 819(페닐 비스(2,4,6-트리메틸 벤조일) 포스핀 옥사이드), 및 Irgacure 907(2-메틸-1-[4-(메틸티오)페닐]-2-모르폴리노프로판-1)로부터 선택될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 마크로머는 약 1~3 중량%의 광개시제를 필요로 한다.

- [0113] 자유 라디칼 활성 작용기의 중합을 개시할 수 있는 개시제의 다른 대안적인 클래스는 종래의 화학 개시제 시스템, 예컨대 산화환원 시스템을 포함한다. 산화환원 시스템으로는 철(II)(예를 들면, 글루콘산 제일철) 및 퍼옥사이드(예를 들면, t-부틸 퍼옥사이드 또는 과산화수소)을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 경우에, 중합을 위한 산화환원 시스템을 이용하는 것이 유리한데, 왜냐하면 관련된 자유 라디칼 개시가 넓은 온도 범위에 걸쳐 합당한 속도로 촉발될 수 있고, 심지어 0~20℃의 낮은 온도에서도 촉발될 수 있기 때문이다.
- [0114] 적합한 열 개시제의 예로는 2,2'-아조비스(2,4-디메틸펜탄니트릴), 2,2'-아조비스(2-메틸프로판니트릴), 2,2'-아조비스(2-메틸부탄니트릴), 퍼옥사이드, 예컨대 벤조일 퍼옥사이드 등을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 열 개시제는 아조비스이소부티로나이트(AIBN)이다. 다른 널리 공지된 아조 화합물이 또한 유용하다.
- [0115] 본원에 기재된 조성물에 의한 환자의 투여 및 치료를 촉진하기 위해, 생성된 중합체가 분해되면서 제어 방식으로 혼입된 물질을 전달하기 위해, 약학적 활성 성분, 예컨대 예방학적, 치료학적 또는 진단학적 물질의 존재 하에 마크로머를 중합할 수 있다. 약학적 활성 성분은 골 형성 단백질, 조직 성장 인자, 인슐린 성장 인자, 항산화제, 항생제 또는 성장 인자의 조합일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 약학적 활성 성분은 BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, TGF-β, IGF-1, 아스코르베이트, 피루베이트, BHT, 겐타마이신, 반코마이신, TGF-β와 BMP-2의 조합 및 TGF-β와 IGF-1의 조합으로부터 선택될 수 있다.
- [0116] 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물과 병용 투여될 수 있는 약학적으로 활성 물질은 마취제(예컨대, 리도카인) 및 소염제(예컨대, 코티손)일 수 있다.
- [0117] 본원에 기재된 마크로머는 일반적으로 용해도 및 용액 점도 특성과 같은 맞춤 가능한 특성을 가질 수 있다. 수중의 소정의 용액 농도의 경우, 점도는 일반적으로 말단 결합 정도, TMC(및 다른 소수성 종) 분절의 길이, 및 출발 수용성 부분(예를 들면, PEG)의 분자량에 의해 영향을 받는다. 히드로겔의 모듈러스는 가교결합 사이의 분자량에 의해 영향을 받는다. 예를 들면, 가교결합성 말단 기를 첨가하여 마크로머를 형성하기 전에 염기성 PEG/TMC 공중합체의 말단 상의 분절로서 제2의, 더 용이하게 가수분해된 중합 부분(예를 들면 락타이드, 글리콜레이트, 1,4-디옥사논)을 첨가함으로써 히드로겔 분해 속도를 변경할 수 있다.
- [0118] 몇몇 경우에, 마크로머가 도포 부위에 더 확고히 남아 있도록 조직에의 도포시 마크로머의 점도를 증가시키는 것이 바람직하다. 마크로머 용액의 점도를 증가시키기 위해 사용할 수 있는 중합체로는 글리코사미노글리칸(GAG), 예컨대 히알루론산(HA), 카복시메틸 셀룰로스(CMC), 텍스트란, 텍스트란 설페이트, 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이것을 조직에의 도포 직전 마크로머 용액에 첨가할 수 있다.
- [0119] **사용 방법**
- [0120] 본 발명의 조성물을 피험체에서 연골을 수복하기 위해 사용할 수 있다. 상기 조성물을 피험체의 연골 조직에서의 결손 또는 골 결손과 연골 결손의 조합, 예컨대 골연골 결손의 부위에 투여할 수 있다. 본 발명의 조성물을 또한 골 또는 반월판, 인대, 건, 및 추간판 고리와 같은 다른 조직에서의 결손을 수복하기 위해 사용할 수 있다. 유효량은 치료하고자 하는 질환 병증 및 질환의 중증도, 연령, 환자의 체중 및 일반 상태 등과 같은 인자에 따라 임상가의 판단에 달라질 것이다.
- [0121] 본 발명의 조성물을 조직 및/또는 연골 수복을 필요로 하는 부위에 직접 도포할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 신체의 치료 부위를 수술로 제조하여 비정상 조직을 제거하고, 그 후 결손 부위에서 본 발명의 조성물을 배치할 수 있다. 대안적으로, 수술 제조로는 세포 또는 골수가 플러그 또는 퍼티로 이동하는 채널을 생성하기 위한 인접한 조직 부분 또는 혈관 부분으로의 피어싱, 마모 또는 드릴링을 들 수 있다. 본 발명의 조성물을 사용하여 골연골 결손, 또는 미세골절을 포함하는 결손, 또는 연골 결손을 충전할 수 있다.
- [0122] 상기 조성물을 주사기 및 바늘침 또는 여러 장치에 의해 투여할 수 있다. 점성 액체를 투여하기 위해 당해 분야에서 Dr. Orentriech가 미국 특허 제4,664,655호 및 제4,751,234호(본원에 그 전문이 참조문헌으로 포함됨)에 기재한 카플(carpule) 장치와 같은 몇몇 전달 장치가 개발되었고 기재되어 있다. 추가로, 의사가 상기 조성물을 가능한 쉽게 전달하기 위해, 지렛대 사출 래칫 메커니즘 또는 동력 전달 메커니즘을 이용할 수 있다. 양 말단을 갖는 카트리지 또는 원통형 용기에 조성물이 프리로딩되는 것이 현재 바람직하다. 제1 말단은 플런저를 수용하도록 조정되고, 내부에 위치한 이동 가능한 시일을 가질 것이다. 제2 말단 또는 유출구는 제거 가능한 시일에 의해 커버되고, 용기 내 조성물이 유출구를 벗어나고 투여 장치의 바늘침 또는 다른 중공 관 부재에 진입하도록 하는 바늘침 하우징에 맞도록 조정될 것이다. 또한, 상기 조성물을 포함하는 장치를 포함하는 키트 형태로 상기

조성물이 판매되는 것이 고안된다. 장치는 조성물용 유출구, 조성물 배출용 배출기 및 조성물을 동물에게 투여하기 위한 유출구에 맞춰진 중공 관 부재를 갖는다.

- [0123] 상기 조성물을 피험체에게 투여하면, 예를 들면 상기 조성물을 조사함으로써 상기 조성물을 중합할 수 있다. 피험체를 투여된 조성물의 중합을 개시시키는 조명 광에 놓을 수 있다. 방사선을 이용하여 중합을 성취하는 경우, 피험체에 일반적으로 조명에 의해 방사선을 적어도 약 10 초 내지 약 120 초(예를 들면, 적어도 약 10 초, 적어도 약 15 초, 적어도 약 20 초, 적어도 약 25 초, 적어도 약 30 초, 적어도 약 35 초, 적어도 약 45 초, 적어도 약 60 초, 적어도 약 90 초, 또는 적어도 약 120 초) 동안 투여할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 방사선을 이용하여 중합을 성취할 수 있을 경우, 피험체에 조명에 의해 방사선을 적어도 약 30 초 내지 약 50 초(예를 들면, 적어도 약 30 초, 적어도 약 35 초, 적어도 약 40 초, 적어도 약 45 초, 또는 적어도 약 50 초) 동안 투여할 수 있다. 피험체를 장파장 자외선으로 조사함으로써 중합을 수행할 경우, 조사에 적어도 약 20 초 내지 약 60 초(예를 들면, 적어도 약 20 초, 적어도 약 25 초, 적어도 약 30 초, 적어도 약 30 초, 적어도 약 35 초, 적어도 약 40 초, 적어도 약 45 초, 적어도 약 45 초, 적어도 약 50 초, 적어도 약 55 초, 또는 적어도 약 60 초)가 걸릴 수 있다.
- [0124] 상기 조성물의 2회 이상, 예를 들면, 3회, 4회, 또는 5회 도포가 피험체에게 제공되도록 반복 방식으로 피험체에게 상기 조성물을 또한 투여할 수 있고, 조성물의 각각의 새로운 투여 사이에 상기 조성물을 중합한다.
- [0125] 본원에 기재된 조성물을 임의의 편리한 방식으로 포장할 수 있고, 예를 들면 별개 용기를 포함하는 키트를, 단독으로 또는 도포 장치와 함께 형성할 수 있다. 마크로머가 동시 동결건조되고 암소에서 저장되거나, 또는 그렇지 않으면 비반응성으로 유지되는 경우, 이것을 바람직하게는 개시제와 별도로 저장한다. 희석 개시제는 용시조제 유체일 수 있고; 안정화제는 마크로머 또는 주사기 내에 있고; 다른 성분은 화학 상용성에 따라 바이알 내에 있을 수 있다. DBM은 분말로서 키트 내에 포함되어, 예컨대 개시제 용액을 혼합하기 전 생리학적으로 허용되는 유체 또는 혼합된 마크로머/개시제 용액과 용시조제할 수 있다. 약물을 조성물에서 전달하고자 하는 경우, 이것은 이의 안정성 및 저장 요건에 따라 임의의 바이알, 또는 별개 용기 내에 있을 수 있다.
- [0126] 본원에 개시된 특징 모두 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본원에 개시된 각각의 특징은 동일한, 균등한, 또는 유사한 목적을 제공하는 대안적인 특징에 의해 대체될 수 있다. 따라서, 달리 명확히 기재되지 않은 한, 개시된 각각의 특징은 오직 균등한 또는 유사한 특징의 일반적인 시리즈의 예이다.
- [0127] 본원에 기재된 변형 이외에, 본 발명의 다양한 변형이 상기 설명으로부터 당업자에게 명확할 것이다. 이러한 변형이 또한 특허청구범위의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.