



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0144143
(43) 공개일자 2024년10월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/14 (2015.01) A61K 47/02 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01) A61P 7/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 35/14 (2013.01)
A61K 47/02 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7024731
(22) 출원일자(국제) 2023년01월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월22일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2023/050083
(87) 국제공개번호 WO 2023/144818
국제공개일자 2023년08월03일
(30) 우선권주장
290122 2022년01월25일 이스라엘(IL)

(71) 출원인
리드레스 리미티드
이스라엘 파르데스 한나-카르쿠르 샤케덤 스트리트 11
(72) 발명자
쿠슈니르, 알론
이스라엘 기바트 아다 3780800 하아라바 스트리트 6
(74) 대리인
특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 44 항

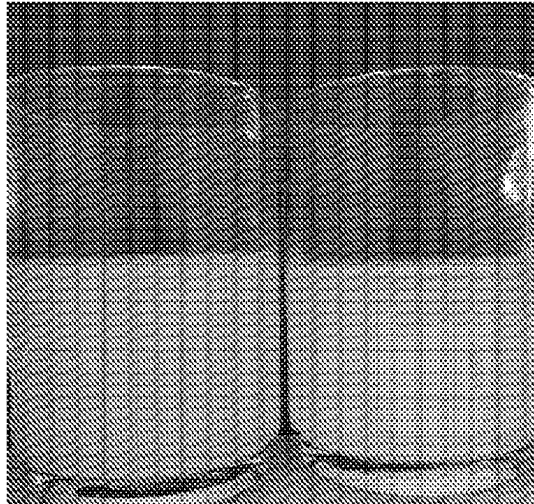
(54) 발명의 명칭 **응고된 혈액 덩어리를 제조하기 위한 응고 몰드, 키트 및 방법**

(57) 요약

본 개시내용은 원하는 형상 및 부피를 갖는 응고된 혈액 덩어리를 제조하기 위한 방법, 응고 몰드 및 키트를 제공한다. 응고된 혈액 덩어리는 대상체로부터 채취한 전혈로부터 제조된다. 전혈은 최적 파라미터, 예컨대 안정성, 수분, 균질성이 있는 응고된 혈액 덩어리를 수득하기 위해 특정 양으로 그리고 특이적 특징을 갖는 응고

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1a



시간 0 - 좌<25마이크론 우>25마이크론

개시제, 즉 응고 제제 또는 항-항 응고 제제와 혼합된다, 즉 혈전의 질감은 이의 임의의 부분, 등에서 실질적으로 유사하다. 이것은, 특히, 예컨대 혈액 내에서 더욱 신속한 용해를 생성하고/하거나 혈액이 여전히 액체 형태인 때 혈액 내 입자의 개선된 현탁액을 생성하도록 응고 개시제 중 하나의 입자 크기를 선택함으로써 수득된다. 본 발명의 원하는 응고된 혈액 덩어리를 생성하기 위한 또 다른 파라미터는 전혈과 혼합되어야 하는 응고 개시제 물질의 선택된 양이다. 이들 파라미터를 제어함으로써, 인체의 치료에, 예를 들면 피부 병변, 내상, 예컨대 치루, 장루 구멍, 손상된 힘줄, 및 그 밖의 것을 치료하기에 사용될 수 있는 최적 응고된 혈액 덩어리가 수득된다.

(52) CPC특허분류

A61P 7/00 (2018.01)

A61P 7/04 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체의 치료에서 사용을 위한, 응고된 혈액 덩어리를 제조하는 방법으로서,

일정 양의 전혈을 글루콘산칼슘 분말 및 카올린 분말과 혼합하는 단계; 및

전혈을 응고하도록 허용하여 응고된 혈액 덩어리를 형성하는 단계;를 포함하고,

상기 방법은, 다음 중 적어도 하나를 추가로 특징으로 하는, 방법: (i) 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D50이 50μ - 200μ 이거나, (ii) 상기 혼합 단계가 전혈 1 ml마다 0.6 mg - 3.1 mg의 카올린 분말을 혼합하는 것을 포함하거나, (iii) 상기 혼합 단계가 전혈 1 ml마다 2.5 mg - 8.1 mg의 글루콘산칼슘 분말을 혼합하는 것을 포함하거나, (iv) 카올린 분말의 입자-크기 분포 D50이 25μ 미만임.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D70이 50μ - 200μ 인, 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D90이 50μ - 200μ 인, 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D50이 약 125 μ 인, 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체로부터 상기 전혈을 채취하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합 단계에 앞서, 항-응고제-함유 액체를 상기 일정 양의 전혈에 도입하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 도입 단계가 전혈 1 ml당 0.04 ml - 0.095 ml의 항-응고제-함유 액체를 도입하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 상기 도입 단계가 전혈 1 ml당 약 0.07 ml의 항-응고제-함유 액체를 도입하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합 단계가 응고 몰드 내에서 수행되는, 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합 단계가 전혈 1 ml마다 0.6 mg - 3.1 mg의 카올린 분말을 혼합하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 혼합 단계가 전혈 1 ml마다 약 1.75 mg의 카울린 분말을 혼합하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합 단계가 전혈 1 ml마다 2.5 mg - 8.1 mg의 글루콘산 칼슘 분말을 혼합하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 상기 혼합 단계가 전혈 1 ml마다 약 5.3 mg의 글루콘산칼슘 분말을 혼합하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카울린 분말의 입자-크기 분포 D99가 50 μ 미만인, 방법.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카울린 분말의 입자-크기 분포 D80이 25 μ 미만인, 방법.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카울린 분말의 입자-크기 분포 D45가 3 μ 미만인, 방법.

청구항 17

응고 몰드로서,

위쪽으로 솟아오른 벽에 의해 둘러싸인 베이스에 의해 정의되고 선택된 양의 전혈을 수용하도록 구성된 응고 공간;을 포함하고,

상기 응고 공간은 글루콘산칼슘 분말 및 카울린 분말을 포함하고;

상기 응고 몰드는, 다음 중 적어도 하나를 특징으로 하는, 응고 몰드: (i) 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D50이 50 μ -200 μ 이거나, (ii) 상기 카울린 분말이 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 0.6 mg - 3.1 mg의 양이거나, (iii) 상기 글루콘산칼슘이 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 2.5 mg - 8.1 mg의 양이거나, (iv) 카울린 분말의 입자-크기 분포 D50이 10 μ 미만임.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 상기 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D70이 50 μ -200 μ 인, 응고 몰드.

청구항 19

제 17 또는 제 18 항에 있어서, 상기 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D90이 50 μ -200 μ 인, 응고 몰드.

청구항 20

제 17 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D50이 약 125 μ 인, 응고 몰드.

청구항 21

제 17 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카울린 분말의 입자-크기 분포 D99가 50 μ 미만인, 응고 몰드.

청구항 22

제 17 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카울린 분말의 입자-크기 분포 D80이 25 μ 미만인, 응고 몰드.

청구항 23

제 17 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카울린 분말의 입자-크기 분포 D45가 3μ 미만인, 응고 몰드.

청구항 24

제 17 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용되도록 의도된 전혈이 전혈 1 ml당 0.04 ml - 0.095 ml의 항-응고제-함유 액체를 포함하는, 응고 몰드.

청구항 25

제 17 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 0.6 mg - 3.1 mg의 카울린 분말을 포함하는, 응고 몰드.

청구항 26

제 25 항에 있어서, 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 약 1.75 mg의 카울린 분말을 포함하는, 응고 몰드.

청구항 27

제 17 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 2.5 mg - 8.1 mg의 글루콘산칼슘 분말을 포함하는, 응고 몰드.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 약 5.3 mg의 글루콘산칼슘 분말을 포함하는, 응고 몰드.

청구항 29

제 17 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 응고 공간의 부피가 13 ml - 19 ml의 전혈을 수용하기에 충분한, 응고 몰드.

청구항 30

응고된 혈액 덩어리를 제조하기 위한 키트로서,

글루콘산칼슘 분말;

카울린 분말;

선택된 양의 혈액을 글루콘산칼슘 분말 및 카울린 분말과 혼합하기 위한 응고 몰드;를 포함하고,

글루콘산칼슘 분말 및 카울린 분말은 하기 중 적어도 하나를 특징으로 하는, 키트: (i) 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D50이 50μ - 200μ 이거나, (ii) 상기 카울린 분말이 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 0.6 mg - 3.1 mg의 양이거나, (iii) 상기 글루콘산칼슘이 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 2.5 mg - 8.1 mg의 양이거나, (iv) 카울린 분말의 입자-크기 분포 D50이 10μ 미만임.

청구항 31

제 30 항에 있어서, 전혈을 채취하고 이것을 담기 위한 도구를 포함하는, 키트.

청구항 32

제 30 항 또는 제 31 항에 있어서, 상기 선택된 양의 전혈 1ml당 항-응고제-함유 액체 0.04 ml - 0.095 ml를 포함하는, 키트.

청구항 33

제 30 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 선택된 양이 13 ml - 19 ml인, 키트.

청구항 34

제 30 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D70이 50μ - 200μ 인, 키트.

청구항 35

제 30 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D90이 50μ - 200μ 인, 키트.

청구항 36

제 35 항에 있어서, 상기 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D50이 약 125μ 인, 키트.

청구항 37

제 30 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카올린 분말의 입자-크기 분포 D99가 50μ 미만인, 키트.

청구항 38

제 30 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카올린 분말의 입자-크기 분포 D80이 25μ 미만인, 키트.

청구항 39

제 30 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카올린 분말의 입자-크기 분포 D45가 3μ 미만인, 키트.

청구항 40

제 30 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 0.6 mg - 3.1 mg 의 카올린 분말을 포함하는, 키트.

청구항 41

제 40 항에 있어서, 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 약 1.75 mg 의 카올린 분말을 포함하는, 키트.

청구항 42

제 30 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 2.5 mg - 8.1 mg 의 글루콘산칼슘 분말을 포함하는, 키트.

청구항 43

제 42 항에 있어서, 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 약 5.3 mg 의 글루콘산칼슘 분말을 포함하는, 키트.

청구항 44

제 30 항 내지 제 43 항 중 어느 한 항에 있어서, 제 17 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항의 응고 몰드를 포함하고, 상기 카올린 분말 및 글루콘산칼슘 분말이 상기 응고 몰드 내에 포함되는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

기술 분야

[0002]

본 개시내용은 의학적 치료의 제조, 특히 대상체의 치료에서 사용을 위한 응고된 혈액 덩어리의 제조의 분야에 있다.

배경 기술

[0003]

배경 기술

[0004] 현재 개시된 주제에 대한 배경과 관련한 것으로 간주된 참고문헌은 아래 열거된다:

[0005] - US 9,180,142

[0006] - US 2020/0281775

[0007] - WO 2019/150355

[0008] 본원에 위 참고문헌의 인정은 이들이 현재 개시된 주제의 특허성과 어떤 방식으로든 관련이 있다는 의미로 추론되어서는 안된다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0009] 일반 설명

[0010] 본 개시내용은 응고된 혈액 덩어리, 즉 원하는 형상 및 부피를 갖는 혈전을 제조하기 위한 방법, 응고 몰드 및 키트를 제공한다. 응고된 혈액 덩어리는 대상체로부터 채취한 전혈로부터 제조된다. 전혈은 최적 파라미터, 예컨대 안정성, 수분, 균질성이 있는 응고된 혈액 덩어리를 수득하기 위해 특정 양으로 그리고 특이적 특징을 갖는 응고 개시제, 즉 응고 제제 또는 항-항 응고 제제와 혼합된다. 즉 혈전의 질감은 이의 임의의 부분, 등에서 실질적으로 유사하다. 이것은, 특히, 예컨대 혈액 내에서 더욱 신속한 용해를 생성하고/하거나 혈액이 여전히 액체 형태인 때 혈액 내 입자의 개선된 현탁액을 생성하도록 응고 개시제 중 하나의 입자 크기를 선택함으로써 수득된다. 본 발명의 원하는 응고된 혈액 덩어리를 생성하기 위한 또 다른 파라미터는 전혈과 혼합되어야 하는 응고 개시제 물질의 선택된 양이다. 이들 파라미터를 제어함으로써, 인체의 치료에, 예를 들면 피부 병변, 내상(예컨대 치루, 장루 구멍, 손상된 힘줄, 등) 치료에 사용될 수 있는 최적 응고된 혈액 덩어리가 수득된다.

[0011] 그래서, 본 개시내용의 제1 양태는 대상체의 병변 또는 손상의 치료에서 사용을 위하여 응고된 혈액 덩어리, 즉 부피측정 혈전을 제조하는 방법을 제공한다. 치료는 신체의 외부 부분 예컨대 피부 병변 또는 신체의 내부 부분 예컨대 누공, 복강, 등에서 이루어질 수 있다. 본 방법은, 일정 양의 전혈을 글루콘산칼슘 분말 및 카올린 분말과 혼합하는 단계; 및 전혈을 응고하도록 허용하여 응고된 혈액 덩어리를 형성하는 단계를 포함한다. 용어 "허용"은 전혈과 글루콘산칼슘 분말 및 카올린 분말과의 혼합물을 유지하면서 혈액의 혼합물이 혈액이 어느 정도 굳어 유동성 형태가 되는 때까지 선택된 시간 동안 유지되는 것을 정의한다. 전혈이 원하는 정도로 굳어지는 때까지의 시간은 1 분, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10분 또는 심지어 15 분 초과일 수 있다. 본 방법은 다음 중 적어도 하나를 추가로 특징으로 한다: (i) 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D50이 50μ - 200μ 이거나, (ii) 상기 혼합 단계가 전혈 1 ml마다 0.6 mg - 3.1 mg의 카올린 분말을 혼합하는 것을 포함하거나, (iii) 상기 혼합 단계가 전혈 1 ml마다 2.5 mg - 8.1 mg의 글루콘산칼슘 분말을 혼합하는 것을 포함하거나, (iv) 카올린 분말의 입자-크기 분포 D50이 20μ 미만임.

[0012] 입자-크기 분포 DX는 분말 내 입자의 X%가 상기 분포와 연관된 명목 크기 미만임을 의미한다. 예를 들어, 입자-크기 분포 D50이 125μ 이면 입자의 50%가 125μ 이하의 부피측정 크기를 갖고 있다. 상대적으로 작은 크기를 가진 입자만을 유지함으로써, 생성된 응고된 혈액 덩어리는 균질하다, 즉 응고된 혈액 덩어리의 부피측정 고체성은 실질적으로 동일하다. 이것은 이와 같은 크기를 가진 입자가 이들이 혼합되는 전혈에서 현탁할 수 있는 지속 기간으로 인해 초래된다. 더 큰 입자는 혈액에서 가라앉는 경향이 있고 생성된 응고된 혈액 덩어리는 균질하지 않다.

[0013] 본 개시내용의 임의의 양태에 관하여 기재된 구현예의 임의의 조합이 적용가능함이 유의되어야 한다. 다시 말해서, 본 개시내용의 임의의 양태는 기재된 구현예의 임의의 조합에 의해 정의될 수 있다.

[0014] 본 방법의 일부 구현예에서, 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D70은 50μ - 200μ 이다.

[0015] 의학적 치료에서 사용하기에 적합한 특성을 가진 응고된 혈액 덩어리를 제조하기 위해 글루콘산칼슘 분말은 먼저 2μ 의 크기로 밀링된다. 이 밀링의 입자 생산물은 전형적으로 특정 정도의 과립화를 거치므로, 응고된 혈액 덩어리의 형성에 분말을 사용하기에 앞서, 글루콘산칼슘 분말은 120μ - 125μ 입자의 체를 통해서 체질된다. 120μ - 125μ 미만의 입자 크기는 훨씬 빠르게 용해되므로 응고된 혈액 덩어리의 형성에 이를 사용하면 훨씬 더 안정적이고 새지 않는 응고된 혈액 덩어리가 생성된다.

[0016] 본 방법의 일부 구현예에서, 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D90은 50μ - 200μ 이다.

- [0017] 본 방법의 일부 구현예에서, 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D90, D80, D70, D60, 또는 D50은 약 125 μ 이다.
- [0018] 용어 "약"은 명목 값에서 최대 20%의 편차로서 이해되어야 한다. 예를 들어, 명목 값이 약 125 μ 이면, 그 값은 100 μ -150 μ 로서 간주되어야 한다.
- [0019] 본 방법의 일부 구현예에서, 글루콘산칼슘 분말의 D50, D60, D70, D80, D90 또는 D95 중 어느 하나의 입자-크기 분포는 50 μ -200 μ , 60 μ -190 μ , 70 μ -180 μ , 80 μ -170 μ , 90 μ -160 μ , 100 μ -150 μ , 110 μ -140 μ 또는 120 μ -130 μ 중 어느 하나이다.
- [0020] 본 방법의 일부 구현예에서, 카올린 분말의 입자-크기 분포 D99는 50 μ 미만이다.
- [0021] 본 방법의 일부 구현예에서, 카올린 분말의 입자-크기 분포 D99는 50 μ 미만이다.
- [0022] 응고된 혈액 덩어리의 제조에서 카올린의 작은 입자를 사용함으로써, 카올린 입자는 (혈액의 적어도 일부가 액체 유동성 형태인 때) 형성된 응고 혈액 덩어리에서 더 긴 지속기간 동안 현탁하며 형성된 응고 혈액 덩어리의 바닥으로 신속하게 가라앉지 않고, 그러므로 실질적으로 균질한 응고된 혈액 덩어리를 생성한다.
- [0023] 본 방법의 일부 구현예에서, 카올린 분말의 입자-크기 분포 D80은 25 μ 미만이다.
- [0024] 본 방법의 일부 구현예에서, 카올린 분말의 입자-크기 분포 D90은 3 μ 미만 또는 1 μ -3 μ 이다.
- [0025] 본 방법의 일부 구현예에서, 글루콘산칼슘 분말의 D50, D60, D70, D80, D90 또는 D95 중 어느 하나의 입자-크기 분포는 30 μ , 25 μ , 20 μ , 15 μ , 10 μ , 5 μ , 3 μ , 2 μ , 1 μ 미만 또는 0.1 μ 미만 중 어느 하나이다.
- [0026] 일부 구현예에서, 본 방법은 대상체로부터 상기 전혈을 채취하는 단계를 포함하고, 그러므로 응고된 혈액 덩어리는 자가 전혈로부터 제조된다.
- [0027] 일부 구현예에서, 본 방법은, 상기 혼합 단계에 앞서, 항-응고제-함유 액체를 상기 일정 양의 전혈에 도입하는 단계를 포함한다. 즉, 전혈이 채취된 후, 항-응고제를 첨가하여 혈액의 원치 않는 응고를 방지한다.
- [0028] 본 방법의 일부 구현예에서, 상기 도입 단계는 전혈 1 ml당 0.04 ml - 0.095 ml의 항-응고제-함유 액체를 도입하는 것을 포함한다.
- [0029] 본 방법의 일부 구현예에서, 상기 도입 단계는 전혈 1 ml당 약 0.07 ml의 항-응고제-함유 액체를 도입하는 것을 포함한다.
- [0030] 본 방법의 일부 구현예에서, 상기 혼합 단계는 응고 몰드 내에서 수행된다. 응고 몰드는 본 방법에 의해 제조되는 혈전의 형상을 결정하는 원하는 형상을 갖는다.
- [0031] 본 방법의 일부 구현예에서, 혼합 단계는 전혈 1 ml마다 0.6 mg - 3.1 mg의 카올린 분말을 혼합하는 것을 포함한다.
- [0032] 본 방법의 일부 구현예에서, 상기 혼합 단계는 전혈 1 ml마다 약 1.75 mg의 카올린 분말을 혼합하는 것을 포함한다.
- [0033] 본 방법의 일부 구현예에서, 상기 혼합 단계는 전혈 1 ml마다 0.8 mg - 2.9 mg, 1 mg - 2.7 mg, 1.2 mg - 2.5 mg, 1.4 mg - 2.3 mg, 1.6 mg - 2.1 mg 또는 1.8 mg - 2 mg의 카올린 분말을 혼합하는 것을 포함한다.
- [0034] 본 방법의 일부 구현예에서, 상기 혼합 단계는 전혈 1 ml마다 2.5 mg - 8.1 mg의 글루콘산칼슘 분말을 혼합하는 것을 포함한다.
- [0035] 본 방법의 일부 구현예에서, 상기 혼합 단계는 전혈 1 ml마다 약 5.3 mg의 글루콘산칼슘 분말을 혼합하는 것을 포함한다.
- [0036] 본 방법의 일부 구현예에서, 상기 혼합 단계는 전혈 1 ml마다 2.9 mg - 7.7 mg, 3.3 mg - 7.3 mg, 3.7 mg - 6.9 mg, 4.1 mg - 6.5 mg, 4.5 mg - 6.1 mg 또는 4.9 mg - 5.7 mg의 글루콘산칼슘 분말을 혼합하는 것을 포함한다.
- [0037] 본 개시내용의 더욱 또 다른 양태는 위쪽으로 솟아오른 벽에 의해 둘러싸인 베이스에 의해 정의되고 선택된 양의 전혈을 수용하도록 구성된 응고 공간을 포함하는 응고 몰드를 제공한다. 응고 공간은 글루콘산칼슘 분말 및 카올린 분말을 포함한다. 응고 몰드는 하기 중 적어도 하나를 포함한다: (i) 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분

포 D50이 50μ - 200μ 이거나, (ii) 카울린 분말이 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 0.6 mg - 3.1 mg의 양이거나, (iii) 글루콘산칼슘이 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 2.5 mg - 8.1 mg의 양이거나, 또는 (iv) 카울린 분말의 입자-크기 분포 D50이 10μ 미만임.

- [0038] 응고 몰드의 일부 구현예에서, 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D70은 50μ - 200μ 이다.
- [0039] 응고 몰드의 일부 구현예에서, 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D90은 500μ - 200μ 이다.
- [0040] 응고 몰드의 일부 구현예에서, 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D90, D80, D70, D60, 또는 D50은 약 125μ 이다.
- [0041] 응고 몰드의 일부 구현예에서, 글루콘산칼슘 분말의 D50, D60, D70, D80, D90 또는 D95 중 어느 하나의 입자-크기 분포는 50μ - 200μ , 60μ - 190μ , 70μ - 180μ , 80μ - 170μ , 90μ - 160μ , 100μ - 150μ , 110μ - 140μ 또는 120μ - 130μ 중 어느 하나이다.
- [0042] 응고 몰드의 일부 구현예에서, 카울린 분말의 입자-크기 분포 D99는 50μ 미만이다.
- [0043] 응고 몰드의 일부 구현예에서, 카울린 분말의 입자-크기 분포 D90은 20μ 미만 또는 10μ 미만이다.
- [0044] 응고 몰드의 일부 구현예에서, 카울린 분말의 입자-크기 분포 D50은 3μ 미만 또는 1μ - 3μ 이다.
- [0045] 응고 몰드의 일부 구현예에서, 글루콘산칼슘 분말의 D50, D60, D70, D80, D90 또는 D95 중 어느 하나의 입자-크기 분포는 30μ , 25μ , 20μ , 15μ , 10μ , 5μ , 3μ , 2μ , 1μ 미만 또는 0.1μ 미만 중 어느 하나이다.
- [0046] 응고 몰드의 일부 구현예에서, 상기 수용되도록 의도된 전혈은 전혈 1 ml당 0.04 ml - 0.095 ml의 항-응고제-함유 액체 또는 일부 구현예에서 전혈 1 ml당 약 0.07 ml의 항-응고제-함유 액체를 포함한다.
- [0047] 일부 구현예에서, 응고 몰드는 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 0.6 mg - 3.1 mg의 카울린 분말을 포함함.
- [0048] 일부 구현예에서, 응고 몰드는 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 약 1.75 mg의 카울린 분말을 포함함.
- [0049] 일부 구현예에서, 응고 몰드는 전혈 1 ml마다 0.8 mg - 2.9 mg, 1 mg - 2.7 mg, 1.2 mg - 2.5 mg, 1.4 mg - 2.3 mg, 1.6 mg - 2.1 mg 또는 1.8 mg - 2 mg의 카울린 분말을 포함함.
- [0050] 일부 구현예에서, 몰드는 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 2.5 mg - 8.1 mg의 글루콘산칼슘 분말을 포함함.
- [0051] 일부 구현예에서, 몰드는 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 약 5.3 mg의 글루콘산칼슘 분말을 포함함.
- [0052] 일부 구현예에서, 응고 몰드는 전혈 1 ml마다 2.9 mg - 7.7 mg, 3.3 mg - 7.3 mg, 3.7 mg - 6.9 mg, 4.1 mg - 6.5 mg, 4.5 mg - 6.1 mg 또는 4.9 mg - 5.7 mg의 글루콘산칼슘 분말을 포함함.
- [0053] 응고 몰드의 일부 구현예에서, 응고 공간의 부피는 13 ml - 19 ml의 전혈을 수용하기에 충분하다.
- [0054] 응고 몰드의 일부 구현예에서, 응고 공간의 부피는 약 16 ml의 전혈을 수용하기에 충분하다.
- [0055] 본 개시내용의 더욱 또 다른 양태는 다음을 포함하는 응고된 혈액 덩어리를 제조하기 위한 키트를 제공한다: 글루콘산칼슘 분말; 카울린 분말; 및 선택된 양의 혈액을 글루콘산칼슘 분말 및 카울린 분말과 혼합하기 위한 응고 몰드. 글루콘산칼슘 분말 및 카울린 분말은 하기 중 적어도 하나를 특징으로 한다: (i) 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D50이 50μ - 200μ 이거나, (ii) 상기 카울린 분말이 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 0.6 mg - 3.1 mg의 양이거나, (iii) 상기 글루콘산칼슘이 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 2.5 mg - 8.1 mg의 양이거나, (iv) 카울린 분말의 입자-크기 분포 D50이 10μ 미만임.
- [0056] 일부 구현예에서, 키트는 전혈을 채취하고 이를 담기 위한 도구를 포함함.
- [0057] 일부 구현예에서, 키트는 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 0.04 ml - 0.095 ml의 항-응고제-함유 액체를 포함함. 항-응고제-함유 액체는 키트에 별도로 포함되거나 채취된 전혈을 담기 위한 도구 내에 담겨질 수 있다.
- [0058] 키트의 일부 구현예에서, 상기 선택된 양은 13 ml - 19 ml이다.
- [0059] 키트의 일부 구현예에서, 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D70은 50μ - 200μ 이다.
- [0060] 키트의 일부 구현예에서, 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D90은 50μ - 200μ 이다.
- [0061] 키트의 일부 구현예에서, 글루콘산칼슘 분말의 입자-크기 분포 D90, D80, D70, D60, 또는 D50은 약 125μ 이다.

- [0062] 키트의 일부 구현예에서, 글루콘산칼슘 분말의 D50, D60, D70, D80, D90 또는 D95 중 어느 하나의 입자-크기 분포는 50μ - 200μ , 60μ - 190μ , 70μ - 180μ , 80μ - 170μ , 90μ - 160μ , 100μ - 150μ , 110μ - 140μ 또는 120μ - 130μ 중 어느 하나이다.
- [0063] 키트의 일부 구현예에서, 카올린 분말의 입자-크기 분포 D99는 50μ 미만이다.
- [0064] 키트의 일부 구현예에서, 카올린 분말의 입자-크기 분포 D80은 10μ 미만이다.
- [0065] 키트의 일부 구현예에서, 카올린 분말의 입자-크기 분포 D50은 3μ 미만 또는 1μ - 3μ 이다.
- [0066] 키트의 일부 구현예에서, 글루콘산칼슘 분말의 D50, D60, D70, D80, D90 또는 D95 중 어느 하나의 입자-크기 분포는 30μ , 25μ , 20μ , 15μ , 10μ , 5μ , 3μ , 2μ , 1μ 미만 또는 0.1μ 미만 중 어느 하나이다.
- [0067] 일부 구현예에서, 키트는 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 0.6 mg - 3.1 mg 의 카올린 분말을 포함함.
- [0068] 일부 구현예에서, 키트는 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 약 1.75 mg 의 카올린 분말을 포함함.
- [0069] 일부 구현예에서, 키트는 전혈 1 ml마다 0.8 mg - 2.9 mg , 1 mg - 2.7 mg , 1.2 mg - 2.5 mg , 1.4 mg - 2.3 mg , 1.6 mg - 2.1 mg 또는 1.8 mg - 2 mg 의 카올린 분말을 포함함.
- [0070] 일부 구현예에서, 키트는 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 2.5 mg - 8.1 mg 의 글루콘산칼슘 분말을 포함함.
- [0071] 일부 구현예에서, 키트는 상기 선택된 양의 전혈 1 ml당 약 5.3 mg 의 글루콘산칼슘 분말을 포함함.
- [0072] 일부 구현예에서, 키트는 전혈 1 ml마다 2.9 mg - 7.7 mg , 3.3 mg - 7.3 mg , 3.7 mg - 6.9 mg , 4.1 mg - 6.5 mg , 4.5 mg - 6.1 mg 또는 4.9 mg - 5.7 mg 의 글루콘산칼슘 분말을 포함함.
- [0073] 일부 구현예에서, 키트는 상기-기재된 구현예 또는 이들의 임의의 조합 중 임의의 하나의 응고 몰드를 포함함. 카올린 분말 및 글루콘산칼슘 분말은 상기 응고 몰드 내에 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0074] 도면의 간단한 설명

본원에 개시되는 주제를 더욱 잘 이해하기 위해 그리고 이것이 실제로 어떻게 실시될 수 있는지 예시하기 위해, 이제 첨부 도면을 참조하여 비-제한적 예로써 구현예가 설명될 것이고, 여기에서:

도 1a-1b는 카올린 분말의 입자 크기 테스트의 결과의 이미지이다. **도 1a**는 시간 0에서 결과를 도시하고 **도 1b**는 시간 15 분에서 결과를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0075] 상세한 설명

[0076] 하기는 응고된 혈액 덩어리를 형성하기 위한 방법에서 사용된 분말의 다양한 파라미터를 이용한 테스트의 예이다. 이들 테스트는 본 개시내용의 발명의 실현 및 구현예를 예시하기 위해 제공된다.

[0077] 글루콘산칼슘 (CG) 분말 테스트

[0078] 성공 기준:

[0079] 최적 혈전은 다음에 의해 정의된다:

[0080] · 응고 시간 - 양호한 응고 시간은 6 분 미만임

[0081] · 시각적 혈전 구조 강도 - 양호한 구조 강도는 혈전이 사용자에게 의해 추출되고 취급된 때 파괴되지 않는 것으로서 정의됨

[0082] · CG 잔류물 - 혈전의 바닥에 축적된 백색 분말 잔류물의 양의 시각적 평가 - 0= 잔류물 없음, 5= 잔류물로 표면의 100% 덮음

[0083] 방법:

[0084] 전혈 1 ml당 ACD-A 항응고제 및 카올린 분말의 표준 양을 사용하였다

- [0085] · 혈액 15ml당 2ml의 ACD-A = 0.133ml ACD-A/1ml 혈액
- [0086] · 혈액 15ml당 28mg 카울린 분말 = 1.87mg 카울린/1ml 혈액
- [0087] 테스트된 CG의 상이한 양 - 체질후 CG 입자 크기는 125 마이크론이다
- [0088] · 혈액 15 ml당 20mg = 1.33mgCG/1ml 혈액
- [0089] · 혈액 15 ml당 50mg = 3.33mgCG/1ml 혈액
- [0090] · 혈액 15 ml당 85mg = 5.66mgCG/1ml 혈액
- [0091] · 혈액 15 ml당 110mg = 7.33mgCG/1ml 혈액
- [0092] · 혈액 15 ml당 140mg = 9.33mgCG/1ml 혈액
- [0093] 응고 시간 및 혈전 구조 강도는 문서화되었다. 5명 상이한 지원자의 혈액 샘플이 사용되었다.
- [0094] 결과:
- [0095] 하기 표는 테스트의 결과를 기재한다:

# 지원자 / CG	응고 시간	혈전 강도	분말 잔류물
#1/20mg	15	저	0
#1/50mg	6.8	중	0
#1/85mg	4.7	강	0
#1/ 110mg	5	강	2
#1/ 140mg	4.9	강	5
#2/20mg	17	저	0
#2/50mg	6.7	중	0
#2/85mg	4.8	강	0
#2/ 110mg	4.7	강	2
#2/ 140mg	4.8	강	5
#3/20mg	14	저	0
#3/50mg	5.4	중	0
#3/85mg	4.6	강	1
#3/ 110mg	5.2	강	2
#3/ 140mg	4.7	강	5
#4/20mg	12	저	0
#4/50mg	6	중	0
#4/85mg	4.8	강	0
#4/ 110mg	4.6	강	2

[0096]

#4/ 140mg	5	강	5
#5/20mg	14.5	저	0
#5/50mg	6.6	중	0
#5/85mg	4.6	강	0
#5/ 110mg	4.9	강	2
#5/ 140mg	5.2	강	5
평균/20mg	14.5	저	0
평균 /50mg	6.3	중	0
평균 /85mg	4.88	강	0.2
평균 / 110mg	4.7	강	2
평균 / 140mg	4.92	강	5

표 1

카울린 분말 테스트

성공 기준:

최적 혈전이 다음에 의해 정의된다:

1. 응고 시간 - 양호한 응고 시간은 6 분 미만임
2. 시각적 혈전 구조 강도 - 양호한 구조 강도는 혈전이 사용자에게 의해 추출되고 취급될 때 파괴되지 않는 것으로서 정의됨

방법:

전혈 1 ml당 ACD-A 항응고제 및 글루콘산칼슘 분말의 표준 양이 사용되었다

- 혈액 15ml당 2 ml의 ACD-A = 0.133ml ACD-A/1ml 혈액
- 혈액 15ml당 85mg CG 분말 = 5.66mg CG/1ml 혈액

테스트된 카울린의 상이한 양 - 카울린 입자 크기는 1-3 마이크론이다

- 혈액 15 ml당 5mg = 1.33mgCG/1ml 혈액
- 혈액 15 ml당 10mg = 3.33mgCG/1ml 혈액
- 혈액 15 ml당 20mg = 5.66mgCG/1ml 혈액
- 혈액 15 ml당 30mg = 7.33mgCG/1ml 혈액
- 혈액 15 ml당 40mg = 9.33mgCG/1ml 혈액

응고 시간 및 혈전 구조 강도가 문서화되었다. 5명 상이한 지원자의 혈액 샘플이 사용되었다.

결과:

[0115] 하기 표는 테스트의 결과를 기재한다:

# 지원자 /카울린	응고 시간	혈전 강도
#1/5mg	12	저
#1/10mg	8.2	중
#1/20mg	6.2	강
#1/ 30mg	4.7	강
#1/ 40mg	4.9	강
#2/5mg	14	저
#2/10mg	8.5	중
#2/20mg	5.8	강
#2/ 30mg	5.1	강
#2/ 40mg	5.5	강
#3/5mg	11.5	저
#3/10mg	7.7	중
#3/20mg	5.4	강
#3/ 30mg	5.2	강
#3/ 40mg	4.8	강
#4/5mg	13.4	저
#4/10mg	8.5	중
#4/20mg	6.3	강
#4/ 30mg	4.9	강

[0116]

#4/ 40mg	5.2	강
#5/5mg	14	저
#5/10mg	7.3	중
#5/20mg	5.4	강
#5/ 30mg	5.1	강
#5/ 40mg	5.1	강
평균/5mg	12.98	저
평균 /10mg	8.04	중
평균 /20mg	5.82	강
평균 / 30mg	5	강
평균 / 40mg	5.1	강

표 2

카울린 분말 입자 크기 테스트

목적

테스트의 목적은 동일한 시간에 전체 부피에서 혈액의 응고를 동시에 허용하기에 충분한 시간 동안 물에 부유하도록 카울린 분말의 효과적 임계값을 확립하는 것이다.

배경

카울린 또는 기타 응고 개시제 (예컨대 유리)가 인자 XI과 접촉하는 때 혈액은 외인성 경로를 통해 신속하게 응고한다. 더 많은 시간 동안 혈액과 접촉하는 카울린 입자가 많을수록, 접촉의 확률이 높아진다. 카울린은 이의 무게로 인해 전형적으로 물에 가라앉는 점토 광물이다. 카울린 입자가 액체에서 자유롭게 부유할 수 있으면 응고의 효과가 더 높아져, 혈액 부피의 하부 등에서 처럼 혈액 부피의 상부에서도 유사하게, 모든 혈액 부피에서 동시에 시작하는 균일하게 분포된 응고를 달성할 것이다. 아이디어는 카울린 입자가 충분히 작으면, 이들이 가라앉기 시작하기 전에 충분한 지속기간 동안 혈액에서 이들이 부유하여 동질성 응고 개시 및 가속화를 허용시켜, 동질성 혈전을 달성할 수 있다는 것이다.

성공 기준

- 카울린 입자는 가라앉지 않고 15 분 동안 액체에서 부유함

방법

2개 크기의 입자가 테스트되었다

- 25 마이크론보다 작음
- 25 마이크론보다 큼

입자 크기의 각 그룹에 대하여, 50mg의 분말을 160ml의 정제수가 있는 투명 유리 용기 내부에 넣었다. 두 유리 용기는 5 초 동안 스티어링 스푼으로 혼합되었다. 0 및 15 분 시점에 용기는 하기 파라미터에 대하여 시각적으로 평가되었다

1. 물 색 및 투명도 (10: 흰색/불투명 ~ 1: 투명/완전 투명)
2. 용기의 바닥에서 카울린 분말의 축적 (10: 축적 없음 ~ 1: 완전히 축적)

결과

[0133] 하기 표는 테스트의 결과를 기재한다 (또한 도 1a-1b에서도 볼 수 있다):

#	물 색 &투명도	바닥에서 축적
시간 0 컵 <25 마이크론	10	10
시간 0 컵 > 25 마이크론	10	10
시간 15 분 컵<25 마이크론	10	2
시간 15 분 컵<25 마이크론	10	4

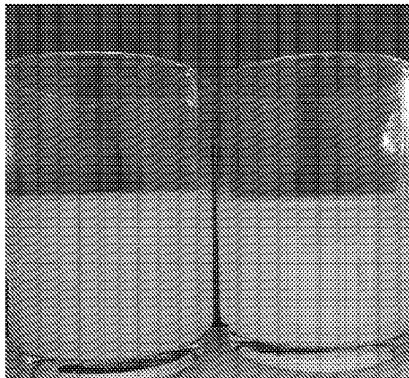
[0134] 표 3

[0135] 결론

[0136] 25마이크론보다 작은 카울린 입자 크기는 물에서 부유하고 그래서 혈액에서 15 분 동안 가라앉지 않는 한편 25 마이크론보다 큰 카울린 입자는 15 분의 시간 내에 가라앉을 것이다.

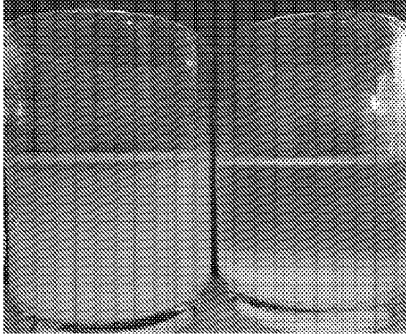
도면

도면1a



시간 0 - 좌<25마이크론 우>25마이크론

도면1b



시간 15분 - 좌<25마이크론 우>25마이크론