



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월14일  
(11) 등록번호 10-2189877  
(24) 등록일자 2020년12월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61L 15/18 (2006.01) A61L 15/28 (2006.01)  
A61L 15/44 (2006.01) A61L 15/46 (2006.01)  
A61L 2/00 (2006.01) C08L 5/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61L 15/18 (2013.01)  
A61L 15/28 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7031099(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2013년05월17일  
심사청구일자 2019년11월14일
- (85) 번역문제출일자 2019년10월22일
- (65) 공개번호 10-2019-0122274
- (43) 공개일자 2019년10월29일
- (62) 원출원 특허 10-2019-7002832  
원출원일자(국제) 2013년05월17일  
심사청구일자 2019년02월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/041659
- (87) 국제공개번호 WO 2013/191836  
국제공개일자 2013년12월27일
- (30) 우선권주장  
61/663,412 2012년06월22일 미국(US)  
61/754,129 2013년01월18일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
US20120130296 A1  
US20160141018 A1  
US20110237994 A1  
US20110229849 A1

- (73) 특허권자  
지-메디카 엘엘씨  
미국, 코네티컷 06492, 윌링포드, 페어필드 블러바드 4
- (72) 발명자  
로 데니  
미국 코네티컷 06492 윌링포드 페어필드 블러바드 4  
두베이 디나  
미국 코네티컷 06492 윌링포드 페어필드 블러바드 4
- (74) 대리인  
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 27 항

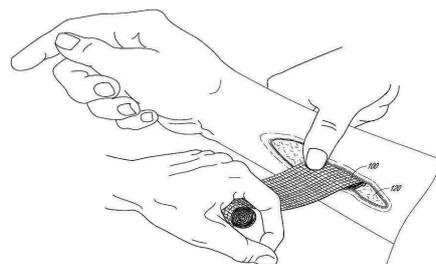
심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 지혈 장치

(57) 요약

혈액 응고를 촉진하기 위한 지혈 장치는 기질(예를 들면, 거즈, 텍스타일, 스폰지, 스폰지 매트릭스, 하나 또는 그 이상의 섬유 등), 카울린 점토와 같은 상기에 배치된 지혈 물질, 및 실질적으로 지혈 물질을 유지시키기 위한 높은 글루로네이트 단량체 몰 퍼센트를 갖는 가교 칼슘 알지네이트와 같은 결합제 물질을 포함할 수 있다. 장치 (뒷면에 계속)

대표도



가 출혈 상처를 치료하는데 사용될 때, 점토 물질의 적어도 일부분은 응고를 촉진하기 위해 혈액과 접촉한다. 또한, 혈액에 노출되었을 때, 결합제는 낮은 가용성을 갖고 거즈 상에 대부분의 점토 물질을 유지하게 한다. 혈액 응고를 촉진하기 위해 출혈 상처에 적용될 수 있는 붕대는 유연 기질 및 상기에 장착된 거즈 기질을 포함한다.

(52) CPC특허분류

*A61L 15/44* (2013.01)

*A61L 15/46* (2013.01)

*A61L 2/0005* (2013.01)

*C08L 5/04* (2013.01)

*A61L 2300/102* (2013.01)

*A61L 2300/418* (2013.01)

*A61L 2400/04* (2013.01)

*A61L 2420/02* (2013.01)

*A61L 2420/04* (2013.01)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

기질;

상기 기질의 하나 이상의 면에 배치된 지혈 물질; 및

상기 지혈 물질이 수분의 존재하에 상기 기질로부터 분리되는 것에 저항하게끔 상기 지혈 물질을 상기 기질 상에 고정하도록 구성된 혈액에 불용성인 결합제(binder);를 포함하는 지혈 장치로서,

상기 지혈 장치에 대하여 건조 과정을 수행하고;

상기 장치가 출혈을 치료할 때, 상기 장치의 적용으로 혈액이 상기 기질로 흡수를 일으키고, 및 응고의 가속화를 보조하기 위하여 상기 지혈 물질의 적어도 일부가 혈액과 직접적 접촉을 일으키도록 구성된 것인 지혈 장치.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 결합제는 이온 가교, 공유 가교, 또는 이온 가교 및 공유 가교를 포함하는 것인 지혈 장치.

#### 청구항 3

기질;

상기 기질의 하나 이상의 면에 배치된 지혈 물질; 및

물 속에 담그었을 때 자연 빛 조건하에서, 육안으로 보이는 입자의 시각적 부재가 있게끔 상기 지혈 물질을 상기 기질 상에 잡도록 구성된 결합제로서 물에서의 가용성에 저항성인 결합제;를 포함하는 지혈 장치로서,

상기 지혈 장치에 대하여 건조 과정을 수행하고;

상기 장치가 출혈을 치료할 때, 상기 장치의 적용으로 혈액이 상기 기질로 흡수를 일으키고, 및 응고의 가속화를 보조하기 위하여 상기 지혈 물질과 혈액 사이에 직접적인 접촉을 제공하도록 구성된 것인 지혈 장치.

#### 청구항 4

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기질은 다음 중 하나 이상을 포함하는 것인 지혈 장치: 거즈 물질, 스폰지, 또는 부직포(non-woven fabric).

#### 청구항 5

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기질은 면, 실크, 울(wool), 플라스틱, 셀룰로오스, 레이온, 폴리에스테르, 폴리우레탄, 폴리에틸렌 발포체, PHEMA 발포체, 폴리아크릴산 발포체, 저밀도 폴리에테르, 폴리비닐 알코올, 폴리하이드록시부티레이트 메틸 메타크릴레이트(polyhydroxybutyrate methyl methacrylate), 폴리 메틸메타크릴레이트(poly methylmethacrylate), 또는 그들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질을 포함하는 것인 지혈 장치.

#### 청구항 6

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기질은 상기 기질의 형태가 출혈 상처의 형태에 대응되게 변형되고, 및 상기 출혈 상처의 형태를 갖도록 유연한 것인 지혈 장치.

#### 청구항 7

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 결합 제제(binding agent) 및 상기 지혈 물질이 상기 기질에 도포(apply)되는 것인 지혈 장치.

**청구항 8**

청구항 7에 있어서, 상기 결합제가 분무 과정에 의해 상기 기질에 도포되는 것인 지혈 장치.

**청구항 9**

청구항 7에 있어서, 상기 결합 제제를 포함하는 액체에 상기 기질을 침지함으로써 상기 결합 제제가 상기 기질에 도포되는 것인 지혈 장치.

**청구항 10**

청구항 7에 있어서, 상기 결합 제제가 롤러를 사용하여 상기 기질에 도포되는 것인 지혈 장치.

**청구항 11**

청구항 7에 있어서, 상기 결합 제제는 결합제를 제공하기 위해 가교제로 처리되는 것인 지혈 장치.

**청구항 12**

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지혈 물질은 점토 물질을 포함하는 것인 지혈 장치.

**청구항 13**

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지혈 물질은 아타플자이트, 벤토나이트, 카올린, 카올리나이트, 또는 상기 물질들의 조합을 포함하는 것인 지혈 장치.

**청구항 14**

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지혈 물질은 카올리나이트를 포함하는 것인 지혈 장치.

**청구항 15**

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지혈 물질은 헬로이사이트(halloysite), 일라이트(illite), 질석(vermiculite), 활석(talc), 팔리고스카이트(palygorskite), 및 프리오피리라이트(pryophylilite)를 포함하는 것인 지혈 장치.

**청구항 16**

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지혈 물질은 알루미늄실리케이트(aluminosilicate)를 포함하는 것인 지혈 장치.

**청구항 17**

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지혈 물질은 유리화(vitrified)된 것인 지혈 장치.

**청구항 18**

결합 제제(binding agent)를 제공하는 단계;

지혈 물질을 제공하는 단계;

상기 결합 제제와는 구별되어 있는 기질을 제공하는 단계; 및

상기 결합 제제 및 지혈 물질을 상기 기질에 적용하는 단계를 포함하는, 청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 따른 지혈 장치를 제조하는 방법으로서,

상기 지혈 장치가 경직되지 않아서, 상기 지혈 장치는 용이하게 상처 표면 또는 상처 구멍과 일치하고, 상처 표면 또는 상처 구멍 내에 채워지고, 및/또는 상처 표면 또는 상처 구멍 주변을 감쌀 수 있고;

상기 지혈 장치는 출혈을 치료할 때, 상기 장치의 적용으로 응고의 가속화를 보조하기 위하여 상기 지혈 물질의 적어도 일부가 혈액과 직접적 접촉을 일으키도록 구성된 것인, 지혈 장치를 제조하는 방법.

**청구항 19**

청구항 18에 있어서, 가교제를 사용하여 상기 결합 제제를 상기 기질 상에 가교하여 가교된 결합제를 제공하는 단계로서, 상기 가교된 결합제는 혈액에 노출될 때, 상기 기질 상에 상기 지혈 물질을 보유하는 효과를 갖는 것인 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 20**

청구항 19에 있어서, 상기 가교제는 염화 칼슘인 것인 방법.

**청구항 21**

청구항 18에 있어서, 상기 결합 제제 및 지혈 물질이 상기 기질에 도포된 후에, 상기 기질을 세척하여 결합되지 않은 성분을 제거하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 22**

청구항 18에 있어서, 지혈 장치를 제공하기 위하여 상기 지혈 물질이 상기 기질에 도포된 후에 상기 기질에 건조 과정을 수행하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 23**

청구항 18에 있어서, 상기 지혈 장치를 멸균하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 24**

청구항 18에 있어서, 상기 결합 제제는 높은-G 소듐 알지네이트, 높은-G 포타슘 알지네이트, 및 높은-G 암모늄 알지네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로서, 상기 높은-G 알지네이트 내에서는 글루로네이트가 만누로네이트에 대해 50% 이상의 몰 퍼센트 또는 중량 퍼센트인 것인 방법.

**청구항 25**

청구항 18에 있어서, 상기 결합 제제는 높은-G 소듐 알지네이트를 포함하는 것인 방법.

**청구항 26**

청구항 25에 있어서, 상기 높은-G 소듐 알지네이트의 가용성 부분이 상기 기질 상에 남아 있게 하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 27**

청구항 26에 있어서, 글리세롤이 상기 기질에 적용되는 것인 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 일반적으로 지혈을 촉진하기 위한 물질 및 장치에 관한 것이고, 더욱 상세하게는 지혈 붕대 및 상처 드레싱에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 혈액은 액체 상(phase) 내에 분산된 적혈구, 백혈구, 혈구 및 혈소판을 포함하는 액체 조직이다. 액체 상은 산, 지질, 가용화된 전해질, 및 단백질을 포함하는 혈장이다. 단백질은 액체 상 내에서 현탁되고 여과, 원심 분리, 전기영동, 및 면역화학적 기법과 같은 다양한 방법 중 어느 것에 의해 액체 상으로부터 분리될 수 있다. 액체 상 내에 현탁된 하나의 특정 단백질은 피브리노겐(fibrinogen)이다. 출혈이 일어났을 때, 피브리노겐은 물 및 트롬빈(thrombin)(효소)와 반응하여 피브린(fibrin)을 형성하고, 이것은 혈액 내에서 불용성이고 혈전을 형성하기 위해 중합한다.

[0003] 매우 다양한 환경에 있어서, 인간을 포함한 동물은 상처를 입을 수 있다. 때때로 출혈은 이러한 상처와 상관된다. 일부 환경에 있어서, 상처 및 출혈은 사소하고, 간단한 응급 처치의 적용에 더하여 정상적인 혈액 응고 기능이 요구되는 전부이다. 불행히도, 다른 환경에 있어서 실질적인 출혈이 일어날 수 있다. 이 상황은 보통 적절

한 처치를 적용할 수 있도록 훈련된 인원뿐만 아니라 전문적인 장치 및 물질을 요구한다. 만약 이러한 처치가 순조롭게 적용되지 않으면, 과도한 출혈이 발생할 수 있다. 출혈이 심각할 때는, 때때로 장치 및 훈련된 요원의 즉각적인 가용이 여전히 적시에 혈액의 흐름을 지혈하는데 불충분하다.

[0004] 또한, 심각한 상처는 적절한 의료 지원이 즉각적으로 가능하지 않은 멀리 떨어진 지역 또는 전쟁터와 같은 상황에서 종종 일어날 수 있다. 이러한 경우, 덜 심각한 상처라도, 부상당한 사람 또는 동물이 치료를 받을 수 있을 정도로 장시간 출혈을 멈추게 하는 것은 유용할 수 있다.

[0005] 상기 언급된 문제들을 해결하기 위한 노력으로, 통상적인 처치가 가능하지 않거나 덜 최적으로 효과적인 상황에서 과도한 출혈을 제어하기 위한 물질이 개발되어 왔다. 비록 이러한 물질들은 다소 성공적인 것으로 보였지만, 이것은 때때로 외상성 상처(traumatic wounds)에는 충분히 효과적이지 않고 고가인 경향이 있다. 또한, 이 물질은 때때로 일부 상황에서 비효율적이고, 고온에서 불안정하며, 상처로부터 제거하는 것뿐만 아니라 상처에 적용하는 것이 어려울 수 있다.

[0006] 유사하게, 다른 가용한 지혈 제품 또는 장치는 지혈 물질을 장치에 결합시키기 위한 결합제(binder) 물질을 포함할 수 있다. 이 구성은 지혈 물질을 상처에 성공적으로 전달하는데 사용될 수 있다; 그러나, 상처로부터 나오는 혈액 또는 삼출물은 결합제 물질의 상당한 부분을 용해할 수 있으므로, 잠재적으로 지혈제의 유의한 부분을 장치로부터 분리되게 할 수 있다.

[0007] 출혈은 또한 수술 과정 동안 문제가 될 수 있다. 출혈은 때때로 출혈 부위에 압박을 가하거나 또는 혈액을 흡수하기 위하여 거즈, 스폰지 또는 다른 물질을 사용하는 것뿐만 아니라, 절개 부위 또는 내출혈 부위를 봉합하거나 스테이플링(stapling)함으로써 치료될 수 있다. 그러나 출혈이 과도해질 때, 이들 치료는 원하는 만큼 빠르게 혈액의 흐름을 막기에 충분하지 않을 수 있다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0008] 일부 구체예에 따르면, 지혈 장치는 기질(substrate)(예를 들면, 거즈 기질 또는 스폰지 기질), 기질 상 및/또는 내에 배치된 하나 이상의 종류의 지혈 물질, 및 체액, 혈액, 생리화학적 pH를 갖는 유체 및 얼스 발란스드 솔트 솔루션(Earle's balanced salt solution), 염수, 및/또는 물과 같은 염과 같은 유체 내에서의 가용성에 견디는 방법으로 기질에 지혈 물질을 결합하기 위해 기질 상 및/또는 내에 배치된 가교 물질(예를 들면, 칼슘 알지네이트 등)과 같은 결합제를 포함한다. 지혈 물질은 기질에 지혈적으로 유효한 양 및 지혈적으로 유효한 형태로 적용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 결합제는 거즈 또는 스폰지 상에서 점토(예를 들면, 카올린)와 같은 지혈 물질의 존재 하에서, 염화 칼슘과 같은 염과 가교되는 소듐 알지네이트와 같은 알지네이트로부터 형성될 수 있고, 그러므로 실질적으로 점토 물질을 거즈에 포획 또는 결합한다. 예를 들면, 알지네이트가 고농도의 글루로네이트 단량체(예를 들면, 약 50% 이상의 만누로네이트에 대한 글루로네이트의 비율)를 포함하는 일부 구체예에 있어서, 결합제는 염수 또는 혈액과 같은 유체에서의 가용성에 견딜 수 있다. 결합제는 점토 물질과 같은 다른 지혈제와 조합되어 사용될 수 있거나 또는 조합되어 사용되지 않을 수 있는 지혈제 자체일 수 있다.

[0009] 일부 구체예에 있어서, 지혈 장치가 출혈 상처를 치료하는데 사용될 때, 응고 과정을 시작하거나 촉진하기 위해서 이것은 지혈 장치가 출혈 상처의 표면과 접촉하고, 기질 상 및/또는 내의 지혈 물질의 적어도 일부가 응고의 가속화를 보조하기 위하여 상처 표면에서 나오는 혈액과 직접적인 접촉을 하도록 구성되고, 결합제는 혈액과 같은 유체에 노출되었을 때에도, 실질적으로 기질 상 및/또는 내에 지혈 물질을 유지시킨다.

[0010] 일부 구체예에 따르면, 지혈제와 함께 적합한 결합제의 사용은 실질적으로 지혈 장치의 기질 상 또는 내에 지혈제를 보유시킨다. 이러한 보유는 지혈 장치의 제조, 포장, 및 수송 동안 유리할 수 있고, 또한 상처로부터 장치의 적용 및 제거 동안 도움이 될 수 있다. 예를 들면, 적절한 결합제 물질의 사용은 혈액 또는 혈액에 의해 용해되는 유체와 같은 유체 또는 다른 유체에 노출되었을 때, 장치로부터 분리되거나 제거되는 지혈제의 양을 줄일 수 있다. 이러한 특성은 상처를 돌보는 사람이 얼마나 많은 지혈 물질이 상처에 적용되어야 하는지 알 수 있게 할 수 있다.

[0011] 일부 구체예에 있어서, 바람직한 결합제는 (a) 생체적합성, 즉 이것은 의료적 적용에의 사용에 있어서 안전한 것으로 간주될 수 있다; (b) 제조에 있어서 편리하고 비용 효율적인, 즉 이것은 합리적인 가격으로 안정한 공급이 가능하고, 상대적으로 저렴하게 과정이 이루어질 수 있으며, 과정에 있어서 독성 또는 그외 바람직하지 않은 또는 비싼 화학 물질의 사용이 요구되지 않는다; (c) 염수 및/또는 체액에서의 가용성에 대한 저항력; 및 (d)

기질 상 및/또는 내에 지혈적으로 유효한 양이 적용되었을 때, 고도로 유연하고(flexible) 순응하여(conformable), 결과 지혈 장치가 과도하게 경직되지 않고, 유의적인 볼록함(bulge), 틈(gap), 또는 빈 공간(void)을 형성함이 없이 상처 표면 또는 상처 구멍과 일치하게 채워지고, 및/또는 감싸도록 할 수 있고; 및/또는 (e) 예를 들면 결합체를 통해 혈액이 직접적으로 지혈제 유입하게 하는 다공성 표면을 제공하거나, 또는 혈액과 직접적으로 접촉하기 위해 바깥으로 돌출된 지혈제가 있는 표면을 제공함으로써, 지혈제가 혈액과 자유롭게 직접 접촉할 수 있는 지혈제가 있는 담체(carrier)를 제공할 수 있다.

[0012] 일부 구체예에 있어서, 장치 및 물질은 개방창(open wound)에 용이하게 적용될 수 있다. 특히 지혈제가 메쉬(mesh) 또는 그와 유사한 장치 내에서 보유될 때, 또는 거즈를 형성하기 위해 직물 또는 비-직물 구조에 포함될 때, 장치는 멸균된 용기에 용이하게 포장되고 제거될 수 있고, 응고를 유발하기 위해 혈액이 유출되는 지점에 직접적으로 놓여지거나, 채워지거나, 또는 유지될 수 있다.

[0013] 일부 구체예에 있어서, 지혈제와 조합하여 칼슘 알지네이트와 같은 가교 결합체를 사용하는 장점은 상처에 바람직하지 않은 지혈 장치의 부착이 감소될 수 있다는 것이다. 일부 구체예에 있어서, 장치는 가교 표면이 일반적으로 그대로 유지되면서, 새로 형성된 혈전의 파괴 또는 유의적인 새로운 출혈의 유도 없이 상처로부터 용이하게 제거될 수 있다. 또한, 일부 구체예에 있어서, 본 명세서에 따른 장치의 사용은 상처의 전반적인 치유 과정 동안에 도울 수 있다. 본 명세서의 지혈 장치에 있어서의 이러한 특성은 적절한 지혈제(예를 들면, 카올린) 및/또는 결합체(예를 들면, 칼슘 알지네이트)의 선택을 통해 향상될 수 있다.

[0014] 일부 구체예에 있어서, 스폰지(예를 들면, 스폰지 매트릭스의 형태)는 발포 플라스틱 폴리머(foamed plastic polymer)와 같은, 규칙적 또는 불규칙적 형태의 개방형 세포(open cell) 및/또는 폐쇄형 세포(closed cell)를 갖는 매질(medium)을 포함하는데 사용될 수 있다. 스폰지는 고 흡수성일 수 있고, 이것은 지혈제 및 관련된 결합체의 많은 적재, 및 혈액, 삼출물, 또는 다른 유체의 많은 흡수를 가능하게 할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 스폰지를 포함하는 지혈 장치의 제조는 본 명세서에 개시된 것과 같은 거즈의 제조에서 사용되는 것과 동일하거나 또는 유사한 하나 또는 그 이상의 단계를 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 스폰지 매트릭스를 제조하는 방법은 하나 또는 그 이상의 결합체 및/또는 지혈제를 적용하는 동안, 그의 스폰지 매트릭스로의 흡수를 개선하기 위하여 스폰지 매트릭스를 압축하고 스폰지 매트릭스가 확장하게 하는 것과 같은, 결과 지혈 장치를 향상시키기 위한 부가적인 또는 대안적인 단계를 포함할 수 있다. 부가적으로, 흡수의 향상된 방법은 분무 또는 슬롯-다이 방법(slot-die method)과 같은 다른 적용 과정 또는 기법으로 대체되거나 그와 조합될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 분무 또는 슬롯-다이 방법은 지혈제 또는 방출제와 같은 물질을 스폰지의 하나의 표면(예를 들면, 아래 표면 또는 위 표면)에만 적용하는데 사용될 수 있다.

**과제의 해결 수단**

[0015] 본 명세서는 지혈을 촉진하고 상처를 치유하기 위한 출혈 상처에 적용될 수 있는 지혈 장치, 지혈제, 및 결합 물질을 개시한다. 본 명세서에 개시된 특성은 하나 또는 그 이상의 다른 개시된 특성과 조합하여 사용될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 또한 본 명세서에 개시된 특정 구체예는 본 명세서의 바람직한 구체예일 뿐이다. 특성은 본질적이거나 필수적이지 않다.

[0016] 본 명세서에 개시된 지혈 장치의 일부 구체예에 있어서, 지혈 장치는 상세하게는 지혈적 효과를 제공함으로써 출혈 상처의 치료에 사용하도록 구성된다. 지혈 제는 일반적으로 출혈 상처에 접촉되게 하였을 때 응고를 촉진할 수 있는 점토 물질 또는 다른 실리카-기반 물질을 포함한다. 그러나, 본 발명은 점토에 한정되지 않고, 생리활성 유리(bioactive glass), 생물학적 지혈제, 분자체 물질(molecular sieve material), 규조토, 칼슘 알지네이트, 키토산, 트롬빈, 및 그의 조합 등과 같은 다른 지혈 물질이 본 명세서의 범위 내에 있고, 점토와 조합하여 또는 개별적으로 지혈제로서 사용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 적합한 지혈 물질은 생리불활성(bio-inert)이고, 저렴하며, 안정하게 공급되고, 및 용이하게 가공될 수 있다.

[0017] 결합 물질은 혈액과 같은 액체에 노출되었을 때에도 지혈 장치 내 또는 상에서 실질적으로 지혈제를 유지시킬 수 있는 알지네이트(예를 들면, 칼슘 알지네이트)와 같은 가교 물질 또는 그와 유사한 물질을 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서 결합체(binder)는 그가 접촉하게 될 액체에 의해 실질적으로 용해되지 않는다.

[0018] 일부 적합한 결합 물질은 두 개 또는 그 이상의 화학적 구성으로부터 그들 스스로 형성될 수 있는 두 개 또는 그 이상의 화학 물질로부터 생성된다. 물질은 더 많은 기초 화학적 구성 중 두 개 이상 사이에 화학적 결합(예를 들면, 이온성, 공유성 등)을 유도하는 방법으로 함께 제공될 수 있다. 예를 들면, 소듐 알지네이트와 같은 알지네이트는 클로라이드(chloride), 할로젠(halogen), 또는 설페이트(sulfate)와 조합하여 칼슘, 아연, 바륨, 알

루미늄, 철, 또는 지크로늄 이온을 형성할 수 있는 염과 조합될 수 있다. 다른 많은 잠재적인 가교 화학 물질은 결합제 및/또는 지혈제와 함께 사용될 수 있고, (1) 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보다이미드 - 일반적으로 EDC (이것은 카보다이미드 계열에 속하고 아미드 결합을 형성하여 카복실기를 아민기에 가교한다)로 알려짐; (2) EDC + NHS (N-하이드록시숙신아미드) 또는 EDC + 설폰-NHS (NHS 또는 설폰-NHS의 첨가는 더욱 안정한 아미드 결합을 생성한다); (3) 제니핀(Genipin); 및/또는 (4) 글루타알데하이드를 포함하나, 그에 한정되는 것은 아니다.

[0019] 본 명세서에서 사용된 용어 "점토(clay)"는 해당 기술분야에서 그의 일반적인 의미와 동일하게 사용되고, 수화된 규산 알루미늄(aluminum silicate)의 결정형(crystalline form)을 포함한다. 점토의 결정은 일반적으로 불규칙적인 형태를 갖고, 수 중 불용성이다. 점토의 일부 종류의 물과의 조합은 어느 정도의 가소성을 갖는 덩어리를 생산할 수 있다. 점토의 종류에 따라, 그의 물과의 조합은 요변성(thixotropic property)을 갖는 콜로이드성 겔(colloidal gel)을 생산할 수 있다.

[0020] 일부 구체예에 있어서, 점토 물질은 미네랄 "카올리나이트(kaolinite)"를 포함하는 카올린이다. 용어 "카올린(kaoline)"은 이하에 일부 구체예를 설명하는데 사용되어도, 카올리나이트 또한 카올린과 조합하여 또는 카올린을 대체하여 사용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 본 발명은 카올린 또는 카올리나이트에 대하여 한정되지 않는다. 다른 많은 적합한 점토 물질이 사용될 수 있고, 아타플자이트(attapulgite), 벤토나이트(bentonite), 몬모릴로나이트(montmorillonite)와 같은 카올리나이트 이외의 필로실리케이트(phyllsilicate), 텍토실리케이트(tectosilicate)와 같은 필로실리케이트 이외의 실리케이트, 그들의 조합, 그들의 카올린 및/또는 구조토와의 조합 등을 포함하나, 그에 한정되는 것은 아니다.

[0021] 실리케이트 미네랄의 예는 네소실리케이트(nesosilicate), 또는 오소실리케이트(orthosilicate), 소로실리케이트(sorosilicate), 사이클로실리케이트(cyclosilicate), 이노실리케이트(inosilicate), 필로실리케이트 및 텍토실리케이트를 포함한다. 필로실리케이트의 예는 안티고라이드(antigorite), 크리소타일(chrysotile), 및 리잘다이트(lizardite)와 같은 세르펜틴(serpentine) 군의 구성원; 헬로이사이트(halloysite), 일라이트(illite), 질석(vermiculite), 활석(talc), 팔리고스카이트(palygorskite), 및 프리오필리라이트(pryophylilite)와 같은 점토 미네랄 군의 구성원; 흑운모(biotite), 백운모(muscovite), 금운모(phlogopite), 레피도라이트(lepidolite), 마가라이트(margarite), 해록석(glaucanite)과 같은 미카(mica) 군 미네랄; 및 클로라이트(chlorite) 군 미네랄을 포함한다. 텍토실리케이트의 예는 페탈라이트(petalite) 및 방비석(analcime) 뿐만 아니라, 석영(quartz) 군, 장석(feldspar) 계열, 준장석(feldspathoid) 계열, 스카폴라이트(scapolite) 군, 및 제올라이트(zeolite) 군의 구성원을 포함한다.

[0022] 본 명세서에서 사용된 용어 "카올린(kaolin)"은 해당 기술 분야에서 그의 일반적 의미와 동일하게 사용된다. 일부 구체예에 있어서, 카올린은 화학식  $Al_2Si_2O_5(OH)_4$ 을 갖는 연질 토류 알루미늄실리케이트 점토(earthy aluminosilicate clay)(및, 더욱 상세하게는, 이중 팔면체 필로실리케이트 점토(dioctahedral phyllosilicate clay))를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 카올린은 히드록시기의 산소 원자를 통해 연결된 알루미늄 팔면체의 사면체 시트(sheet) 및 팔면체 시트가 번갈아 나오는 자연적으로 발생한 층을 이룬 실리케이트 미네랄이다. 일부 형태에 있어서, 카올린은 약 50% 알루미늄, 약 50% 실리카 및 미량의 불순물을 포함할 수 있다.

[0023] 카올린의 하나의 종류는 플로리다(Florida) 에드가(Edgar) 내 및 근처에서 채굴되고 가공된 물-세척된 카올린 점토인 에드가 플라스틱 카올린(Edgar's plastic kaolin)이다. 에드가 플라스틱 카올린은 바람직한 가소성 특성을 갖고, 캐스타블(castable)이며, 물과 같은 액체와 혼합되었을 때 요변성 슬러리를 생산할 수 있다.

[0024] 일부 구체예의 점토 또는 다른 지혈 물질은 부가적인 응고 기능 및/또는 향상된 효능을 제공하기 위해 다른 물질과 혼합되거나 또는 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 물질은 마그네슘 설페이트(magnesium sulfate), 소듐 메타포스페이트(sodium metaphosphate), 염화 칼슘(calcium chloride), 텍스트린(dextrin), 그들의 조합 및 그들의 수화물을 포함하나, 그에 한정되는 것은 아니다.

[0025] 일부 구체예에 있어서, 다양한 물질은 상처 부위에서 살균된 환경을 제공하거나, 점토의 응고 기능에 추가적인 기능을 제공하기 위하여 카올린 또는 다른 지혈제에 혼합되거나, 연관되거나, 또는 포함될 수 있다. 사용될 수 있는 예시적 물질은 약학적 활성 조성물, 예를 들면, 항생제, 항진균제, 항미생물제, 항염증제, 진통제, 항히스타민제(예를 들면, 시메티딘(cimetidine), 클로로페니라민 말리에이트(chloropheniramine maleate), 염산 디펜히드라민(diphenhydramine hydrochloride), 및 염산 프로메타진(promethazine hydrochloride)), 은 또는 구리 이온을 함유하는 화합물, 및 그들의 조합 등을 포함하나, 그에 한정되는 것은 아니다. 부가적인 지혈 기능을 제공하기 위해 포함될 수 있는 다른 물질은 아스코르브산, 트라넥사민 산(tranexamic acid), 루틴(rutin), 및 트

롬빈을 포함한다. 상처 부위에 바람직한 효과를 갖는 식물성 물질 또한 첨가될 수 있다.

- [0026] 일부 구체예에서의 사용에 있어서, 카울린 (또는 다른 점토 물질 및 구조토)은 입자 형태일 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "입자(particle)"는 비드, 펠렛, 과립(granule), 막대(rod), 또는 다른 표면 형태 또는 그들의 조합을 포함한다. 표면 형태와 상관없이, 일부 구체예에 있어서 입자는 평균 유효 지름(effective diameter)이 약 0.2 mm(밀리미터) 내지 약 10 mm, 바람직하게는 약 0.5 mm 내지 약 5 mm, 더욱 바람직하게는 약 1 mm 내지 약 2 mm이다. 그러나 본 발명은 그에 대해 한정되지 않고, 다른 입자 크기(예를 들면, 약 0.2 mm 미만) 또한 본 명세서의 범위 내에 있다. 일부 구체예에 있어서, 카울린(또는 다른 점토 물질 또는 구조토)의 입자 크기는 분말로 간주될 만큼 작을 수 있다. 만약 입자 크기가 분말로 간주된다면, 분말은 미세(impalpable)할 수 있다(즉, 촉각으로 감지할 수 없음).
- [0027] 점토 입자는 다수의 다양한 방법으로 생산될 수 있다. 이러한 방법은 혼합, 압출(extrusion), 및 구형화(spheronizing) 등을 포함한다. 점토의 혼합, 압출, 또는 구형화에 활용되는 장비는 영국, 도르셋(Dorset)의 켈레바 프로세스 솔루션 사(Caleva Process Solutions Ltd)로부터 구입할 수 있다. 다른 방법은 플루이드 베드(fluid bed) 또는 펠렛타이징 장치(pelletizing apparatus)의 사용을 포함한다. 점토 입자의 생산을 위한 플루이드 베드는 뉴저지주 램지(Ramsey)의 글라트 에어 테크놀로지스사(Glatt Air Technologies)로부터 구입할 수 있다. 점토 입자의 생산을 위한 디스크 펠렛타이저(dist pelletizer)는 위스콘신주 그린베이(Green bay)의 피코 인터내셔널 사(Feeco International Inc.)로부터 구입할 수 있다. 그러나 본 발명은 그에 대해 한정되지 않고, 입자화된 점토를 생산하기 위한 다른 장치 및 방법이 본 명세서의 범위 내에 있다.
- [0028] 일부 구체예에 있어서, 점토는 입자화되고, 건조되고, 및 약 600 °C(섭씨도)로 소성(fired)될 수 있다. 입자 형성을 위한 점토 물질의 적합한 균질의 혼합물을 수득하기 위해서, 적합한 혼합 장치를 사용하여 상대적으로 고도의 전단(shear)을 점토 물질의 덩어리에 적용한다. 전단하기 전에, 압출 및 이후의 조작에 있어서 충분하게 사용가능한 혼합물을 얻기 위해 점토의 함수량을 측정하고 약 20 중량%로 조정한다.
- [0029] 일부 구체예에 있어서, 점토 물질의 약 600 °C로의 소성(firing) 동안, 물질은 유리화(vitrified) 된다. 유리화는 EPK(또는 다른 점토 물질)을 유리성(glassy) 물질로 전환 시키는 반복되는 용해(melting) 및 냉각(cooling) 사이클을 통하여 작동한다. 사이클의 숫자가 증가할수록, 결정 구조는 파괴되어 무정형 조성물로 된다. 일부 구체예에 따라서, 점토 물질의 무정형 성질은 이후에 적셔졌을 때, 그의 구조적 통합성을 유지하게 한다. 그 결과, 점토 물질은 사용시에 적셔졌을 때, 예를 들면 혈액에 적용되었을 때, 그의 구조적 통합성을 유지한다. 그러나 본 발명은 유리화된 점토의 사용에 한정되지 않고, 다른 많은 종류의 지혈제 뿐만 아니라 유리화되지 않은 점토 물질이 사용될 수 있다. 특히, 유리화되지 않은 점토는 여전히 지혈을 제공하기 위해 출혈 상처에 적용될 수 있다.
- [0030] 특정 이론에 제한되는 것은 아니지만, 점토의 세포 응집 기전은 혈액에 적용되었을 때 특정 접촉 인자를 활성화한다. 더욱 상세하게는, 카울린은 XII 인자 및 혈소판-연관 인자 XI의 활성을 촉진하여 응고 캐스케이드(cascade)를 촉진한다.
- [0031] 일부 구체예에 있어서, 하나 또는 그 이상의 결합제는 하나 또는 그 이상의 지혈제와 함께 사용된다. 결합제는 주어진 기질 상 및/또는 내에서 실질적으로 지혈제를 유지시키고, 결합제는 또한 지혈제의 혈액 응고 및/또는 상처 치유 과정을 돕는다. 또한, 일부 구체예에 있어서, 적합한 결합제는 지혈 장치가 바람직한 때에 상처로부터 더욱 용이하게 제거될 수 있게 하는 방출제(release agent)로서의 역할을 한다.
- [0032] 다른 많은 종류의 기질 및 서로 다른 조합의 기질이 사용될 수 있다. 기질은 섬유성이고, 줄(string) 또는 실(thread); 직물(woven) 또는 비-직물(non-woven); 뻣뻣한 직물 텍스타일(tightly woven textile); 메쉬; 거즈; 스폰지; 스폰지 매트릭스; 흡수성 또는 비-흡수성; 및/또는 고체 또는 다공성과 같은 하나 또는 그 이상의 섬유로 구성될 수 있다. 일부 섬유성 구체예에 있어서, 하나 또는 그 이상의 지혈제는 기존의 섬유에 코팅될 수 있고, 및/또는 섬유 자체의 제조 과정 동안 섬유의 기본 구조를 포함하는 구성 성분으로 포함될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 하나 또는 그 이상의 섬유는 고도의 구조적 힘 및 통합성을 갖는 일반적으로 주요한 직선의 연속적인 구성 요소, 및 하나 또는 그 이상의 지혈제 또는 다른 치료제를 갖는 첨가제 또는 대체 구성 성분을 포함하는 낮은 구조적 힘 또는 통합성을 가질 수 있는 하나 또는 그 이상의 일반적으로 부가적인 직선의 연속적인 구성 요소와 같은 복수의 구성요소를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 거즈 및 스폰지 매트릭스; 지혈적으로 통합된 섬유로 형성된 거즈; 뻣뻣한 직물 텍스타일(예를 들면, 지혈적으로 통합된 섬유로 형성됨) 및 거즈 및/또는 스폰지 등과 같은 조합물 또는 화합물 기질이 사용될 수 있다. 조합물 또는 화합물 기질의 구성 요소는 다수의 상이한 방법으로 서로 결합되거나 또는 통합될 수 있다. 예를 들면, 구성 요소는 서로 부착되고,

접착되고, 열로 결합되고, 화학적으로 결합되고, 봉합되고, 스테이플되고, 가교되고, 및/또는 엮어질 수 있다. 기질의 특정 종류 또는 예의 사용에 대한 본 명세서의 언급은 일반적으로 모든 적합한 기질을 포함하고 그에 적용하는 것으로 이해되어야 한다.

- [0033] 일부 구체예에 있어서, 실질적으로 기질 상에 모든 지혈 물질을 보유하는 결합제의 사용은 지혈 물질로부터 또는 그에 동반될 수 있는 먼지를 실질적으로 억제하거나 완화한다. 이것은 혈액 응고 목적을 위한 더 많은 지혈 물질을 제공한다. 이것은 또한 사용자 또는 상처를 돌보는 사람이 상처에의 적용을 위해 지혈 장치를 그의 포장 재료로부터 꺼낼 때, 더 깨끗하고, 사용하기 더 용이하며, 더 치료적으로 유효한 제품을 생산한다.
- [0034] 칼슘 알지네이트와 같은 생체적합성 가교 물질은 결합제로서 사용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 칼슘 알지네이트는 소듐 알지네이트 수용액에 염화 칼슘 수용액의 첨가로 생성될 수 있는 수 중 불용성 물질이다. "알지네이트(Alginate)"는 그의 일반적 의미로 사용되고, 알긴(algin), 알긴산의 염, 및 알긴산의 유도체 및 알긴산 자체를 포함한다. 일부 구체예에 있어서 알지네이트는 알긴산의 칼슘, 마그네슘, 및 나트륨염으로 갈조류의 세포벽으로부터 수득할 수 있다. 알지네이트의 일부 상업적인 종류는 해조류로부터 추출될 수 있다. 소듐 알지네이트는 갈조류로부터 추출된 천연 다가음이온성 공중합체(polyanionic copolymer)이고, 글루론산(guluronic acid) 및 만누론산(mannuronic acid) 구성 요소를 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 소듐, 포타슘, 암모늄 및 마그네슘 알지네이트는 수용성이다. 염화 칼슘은 안정하고 일부 경우에 있어서 칼슘 알지네이트로 명명된 수 중 불용성 물질을 형성하기 위하여 소듐 알지네이트를 가교하는데 사용될 수 있다.
- [0035] 알지네이트는 글루로네이트(guluronate) (G) 및 만누로네이트(mannuronate) (M) 단량체의 공중합체이다. G 및 M 단위는 일반적으로 GG, MM, 및 MG/GM 블록으로 서로 연결된다. 이들 블록의 비율, 분산, 및 길이는 알지네이트 분자의 화학적 및 물리적 특성을 결정한다. 일부 구체예에 있어서, 높은 G 및 GG 함량을 갖는 알지네이트는 높은 M 및 MM 함량을 갖는 알지네이트에 비해 더 안정하고, 덜 염수-가용성 및 혈액-가용성인 결합제를 형성할 수 있다. 일부 구체예의 "높은-G 알지네이트(high-G alginate)"에 있어서, 다른 종류의 단량체에 비해 더 많은 글루로네이트 단량체가 존재하거나 또는 만누로네이트 단량체에 비해 더 많은 글루로네이트 단량체가 존재한다. 예를 들면, 높은-G 알지네이트는 약 50% 이상 또는 65% 이상의 몰 퍼센트 또는 중량 퍼센트의 글루로네이트인 알지네이트 단량체(예를 들면, GG 또는 GM 형태)를 포함할 수 있다.
- [0036] 일부 구체예에 있어서, 가장 높은 수준의 GG 분획은 갈조류의 줄기로부터 생산된다. 알지네이트의 강하고, 일반적으로 수 중 불용성 결합을 형성하게 하는 "계란-박스(egg-box)" 유사 구조를 생성하기 위하여 글루로네이트 단량체는 칼슘과 반응한다. 높은-G 알지네이트는 다수의 공급원으로부터 구입할 수 있다.
- [0037] 하나의 알지네이트 분자 내 글루로네이트 단량체 영역, G-블록은 칼슘 이온 또는 다른 다가성 양이온을 사용하여 다른 알지네이트 분자 내의 유사한 영역에 연결될 수 있다. 다가성 칼슘 양이온,  $Ca^{2+}$ 는 글루로네이트 블록 구조에 적합할 수 있다. 이것은 가교 영역(junction zone)을 형성함으로써 알지네이트 폴리머를 서로 결합할 수 있게 하여, 용액의 겔화를 일으킨다. 더 높은 G 함량을 갖는 알지네이트는 유체, 특히 혈액 또는 염수에 용해될 가능성이 낮은 일반적으로 더 안정한 알지네이트를 생산한다. 상처에 사용될 때 또는 상처 내 또는 상에 지혈 장치가 놓여졌을 때, 일부 구체예에 있어서 이러한 드레싱은 상처로부터 장치의 제거를 용이하게 하고 조직 외상 또는 불편함을 최소화하거나 감소시킨다.
- [0038] 본 명세서에 개시된 지혈 장치에서 사용되는 알지네이트의 일부 형태는 고체 상태를 나타내는 가교 영역으로서, 부분적으로 고체 상태 및 부분적으로 용액 상태로 간주될 수 있다. 가교 후에, 물, 하나 또는 그 이상의 지혈제, 또는 다른 물질은 알지네이트 매트릭스 내에서 물리적으로 포획될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 지혈 장치는 기질 상에, 카올린, 소듐 알지네이트 및 폴라겐, 젤라틴, 키토산, 카복시메틸셀룰로오스, 및 히알루로난으로 이루어진 군으로부터 선택되는 생체 적합 물질을 제작 단계 동안 적용함으로써 형성된 코팅(coating)을 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 기질 상의 지혈 코팅은 코팅과 기질 사이 또는 기질에 적용된 두 개 이상의 물질 사이에 이온 또는 공유 결합을 형성함으로써 기질에 결합된다. 일부 구체예에 있어서, 기질 상의 코팅은 두 개 이상의 물질을 가교하고, 및 지혈제, 상처 치유제, 및 마취제를 포함하는 군으로부터의 다른 물질을 일반적으로 포획하거나, 또는 일반적으로 고정화함으로써 형성된다.
- [0039] 일부 알지네이트는 수 중 완전히 수용성(cold soluble)이고, 칼슘 이온에 노출되었을 때 겔로 발달한다. 대부분의 겔화제(gelling agent)와 상이하게, 알지네이트는 겔을 형성하기 위해 전형적으로 가열 및 냉각을 요구하지 않는다. 제형을 조정함으로써, 알지네이트 겔은 견고(firm)하고 잘 부러지는(birttle) 구조부터 단단하고(solid) 유연한(pliable) 구조, 연질(soft)이고 젤라틴성(gelatinous)인 구조까지의 구조의 범위를 제공한다. 일부 경우에 있어서, 전형적인 알지네이트 겔 형성에 있어서 세 개의 기본 구성 요소가 있다: 알지네이트, 칼

습염, 및 격리제(sequestant), 일부 과정은 격리제를 사용하거나 요구하지 않음.이 경우에 있어서, 알지네이트, 칼슘 및 격리제는 겔화 시스템 구조 및 겔이 형성되는 속도를 제어한다. 알지네이트, 칼슘 공급원 및 격리제의 등급은 최종 산물의 바람직한 특성을 생산하기 위해 변경될 수 있다.

[0040] 높은-G 알지네이트의 칼슘 결합 능력은 낮은 비율의 G-블록("낮은-G(low-G)")을 갖는 다른 알지네이트의 칼슘 결합 능력에 비해 강하다. 높은-G 지혈 드레싱은 칼슘 알지네이트 및 혈액/상처 삼출물 사이에 낮은 이온 교환(낮은-G 알지네이트를 갖는 드레싱과 비교하여)을 가질 수 있다. 낮은 이온 교환은 칼슘 알지네이트가 혈액/상처 삼출물 내에서 용이하게 용해되는 소듐 알지네이트로 더 용이하게 전환되는 낮은-G 알지네이트를 갖는 드레싱과 비교하여 칼슘 알지네이트 및 카올린이 드레싱 상에서 더 큰 정도로 머무를 것이라는 것을 의미한다. 소듐 알지네이트가 용해될 때, 카올린은 지혈 장치로부터 분리될 수 있다. 그러나, 일부 구체예에 있어서, 높은-G 함량은 그만큼 바람직하지 않거나 또는 바람직하지 않을 수도 있다.

[0041] 일부 구체예에 있어서, 알지네이트 드레싱은 치유 및 과립 조직의 형성을 촉진하는 상처 상의 생리학적으로 습윤한 미세환경(moist microenvironment)를 유지하는데 사용될 수 있다. 특정 알지네이트는 염수 세정(irrigation)으로 세척될 수 있어, 드레싱의 제거는 치유 과립 조직을 방해하지 않는다. 이것은 봉대를 제거함으로써 유발되는 고통 및 손상을 감소시킬 수 있다. 알지네이트 드레싱은 중증도 내지 심한 삼출성 상처에 매우 유용하게 사용될 수 있다.

[0042] 일부 구체예에 있어서, 가교 결합제에 의해 유연성 기질(예를 들면, 거즈)과 결합하는 지혈제를 갖는 지혈 장치를 제조하는 방법은 다음과 같이 생산될 수 있다. 소듐 알지네이트와 같은 결합 제제(binding agent)는 수 중 용해될 수 있다. 카올린과 같은 지혈제는 슬러리를 형성하기 위해 알지네이트/물 용액에 첨가될 수 있다. 슬러리는 거즈 또는 스폰지와 같은 기질에 적용될 수 있다. 이후, 슬러리-코팅된 기질은 알지네이트의 칼슘에의 결합을 유발하는 염화 칼슘 용액으로 분무되거나 침지되어, 기질 상 및/또는 기질 내의 카올린을 격리한다. 가교 단계 동안, 적어도 일부의 나트륨 이온은 칼슘 이온으로 대체된다. 본 명세서의 적어도 일 구체예에서 칼슘 이온이 나트륨 이온을 대체하는 정도에 대한 더 많은 정보는 하기 실시예 6을 참조한다. 가교 단계의 지속 시간은 바람직한 가교의 수준에 의존할 수 있다. 이후 기질은 일부의 가교되지 않은 알지네이트, 초과 염화 칼슘 및 염화 나트륨을 제거하기 위해 물로 세척된다. 적어도 일부의 결합되지 않은 지혈제는 또한 세척 단계 동안 제거될 수 있다.

[0043] 기질이 어느 방법으로 처리되기 전에, 슬러리가 적용되기 직전에, 슬러리가 기질에 적용된 후에, 가교 산물이 세척된 후에, 또는 마지막 단계로서 포장 전 또는 동안, 및/또는 이들 단계의 어느 사이 또는 모든 이들 단계 후에 일어날 수 있는 건조 과정을 기질에 수행할 수 있다. 건조 과정은 많은 방법으로 수행될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 건조 과정은 예를 들면, 대략 물의 끓는 점 이상 수준으로 기질을 감싸고 있는 공기의 열을 상승시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 건조 과정은 예를 들면, 기관을 가열된 공기(예를 들면, 대략 200도 F 이상) 및/또는 고주파 조사(radio-frequency radiation)와 같은 방사선 조사 또는 다른 형태의 가열에 노출시킴으로써 기관 자체의 열을 상승시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 건조 과정은 건조 과정 동안 진공을 적용하거나 또는 기질을 감싸는 공기로부터 수분을 제거하고, 및/또는 연속적으로 기질을 감싸는 공기를 저-습도 공기로 대체하는 것을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 건조 과정은 지혈 장치의 하나 또는 그 이상의 구성 요소 또는 완성된 지혈 장치(예를 들면, 하나 또는 그 이상의 지혈제 및/또는 결합제 포함)의 라이오필리제이션(lyophilization) 또는 "동결 건조(freeze drying)"를 포함할 수 있다.

[0044] 일부 구체예에 있어서, 건조 과정 동안의 온도, 지속 시간, 진공 수준, 및/또는 압력은, 있다 하더라도 매우 낮은 함수량(예를 들면: 약 15중량%, 약 10중량%, 약 5중량%, 또는 약 3중량% 이하의 수분)을 갖는 실질적으로 건조한 지혈 장치를 생산하기 위해 조정되고 및/또는 모니터링될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 건조 과정은 단지 일부 양의 물을 제거하여, 지혈 장치, 결합제 및 지혈제가 초기에 적용되었을 때보다 낮은 함수량을 갖게 한다. 일부 구체예에 있어서, 지혈 장치는 물로 포화되지 않는다. 결과 지혈 장치는 멸균되고 및/또는 멸균된 용기에 포장될 수 있다.

[0045] 어느 특정 이론에 제한되는 것은 아니지만, 결합 단계는 염화 칼슘 용액으로부터의 칼슘 이온과 알지네이트 음이온 사이의 정전기적 상호작용의 결과이다. 두 이온이 근접하게 되었을 때, 음전하 알지네이트가 정전기적으로 칼슘 양이온에 끌려 가교 화합물이 형성된다. 이것은 칼슘 양이온을 통한 알지네이트 폴리머 사슬 사이의 가교를 유발한다. 이러한 가교는 물 또는 혈액과 같은 액체에 노출되었을 때 카올린 또는 다른 지혈 물질이 실질적으로 기질 상 또는 내에 보유되기 위하여 기질 내에 결합되거나 또는 포획된 카올린 또는 다른 지혈 물질을 일으킨다.

- [0046] 가교는 하나의 폴리머 사슬이 다른 것과 연결되는 결합(예를 들면, 공유 결합 또는 이온 결합에 의해)이다. 일부 구체예에 있어서, 가교할 수 있는 폴리머는 일반적으로 주 사슬로부터의 가치를 나타낸다. 칼슘 양이온과 같은 가교제의 존재하에서, 동일한 또는 상이한 사슬로부터의 음전하 가치는 양이온을 끌어당긴다. 사슬을 서로 연결하는 가치를 "가교(crosslink)"라 한다.
- [0047] 가교는 중합화 과정 동안의 일부 시점에서 발생할 수 있는 겔화를 일으킬 수 있다. 용어 "겔 시점(gel point)"인 이 시점에서, 불용성 폴리머 분획이 처음으로 보인다. 이러한 불용성 물질을 "겔(gel)"이라 할 수 있다. 대안적으로 겔 시점은 시스템 내에서 발생할 수 없는 공기 방울(air bubble)의 불능으로 측정된 유동성을 시스템이 손실하는 시점을 의미한다. 결과 물질은 폴리머 분해가 일어나지 않는 조건 하에서, 증가된 온도에서 모든 용매에 대하여 불용성이다.
- [0048] 폴리머 사슬이 가교에 의해 서로 연결될 때, 이들은 개별적인 폴리머 사슬로서 이들의 이동 능력의 일부를 상실할 수 있다. 예를 들면, 액체 폴리머(사슬이 자유롭게 이동하는 상황)는 사슬이 서로 가교함으로써 "고체" 또는 "가교"로 될 수 있다. 이러한 기술은 소듐 알지네이트와 같은 알지네이트가 염화 칼슘과 가교될 때 적용된다. 소듐 알지네이트는 용액 내에서 존재할 수 있지만, 염화 칼슘의 첨가는 알지네이트 사슬을 칼슘 양이온과 뭉치거나 가교하게 하여 고정화된 산물을 형성한다. 일반적으로 고정화된 산물은 또한 지혈 입자 또는 물질 및 거즈와 같은 기질의 섬유 또는 구성 요소와 같은 존재할 수 있는 다른 물질을 일반적으로 고정화할 수 있다. 그러므로, 화학적 결합, 공유 또는 이온 결합이 없이도, 결과 고정화된 산물과 지혈 입자 또는 기질 섬유 사이에, 상이한 물질 또는 구조가 서로 뻘뻘하게 유지될 수 있다. 이러한 결합은 기질 섬유 내 또는 상에 지혈 입자를 보유하는 것이 요구되지 않는데, 알지네이트 결합제의 내부 가교가 이들 물질을 서로 충분히 잡고 있기 때문이다.
- [0049] 일부 구체예에 있어서, 가교는 열, 압력, pH의 변화, 또는 방사선에 의해 시작되는 화학적 반응에 의해 형성될 수 있다. 예를 들면, 중합화되지 않은 또는 부분적으로 중합화된 레진(resin)의 가교제라 불리는 특정 화학 물질과의 혼합은 가교를 형성하는 화학적 반응을 일으킬 수 있다. 가교는 또한 전자 빔 노출, 감마선 또는 자외선과 같은 방사선 공급원에 의한 노출을 통하여 정상적으로 열가소성인 물질에서 유도될 수 있다. 예를 들면, 전자 빔 과정은 가교 폴리에틸렌의 C 타입을 가교하는데 사용된다. 가교 폴리에틸렌의 다른 타입은 압출 동안 과산화수소의 첨가 또는 압출 동안 가교제(예를 들면, 비닐실레인) 및 촉매체의 첨가 및 이후에 압출 성형 후 양생을 수행함으로써 제조될 수 있다.
- [0050] 본 명세서에 개시된 일부 구체예에서 사용되는 시약인 염화 칼슘은 단순한 이온 결합의 예를 제공한다. 칼슘(Ca) 및 염소(Cl)가 결합되었을 때, 칼슘 원자는 각각 두 개의 전자를 잃고, 양이온( $Ca^{2+}$ )을 형성하고, 및 염소 원자는 각각 전자를 얻어 음이온( $Cl^{-}$ )을 형성한다. 이후에, 이들 이온은 1:2의 비율로 서로 끌어당겨 염화칼슘( $CaCl_2$ )을 형성한다. 다른 양이온 대 음이온에 대한 비율도 또한 사용되는 물질에 따라 가능하다. 일부 구체예에 있어서, 칼슘을 제외한 양이온 및 알지네이트를 제외한 음이온이 사용될 수 있다. 본 명세서의 지혈 장치 내에서 결합제로서 칼슘 알지네이트의 사용은 염수 및/또는 혈액과 같은 유체에 노출되었을 때, 실질적으로 기질 상에 지혈제를 보유시키기 위하여, 기질 또는 다른 적합한 구조에 부분적으로 지혈제를 결합시키는 적합한 물질의 단지 하나의 예이다.
- [0051] 일부 구체예에 있어서, 다른 다가 양이온과 같은 다른 적합한 금속뿐만 아니라 염화 칼슘 외의 칼슘염이 사용될 수 있다. 유사하게, 포타슘 알지네이트 및 암모늄 알지네이트와 같은 소듐 알지네이트 외의 알지네이트가 사용될 수 있다. 또한, 가교는 알지네이트 외의 물질(예를 들면, 다당류)이 사용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 지혈 적용을 위한 적합한 결합 물질을 형성하기 위해 정전기적으로 가교하는 물질이 사용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 변환된 알지네이트 즉, 부분적인 나트륨 함량을 가져 알지네이트의 적어도 일부가 수용성인, 주로 칼슘 알지네이트인 물질을 활용하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0052] 칼슘 알지네이트 또는 다른 적합한 결합제를 기질에 적용하는 일부 방법은 분무 및 슬롯 다이 기법을 포함하나, 그에 한정되는 것은 아니다. 일부 방법은 적합한 결합제를 기질의 하나 또는 양면에 적용하는데 사용될 수 있다. 이러한 기법은 기질 물질에 침투하는 정도에 영향을 미치기 위해 조정될 수 있다. 예를 들면, 기질 상에 분무되는 물질의 양은 기질로의 침투 또는 관류를 제한할 수 있다. 결합제 및/또는 지혈 물질이 기질에 침투하게 하기 위해 더 많은 물질이 분무 될 수 있다. 또한, 결합제 및/또는 지혈 물질의 유사한 또는 상이한 분산을 달성하기 위해 분무는 기질의 하나 이상의 면에 적용될 수 있다. 유사하게, 슬롯 다이 기법 또는 다른 방법은 기질 내 또는 상에서 결합제 및/또는 지혈 물질의 유사한 또는 상이한 분산을 생산하기 위해 변형될 수 있다.

일부 구체예에 있어서, 슬롯 다이 기법은 기질이 기질 상 또는 내로 액체가 분산되는 구멍 또는 슬롯(slot)이 있는 구조와 근접하게 위치하거나 또는 접촉할 때와 같이, 근접한 범위에서 기질 상 또는 내로 액체를 적용하거나 주입하는 것을 포함한다. 슬롯-다이 과정은 분무 과정과 비교하여 적용 동안 낮거나 또는 부재의 액체의 뚜렷한 증발을 포함하기 때문에 적은 양의 액체를 활용할 수 있고, 및/또는 슬롯-다이 과정은 액체가 분무 과정에서와 같이 주위 공기에 있는 것이 아니라, 실질적으로 적용 시스템 내 또는 제품 상에 포함되어 있기 때문에 낮은 유지 단계 또는 비용을 발생시킬 수 있다.

[0053] 소듐 알지네이트는 다가음이온성 공중합체이다. 알지네이트를 가교하는데 사용되는 칼슘 이온은 음이온성이다. 그러나, 칼슘 알지네이트(가교 물질)는 알짜 음전하(net negative charge)를 갖는다. 카올린 상의 표면 전하는 음이고 내인성 혈액 응고 경로는 음전하 표면에 의해 개시된다는 것이 알려져 있다. 음이온 결합체는 지혈제로서의 작용에 영향을 미칠 수 있는 카올린 표면 상의 전하를 중화시키지 않는다. 또한, 칼슘은 혈액 응고 캐스케이드에서 촉매제로서 작용한다.

[0054] 기질에 지혈 물질을 결합하기 위한 칼슘 알지네이트의 사용은 다양한 액체 및 용액에 기질을 침지하는 것, 기질 상에 다양한 액체를 연속적으로 분무하는 것, 슬롯 다이 기법을 사용하는 것, 또는 그들의 조합 및 다른 방법을 포함하나, 그에 한정되지 않는 다양한 방법에 의해 수행될 수 있다. 칼슘 알지네이트 외에 다른 많은 결합체는 칼슘 알지네이트 대신에 또는 그와 조합하여 사용될 수 있다. 다른 적합한 결합체는 글리세롤과 같은 폴리올, 키토산 및 카복시메틸셀룰로오스를 포함하나, 그에 한정되는 것은 아니다.

[0055] 일부 구체예에 있어서, 사실상 지혈제와 가교 결합체 사이 및/또는 기질과 가교 결합체 사이에 가교는 일어나지 않는다. 그러므로, 결합체와 지혈제 또는 기질 사이에 일어나는 결합은 결합체와 "포획된(trapped)" 물질 사이의 화학적 결합의 형성에 대한 요구 없이, 가교가 일어났을 때 하나 또는 그 이상의 물질(예를 들면, 하나 또는 그 이상의 지혈제 및/또는 하나 기질 자체의 하나 또는 그 이상의 부분)을 바로 가까이에서 단지 "포획(trapping)"하는 결합체에 의한 결과일 수 있다.

[0056] 일부 구체예에 있어서, 가교를 형성할 수 있는 다른 결합체를 사용할 수 있다. 일부 적합한 결합체는 산 가용성 콜라겐, 히알루로난과 같은 다당류, 카복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유도체, 및 폴리비닐 알코올과 같은 폴리올을 포함하나, 그에 한정되는 것은 아니다. 일부 구체예에 있어서, 결합체 자체가 지혈 특성을 나타내는 결합체를 선택하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 결합체의 예는 키토산 및 적어도 일부의 알지네이트, 특히 칼슘 알지네이트를 포함한다.

[0057] 폴리올이 사용되는 구체예에 있어서, 폴리올은 글리세롤(예를 들면, 글리세린(glycerin), 글리세린(glycerine), 글리세리톨(glyceritol), 글리실 알코올(glycyl alcohol), 및 그의 화학명으로 프로판-1,2,3-트리올 등)일 수 있다. 글리세롤은 생물학적 조직과 호환성인 매끄럽고(lubricious), 흡습성인(hygroscopic), 수용성 액체일 수 있다. 글리세롤 알코올(예를 들면, 프로필렌 글리콜), 글리세롤-기반 에스테르화된 지방 산(예를 들면, 글리세릴 트리아세테이트), 및 습윤 특성을 갖는 다른 물질 등(그들의 조합도 포함)을 포함하는 다른 글리세롤-기반 화합물을 사용할 수 있다. 또한, 폴리머성 폴리올(예를 들면, 폴리텍스트로오스)뿐만 아니라, 소비톨, 자일리톨, 말토, 및 그들의 조합 등과 같은 다른 폴리올을 사용할 수 있다.

[0058] 일부 구체예에 있어서, 방출제(release agent)는 상처로부터 지혈 장치의 제거를 촉진하는데 사용할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 방출제는 표면(surface) 또는 지혈 장치의 표면에 배치될 수 있다. 일부 구체예에 있어서 방출제는 지혈 장치의 상처-접촉면 상 및/또는 비-상처-접촉면에 배치된다. 적합한 방출제는 가교 칼슘 알지네이트, 폴리비닐 알코올, 글리세롤, 카복시메틸 셀룰로오스, 실리콘, 젤화 녹말, 키토산, 히알루로난, 산 가용성 콜라겐, 및 젤라틴 등을 포함하나, 그에 한정되는 것은 아니다. 일부 구체예에 있어서 결합체는 방출제로서 역할을 한다(예를 들면 낮은-G 알지네이트를 포함하는 지혈 장치). 일부 구체예에 있어서, 방출제는 혈액과 같은 유체에 노출되었을 때에도 거즈 상에 실질적으로 보유되도록 구성된다. 일부 구체예에 있어서, 방출제는 지혈 물질에 적용된다. 일부 구체예에 있어서 방출제는 지혈 물질을 함유하는 기질에 적용된다.

[0059] 본 발명 명세서와 일관되게, 지혈 물질 및 결합체는 적합한 표면, 물질 또는 기질 어디든지 적용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 적합한 기질 또는 표면은 다수의 개구(opening) 및 공극(pore)를 포함하는 메쉬 물질을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 적합한 기질은 용이하게 액체를 흡수하고 및/또는 액체가 기질의 일면으로부터 다른 면으로 지나가게 하는 공극성 또는 섬유성 구조를 포함하는 거즈 또는 거즈-유사 물질을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 적합한 기질 또는 표면은 그의 표면에 적용된 스폰지 또는 기질 또는 표면 내에서 지혈제 및 결합체에 담겨진 스폰지를 포함한다. 하기는 다양한 적합한 기질 또는 표면을 포함하는 다양한 구체예에 대해 기술한다. 일부 구체예에 있어서, 카올린을 지혈 물질로서 사용한다; 그러나, 다른 지혈제를 카올린 대신에 또

는 카올린에 더하여 사용할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 칼슘 알지네이트를 결합제로서 사용한다; 그러나 다른 결합제-가교든 아니든-를 칼슘 알지네이트 대신에 또는 칼슘 알지네이트에 더하여 사용할 수 있다.

- [0060] 일부 구체예에 따르면, 장치 내 사용되는 결합제의 양은 장치의 수분 함량을 초과할 수 있다. 지혈 장치를 제조하기 위해 상당한 양의 물을 사용하는 상황에서, 장치에 하나 또는 그 이상의 건조 과정을 수행하는 것이 필요할 수 있다. 예를 들면, 지혈 물질 및/또는 결합제가 장치에 적용되는 하나 또는 그 이상의 코팅 단계에서 사용되는 물의 적어도 일부를 제거하기 위하여 장치는 가열되거나, 구워지거나, 뜨거운 공기에 대거나, 또는 불어서 건조될 수 있다.
- [0061] 본 명세서의 일부 구체예에 따르면, 지혈 장치에 방사선 불투과성 특성을 부여하는 성분을 사용할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 바륨 설페이트(barium sulphate)가 지혈 장치에 적용되는 지혈제 및/또는 결합제를 포함하는 슬러리에 포함될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 방사선 불투과성 구성요소는 지혈 장치의 하나 또는 그 이상의 표면 상에 포함될 수 있다.
- [0062] 일부 구체예에 따르면, 지혈 장치는 투과성 물질로 구성된 파우치(pouch) 또는 다른 용기를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 메쉬 물질을 제1 지혈 물질이 입자 형태로 포함된 파우치를 형성하는데 사용할 수 있다. 또한, 일부 구체예에 있어서, 메쉬 물질 또는 다른 적합한 투과성 물질은 제2 지혈 물질 및 결합제를 더 포함한다. 결합제는 제2 지혈물질을 메쉬에 부착하고, 혈액과 같은 액체에 노출되었을 때 메쉬에 지혈 물질을 실질적으로 유지시킨다. 이러한 방법으로, 제1 및 제2 지혈제는 장치 내 또는 상에 보유하고 장치로부터 용이하게 제거될 수 있다.
- [0063] 일부 구체예에 있어서, 메시에 의해 정의되는 개구(opening)는 입자화된 지혈 물질을 보유하나 그를 통한 혈액의 흐름을 허용하는 크기로 형성된다. 일부 구체예에 있어서, 개구의 크기는 지혈 물질이 지혈 장치의 메쉬 내에 실질적으로 계속해서 보유되면서 구멍을 통해 입자화된 지혈 물질의 적어도 일부의 적어도 일부분이 튀어나올 수 있게 하는 입자화된 지혈 물질의 크기 및 형태와 일치하게 구성될 수 있다. 이러한 구성은 지혈 물질이 직접적으로 상처 표면에 접촉할 수 있게 하고, 및/또는 혈액과의 더 큰 접촉을 달성할 수 있다.
- [0064] 출혈 상처에 파우치-유사 지혈 장치를 적용하기 위해서, 장치는 멸균된 포장재를 포함할 수 있는 포장재로부터 제거되고, 출혈 상처에 놓여 진다. 이후에, 제1 및 제2 지혈 물질은 상처 및/또는 상처로부터 유출되는 혈액에 접촉한다. 이러한 접촉은 혈액의 응고를 유도하고, 및/또는 상처의 치유 시간을 감소시킬 수 있다. 또한, 일부 구체예에 있어서, 본 명세서와 일치하는 파우치-유사 지혈 장치는 출혈 상처의 형태에 맞추어 성형되고, 적용상의 그러한 형태를 보유하도록 충분히 유연하다.
- [0065] 이제 도 1을 참조하여, 본 명세서에 따른 구체예를 출혈 상처에 적용되어 설명한다. 일부 구체예에 있어서, 지혈 장치 (100)는 실질적으로 상처를 점유하도록 상처 (120)에 가득 채워진다. 일부 구체예에 있어서, 상처를 돌보는 사람은 그의 엄지를 사용하여 장치 (100)의 일부분을 상처 (120)의 모서리 또는 가장자리로 또는 상처 깊숙이 압박한다. 이후에, 지혈 장치 (100)의 더 많은 물질이 풀리거나 꺼내어지고, 상처를 돌보는 사람은 장치 (100)의 더 많은 부분으로 이미 상처 (120)에 압박된 부분의 위 또는 옆의 상처 부분을 압박한다. 일부 경우에 있어서, 이러한 과정은 상처 (120)로의 장치 물질 "Z-폴딩(Z-folding)"으로 기술된다. 일부 구체예에 있어서, 이후에 지혈 장치 (100)에 의해 채워진 상처 (120)는 다른 지혈 장치 또는 단순한 거즈로 덮여지거나 또는 감싸진다. 일부 구체예에 있어서, 지혈 장치 (100)는 본 명세서에 따른 지혈 거즈이다. 일부 구체예에 있어서, 장치 (100)는 본 명세서에 따른 지혈 스폰지 또는 파우치이다.
- [0066] 본 명세서에서 사용된 용어 "스폰지(sponge)"는 해당 기술분야에서 그의 일반적인 의미와 동일하게 사용된다. 일부 구체예에 있어서, 스폰지는 제1, 천연 또는 본래의 두께로부터 제2, 실질적으로 더 작은 두께로 압축될 수 있고, 실질적으로 또는 전체적으로 압축 후에 그의 천연 또는 본래의 두께로 되돌아올 수 있는 다공성 물질이다. 일부 예에 있어서, 스폰지 매트릭스 형태에서 스폰지의 천연 또는 본래의 두께는 거즈와 같은 붕대를 입힌 직물(bandage dressed textile)에 비해 실질적으로 더 두껍다(예를 들면 약 5배 이상 또는 약 10배 이상). 일부 예에 있어서, 스폰지 매트릭스의 천연 또는 본래의 두께는 그의 너비 및/또는 길이 차원의 약 6분의1 이상 또는 약 5분의1 이상일 수 있다. 압축된 두께는 매우 얇을 수 있는데, 예를 들면, 거즈와 같은 붕대를 입힌 직물과 대략 동일하거나 또는 약간 크다. 일부 구체예에 있어서, 스폰지는 셀룰로오스 목질 섬유 또는 발포 플라 스틱 폴리머로 제조된다. 일부 구체예에 있어서, 용어 "스폰지(sponge)"는 거즈 형태의 물질 또는 발포체와 같은 흡수성 물질을 의미할 수 있다. 기질(예를 들면, 스폰지, 스폰지 매트릭스, 거즈 등)의 특정 종류에 관한 본 명세서에 기재된 특성, 구조, 및 단계는 본 명세서에 기재된 또는 그의 다른 기질에 각각 적용될 수 있다.

- [0067] 많은 상이한 종류의 물질을 스폰지 매트릭스를 형성하는데 사용할 수 있다. 예를 들면, 적합한 폴리머는 하나 또는 그 이상의 폴리우레탄, 폴리에틸렌 발포체, PHEMA 발포체(예를 들면 폴리(2-하이드록시에틸 메타크릴레이트) 히드로겔), 폴리아크릴산 발포체, 저밀도 폴리에테르, 폴리비닐 알코올("PVA"), 폴리하이드록시부티레이트("PHB") 메틸 메타크릴레이트, 폴리 메틸메타크릴레이트(PMMA), 및/또는 폴리에스테르 등을 포함한다. 일부 스폰지는 이중 발포 폴리에스테르(double-blown polyester)를 포함할 수 있다. 일부 스폰지는 일반적으로 최초 형성 후에 견고한 것일 수 있고, 스폰지가 상처의 윤곽에 딱 일치하게 할 수 있는 망상(사용 전 조작에 의해 인위적으로 부서짐) 일 수 있다. 큰 식별가능한 공극을 갖는 일부 스폰지를 포함하는 일부 스폰지는 고 수분 보유능을 갖는다.
- [0068] 본 명세서에서 사용된 용어 "발포체(foam)"는 해당 기술분야에서 그의 일반적인 의미와 동일하게 사용된다. 일부 구체예에 있어서, 발포체는 삼차원의 매질(medium)에서 많은 복수의 연이은 또는 인접한 크게 열린 영역(large open region)을 생산함으로써, 예를 들면, 일시적으로 또는 영구적으로 발포체의 형성 동안 액체 또는 고체 내 기체 포켓(pocket)을 포획함으로써, 형성될 수 있는 물질을 포함한다. 포획된 기체는 일부 구체예에 있어서, 혈액과 같은 액체 또는 삼출물을 흡수할 수도 있으면서, 지혈제, 결합제, 방출제, 소독제, 항생제, 향미생물제, 항염증제, 진통제, 항진균제, 항히스타민제, 은 또는 구리 이온을 함유하는 화합물 또는 그들의 조합 등과 같은 하나 또는 그 이상의 치료 물질을 흡수하고 보유할 수 있는 스폰지 내의 거칠거나 불규칙한 매트릭스-유사 구조를 형성할 수 있다.
- [0069] 일부 발포체에 있어서, 기체의 용적은 상대적으로 크고, 액체 또는 고체의 박막(thin film)은 기체의 영역을 분리시킨다. 일부 발포체는 폐쇄형 세포로 알려져 있고, 일부는 개방형 세포로 알려져 있다. 폐쇄형 세포 발포체를 포함하는 발포체의 일부 구체예에 있어서, 기체는 각각이 고체 또는 액체 물질로 완전히 둘러싸인 복수의 개별 포켓을 형성할 수 있다. 개방형 세포 발포체를 포함하는 발포체의 일부 구체예에 있어서, 복수의 기체 포켓은 서로 연결될 수 있다. 일부 개방형 세포 발포체에 있어서, 발포체 내 공기 또는 다른 기체를 대체하는 물 또는 혈액과 같은 액체는 사실상 전체 구조를 통해 용이하게 흐를 수 있다. 발포체 내의 버블 또는 공기 포켓의 크기는 광범위하게 다양할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 스폰지 매트릭스 내의 공기 또는 다른 기체의 부피는 스폰지 매트릭스를 포함하는 발포 구조적 물질의 부피에 비해 일반적으로 동일하거나 또는 클 수 있다.
- [0070] 이제 도 2a를 참조하면, 일부 구체예는 지혈 거즈 (200A)를 포함한다. 거즈 (200A)를 제조하기 위한 적합한 방법을 사용하여 카울린과 같은 지혈 물질이 거즈 기질 상에 코팅된다. 거즈 기질 상에 지혈 물질을 코팅하는 하나의 예시적인 방법은 기질을 지혈제/물 슬러리 또는 지혈제/물/결합제 슬러리에 침지하는 것이다. 다른 적용 방법은 슬롯 다이 기법, 분부, 또는 사용될 수 있는 다양한 방법의 조합을 포함할 수 있다. 일부 구체예는 또한 입자, 플레이트(flake), 칩(chip), 비드(bead), 막대기(rod) 또는 과립(granule) 등 일 수 있거나, 또는 그들을 대신 사용할 수 있어도, 일부 구체예에 있어서 슬러리에 대해서 사용되는 지혈 물질은 바람직하게는 카울린 분말과 같은 잘게 갈아진 분말이다.
- [0071] 일부 구체예에 따라서, 지혈제를 함유하는 슬러리에의 기질의 침지는 다수의 기질 바깥 표면(예를 들면 기질의 위 표면 또는 아래 표면)에 지혈제가 코팅되게 한다. 일부 구체예에 있어서, 침지는 또한 적어도 일부의 지혈제가 기질을 포함하는 물질에 포함되게 한다. 유사하게, 분부 및 슬롯 다이와 같은 다른 적용 기법은 지혈제가 기질의 하나 또는 그 이상의 표면에 적용될 수 있게 하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에 따라서, 지혈제가 기질 전체에 위치하는 것보다 주로 표면 또는 기질의 표면 상 또는 근처에 위치하는 것이 유리할 수도 있다. 일부 구체예에 있어서, 지혈제가 기질의 표면 상에 위치하는 것보다 주로 기질 내에 위치하는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 노출된 지혈제를 제거하기 위해 기질의 표면을 긁는 것을 포함하는 많은 수단으로 달성될 수 있다.
- [0072] 본 명세서의 일부 구체예에 따라서, 지혈 장치는 혈액, 물, 또는 삼출물과 같은 하나 또는 그 이상의 액체의 고 흡수성으로 제작될 수 있다. 거즈 기질을 활용하는 것과 같은 일부 구체예에 있어서, 가공되지 않은, 처리되지 않은 기질은 제작의 초기 단계 및/또는 건조 직후의 기질의 실질적으로 초기 건조 중량에 비하여 그의 중량의 약 3배 이상, 약 10배 이상 또는 약 20배 이상 수분을 흡수할 수 있다. 일부 경우에 있어서, 기질은 그의 중량의 약 12배 이상 흡수할 수 있다. 스폰지 매트릭스를 활용하는 것과 같은 일부 구체예에 있어서, 가공되지 않은, 처리되지 않은 기질은 고흡수성이다. 예를 들면, 스폰지 매트릭스는 스폰지 기질의 실질적으로 초기인 건조 중량에 비하여 그의 중량의 약 20배 이상, 약 40 배 이상 수분을 흡수할 수 있다.
- [0073] 일부 구체예에 있어서, 처리된 거즈 또는 처리된 스폰지가 흡수할 수 있는 수분의 양 또는 중량은 지혈제로 처리되기 전에 동일한 거즈 또는 스폰지가 흡수할 수 있는 것과 상이할 것이다. 일부 구체예에 있어서, 하나 또는

그 이상의 지혈제의 존재, 및 일부 경우 하나 또는 그 이상의 결합제의 존재는 거즈 또는 스폰지가 흡수할 수 있는 수분 또는 혈액과 같은 액체의 양을 감소시킬 수 있다. 그러나, 일부 구체예에 있어서, 지혈제, 결합제, 또는 둘 모두를 포함하는 물질은 이들 자체로 액체를 흡수할 수 있다. 그러므로 지혈제 및 결합제의 존재가 기질 자체 또는 스폰지 자체의 흡수 능력을 제한할지라도, 흡수될 수 있는 액체의 실제적인 양 또는 중량은 실제로는 가공되지 않은, 처리되지 않은 거즈 또는 스폰지에 의해 흡수될 수 있었던 것보다 클 수 있다.

[0074] 거즈 (200A)를 거즈 물질의 두루마리(roll)로 도 2a에서 나타낸다. 나타낸 바와 같이 두루마리 형태로 거즈 (200A)는 포장되고, 수송되고, 판매될 수 있다. 그러나, 도 2b를 참조하여, 또한 일부 맥락에서, 물질을 "Z-폴딩(Z-folding)" 하여, 접힌 구성으로 거즈를 포장하는 것이 더 바람직할 수 있다. 따라서, 거즈 (200B)의 Z-폴딩은 포장지에 놓여지고, 사용자에게 수송될 수 있다. 개봉하게 되면, 사용자 또는 더 가능성 있게는 상처를 돌보는 사람은 용이하고 빠르게 상처 또는 출혈 상처에 거즈 (200B)를 채울 수 있다. 종종, 일부 이러한 맥락에 있어서, 병원 내 또는 현장 내이든, 물질의 겹겹으로 상처를 채우는 것이 바람직하다. 이러한 맥락에 있어서, Z-폴딩 거즈는 두루마리 거즈에 비해 더 용이하게 층을 이룬 방식으로 적용될 수 있다.

[0075] 거즈 기질은 적합한 직물 또는 면, 실크, 울, 플라스틱, 셀룰로오스, 레이온, 폴리에스테르, 및 그의 조합 등을 포함하나, 그에 한정되지 않는 비-직물 섬유성 물질일 수 있다. 그러나, 본 발명은 거즈 기질로서 직물 또는 비-직물 섬유성 물질에 한정되지 않고, 많은 다른 종류의 기질을 사용할 수 있다.

[0076] 본 명세서에서 사용된 용어 "거즈(gauze)"는 해당 기술 분야에서 그의 일반적 의미와 동일하게 사용된다. 일부 구체예에 있어서, 거즈는 붕대, 드레싱, 및 수술 스폰지에서 사용되는 모슬린(muslin)의 가볍고, 얇고, 개방형-메쉬(open-meshed)인 직물 또는 그와 유사한 물질을 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 거즈의 위 표면부터 아래 표면까지의 거즈의 두께는 약 2mm 이하이다. 일부 구체예에는 출혈을 제어하고, 및/또는 유체를 흡수하기 위해 내부 장기 또는 구조에 적용되었을 때 특히 유용할 수 있는, 적용 및 사용 후의 제거가 요구됨이 없이 시간이 지남에 따라 신체에 의해 흡수될 수 있는 내용(internal use) 거즈 또는 다른 기질을 사용한다. 일부 구체예에는 신체에 의해 흡수되지 않는 내용 또는 외용(external use) 기질을 사용한다. 일부 구체예에 있어서, 기질은 액체를 지혈 장치로 이동시키고, 및/또는 유체를 기질의 제1 면(예를 들면, 아래 표면)으로부터 제2 면(예를 들면, 위 표면)으로 통과하게 하는 고 흡수성이다. 일부 구체예에 따라서, 거즈는 다공성을 특징으로 하는 성긴 물질이다. 일부 구체예에 있어서, 거즈는 물질의 가닥(strand)을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 가닥은 거즈의 지혈 물질에의 적용 전에 거즈로 형성된다. 일부 구체예에 있어서, 가닥은 거즈로 형성되기 전에 실질적으로 지혈 물질이 존재하지 않는다. 일부 구체예에 있어서, 거즈 가닥은 거즈 가닥 및 지혈 물질이 조합되기 전에 초기에 지혈 물질로부터 분리되어 존재한다. 일부 구체예에 있어서, 지혈 물질은 가닥이 거즈로 형성되기 전에 가닥 상에 배치된다. 일부 구체예에 있어서, 지혈 물질은 가닥이 거즈에 포함되기 전 가닥이 형성될 때 가닥에 포함되어 진다.

[0077] 일부 구체예에 따라서, 거즈 물질은 용이하게 혈액 및 다른 액체가 거즈로 및/또는 거즈를 통하여 통과하게 한다. 일부 구체예에 있어서, 거즈의 실질적인 다공성, 거즈 물질 자체의 성질 또는 용이하게 액체를 흡수하는 거즈 섬유의 능력, 및/또는 건조 과정이 수행된 거즈로 인하여, 거즈는 용이하게 혈액을 흡수하도록 구성되어, 상처로부터 나온 혈액 및 다른 삼출물이 거즈로 및/또는 거즈를 통하여 용이하게 이동하게 하는 포화점보다 낮은 및/또는 출혈 상처의 물 또는 수분량보다 낮은 물 또는 수분량을 갖는 거즈를 제공한다.

[0078] 일부 구체예에 있어서, 거즈 또는 기질 그 이상은 혈액을 흡수하도록 구성된다. 예를 들면, 지혈제는 또한 혈액을 흡수하도록 구성될 수 있고, 일부 경우에 있어서, 칼슘 알지네이트와 같은 결합제는 그 자체로 혈액을 흡수하도록 구성될 수 있다. 그러므로, 일부 구체예에 있어서, 지혈 장치의 각 구성 요소 또는 하나 이상의 구성 요소는 혈액 또는 다른 유체를 흡수하도록 구성된다.

[0079] 일부 구체예에 있어서, 카울린 및 결합제와 같은 지혈 물질이 거즈 (300A) 또는 (300B)를 형성하기 위해 거즈 기질 상에 건조되거나 또는 거즈 기질에 적용되면, 거즈는 도 2a 및 도 2b에 나타낸 바와 같이 접히고, 말아지고, 또는 포장을 위한 그의 조각이 가능하도록 충분히 유연하다. 거즈 (200A) 또는 (200B)의 기질의 유연성은 거즈가 적용시에 출혈 상처의 형태에 대응되게 변형되고, 출혈 상처의 형태를 갖도록 한다. 일부 상처 또는 외과적 절개에 대하여, 실질적, 임상적으로 유의한 공기 포켓 또는 다른 열린 공간을 남김이 없이 거즈로 전체 상처를 채우는 것은 매우 유리하다. 그러므로, 일부 구체예에 따라서, 처리된 거즈는 실질적으로 처리되지 않은 거즈만큼 유연하고 및/또는 부드럽고 순응한다. 점토 또는 카울린 또는 지혈제가 거즈에 적용된 후에도, 처리된 거즈는 뻣뻣히 접히고, 일반적으로 둥그렇게 되고, 구겨지고, 및/또는 출혈 상처 또는 외과적 절개에 채워질 수 있다. 고도로 유연한 기질은 처리된 부위에서 실질적인, 임상적으로 유의한 빈 공간, 주름, 간격 및/또는 다른

공간을 형성함이 없이, 지혈 장치가 평평하지 않고(non-flat), 불규칙적이고, 뒤틀/또는 유연 표면을 갖는 출혈 상처에 인접하여 뻣뻣하고 단단하게 감싸거나 채울 수 있게 하고, 상처 부위의 바깥으로의 혈액의 흐름을 막는 것을 돕게 하고, 상처로 외부 물질의 침투를 막게 하고, 뒤틀/또는 출혈 조직과 지혈제의 직접적인 접촉을 제공하게 한다. 일부 구체예는 상처에 거즈의 한 층을 채우고, 이후에 제1 층 위에 제2 층을 접고, 원하는 만큼 제3, 제4, 제5, 제6 층 등으로 계속하여 달성될 수 있는 Z-폴드를 사용하여 상처 또는 절개에 적용되도록 구성할 수 있다.

[0080] 일부 구체예에 있어서, 건조 과정은 거즈, 지혈 물질 또는 그 둘 내의 함수량 변화를 달성하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 약 5% 이하의 함수량을 갖는 실질적으로 건조 제품을 달성하기 위해 광범위한 건조 과정을 거즈에 수행하는 것이 바람직할 수 있다. 또한 5% 초과 함수량을 달성하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 결합제 함량에 비해 낮은 함수량을 달성하는 것이 바람직하다. 따라서, 건조의 양 또는 특정 건조 방법은 바람직한 함수량을 달성하기 위해 변형될 수 있다.

[0081] 기질 상에 지혈 코팅을 배치하는 다른 방법은 분무 기법, 슬롯 다이 기법, 또는 그의 조합을 사용하여 거즈 기질의 일 면 상에 결합제와 함께 또는 없이 슬러리 형태의 지혈제를 적용하는 것을 포함한다. 어느 기법을 사용함에 있어서, 기질에 적용되는 슬러리의 양은 기질의 포화를 방지하거나 또는 적어도 최소화하거나 감소시키는 데 제한될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 슬러리는 실질적으로 기질의 일 면에만 적용되고, 적용된 슬러리의 양은 기질의 다른 면으로의 슬러리의 이동 또는 관류를 제한하기 위해 제어된다. 일부 구체예에 있어서, 기질은 기질의 다수 면에 적용되고, 적용된 슬러리의 양은 실질적으로 표면 또는 기질의 표면을 벗어나는 슬러리의 이동을 제한하기 위해 제어된다. 슬롯 다이 기법을 사용하는 적용에 대해서 지혈 물질의 콜로이드성 형태는 적합한 점도를 갖는 물질의 안정한 현탁액을 제공하는데 사용될 수 있다.

[0082] 일부 구체예에 있어서, 슬롯 다이 기법을 사용하여 분부되거나 적용되면, 이후에 코팅된 거즈 기질을 말거나, 기질의 물질 내로 카울린과 같은 지혈 물질을 더 포함시키기 위해 굽어낸다. 일부 구체예에 있어서, 기질의 표면 상에 적어도 일부의 지혈 물질을 유지하기 위해 기질을 굽지 않는다. 일부 구체예에 따라서, 지혈 물질은 지혈 물질을 기질의 외부 또는 표면 부위 상에 실질적으로 위치하도록 하는 방법으로 적용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 지혈 물질은 기질의 표면 및 기질의 내부 둘 모두의 기질 전체에 위치한다. 이후에 기질 또는 지혈 장치의 표면 또는 외부에 위치한 지혈 물질은 상처 내 혈액과 접촉할 수 있고, 상처 표면 자체와 더 접촉할 수도 있다. 상처 표면과의 직접적인 접촉은 상처의 혈액 응고 과정을 돕고, 뒤틀/또는 상처의 단기간 및 장기간 치유 과정을 도울 수 있다.

[0083] 지혈 물질이 거즈 기질 또는 다른 적용가능한 기질 또는 장치에 적절하게 적용되면, 이후에, 기질 또는 장치는 건조 과정을 거친다. 일부 구체예에 있어서, 장치 및 지혈 물질의 함수량을 특정 양으로 낮추기 위해 건조하는 것은 필요할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 약 20중량% 또는 약 10중량% 미만의 함수량을 달성하는 것은 필요할 수 있다. 지혈 물질만의 함수량, 지혈 물질 및 결합제 조합의 함수량 또는 전체 지혈 장치의 함수량도 포함하나, 그에 한정되지 않는 많은 기준을 함수량 결정에 사용할 수 있다.

[0084] 일부 구체예에 따라서, 지혈 조성물은 스폰지에 적용된다. 일부 구체예에 있어서 발포 플라스틱 폴리머를 포함하는 스폰지는 개방형 세포 또는 폐쇄형 세포 구성 또는 그 둘의 혼합을 가질 수 있다. 개방형 세포 구성을 활용하는 일부 구체예는 상기에 적용된 지혈 용액을 흡수하는데 뿐만 아니라, 많은 양의 혈액과 같은 액체를 흡수하는데 특히 적합하다. 상기에서 기술된 지혈제를 거즈에 적용하는데 사용하는 방법과 유사하게, 스폰지를 또한 적시고, 분부하고, 코팅하고 등을 할 수 있다. 특히, 스폰지 물질이 지혈제의 슬러리가 적용되는 동안 압박되거나 압축되고 이후에 풀어진다면, 개방형 세포 구조를 활용하는 일부 구체예는 폐쇄형 세포 구조에 비해 더 많은 양의 지혈제를 흡수할 수 있다.

[0085] 일부 구체예에 따라서, 결합제를 지혈제와 조합하여 사용할 수 있다. 적합한 결합제는 가교 물질을 포함하고, 그의 일부는 또한 지혈 특성을 나타낼 수 있는, 본 명세서에 열거된 어느 것을 포함할 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에 있어서, 스폰지는 점토(예를 들면, 카울린)와 같은 지혈제의 적용 전, 동시, 또는 후에 칼슘 알지네이트와 같은 가교 물질로 코팅될 수 있다. 또한, 일부 구체예에 있어서, 지혈제는 스폰지에 표면적으로만 적용되거나 스폰지의 바깥 부위에만 적용되는 반면, 스폰지는 결합 체제로 완전히 담겨지거나 또는 포화된다. 일부 구체예, 특히 개방형 세포 구조에 있어서, 지혈제(예를 들면, 카울린, 제올라이트 등)는 스폰지에 더 용이하게 침투할 수 있다. 스폰지 내 또는 발포체 물질의 개방형 세포 내에 그것이 그럴 것처럼 지혈제를 포획하기 위하여 결합제를 지혈제의 적용 전, 동시, 또는 후에 적용할 수 있다.

[0086] 가교 결합제/지혈 물질 조합은 거즈에 적용될 수 있는 동일한 방법 또는 유사한 방법으로 스폰지에 적용될 수

있다. 또한 거즈와 같이, 스폰지는 건조될 수 있거나 건조 과정이 수행될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 스폰지를 건조하거나 그에 건조 과정을 수행함으로써 스폰지로부터 적어도 일부의 함수량을 제거하는 것은 건조 과정이 수행되지 않은 스폰지에 비해 출혈 상처로부터 혈액을 더 잘 흡수할 수 있는 스폰지를 생산한다. 일부 구체예에 있어서, 스폰지, 거즈, 또는 다른 기질은 물로 포화되지 않는다. 일부 구체예에 있어서, 스폰지, 거즈 또는 다른 기질을 포함하는 장치는 기질을 통한 수송을 막는 불투과성 막 또는 다른 실질적인 장애 없이, 액체가 장치 사이로 제1 바깥 면으로부터 제2 바깥 면으로 통과하거나 적셔지게 할 수 있다.

[0087] 일부 구체예에 있어서, 건조 또는 부분 건조 과정은 스폰지로부터 적어도 일부의 액체를 빼내기 위해 스폰지의 전부 또는 일부에의 압력의 적용을 포함할 수 있다. 스폰지의 다양한 부위는 존재하는 지혈제 및/또는 액체를 덜 갖는 하나 또는 그 이상의 부분을 달성하기 위하여 선택적으로 압력을 가해질 수 있다. 일부 경우에 있어서 중앙 부위에 대하여는 더 많은 물질을 유지하면서 스폰지의 가장자리에서 지혈제의 양을 감소시키는 것이 바람직할 수 있고, 이 경우에 있어서, 적어도 일부의 지혈 슬러리를 제거하기 위하여 가장자리에 압력을 가할 수 있다.

[0088] 일부 구체예에 따라서, 선택적으로 지혈제의 양을 제거하거나 감소시키는 것은 예를 들면, 혈액과 접촉하지 않거나 접촉할 가능성이 낮은 스폰지의 특정 부분을 알 때, 지혈이 시작되는 스폰지의 부분을 제어하고, 및 물질 비용을 감소시키는데 유리할 수 있다. 물질 비용은 스폰지로부터 빠져나온 지혈 슬러리의 일부를 재사용함으로써 감소시킬 수 있다.

[0089] 도 3a는 기질 (340)에 적용된 지혈 물질 (320)을 포함하는 지혈 장치 (300A)의 투시도이다. 일부 구체예에 있어서, 기질 (340)은 결합제 (360)를 사용하여 지혈 물질이 포함되어 있거나 결합된 다양한 섬유를 포함한다. 도식화된 바와 같이, 지혈 물질 (320)의 적어도 일부는 기질 (340)의 표면 상에 노출되도록 위치한다. 이것은 지혈제와 결합제의 상대적으로 균일한 혼합물을 달성함으로써, 기질 (340)에 적용될 때, 지혈제 (320)의 적어도 일부가 기질 (340)의 결합제 (360) 내에 및/또는 매트릭스 또는 섬유 그물 내에 내장되면서, 지혈제 (320)의 적어도 일부가 장치 (300)의 외부에 노출되게 하여 달성될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 지혈제 (320)의 적어도 일부는 어느 것 또는 실질적으로 결합제 (360)에 의해 결합되지 않은 기질 (340)의 섬유에 포함될 수 있다. 이러한 구체예가 혈액 또는 출혈 상처에 적용되었을 때, 지혈제 (320)가 접촉하기 위하여 지혈 장치 (300) 또는 섬유 (340)로 혈액의 적셔짐이 요구되는 것에 비하여, 지혈제 (320)는 응고 과정을 시작하기 위하여 용이하게 혈액과 접촉할 수 있다.

[0090] 이제 도 3b를 참조하여, 결합제 (360)를 사용하여 지혈 물질 (320)이 기질 (340)에 적용된 지혈 장치 (300B)의 구체예를 설명한다. 이 구체예에 있어서, 실질적으로 모든 지혈 물질 (320)은 결합제 (360)를 사용하여 기질 (360) 및 그의 섬유에 결합되거나 부착된다. 이러한 결과는 지혈 장치 (300B)에 과도한 또는 결합되지 않은 지혈 물질을 제거하기 위해 부가적인 세척을 수행함으로써 달성될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 기계적 과정은 지혈 장치로부터 결합되지 않은 지혈 물질을 풀거나 분리하는데 사용될 수 있다. 거의 없거나 실질적으로 없는 결합되지 않은 지혈제를 갖는 지혈 장치는 혈액에 노출되거나 또는 출혈 상처에 배치됐을 때, 지혈제가 장치로부터 거의 제거되지 않거나 또는 제거되지 않는다는 점에서 유리할 수 있다.

[0091] 물론, 여기서 논의된 바와 같이, 결합제 및/또는 지혈제의 위치는 지혈 장치 (300A)를 관류하고 포화시키는데 사용되는 방법에서의 정도(extent)뿐만 아니라 적용 방법에 의해 제어될 수 있다. 일부 경우에 있어서, 지혈 장치 (320)는 실질적으로 장치 전반에 동일하게 분산되는 반면, 일부 구체예에 있어서 분산을 제한하는 것이 바람직할 수 있다. 지혈제가 처음에 동일하게 적용되었어도, 선택적 분산은 적어도 일부의 지혈제를 제거하기 위해 선택적으로 지혈 장치 (300A)의 부분에 압력을 가하거나 다른 처리를 수행함으로써 달성될 수 있다.

[0092] 하나 또는 그 이상의 결합제가 지혈제와 조합되어 사용되는 일부 구체예에 있어서, 사용되는 기질, 결합제 또는 결합제들, 또는 기질 및 결합제 둘 모두에 상대적인 지혈제의 위치는 지혈 장치의 바람직한 특성에 따라서 변형될 수 있다. 예를 들면, 도 3c는 지혈 장치 (300C)를 포함하는 섬유성 거즈 물질과 같은 기질의 투시도이다. 일부 구체예에 있어서, 지혈 물질 (320)의 적어도 일부 부분은 실질적으로 기질 (340) 또는 거즈의 섬유 내에 위치할 수 있어, 지혈 물질 (320)과 접촉하기 위하여, 혈액에 표면 섬유 (340) 및/또는 결합제 (360)를 통하는 또는 지나는 제1 이동을 요구하게 된다. 일부 구체예에 있어서, 지혈 장치 (300C)의 최종적인 제거를 도울 수 있는 응고 과정과 출혈 상처 사이의 일부 분리를 유지하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 결합제 (360)는 또한 방출제로서 기능할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 도 3c에 나타난 바와 같이, 지혈 물질 (320)은 실질적으로 지혈 장치 (300A)의 기질의 섬유 내에 위치할 수 있다. 또한, 일부 경우에 있어서 적어도 일부의 또는 사실상 전부의 결합제 (360)는 지혈 장치 (300A)의 외부에 위치하더라도, 결합제 (360)는 기질 (340)의 섬유

유 내에 위치할 수 있다. 이러한 위치 조정(positioning)은 결합제 (360)가 방출제로서도 작용하게 할 수 있다는 점에서 유리할 수 있다.

[0093] 지혈 장치를 생산하는 일부 방법은 하나 또는 그 이상의 단계를 포함할 수 있다: 가닥을 포함하는 미리 형성된 거즈를 제공하는 단계; 두루마리로부터 거즈를 푸는 단계; 지혈 물질의 슬러리에 거즈를 침지하거나 또는 지혈 물질의 슬러리, 가교 결합제, 및 물을 거즈에 분무하는 단계; 가교제를 적용하는 단계; 적합한 가교 기간 동안 가교가 일어나게 하는 단계; 예를 들면, 지혈 물질을 포함시키기 위해 고압하에서 습윤 거즈를 말아서 거즈에 압력을 적용함으로써, 결합제를 거즈의 물질에 포함시키는 단계(일부 구체예에 있어서 하기와 같이 다수의 단계를 포함할 수 있음); 결합하지 않은 및/또는 염, 물 또는 혈액에 가용성인 구성 요소를 제거하기 위해, 염수, 물, 또는 다른 액체로 거즈를 세척하는 단계(또는 대안적으로 방출제 생산을 돕기 위해 가용성 구성요소를 거즈 상에 남아있게 하는 단계); 습윤 거즈에 건조 과정을 수행하는 단계(예를 들면, 일부 구체예에 있어서 그렇게 함으로써, 일부 또는 거의 전부의 함수량을 제거하는 것); 거즈로부터 먼지를 제거하는 단계(예를 들면, 공기 분사기(air knives) 또는 공기 노즐(air nozzled)로 날려버리거나, 정전기적 에너지, 진공 또는 직접적 접촉 솔을 통한 솔질의 사용을 통하여). 거즈로부터 먼지의 제거 후에, 거즈는 두루마리로 다시 말아지거나, 개별적인 포장을 위해 시트로 잘리거나, 또는 Z-폴딩되고, 멸균되고, 및/또는 멸균된 포장재에 놓여질 수 있다. 멸균은 거즈를 포장한 후에 일어날 수 있다. 일부 방법에 따라서, 결합제 및 지혈제는 상이한 단계로 적용될 수 있다. 일부 방법에 있어서, 결합제는 다수의 단계로 적용될 수 있고, 지혈제는 다수의 단계 중 하나 또는 하나의 독립적인 단계 동안 적용될 수 있다.

[0094] 유사하게, 스폰지를 포함하는 지혈 장치는 하나 또는 그 이상의 단계를 포함할 수 있다: 발포 폴리머와 같은 매트릭스를 포함하는 미리 형성된 스폰지를 제공하는 단계; 지혈 물질의 슬러리에 스폰지를 침지하거나 또는 지혈 물질의 슬러리, 가교 가능한 결합제, 및 물을 스폰지에 분무하는 단계; 스폰지가 방출될 때 더 많은 지혈제 및/또는 결합제를 흡수할 수 있도록 침지 또는 코팅하는 동안 스폰지를 압축하는 단계; 가교제를 적용하는 단계; 적합한 가교 기간 동안 가교가 일어나게 하는 단계; 예를 들면, 지혈 물질을 포함시키기 위해 고압하에서 습윤 스폰지를 말아서 스폰지에 압력을 적용함으로써, 결합제를 스폰지의 물질에 포함시키는 단계(일부 구체예에 있어서 하기와 같이 다수의 단계를 포함할 수 있음); 결합하지 않은 및/또는 염, 물 또는 혈액에 가용성인 구성 요소를 제거하기 위해, 염수, 물, 또는 다른 액체로 스폰지를 세척하는 단계(또는 대안적으로 방출제 생산을 돕기 위해 가용성 구성요소를 스폰지 상에 남아있게 하는 단계); 습윤 스폰지에 건조 과정을 수행하는 단계(예를 들면, 일부 구체예에 있어서 그렇게 함으로써, 일부 또는 거의 전부의 함수량을 제거하는 것); 스폰지로부터 먼지를 제거하는 단계(예를 들면, 공기 분사기(air knives) 또는 공기 노즐(air nozzled)로 날려버리거나, 정전기적 에너지, 진공 또는 직접적 접촉 솔을 통한 솔질의 사용을 통하여). 스폰지로부터 먼지의 제거 후에, 스폰지는 개별적인 포장을 위해 접히거나, 시트 또는 부분으로 잘리거나, 접히거나 또는 Z-폴딩되고, 멸균되고, 및/또는 멸균된 포장재에 놓여질 수 있다. 멸균은 스폰지를 포장한 후에 일어날 수 있다. 일부 방법에 따라서, 결합제 및 지혈제는 상이한 단계로 적용될 수 있다. 일부 방법에 있어서, 결합제는 다수의 단계로 적용될 수 있고, 지혈제는 다수의 단계 중 하나 또는 하나의 독립적인 단계 동안 적용될 수 있다.

[0095] 본 명세서에 따라서, 일단 제조된 일부 구체예는 실질적으로 액체로 포화되지 않는다. 용어 "실질적으로 포화 아님(not substantially saturation)"은 본 명세서에서 장치 (300A), (300B), 또는 (300C) 또는 본 명세서에 개시된 다른 적합한 구체예 중의 어느 하나인 최종 제품이 혈액과 같은 액체를 흡수할 수 있다는 것을 의미하는데 사용된다. 일부 구체예에 있어서, 기질에 지혈제 및 결합제의 적용은 기질이 출혈 상처로부터 혈액을 흡수할 수 없는 지점까지 기질을 포화시키지 않는다. 왜냐하면 일부 구체예는 실질적으로 제조 동안 슬러리 또는 용액에 실질적으로 담겨지기 때문에, 그들에 건조 과정을 수행하는 것이 필요할 수 있다. 일부 구체예에 있어서 거즈 또는 스폰지에 건조의 양이 지혈 장치의 바람직한 특성에 의존하는 건조 과정을 수행한다. 예를 들면, 일부 구체예는, 지혈 물질, 지혈 물질 및 결합제, 또는 전체 지혈 장치에 대하여 약 10 중량% 미만과 같은 상대적으로 낮은 함수율을 달성할 수 있는 큰 정도로 건조된다. 일부 구체예는 약 10 중량% 이상과 같이 더 높은 함수량을 달성하기 위해 완전히 또는 부분적으로 건조된다. 약 10% 이하와 같은 더 낮은 함수량을 갖는 구체예는 일반적으로 포장되거나 출혈 상처에 장치가 적용되기 위한 지원 물질(backing material)을 요구하지 않는다. 즉, 이러한 구체예에 있어서, 결합제를 갖거나 또는 갖지 않는 장치 및 그와 연관된 지혈제는 실질적으로 사용자의 손에 발라지거나 제거되어 지지 않을 것이다.

[0096] 하나 또는 그 이상의 변수는 거즈 또는 스폰지 상에 보유된 지혈제의 양 및 통합성을 증가시키기 위해 조정될 수 있다. 이러한 변수는 슬러리 혼합 시간, 슬러리 온도, 침지 시간, 슬러리 교반(agitation) 방법, 사용된 결합제, 지혈 물질에 관하여 결합제가 어떻게 적용되는지, 코팅 적용 기법, 가교제의 농도, 가교 시간, 물 세척,

및 압축이 액체 내(submerged) 기질 또는 스폰지에 적용되는지 여부 및 적용되는 정도를 포함하나, 그에 한정되는 것은 아니다. 교반은 노즐을 통해 공기 또는 다른 기체를 가하는 것, 섞임(stirring), 버블링(bubbling), 끓임 또는 초음파 진동에 의해 영향을 받을 수 있다.

- [0097] 슬러리에 사용되는 액체는 또한 물 이외의 어떤 것일 수 있다. 예를 들면, 액체는 수성 암모니아 용액일 수 있다. 수성 암모니아는 거즈를 제작하는데 전형적으로 활용되는 물질과 같은 특정 섬유성 물질의 팽창을 유도하는 것이 알려져 있다. 일부 방법에 있어서, 다수의 단계는 지혈 장치에 지혈제 및/또는 결합제를 적용하는데 사용된다. 예를 들면, 칼슘 알지네이트가 결합제로 사용되고, 카올린이 지혈 물질로서 사용되는 일부 구체예에 있어서, 다단계(multiple-step) 과정은 본 명세서에서 개시된 바와 같이 사용될 수 있다. 하나의 다단계 과정은 소듐 알지네이트 용액 및 염화 칼슘 용액의 사용을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 용액 내 소듐 알지네이트와 같은 가교 가능한 결합제의 농도는 약 0.1% 이상 및/또는 약 2% 이하이다. 일부 구체예에 있어서, 농도는 약 0.25% 이상 및/또는 1% 이하이다.
- [0098] 일부 구체예에 있어서, 가교 가능한 결합제(예를 들면, 소듐 알지네이트)에 대한 지혈제(예를 들면, 점토)의 비율은 약 1:2 이상 및/또는 약 10:1 이하이다. 일부 구체예에 있어서 비율은 약 1:1 이상 및/또는 약 8:1 이하이다. 일부 구체예에 있어서, 알지네이트를 가교하는데 사용되는 염화 칼슘 농도는 약 1% 이상 및/또는 약 20% 이하이다. 일부 구체예에 있어서, 알지네이트를 가교하는데 사용되는 염화 칼슘 농도는 약 3% 이상 및/또는 약 10% 이하이다. 일부 구체예에 있어서, 가교 시간은 약 1분 이상 및/또는 약 20분 이하이다. 일부 구체예에 있어서, 가교 시간은 약 2분 이상 및/또는 약 5분 이하이다.
- [0099] 일부 구체예에 있어서, 초기 건조 거즈와 비교하여 최종 지혈 드레싱의 중량 증가 퍼센트는 약 3% 이상 및/또는 약 34% 미만이다. 일부 구체예에 있어서, 결과 지혈 장치의 증가된 드레싱 중량은 약 6% 이상 및/또는 약 26% 미만이다. 일부 구체예에 있어서, 결과 지혈 장치의 증가된 드레싱 중량은 약 10% 이상 및/또는 약 20% 미만이다.
- [0100] 거즈 또는 스폰지에 지혈 물질을 결합하기 위해 칼슘 알지네이트를 활용하는 상기 방법은 다양한 용액에 거즈 또는 스폰지를 침지하는 것, 연속적으로 거즈 또는 스폰지에 다양한 용액을 분무하는 것, 슬롯 다이 기법, 또는 그들의 조합 및 다른 방법을 포함하나, 그에 한정되지 않는 다양한 공지의 방법에 수행될 수 있다. 지혈제는 기질 제조 동안 첨가될 수 있다. 만약 기질이 레이온 및 폴리에스테르를 포함하는 비-직물 물질이라면, 기질은 레이온 및 폴리에스테르의 섬유 내 또는 상에 포함될 수 있다. 예를 들면, 지혈 물질은 분말 형태일 수 있고, 녹은 폴리에스테르에 적용될 수 있고, 폴리에스테르 섬유는 폴리에스테르/지혈 물질 용해물(melt)로부터 얻어질 수 있다. 유사하게 분말 형태의 지혈 물질은 스폰지가 만들어지기 전 또는 만들어지면서 스폰지-형성 물질, 예를 들면, 발포 매트릭스 또는 스폰지로 연속적으로 형성되어, 스폰지의 매트릭스에 직접적으로 지혈 물질을 포함시키는 녹은 폴리머 물질에 적용되어, 지혈 물질을 스폰지의 매트릭스에 직접적으로 포함시킨다. 만약 기질이 직물 거즈(예를 들면, 면)이라면, 분말 형태의 지혈 물질은 가닥의 형성 동안 면(cotton) 가닥으로 포함될 수 있다.
- [0101] 일부 구체예에 있어서, 기질의 섬유의 적어도 일부는 복수의 별개의 매크로 구성요소(macrocomponent) 또는 매크로 층(macrolayer)층 포함한다. 섬유 내의 구성 요소 또는 층 사이의 비교하여, 하나 또는 그 이상의 이들 구성 요소 또는 층은 더 높은 인장 강도, 더 높은 휨 모듈러스(flexural modulus), 더 높은 내구성, 더 일정한 두께, 더 높은 인열 저항(tear resistance)을 갖는 물질을 포함할 수 있고, 및/또는 섬유 압출(extrusion), 섬유 방적(spinning), 또는 섬유 인출(drawing) 등의 방법으로 확실하게 제조될 수 있다. 섬유의 또 다른 하나 또는 그 이상의 구성 요소 또는 층은 지혈제 또는 상처 치유제로 구성되거나 그를 포함하는 물질을 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 지혈제 또는 상처 치유제 또는 층은 섬유 압출, 섬유 방적, 및/또는 섬유 인출과는 상이한 방법으로 적용되거나 생산된다.
- [0102] 일부 구체예에 있어서, 다중 구성 요소 섬유(multicomponent fiber)는 두 개 또는 그 이상의 폴리머성 부분(polymeric segment)을 포함할 수 있고, 상기 하나 이상의 폴리머성 부분은 고분자 호스트 물질(host material) 및 첨가 지혈제 및/또는 상처 치유제를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 첨가 물질은 분자체(molecular sieve)(예를 들면, 제올라이트) 또는 점토와 같은 지혈성 미네랄을 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 점토 물질은 정제된 점토 첨가 물질(clay additive material)일 수 있다. 과정, 상처에의 적용, 멸균 및/또는 섬유의 하나 또는 그 이상의 구성 요소의 개선된 결합을 촉진하기 위해 첨가 물질은 또 다른 물질로 코팅될 수 있다. 고분자 호스트 물질의 예는 레이온, 폴리에스테르, 및 칼슘 알지네이트의 섬유 또는 매트릭스도 포함한다. 섬유성 물질의 구조의 측면에서, 섬유성 물질은 적어도 일부가 다중 구성 요소 섬유인 복수의 개별적인 섬유를 포함할 수 있다. 하나 이상의 구성 요소는 지혈제 또는 첨가제를 포함할 수 있다. 섬유 내의 지혈성

첨가제는 섬유의 내부 전체에 분산될 수 있고, 섬유의 표면에 부착될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 표면은 내부에 비해 더 높은 지혈성 첨가제 적재 수준을 가질 수 있다. 기질은 또한 멸균된 포장재 내에 포함될 수 있다.

[0103] 이제 도 4를 참조하여, 봉대의 구체예를 400으로 나타낸다. 봉대 (400)는 상처에 적용될 수 있는 유연성 기질 (400)에 장착된 흡수성 기질 (420)에 적용된 지혈제 및 결합제를 포함한다(예를 들면, 사용자의 피부에 봉대 (400)를 붙이기 위하여 실질적으로 전부의 유연성 기질 (440)의 피부 접촉 표면에 배치된 압력-민감성 접착제 (pressure-sensitive adhesive)를 사용하여). 흡수성 기질 (420)은 거즈 물질, 메쉬 물질, 섬유성 물질, 또는 지혈 물질 및 결합제를 보유할 수 있는 다른 적합한 다공성 물질을 포함할 수 있다. 흡수성 기질 (420)은 통기성을 위한 구멍 (460)을 포함할 수 있는 플라스틱 또는 천 성분일 수 있는 유연성 기질 (440)에 봉합되거나, 부착되거나, 또는 장착된다. 방출제는 흡수 가능한 기질 (420) 상 또는 내에 배치될 수 있다.

[0104] 도 5a는 500A로 나타낸, 기질 (520)을 포함하는 스폰지를 도식화한다. 입자화된 또는 그렇지 않은 지혈제는 기질 (520)의 하나 또는 그 이상의 표면에 배치될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 지혈제는 스폰지 (500A) 내에 배치된다. 일부 구체예에 있어서, 방출제는 상처-접촉 표면과 같은 하나 또는 그 이상의 표면 상에 또는 스폰지 (500A) 내에 배치된다.

[0105] 기질 (520)은 매트릭스를 정의하는 흡수성 물질이다. 일부 구체예에 있어서, 매트릭스는 다음의 하나 또는 그의 조합으로부터 형성된다: 폴리우레탄 발포체, 폴리에틸렌 발포체, 셀룰로오스 발포체, PHEMA 발포체, 폴리아크릴산 발포체 등. 매트릭스는 개방형 또는 폐쇄형 세포 구조를 포함할 수 있다.

[0106] 기질 (520)을 제작할 수 있는 다른 물질은 직물(woven fabric), 비 직물(non-woven fabric), 종이(예를 들면, 크래프트지(kraft paper) 등), 및 셀룰로오스 물질 (예를 들면, 붓, 면봉 등의 형태의 면)을 포함한다. 기질 (520)을 제작할 수 있는 어느 물질은 탄성 특성을 가질 수 있다. 특히 상처 위에 스폰지를 고정하기 위하여 표면 결합제 또는 기계적 파스너(fastener)가 첨가되는 구체예에 있어서, 탄성 물질이 기질 (520)로 사용될 때, 스폰지 (500A)는 지혈 장치 및 압박 봉대가 된다.

[0107] 일부 구체예에 있어서, 방출제 (540)는 혈전의 형성 후에 상처 조직으로부터의 용이한 스폰지 (500A)의 제거를 촉진하기 위해 기질 (510) 상에 배치된다. 방출제 (520)는 기질 (510)의 상처-접촉면 상에 배치될 수 있고, 일부 구체예에 있어서, 방출제 (540)는 스폰지 (500A)에 지혈 물질을 결합시키기 위해 사용되는 동일 물질을 포함할 수 있다. 방출제 (520)는 연속적인 필름일 수 있거나, 또는 기질 (510)의 표면 상에 비연속적일 수 있다. 방출제 및 결합제가 동일한 물질을 포함할 때, 방출제로서 기능하는 부가적인 물질을 별개로 적용할 필요는 없다. 그러나, 일부 구체예에 있어서, 동일한 물질은 스폰지 (500A) 상에 필름 또는 별개의 층을 형성하기 위해 결합제와 별개인 단계에서 적용될 수 있다.

[0108] 일부 구체예에 있어서, 방출제 (520)는 점도 및 방출제의 슬러리로 기질 (510)의 비-상처 접촉 표면에 적용될 수 있다. 폴리올이 방출제로서 역할을 하는 일부 구체예에 있어서, 폴리올의 농도는 지혈 물질이 비-상처 접촉 표면 상 또는 가까이에 남아있는 동안 폴리올의 알코올 성분의 적어도 일부는 기질 (510)의 상처 접촉 표면에 배어나오는 정도이다.

[0109] 칼슘 알지네이트가 방출제 (520)로서 역할을 하는 일부 구체예에 있어서, 방출제 (520)은 지혈 장치의 상처-접촉면 또는 비-상처 접촉면에 적용된다. 혈액 또는 다른 액체에 노출되었을 때, 칼슘 알지네이트는 장치로 또는 장치를 통하여 상처로 더 배어나오기 보다는 장치 상에 실질적으로 보유된다. 일부 구체예에 있어서, 지혈제는 칼슘 알지네이트가 위치하는 곳과 상관없이 지혈 장치의 어느 면에 적용되거나 위치할 수 있다. 스폰지 (500A)는 물 또는 알코올을 더 포함할 수 있어 스폰지가 수건(wipe)으로서 사용되게 한다.

[0110] 이제 도 5b를 참조하여, 스폰지 (500B)의 구체예는 스폰지 (500B)의 기질이 직물 또는 비-직물 섬유 (530)와 유사한 스폰지를 설명한다. 일부 구체예에 있어서, 스폰지는 발포 폴리머 또는 다른 적합한 발포체 물질과 같은 두꺼운 매트릭스 (530)를 포함한다. 섬유/매트릭스 (530) 내에 포함된, 및/또는 결합된 것은 섬유/매트릭스 (530) 내에서 및 상에서 입자 또는 분말 형태일 수 있는 지혈 물질 (540)이다. 섬유/매트릭스 (530) 내에 및 상에 지혈 물질 (540)의 보유를 돕기 위해, 결합제 (550)가 사용된다. 적합한 결합제는 칼슘 알지네이트 및 본 명세서에 개시된 다른 결합제를 포함한다. 도 5b는 지혈 물질의 적어도 일부가 표면 상에 노출된 것을 설명한다. 이러한 위치는 혈액의 응고 및 상처의 치유를 촉진하기 위해 지혈 물질 (540)의 적어도 일부가 상처로부터의 적어도 일부의 혈액과 직접적으로 접촉하게 한다. 스폰지 (500B)는 혈액과 같은 액체를 흡수하도록 구성된다. 그러므로, 일부 구체예에 있어서, 섬유/매트릭스 (530)은 서로 뺄뺄하게 채워지지 않고, 결합제 (550)은 섬유

(530)를 정의하는 매트릭스를 포함시키지 않는다. 이것은 스폰지 (500B)가 다공성으로 남아있게 한다.

- [0111] 이제 도 5c를 참조하여, 스폰지 물질 또는 발포 폴리머의 빈 공간 (560)이 시각적으로 더 명확한 스폰지 (500C)의 구체예를 도식화한다. 일부 구체예에 있어서, 빈 공간 (560)은 스폰지 (500C)의 바람직한 특성 뿐만 아니라 사용되는 물질의 성질에 따르는 개방형 또는 폐쇄형 세포 구조가 된다. 일부 구체예에 있어서, 개방형 또는 폐쇄형 세포 구조는 매트릭스로 언급될 수 있다. 도 5c는 또한 일반적으로 동일하게 및/또는 일반적으로 완전히 전체 빈 공간 (560)에 분산된 지혈 물질을 도식화한다. 일부 구체예에 있어서, 지혈 물질 (570)의 적어도 일부는 스폰지 (500C)의 적어도 일부의 위 및 아래 표면 상에 위치한다. 일부 구체예에 있어서, 방출제 (580)은 또한 스폰지 (500C)의 적어도 일 표면, 바람직하게는 상처-접촉 표면에 적용된다.
- [0112] 도 5c에서 도식화된 구체예는 스폰지 (500C)의 위 및 아래 표면뿐만 아니라 스폰지 (500C)의 전체 매트릭스에 분산된 지혈 물질 (570)을 포함하는 반면, 일부 구체예는 지혈 물질의 상이한 분산을 달성할 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에 있어서, 이미 적용된 지혈제 또는 물질을 갖는 스폰지는 지혈 물질의 적어도 일부를 제거하기 위해 처리되거나 가공될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 물질의 불균일한 분산은 분무 과정이 사용되고, 스폰지 기질의 일부에만 분무하는 것과 같은 적용 과정 동안 달성될 수 있다.
- [0113] 본 명세서는 지혈 장치를 제조하는 다수의 방법을 개시한다. 일반적으로 이들 방법은 기질 또는 다공성 물질에 결합되거나 포함된 지혈 물질을 제조한다. 또한 본 명세서는 출혈 상처를 치료하는 다수의 방법을 개시한다. 일반적으로 이들 방법은 상처 표면 및/또는 상처로부터 유출되는 혈액과의 직접적인 접촉을 달성하기 위한 장치의 상처 표면으로의 직접적인 적용을 포함한다. 또한 상처에의 적용 동안 및/또는 상처로부터 장치가 제거될 때 지혈 장치 상 또는 내에 지혈 물질을 유지시키는 능력을 개시한다.
- [0114] 일부 구체예에 따라서, 지혈 장치를 제조하는 방법은 적합한 기질에의 지혈 물질 및 결합 물질의 슬러리의 적용을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 적합한 기질은 혈액 또는 다른 액체가 기질을 통하여 흐르거나 또는 기질로 흡수될 수 있게 하는 스폰지 물질과 같은 거즈 물질 또는 다공성 기질이다. 일부 구체예에 따라서, 기질에의 슬러리 또는 용액의 적용은 아마도 다수 및 구별된 적용 단계로 다수 조성물의 적용을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 슬러리의 적용은 지혈제가 혼합된 제1 물질의 적용 및 기질에 지혈 물질을 결합시키기 위해 제1 물질과 상호작용하는 용액 내의 제2 물질의 적용을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 기질은 제2 물질 또는 제1물질의 적용 후 또는 둘 다의 적용 후에 물, 탈이온화된 물, 및/또는 염으로 세척된다. 또한 일부 구체예에 있어서, 지혈제 및 결합 물질의 슬러리 또는 용액을 적용한 기질에 장치의 수분량을 바람직한 함수량으로 낮추는 건조 과정을 수행한다. 일부 구체예에 있어서, 슬러리가 적용된 후에, 용액 내 제2 물질이 적용되고 세척된 후에, 또는 둘 모두 후에, 기질에 건조 과정을 수행한다. 일부 구체예에 있어서, 바람직한 함수량은 약 3중량% 이상이다. 일부 구체예에 있어서, 바람직한 함수량은 약 20중량% 이하이다.
- [0115] 일부 구체예에 따라서, 슬러리 및/또는 용액 내 물질의 기질에의 적용은 기질을 슬러리 및/또는 용액에 침지함으로써 달성된다. 일부 구체예에 있어서, 적용은 기질의 하나 또는 그 이상의 표면에 다양한 물질을 분부함으로써 달성된다. 일부 구체예에 있어서, 슬롯 다이 기법은 기질에 다양한 물질을 적용하는데 사용된다. 일부 구체예에 있어서, 적용 방법의 조합은 다단계 적용으로 사용된다. 일부 구체예에 따라서, 거즈 또는 지혈 장치는 포장 전에 추가적인 처리가 수행된다. 일부 구체예에 있어서, 추가적인 처리는 외부 표면 또는 표면의 굽기, 거즈 또는 장치를 압축하거나 또는 지혈제 및 결합제 물질에 압력을 가하기 위한 거즈 또는 장치의 압축, 및/또는 항세균제, 항미생물제, 소독제 등의 추가적인 구성 요소의 첨가를 포함한다.
- [0116] 적용 방법의 예는 기질의 일부, 이 경우에 있어서 스폰지 기질 (600)이 지혈제를 함유하는 슬러리 (610)에 침지되거나 담겨지는 도 6에서 도식화된다. 일부 구체예에 있어서, 기질은 완전히 침지되고, 일부 구체예에 있어서 일부만 침지된다. 도 6은 담그는 것에 더하여, 기질이 예를 들면, 롤러(roller) (620)를 사용하여 압축될 수 있는 것을 도식화한다. 기질 (600)은 슬러리 (610)에 담겨지는 동안 롤러 (620) 사이에서 압축되어 이후의 기질 (600)의 확장이 슬러리 (610)를 기질 (600)을 포함하는 매트릭스로 들어오게 한다. 롤러(620)가 제거되지 않으면 슬러리 (610)의 침투를 제한할 것인 빈 공간으로부터 공기를 제거하여 스폰지 내에 일시적인 진동 효과를 생성한 후에, 슬러리 (610)는 기질 (600)로 더 깊이 들어갈 수 있기 때문에, 이 과정 또는 유사한 과정은 스폰지 (600) 내로 많은 양의 지혈 물질(압축을 수행하지 않는 것과 비교하여 훨씬 더 많은)을 달성할 수 있게 하는 능력을 갖는다.
- [0117] 이 압축 효과의 예는 롤러 (610)에 의해 압축되기 전에, 그러나 전체 기질 (300)에 완전하게 분산되지 않은 지혈 입자 (630)가 스폰지 기질 (600) 내에 나타나는 도 6에서 도식화된다. 롤러 (620) 사이의 압축 이후에 스폰지 기질 (600)의 확장으로, 기질 내 및/또는 전체에 슬러리 (610)의 완전하고 균일한 분산을 달성하기 위해 슬

러리 (610) 및 입자 (630)는 기질 (600)의 내부로 깊게 들어갈 수 있다.

- [0118] 일부 구체예에 있어서, 오직 단일의 물러가 바람직한 수준의 압축을 달성하는데 필요하다. 일부 구체예에 있어서, 낮은 최대 압축은 슬러리의 부분적인 침투, 그로 인한 지혈 물질의 부분적인 침투만을 달성하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 담수(submersion) 시간은 또한 기질 내로의 침투 수준 또는 깊이를 제어하기 위해 압축 단계와 조합하여 제어된다. 일부 구체예에 있어서, 스폰지 또는 거즈와 같은 기질은 분무 또는 슬롯 다이 기법과 같은 침지 외에 또는 그에 추가하여 적용 방법이 수행되는 동안 압축된다.
- [0119] 본 명세서의 일부 구체예에 따라서, 출혈 상처를 치료하는 방법은 상처에 지혈 장치를 적용하여 지혈을 촉진하기 위해 장치가 상처로부터 유출되는 혈액 및/또는 상처 자체의 표면에 직접적으로 접촉하게 하는 것을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 출혈 상처를 치료하는 방법은 결합제로 기질에 결합된 지혈 물질로 코팅되거나 그를 함유하는 기질의 적용을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 지혈 물질은 점토 물질이고, 일부 구체예에 있어서, 결합제는 가교 알지네이트와 같은 가교 물질이다. 거즈가 칼슘 알지네이트로 거즈에 결합된 카올린을 포함하는 일부 구체예에 있어서, 출혈 상처는 상처에 직접적으로 지혈 거즈를 적용함으로써 치료된다. 일부 구체예에 있어서, 상처에 거즈의 적용 동안, 상처로부터의 혈액이 거즈와 상호작용하는 동안, 및/또는 거즈가 상처로부터 제거될 때, 칼슘 알지네이트는 실질적으로 거즈 상 또는 내에 카올린을 보유하게 한다.
- [0120] 스폰지가 가교 결합제(예를 들면, 칼슘 알지네이트)와 같은 결합제로 스폰지에 결합된 또는 스폰지 내의 점토(예를 들면, 카올린)와 같은 지혈제를 포함하는 일부 구체예에 있어서, 출혈 상처는 상처의 출혈 표면에 직접적으로 지혈 스폰지를 적용함으로써 치료된다. 일부 구체예에 있어서, 상처로부터 흘러나오는 혈액에 직접적으로 스폰지의 적용 동안, 상처로부터의 실질적인 혈액의 양이 스폰지로 들어와서(예를 들면, 본 명세서에 개시된 스폰지의 수분 흡수 능력의 값 또는 범위와 일치하는 부피) 혈액이 스폰지 내 또는 상에서 지혈제와 상호작용할 수 있게 하는 동안, 결합제는 실질적으로 스폰지 상 또는 내에 지혈제를 보유하게 한다. 스폰지는 지혈 후에 상처로부터 제거될 수 있다.
- [0121] 일부 구체예에 있어서, 출혈 상처를 치료하는 방법은 거즈로부터의 지혈제의 방출을 최소화하거나 또는 뚜렷하게 감소시키는 동안 카올린을 함유하는 거즈를 적용하고, 후에 상처로부터 거즈를 제거하는 것을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 출혈이 멈췄을 때, 또는 출혈이 감소되거나 실질적으로 감소되었을 때, 거즈는 제거된다. 일부 구체예에 있어서, 거즈 또는 지혈 장치는 상처에 적용되기 전에 처음에 멸균된 포장재로부터 제거된다.
- [0122] 일부 구체예에 있어서, 출혈 상처를 치료하는 방법은 스폰지 상에 지혈제의 전부를 실질적으로 보유하는 동안(예를 들면, 스폰지로부터 지혈제의 방출을 최소화하거나 또는 뚜렷하게 감소시키는 동안) 점토(예를 들면 카올린)를 함유하는 스폰지를 적용하고, 후에 상처로부터 스폰지를 제거하는 것을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 출혈이 멈췄을 때, 또는 출혈이 감소되거나 실질적으로 감소되었을 때, 스폰지는 제거된다. 일부 구체예에 있어서, 스폰지는 상처에 적용되기 전에 처음에 멸균된 포장재로부터 제거된다.
- [0123] 일부 구체예에 따라서, 출혈 상처를 치료하는 방법은 지혈 드레싱의 적용 또는 반복된 적용을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 거즈 드레싱 또는 스폰지에 결합된 카올린 및 칼슘 알지네이트를 포함하는 지혈 장치는 한번 또는 필요한 만큼, 및 상처의 치유 시간을 감소시키기 위해 요구되는 어느 기간 동안 상처에 적용된다. 일부 구체예에 있어서, 지혈 장치가 적용되었을 때, 상처는 여전히 출혈이 있거나 여전히 삼출물을 포함할 수 있다. 이러한 경우에 있어서, 본 명세서에 따른 지혈 장치의 적용은 삼출물 또는 혈액을 제거하고, 및/또는 혈액이 응고되는 것을 도와 상처 치유를 도울 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 상처의 치유 시간을 감소시키는 방법은 상처 표면의 지혈 장치의 한 번 또는 그 이상의 적용 사이에, 상처로부터의 가피 또는 세포 형성의 제거를 더 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 본 명세서에 따른 지혈 장치는 약 한 시간의 기간 동안 상처에 적용되고 제거된다. 일부 경우에 있어서, 지혈 장치는 즉시 또는 기간 후에 다시 적용된다. 일부 경우에 있어서, 제거되고 깨끗한 지혈 장치가 그의 위치에 배치되기 전에 지혈 장치는 약 24시간 이상의 기간 동안 적용된다.

**도면의 간단한 설명**

- [0124] 도 1은 상처에 적용된 지혈 장치의 투시도(perspective view)이다.
- 도 2a는 지혈 장치의 두루마리(roll)의 투시도이다.
- 도 2b는 Z-폴드(fold) 구조로 접힌 지혈 장치의 투시도이다.
- 도 3a는 지혈 특성을 갖는 거즈의 일 구체예의 도식적인 투시도이다.

- 도 3b는 지혈 특성을 갖는 거즈의 다른 구체예의 투시도이다.
- 도 3c는 지혈 특성을 갖는 거즈의 다른 구체예의 투시도이다.
- 도 4는 출혈 상처에의 적용을 위한 거즈 기질에 지혈 물질을 포함하는 접착 붕대(adhesive bandage)의 투시도이다.
- 도 5a는 지혈 능력을 갖는 기질을 도식적으로 나타낸 도면이다.
- 도 5b는 지혈 능력을 갖는 다른 기질을 도식적으로 나타낸 도면이다.
- 도 5c는 지혈 능력을 갖는 스폰지 매트릭스를 도식적으로 나타낸 도면이다.
- 도 6은 지혈제를 함유하는 슬러리(slurry)를 스폰지 기질에 적용하기 위한 적용 과정의 예를 나타낸 도면이다.
- 도 7은 <sup>1</sup>H-NMR을 사용한 알지네이트 시료의 성분 분석을 나타낸 도면이다.
- 도 8은 <sup>1</sup>H-NMR을 사용한 알지네이트 시료의 또 다른 성분 분석을 나타낸 도면이다.
- 도 9는 <sup>1</sup>H-NMR을 사용한 알지네이트 시료의 또 다른 성분 분석을 나타낸 도면이다.
- 도 10은 도 9에 나타낸 분석의 일부분을 나타낸 도면이다.
- 도 11은 도 9에 나타낸 분석에 대한 피크-피팅(peak-fitting) 데이터를 나타낸 도면이다.
- 도 12는 <sup>1</sup>H-NMR을 사용한 알지네이트 시료의 또 다른 성분 분석을 나타낸 도면이다.
- 도 13은 <sup>1</sup>H-NMR을 사용한 제2 알지네이트 시료의 또 다른 성분 분석을 나타낸 도면이다.
- 도 14는 도 13에 나타낸 분석에 대한 피크-피팅 데이터를 나타낸 도면이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0125]

실시예 1 - 응고 시간의 촉진 및 지혈 물질의 보유

[0126]

하기 표는 본 명세서에 따라 제조된 지혈 드레스의 일부 예에 있어서 조성물 및 응고 시간 데이터를 나타낸다. 본 명세서에 개시된 일부 구체예에 있어서, 이 실험의 드레싱은 높은-G 알지네이트를 함유한다. 이 알지네이트는 약 68% G 및 약 32% M 단량체로 구성된다. (알지네이트 시료의 조성물을 결정하는 일부 방법에 대한 더 많은 정보는 하기 실시예 3을 참조한다).

**표 1**

[0127]

1	2	3	4	5	6	7
시료	소듐 알지네이트 (SA) %	슬러리 카올린: SA 비율 (x:1)	CaCl <sub>2</sub> %	가교 시간 (분)	최종 중량 증가 (%)	응고 시간 (초)
1	1	2	5	2	15.8	143
2	1	2	5	10	16.07	147
3	1	2	5	2	19.61	119
4	0.8	2	5	2	19.37	117
5	1.5	1	5	2	18.76	117
6	0.5	1	5	2	3.92	117
7	0.5	3	5	2	11.10	117
8	0.6	1	5	2	5.29	132
9	0.6	3	5	2	14.47	117
10	0.7	1	5	2	5.9	129
11	0.7	2	5	2	12.81	114

[0128]

열 제목의 설명:

[0129]

- 제2 열: 카올린의 도입 전의 수 중 소듐 알지네이트의 농도

- [0130] · 제3 열: 거즈 기질의 도입 전의 슬러리 내 소듐 알지네이트에 대한 카올린의 비율
- [0131] · 제4 열: 거즈 기질 상 및 내에 소듐 알지네이트 및 카올린을 가교하는데 사용되는 염화 칼슘 수용액의 농도
- [0132] · 제5 열: 거즈 기질이 염화 칼슘 용액에 노출되었던 분으로 나타낸 시간의 양
- [0133] · 제6 열: 각 시료의 퍼센트 체중 증가. 값은 처음에 건조한, 처리되지 않은 거즈 기질, 이후에 카올린/알지네이트 혼합물을 적용하고, 가교하고, 세척하고 및 결과 산물에 건조 과정을 수행한 후에 각각의 시료의 무게를 측정하여 얻었다.
- [0134] · 제7 열: Lee-White 방법에 따른 인-비트로(in-vitro) 응고 시간.
- [0135] 본 실시예는 알지네이트와 같은 가교 결합제를 사용하여 달성된 감소된 응고시간을 설명한다. 또한 또는 대안적으로 다른 방법을 지혈 장치의 응고 시간 또는 다른 특성을 증명하거나 결정하는데 사용할 수 있다. 나타난 바와 같이, 일부 구체예에 있어서, 본 명에서 개시된 일부 구체예와 일치하게 제조된 지혈 장치를 사용하는 표준화된 시험하에서 평균 인-비트로 응고 시간은 약 150초 이하 또는 약 130초 이하 또는 약 120초 이하 일 수 있다.
- [0136] 실시예 2 - 지혈 장치로부터 방출된 지혈 물질의 측정의 한 방식
- [0137] 본 실시예에 있어서, 본 명세서에 따라 제조된 지혈 장치로부터 방출된 지혈제의 양을 측정하였다; 그러나, 또한 또는 대안적으로 다른 예, 시험, 또는 방법을 이것 또는 이것과 유사한 결정을 하는데 사용할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 드레싱은 지혈 물질(카올린)을 사용하여 제조하였다. 상세하게는 이 실험을 위한 드레싱은 본 명세서에 따라 제조하였다. 측정은 다음의 단계를 포함한다:
  - [0138] - 드레싱의 일부를 염수(NaCl 0.90% w/v)에 침지하고 24시간 동안 주기적으로 진탕하였다.
  - [0139] - 이후에 모든 고체를 포획하기 위하여 염수/고체 현탁액을 0.2 마이크론 나일론 필터를 사용하여 여과하였다.
  - [0140] - 존재하는 Si 및 Al의 양을 결정하기 위해 양성자 유도 X선 방출(proton induced x-ray emission)(PIXE) 방법을 사용하여 필터를 분석하였다.
  - [0141] - 필터 상의 카올린의 양은 앞 단계에서 결정된 측정된 Si 및 Al으로부터 계산하였다.
- [0142] 프로토타입(prototype)에 대한 예비 분석은 드레싱의 1 제곱 인치당 0.15 mg의 지혈제가 이 방법에 의해 방출되고 검출되는 것을 나타내었다. 방출된 지혈제의 양은 시험 전의 드레싱의 총 지혈제의 4.5% 이었다. 이것은 드레싱에 지혈제를 결합시키기 위해 염-수용성 물질을 사용하는 드레싱(대부분의 지혈제가 이 방법에 의해 방출될 것임)과 비교하였을 때 방출되는 지혈제의 유의적인 감소이다. 이러한 염-수용성 물질은 1:1 미만일 수 있는 G:M의 비율을 의미하는 낮은-G 함량을 갖는 알지네이트를 포함할 수 있다.
- [0143] 실시예 3- 알지네이트 시료에서의 G 및 M 단량체의 상대적 양의 결정의 한 방식 - <sup>1</sup>H NMR 분광학 사용
- [0144] 고온 <sup>1</sup>H NMR을 사용하여 글루로네이트 및 만누로네이트 단량체의 상대적 양을 결정하는 분석을 칼슘 알지네이트의 두 시료에 대하여 수행하였다(알지네이트 A 및 알지네이트 B). 하기에 개시된 방법 이외의 방법을 알지네이트 시료에서의 글루로네이트 및 만누로네이트의 상대적 또는 절대적 양을 측정하는데 사용할 수 있다. 소듐 알지네이트 시료에서의 글루로네이트 및 만누로네이트의 상대적 양을 하기 표에 나타낸다.

**표 2**

소스 (Source)	조성물 분획 (Composition Fractions)		이중 진동수 (Doublet Frequencies)				M/G
	FM	FG	FMM	FMG	FGM	FGG	
알지네이트 A	0.32	0.68	0.21	0.11	0.16	0.52	0.47
알지네이트 B	0.34	0.66	0.20	0.13	0.12	0.55	0.52

- [0146] 실험 방법:
- [0147] 실험 조건은 Thomas A. Davis et al., <sup>1</sup>H-NMR Study of Na Alginates Extracted from Sargassum spp. in Relation to Metal Biosorption, 110 Applied Biochemistry and Biotechnology 75 (2003)로부터 얻었다. NMR

데이터 획득 전에, 시료를 D<sub>2</sub>O에 용해하였고, 여러번 건조시켰다. 알지네이트 A 시료에 있어서, NMR 실험은 5 mm BBOF 프로브가 장착된 Bruker Avance 500 FT-NMR 분광계를 써서, 70°C 및 90°C에서 VT 유닛(unit)을 사용하여 수행하였다. 알지네이트 B 시료에 있어서, 값은 90°C에서만 얻었다. 디커플러(decoupler)의 사용 없이 정량적 <sup>1</sup>H NMR 데이터는 80°C 펄스 및 5 초 완화 지연(relaxation delay)을 사용하여 얻었다. 소듐 3-트리메틸실릴 프로피오네이트-2, 2, 3, 3, d4 (Sodium 3-trimethylsilylpropionate-2, 2, 3, 3, d4)를 내부 기준으로 사용하였다. 화학적 이동 스케일(chemical shift scale)은 용매 피크를 참조한다.

[0148] 글루로네이트 및 만누로네이트의 상대적 양은 GGG + MGG 피크와 겹치는 용매 피크를 숨기기 위해 디커플러를 사용하여 70°C에서 얻어진 <sup>1</sup>H NMR 데이터에 기초하였다. 디커플러의 사용은 관심 피크의 통합에 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다; 그러나, 본 실시예의 결과는 디커플러를 사용하여 70°C에서 얻어진 <sup>1</sup>H NMR 데이터와 비교하여 디커플러를 사용하지 않고 70°C에서 얻어진 <sup>1</sup>H NMR 데이터에서의 적분 값(integral value)은 상이한 것으로 나타났다. 도 7의 스펙트럼은 디커플링 없이 70°C에서 얻어졌고, 문헌에 나타난 바와 같이, 관심 피크 및 상세하게는 GGG + MGG 및 용매/물 피크 겹침을 나타낸다. 도 8의 스펙트럼은 디커플러를 사용하여 70°C에서 얻어졌고, 용매/물 피크가 약간 이동되었으나, 또한 적분 값은 디커플러를 사용하지 않은 실험에서 얻은 적분 값과 동일하지 않다는 것을 나타낸다. 참조 문헌은 또한, 부가적인 실험을 디커플링 없이 90°C에서 수행하였고, 시료 통합에의 영향 없이 더 높은 장(upfield)으로 및 관심 피크로부터 멀어지는 용매/물 피크 이동이 일어났다. 그래서 부가적인 실험을 디커플링 없이 90°C에서 수행하였고, 결과는 참조 문헌의 결과와 일치하였다. 이들 결과를 더 확인하기 위하여, 새로운 시료 용액을 제1 제조된 용액과 동일한 조건을 사용하여 제조하였고, 유사한 결과를 유사하게 얻었다. 도 8-9의 스펙트럼은 디커플링 없이 90°C에서 제1 시료 용액에 대해 얻었고, 도 12의 스펙트럼은 동일한 파라미터를 사용하여 제2 시료 용액에 대해 얻었다. 소듐 알지네이트 시료에서의 글루로네이트 및 만누로네이트의 상대적 양을 계산하기 위하여 정량적 결과가 필요하였고, 70°C에서 수행한 실험에 대한 데이터가 참조 문헌에서 나타난 데이터와 일치하지 않았기 때문에, 상기 표에서 나타난 결과는 디커플링 없이 90°C에서 얻어진 데이터를 기초로 한 것이다. 도 11은 도 9-10에 나타난 스펙트럼에 대한 피크 피팅 데이터(peak fitting data)를 나타낸다. 도 13의 스펙트럼은 디커플링 없이 90°C에서 알지네이트 B 시료로부터 얻어진 것이고, 도 14는 동일한 시료의 피크 피팅 데이터를 설명한다. 알지네이트 A 알지네이트에 대해 상기 표에 나타난 성분 값(compositional value)은 도 11에 설명된 피크 피팅 데이터로부터 얻는다. 유사하게, 알지네이트 B에 대해 나타난 성분 값은 도 14에 설명된 피크 피팅 데이터로부터 얻는다.

[0149] 실시예 4 - 건조 중량을 사용하여 알지네이트에서 G 및 M 단량체의 상대적 양을 결정하는 한 방식

[0150] 다음의 시험을 본 명세서의 일부 구체예에 따라서 제조된 다양한 시료의 지혈 드레싱에 대해 수행하였다. 본 명세서에 개시된 일부의 구체예에 있어서, 본 실시예의 드레싱은 알지네이트 결합체를 갖는다. 본 실시예의 목적은 특정 구체예에서 사용된 알지네이트가 높은-G 또는 낮은-G 알지네이트 인지 여부를 결정하기 위한 것이었다: 그러나, 또한, 다른 실험, 시험, 또는 방법을 이것 또는 이와 유사한 것을 결정하는데 사용할 수 있다. 본 실험의 전체는 일부 구체예에 있어서 높은-G 알지네이트는 낮은-G 알지네이트를 갖는 일부 구체예에 비해 일반적으로 더 낮은 정도로 염수 용액에 용해되어, 염수 용액에 담겨진 후에, 높은-G 드레싱은 낮은-G 드레싱에 비해 일반적으로 더 큰 건조 중량을 나타낼 것이라는 것이다. 따라서, 다음의 단계를 각 시료에 적용하였다:

- [0151] (1) 각 드레싱의 시료를 드레싱으로부터 잘라내었다.
- [0152] (2) 실질적으로 수분을 제거하기 위해 시료를 약 10분 동안 약 90°C에서 건조시켰다.
- [0153] (3) 건조 후 즉시(드레싱이 대기 수분을 흡수하기 전에) 시료의 무게를 측정하였다.
- [0154] (4) 각 시료를 12 밀리미터의 염수를 포함하는 튜브에 24시간 동안 담갔다.
- [0155] (5) 이후에 시료를 튜브로부터 제거하였고, 초과 염수를 부드럽게 짜서 튜브에 다시 넣었다.
- [0156] (6) 시료를 약 30분 동안 약 90°C에서 건조시켰다.
- [0157] (7) 건조 과정 후에, 각 시료의 무게를 다시 측정하였다.

[0158]

표 3

[0159]

시료 종류	시료 번호	초기 건조 중량 (mg)	24시간 염수 담금 후 건조 중량 (mg)	염수 담금 후 중량 변화 (%)
높은-G 알지네이트 시료	1	76.4	80.3	5.10%
	2	86.6	93.4	7.85%
	3	92.1	96.5	4.78%
	4	87.2	89.7	2.87%
	5	89.3	94.6	5.94%
	6	95.4	99.5	4.30%
			평균	5.14%
낮은-G 알지네이트 시료	7	85.4	80.4	-5.85%
	8	80.1	75.1	-6.24%
	9	79.6	74.4	-6.53%
	10	80.2	76.3	-4.86%
	11	81.5	76.9	-5.64%
	12	71.5	68.2	-4.62%
			평균	-5.63%

[0160]

염수로부터의 염을 각 시료에 일부 중량 첨가하여 높은-G 시료는 순 중량 증가를 나타내게 하였다. 그러므로, 만약 흡수된 염의 양이 높은-G 및 낮은-G 시료 사이에 동일하다고 가정한다면, 중량 변화가 약 -5%에 불과한 낮은-G 시료는 본래 건조 중량의 10% 만큼 손실된 것일 수 있다. 본 명세서의 일부 구체예에 따른 본 실험의 결과는 염수 담금 전 및 후로부터의 건조 중량 변화를 비교함으로써, 지혈 장치에서 높은-G 알지네이트의 사용이 제조 후 세팅으로 결정될 수 있다는 것을 설명한다. 일반적으로 높은-G 알지네이트를 활용하는 지혈 장치의 중량 변화는 낮은-G 알지네이트를 활용하는 지혈 장치의 순 중량 손실과 비교하여 순 중량 증가를 일으킬 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 염의 노출 및 이후의 건조 후에 지혈 장치의 평균 중량은 염 또는 혈액과 같은 유체에 노출 전의 지혈 장치의 평균 중량에 비해 더 클 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 혈액 또는 염수에 노출 동안 지혈 장치로부터 분리된 지혈체의 평균 양은 약 50% 이하, 약 10% 이하, 또는 약 5% 이하이다. 일부 구체예에 있어서, 이러한 데이터는 높은-G 알지네이트를 활용하는 장치는 상기 실험이 수행되었을 때 순 중량 증가를 경험하고, 낮은-G 알지네이트는 동일한 시험에서 순 중량 손실을 경험한다는 것을 설명한다. 그러므로 일부 상황에 있어서, 본 시험의 단계와 일치하게 순 중량 증가 또는 뚜렷한 중량 손실 없음을 경험하는 미지의 글루로네이트 농도 또는 비율의 알지네이트 시료는 높은-G 알지네이트일 가능성이 높다. 반대로 순 중량 손실을 경험하는 전에 시험되지 않은 시료에서 사용되는 미지의 알지네이트는 낮은-G 알지네이트일 가능성이 높다. 그러므로, 높은-G 알지네이트 또는 낮은-G 알지네이트인지 여부를 결정하기 위해 조성물 시험의 방식으로 글루로네이트 조성물을 알거나 결정하는 것이 항상 필요한 것은 아니다.

[0161]

실시예 5- 가교 결합제를 갖는 지혈 장치의 원소 분석

[0162]

본 명세서의 일부 구체예에 따라 제조된 지혈 장치의 세 개의 시료에 원소 분석을 수행하였다. 알지네이트와 같은 가교 결합제를 세 개의 시험 시료 중 두 개를 생산하는데 사용하였고, 대조군으로서 알지네이트를 갖지 않는 세 번째 시료를 사용하였다. 각 시료에서 상이한 알지네이트를 사용하였지만, 각 알지네이트는 높은-G 알지네이트였다. 본 실험에 있어서, 칼슘 및 나트륨의 각각의 양을 각 시료에 대하여 결정하였다.

표 4

[0163]

시료 번호	설명
1	코팅되지 않은 드레싱 (대조군)
2	알지네이트 B로 코팅된 드레싱
3	알지네이트 A로 코팅된 드레싱

[0164]

각 시료의 약 7 제곱 인치를 시험을 위해 각 시료로부터 절단하였다. 칼슘 및 나트륨은 EPA6010B에 따라서 결정하였다. 사용된 기구는 Teledyne-Leeman Labs Profile ICP-OES(유도 결합 플라즈마 광학 방출 분광기)(inductively coupled plasma optical emission spectrometer) 이었다. 각 시료의 조각을 총 질량 ~0.5 그램의 약 7 제곱 인치로 절단하였다. 각각의 모아진 시료를 1:1의 비율(질량)로 질산과 혼합하였다. 혼합물을 2

시간 동안 배스에서 끓는 물로 가열하였다. HCL 2ml를 첨가하였고, 부피를 증류수로 50ml로 증가시켰다. 원소 분석에 대한 결과는 다음의 표에 나타내었다.

표 5

[0165]

원소	단위	시료 1		시료 2		시료 3	
		결과	검출하한선	결과	검출하한선	결과	검출하한선
칼슘	mg/kg	89.6	1.5	5000.0	23.3	4130.0	20.4
나트륨	mg/kg	245.0	0.6	112.0	0.7	99.4	0.8

[0166]

각 시료에 함유된 나트륨에 대한 칼슘의 양은 각 시료에 함유된 알지네이트 내의 가교 정도를 나타낸다. 시료 1-대조군-에 대한 데이터는 코팅되지 않거나 처리되지 않은 거즈의 조각도 일부 구체예에 있어서 적어도 일부의 칼슘 및 나트륨을 포함할 수 있다는 것을 나타낸다. 그러나, 알지네이트 결합제로 코팅되거나 처리되면, 상기 시료 2 및 3과 같은 일부 구체예는 더 많은 칼슘 및 나트륨을 포함한다. 특정 이론에 제한됨이 없이, 나트륨 이온을 대체하는 더 많은 양의 칼슘 이온을 일으키는 높은-G 알지네이트를 사용한다면, 상기 개시된 칼슘 및 알지네이트 사이의 가교 반응은 더 큰 정도로 진행된다. 시료 2 및 시료 3의 결과는 이러한 이론을 뒷받침한다.

[0167]

실시예 6- 가교 결합제를 사용하여 기질로부터 지혈 물질의 보유 정도를 측정하는 한 방식

[0168]

지혈 물질(예를 들면, 카올린), 및 결합제(예를 들면, 칼슘 알지네이트와 같은 가교 결합제)를 갖는 지혈 거즈의 다양한 예를 본 명세서에 개시된 일부의 방법으로 제조하였다. 본 명세서의 일부 구체예에 있어서, 본 실험에서 사용된 알지네이트는 낮은-G 알지네이트이다. 다양한 구성 요소의 농도 및 건조시간은 하기에 나타낸 각 시료를 제조하는데 독립적으로 다양하였다. 이후에 시료에 시각적 혼탁도 시험(visual turbidity test) 및 응고 시간 시험을 수행하였다. 하기 표는 이들 시험으로부터 모아진 데이터를 포함한다. 본 명세서의 일부 구체예에 있어서, 본 실험에 사용된 알지네이트는 낮은-G 알지네이트이다. 그러므로, 하기 표는 더 낮은 G 함량을 갖는 알지네이트 사용의 이익의 적어도 일부를 설명한다; 그러나, 다른 이익, 본 실험의 결과로부터 용이하게 명백하지 않은 이익 또한 낮은-G 알지네이트를 사용하여 달성될 수 있다.

표 6

[0169]

1.	2.	3.	4.	5.	6.	8.
시료	소듐 알지네이트 (SA) %	슬러리 내 카올린: SA 비율 (x:1)	CaCl2 %	가교 시간 (분)	혼탁도 (Y or N)	응고시간 (초)
그룹 1						
312 F-2	.5	5	5	2	N	126
312 F-5	.5	5	5	5	N	129
712 V	.5	3	5	5	N	135
712 W	.5	5	5	5	N	117
712 X	.25	3	5	5	N	138
712 Y	.25	5	5	5	N	125
712 Z	.25	8	5	5	N	135
912 P	.5	5	3	5	N	116
912 N	.5	5	5	5	N	132
912 Q	.5	5	8	2	N	135
912 R	.5	5	8	5	N	129
912 T	.5	5	10	5	N	135
912 U	1	1	5	5	N	128
912 V	1	3	5	5	N	132
그룹 2						
012 F	.25	20	5	2	Y	117
012 H	.25	20	5	2	Y	106
312 B-2	.25	10	5	2	Y	117
312 B-5	.25	10	5	5	Y	129
312 C-2	.25	20	5	2	Y	129
312 C-5	.25	20	5	5	Y	132
312 D-5	.25	30	5	5	Y	135



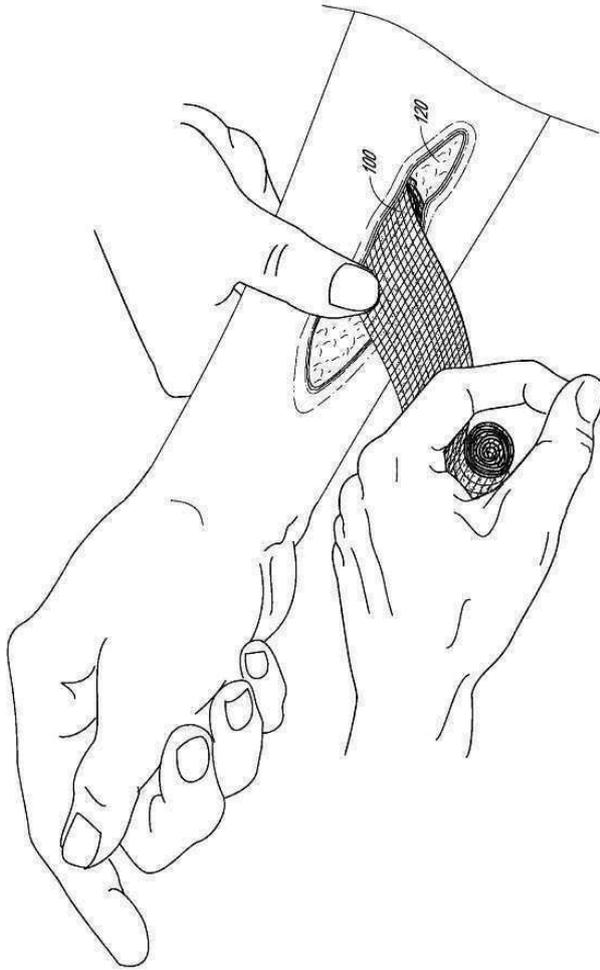
610: 슬러리

620: 롤러

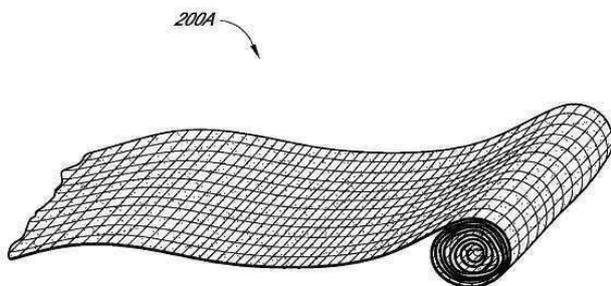
630: 입자

도면

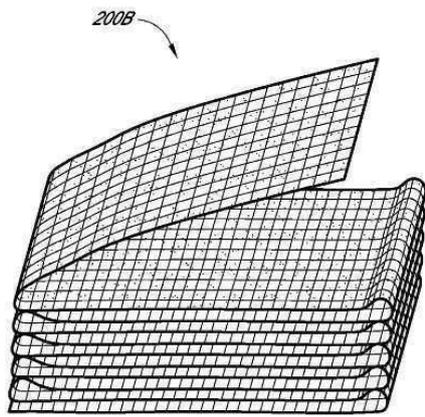
도면1



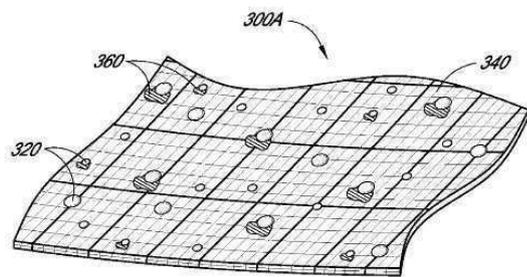
도면2a



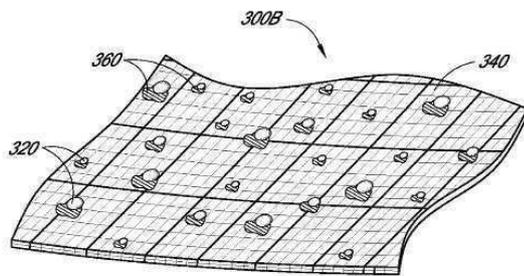
도면2b



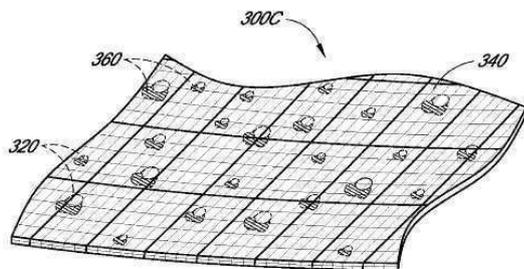
도면3a



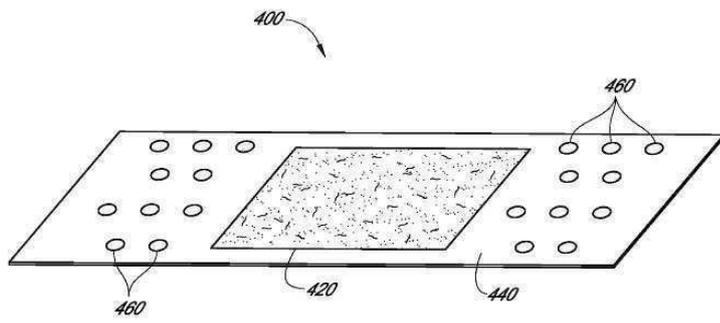
도면3b



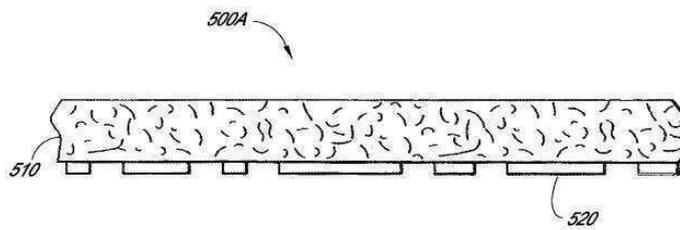
도면3c



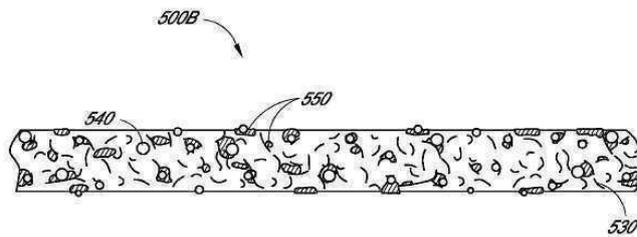
도면4



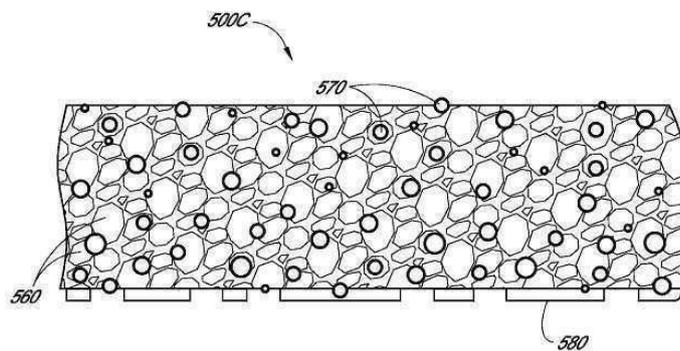
도면5a



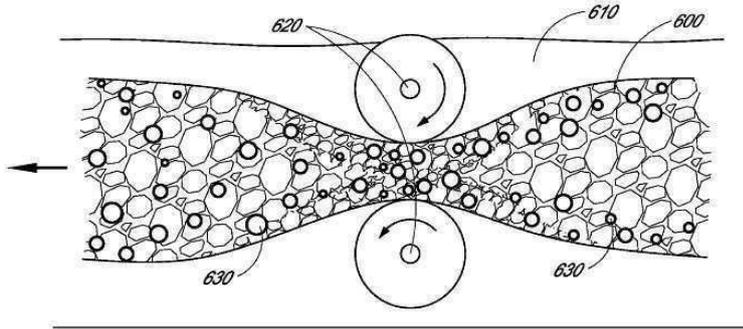
도면5b



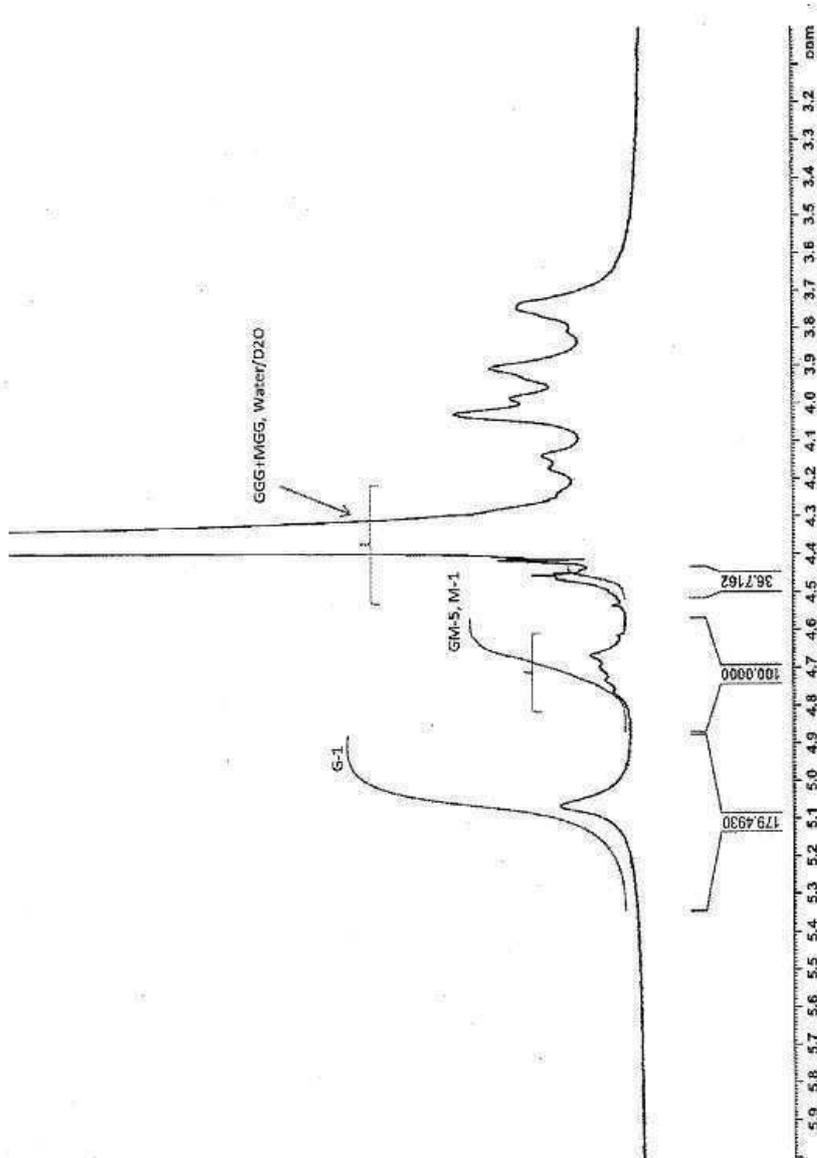
도면5c



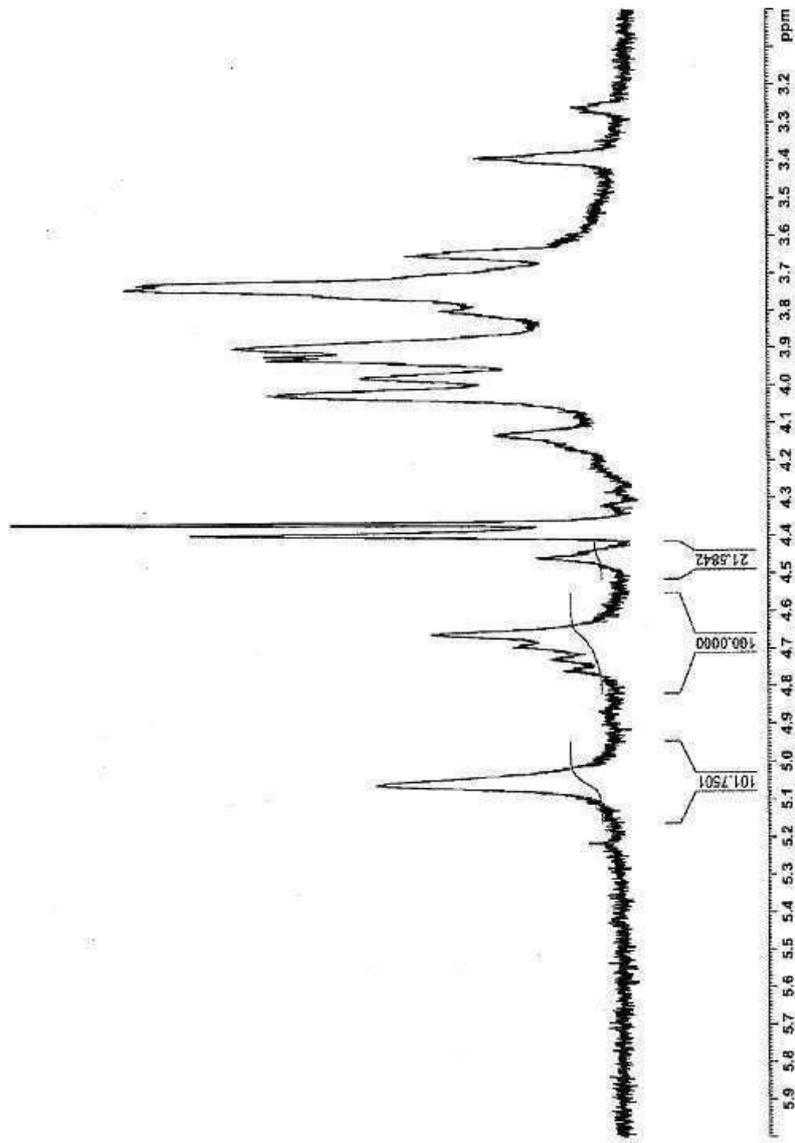
도면6



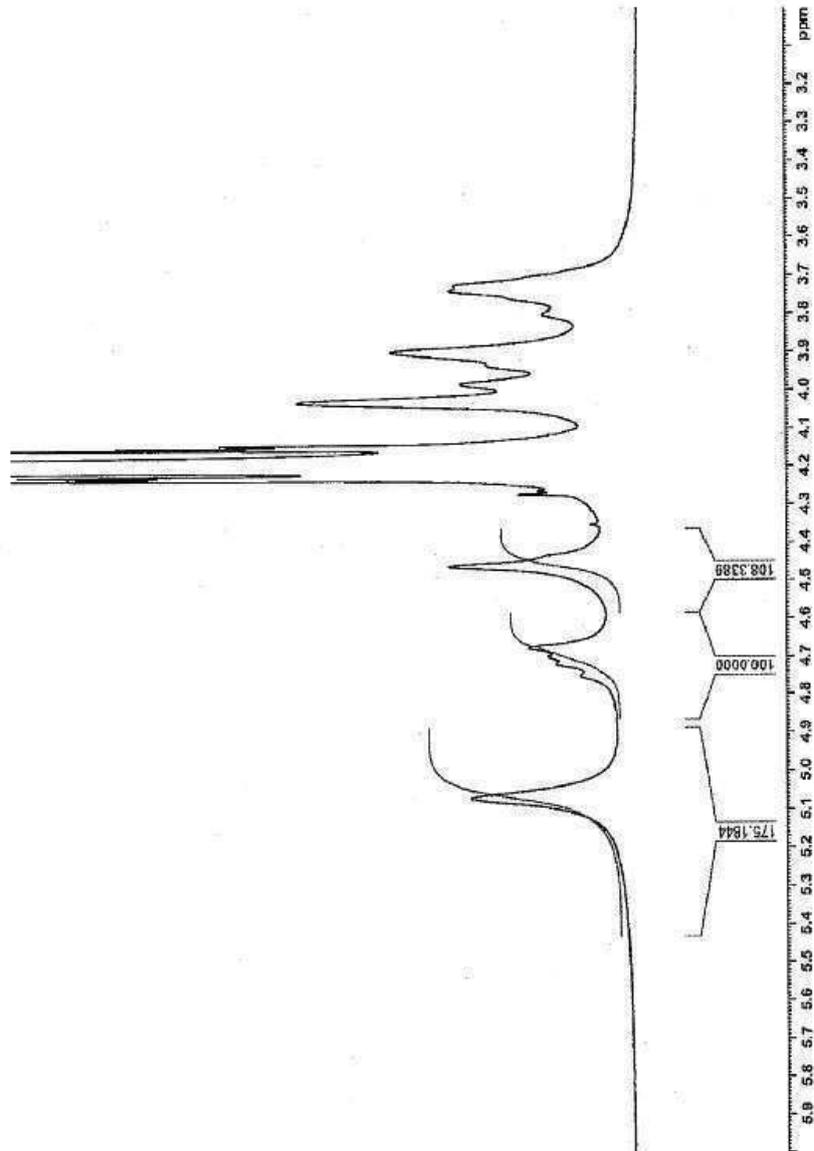
도면7



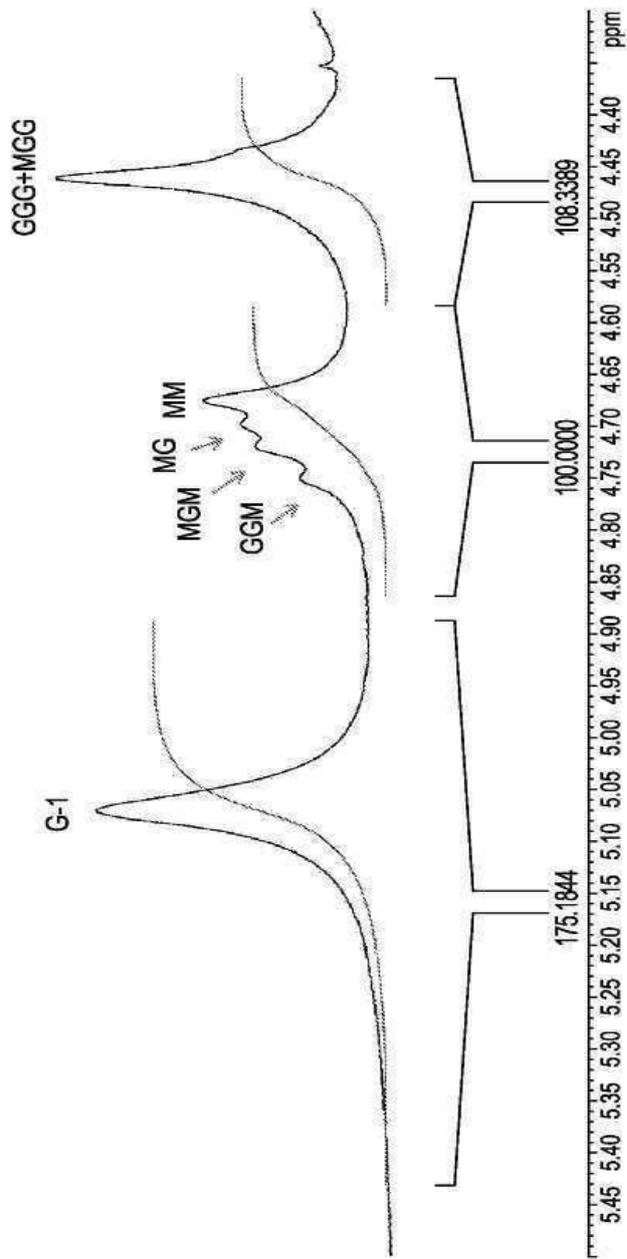
도면8



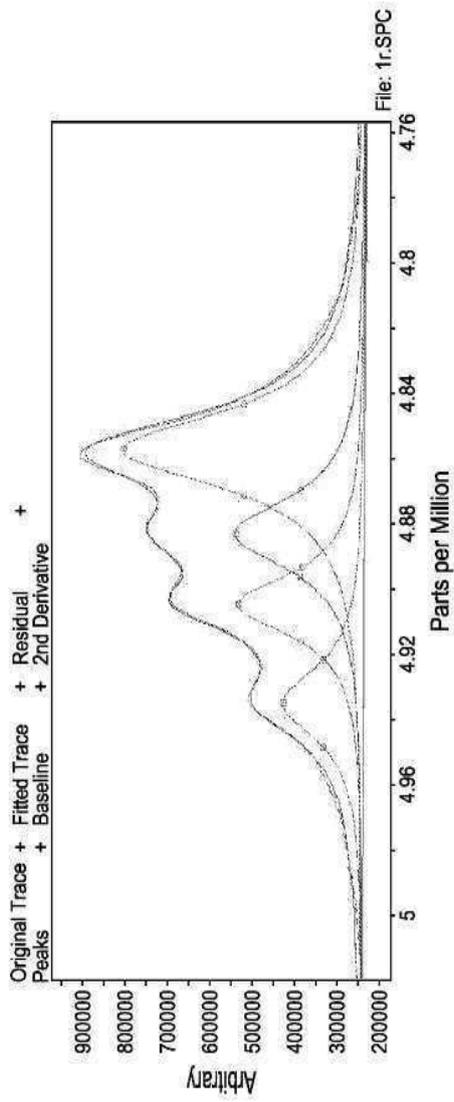
도면9



도면10

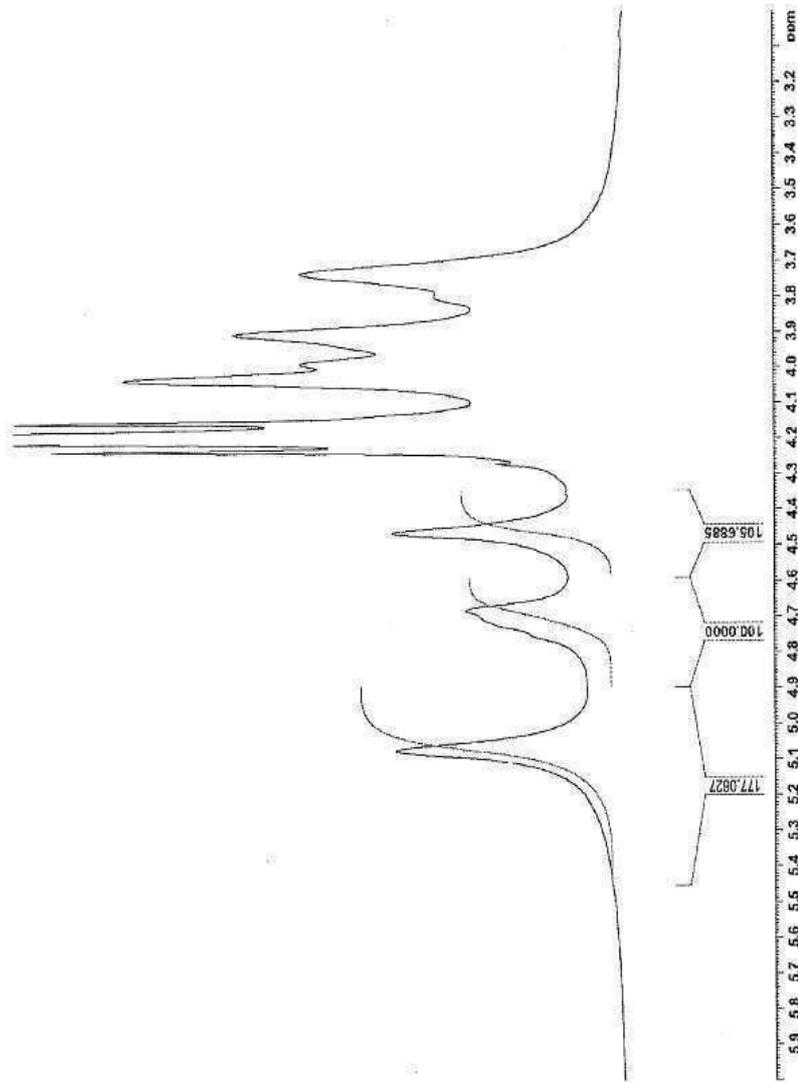


도면11

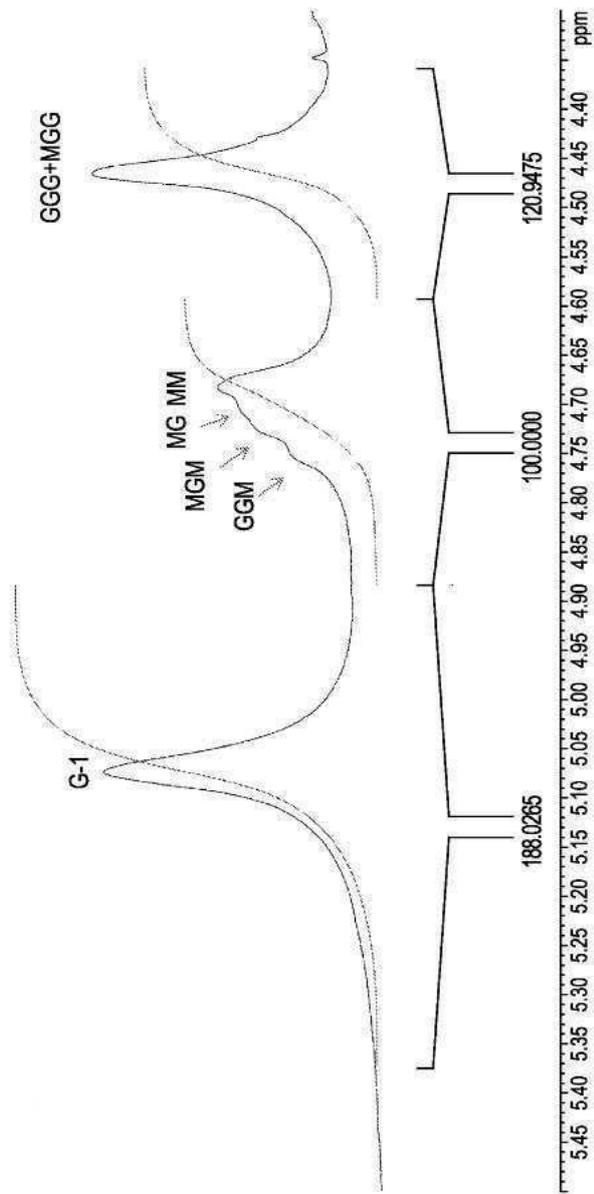


Peak #	Peak Type	Center X	Height	Width	Other	Area
1	Lorentzian	4.93509	191750.1	0.026743	0	7462.25
2	Lorentzian	4.90476	298288	0.02278	0	10078.49
3	Lorentzian	4.88302	306207	0.02641	0	11894.66
4	Lorentzian	4.857342	571548.9	0.028051	0	23390.68
Total						5.28E+04
RMS Noise		1688.83				
Corr. (R2)		1.004491				
Std. Error		6562.649				

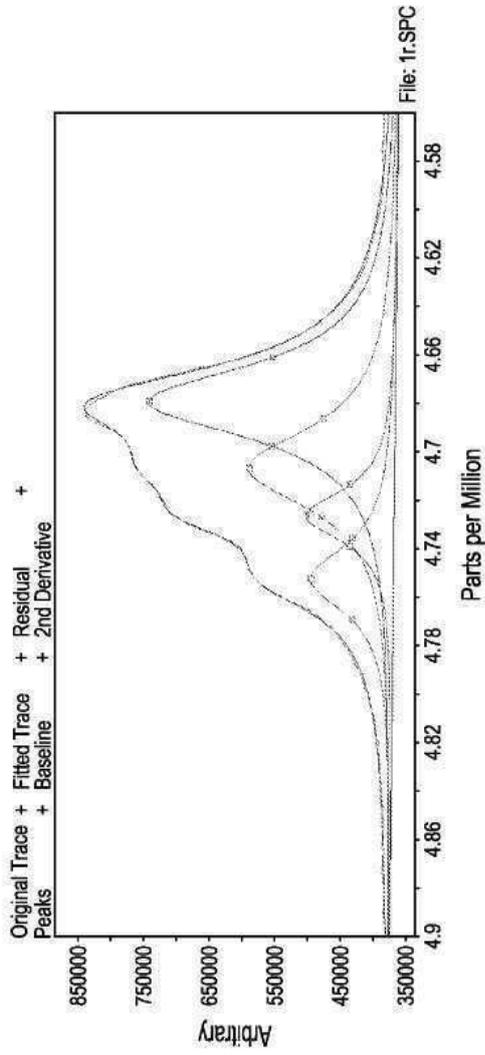
도면12



도면13



도면14



Peak #	Peak Type	Center X	Height	Width	Other	Area	%	Total Integral = 100
1	Lorentzian	4.752776	126616.5	0.033856	0	6300.982	14.17	
2	Lorentzian	4.726458	134985.6	0.025706	0	5189	11.67	
3	Lorentzian	4.706832	222642.8	0.04024	0	13000.43	29.23	
4	Lorentzian	4.679425	376029	0.036568	0	19991.77	44.94	
Total						4.45E+04	100.00	

RMS Noise 644.991  
 Corr. (R2) 0.999559  
 Std. Error 6562.649