



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0121873
 (43) 공개일자 2014년10월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61L 15/32 (2006.01) A61L 15/18 (2006.01)
 A61L 15/34 (2006.01) A61L 15/58 (2006.01)
 A61L 24/10 (2006.01) A61F 13/02 (2006.01)
 A61L 15/64 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7024583
 (22) 출원일자(국제) 2013년02월01일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2014년09월02일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2013/024322
 (87) 국제공개번호 WO 2013/116633
 국제공개일자 2013년08월08일
- (30) 우선권주장
 13/644,868 2012년10월04일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
- (71) 출원인
엑시드 테크놀로지스 인코포레이티드
 미국 미네소타주 55901 로체스터 엔더블유 14번가 1815
- (72) 발명자
에릭슨 다니엘 그랜트
 미국 미네소타주 55902 로체스터 벨 오크스 레인 에스더블유 1423
- (74) 대리인
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 171 항

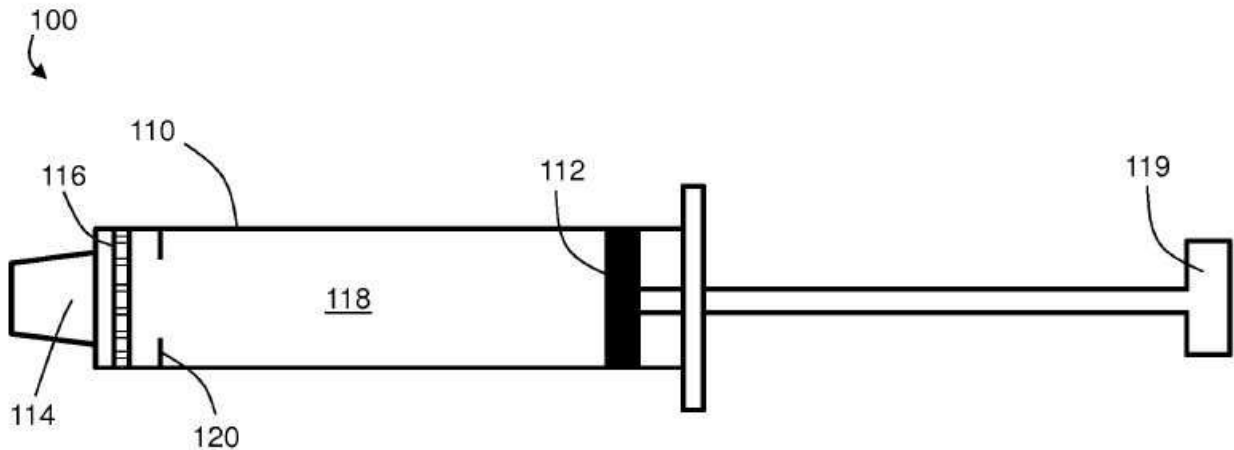
(54) 발명의 명칭 **조직 패치 및 연관된 시스템, 키트 및 방법**

(57) 요약

조직 패치 및 연관된 시스템 및 방법이 설명된다. 특정 실시예는 복잡한 제조 또는 살균 장비를 사용하지 않고 조직 패치를 신속하게 및 튼튼하게 만들 수 있는 본 발명의 시스템 및 방법에 관한 것이다. 예를 들면, 일부 실시예에서, 두 개의 면(예를 들면, 주사기 또는 다른 챔버 내부) 사이에서 피브리노겐(및/또는 피브린)을 포함하

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1a



는 액체 매체에 압축력을 가하는 것에 의해 조직 패치가 만들어질 수 있다. 필터는 압축력이 액체 매체에 인가되는 체적의 내부 또는 그 체적에 가깝게 위치될 수 있어, 원하지 않는 재료(예를 들면, 물, 혈액 세포 등)는 필터를 통과하는 반면, 바람직한 성분(예를 들면, 피브린, 피브리노겐 및/또는 다른 바람직한 성분)은 패치를 형성하도록 필터에 의해 유지된다. 이 방식에서, 압축력이 액체-함유 조성물에 가해짐에 따라, 액체 매체 내의 피브린(및/또는 피브리노겐)의 농도가 잠재적으로 극적으로 증가될 수 있다. 또한, 일부 실시예에서, 피브리노겐 및/또는 피브린의 적어도 일부는, 압축력의 인가 도중에, 화학적으로 반응할 수 있다(예를 들면, 피브리노겐은 피브린을 형성하도록 중합될 수 있고/있거나 피브린이 교차 결합할 수 있다). 반응 및 농도는 상대적으로 용이하게 다루어질 수 있고 출혈 상처와 같은 젖은 부위에서 양호한 구조적 보강을 제공할 수 있는 고 농도이고 기계적으로 튼튼한 패치의 형성으로 이어질 수 있다.

(30) 우선권주장

13/644,889	2012년10월04일	미국(US)
13/644,907	2012년10월04일	미국(US)
61/594,898	2012년02월03일	미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

수지를 포함하는 프라이머 영역; 및
 상기 프라이머 영역의 적어도 일부 위에 위치된 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는 고체 매트릭스
 를 포함하는 패치로서,
 상기 패치는 살균되며 조직 표면에 부착되도록 구성된, 패치.

청구항 2

금속 산화물, 준금속 산화물 및/또는 아연-함유 조성물을 포함하는 프라이머 영역; 및
 상기 프라이머 영역의 적어도 일부 위에 위치된 피브린을 포함하는 고체 매트릭스
 를 포함하는 패치로서,
 상기 패치는 조직 표면에 부착되도록 구성된, 패치.

청구항 3

피브린 및/또는 피브리노겐으로 이루어지는 지지되지 않은 고체 매트릭스를 포함하는 패치로서,
 상기 지지되지 않은 고체 매트릭스는 30kGy의 강도로 감마선을 이용하여 살균한 후 약 10GPa 이하의 영 계수
 (Young's modulus)를 가지며,
 상기 패치는 살균되며 조직 표면에 부착되도록 구성된, 패치.

청구항 4

피브린 및/또는 피브리노겐으로 이루어지는 지지되지 않은 고체 매트릭스를 포함하는 패치로서,
 상기 지지되지 않은 고체 매트릭스 내의 상기 피브린은, 상기 지지되지 않은 고체 매트릭스가 25° C에서 8M 요
 소 수용액에 잠긴 후에 상기 지지되지 않은 고체 매트릭스가 적어도 약 2 시간의 기간에 걸쳐 그 구조적 일체성
 을 유지할 정도로, 교차 결합되며,
 상기 패치는 살균되며 조직 표면에 부착되도록 구성된, 패치.

청구항 5

피브린 및/또는 피브리노겐으로 이루어지는 지지되지 않은 고체 매트릭스를 포함하는 패치로서,
 상기 지지되지 않은 고체 매트릭스 내의 상기 피브린은, 상기 지지되지 않은 고체 매트릭스가 25° C에서 6M 요
 소 수용액에 잠긴 후에 상기 지지되지 않은 고체 매트릭스가 적어도 약 2 시간의 기간에 걸쳐 그 구조적 일체성
 을 유지할 정도로, 교차 결합되며,
 상기 패치는 살균되며 조직 표면에 부착되도록 구성된, 패치.

청구항 6

송진을 포함하는 프라이머 영역; 및
 상기 프라이머 영역의 적어도 일부 위에 위치된 고체 매트릭스
 를 포함하는 패치로서,
 상기 패치는 조직 표면에 부착되도록 구성된, 패치.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 고체 매트릭스는 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는, 패치.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 프라이머 영역은 아비에트산 및/또는 피마르산을 포함하는, 패치.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 프라이머 영역은 송진(rosin)을 포함하는, 패치.

청구항 10

물-활성화 중합체 접착제, 셀룰로오스 유도체, 오일 및 금속-함유 종 중 적어도 하나를 포함하는 프라이머 영역; 및

상기 프라이머 영역의 적어도 일부 위에 위치된 고체 매트릭스

를 포함하는 패치로서,

상기 패치는 조직 표면에 부착되도록 구성된, 패치.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 고체 매트릭스는 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는, 패치.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 프라이머 영역은 물-활성화 중합체 접착제를 포함하는, 패치.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 물-활성화 중합체 접착제 공중합체를 포함하는, 패치.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 물-활성화 중합체 접착제는 비닐기를 포함하는, 패치.

청구항 15

제14항에 있어서,

비닐기를 포함하는 상기 물-활성화 중합체 접착제는 비닐 에테르 및 무수 말레인산의 공중합체를 포함하는, 패치.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 비닐 에테르는 알킬 비닐 에테르를 포함하는, 패치.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 알킬 비닐 에테르 내의 상기 알킬기는 1 내지 18개의 탄소를 포함하는, 패치.

청구항 18

제16항에 있어서,

상기 알킬 비닐 에테르는 메틸비닐 에테르를 포함하는, 패치.

청구항 19

제15항에 있어서,

상기 비닐 에테르는 디비닐 에테르를 포함하는, 패치.

청구항 20

제14항에 있어서,

비닐기를 포함하는 상기 물-활성화 중합체 접착제는 폴리비닐피롤리돈을 포함하는, 패치.

청구항 21

제20항에 있어서,

비닐기를 포함하는 상기 물-활성화 중합체 접착제는 아세트산 비닐 및 폴리비닐피롤리돈의 공중합체를 포함하는, 패치.

청구항 22

제14항에 있어서,

비닐기를 포함하는 상기 물-활성화 중합체 접착제는 폴리알케닐 에테르 및/또는 디비닐 알코올과 교차 결합된 아크릴산의 하나 이상의 중합체를 포함하는, 패치.

청구항 23

제12항에 있어서,

상기 물-활성화 중합체 접착제는 약 5wt% 내지 약 50wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 패치.

청구항 24

제10항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프라이머 영역은 셀룰로오스 유도체를 포함하는, 패치.

청구항 25

제24항에 있어서,

상기 셀룰로오스 유도체는, 알킬, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로환, 카보닐, 할로, 하이드록실, 니트로, 술폰, 시아노, 알코올기 및 이들의 조합을 포함하는, 하나 이상의 타입의 작용기로 치환되는 셀룰로오스계 중합체를 포함하는, 패치.

청구항 26

제24항에 있어서,

상기 셀룰로오스 유도체는 카르복시알킬 셀룰로오스인, 패치.

청구항 27

제24항에 있어서,

상기 셀룰로오스 유도체는 카르복시메틸셀룰로오스인, 패치.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 셀룰로오스 유도체는 약 1wt% 내지 약 40wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 패치.

청구항 29

제10항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프라이머 영역은 오일을 포함하는, 패치.

청구항 30

제29항에 있어서,

상기 오일은 약 3wt% 내지 약 70wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 패치.

청구항 31

제29항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 오일은 미네랄 오일, 유지놀(eugenol), 페퍼민트 오일, 시드 오일(seed oil) 및 올리브 오일 중 적어도 하나를 포함하는, 패치.

청구항 32

제31항에 있어서,

상기 프라이머 내에서 임의의 미네랄 오일, 유지놀, 페퍼민트 오일, 시드 오일 및 올리브 오일의 조합은 약 1wt% 내지 약 50wt%의 양으로 존재하는, 패치.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 오일은 미네랄 오일을 포함하는, 패치.

청구항 34

제33항에 있어서,

상기 미네랄 오일은 약 1wt% 내지 약 50wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 패치.

청구항 35

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 오일은 페트로륨(petroleum) 젤리를 포함하는, 패치.

청구항 36

제35항에 있어서,

상기 페트로륨 젤리는 약 3wt% 내지 약 70wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 패치.

청구항 37

제10항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프라이머 영역은 금속-함유 중 및/또는 준금속-함유 중을 포함하는, 패치.

청구항 38

제37항에 있어서,
상기 프라이머 영역은 금속-함유 종을 포함하는, 패치.

청구항 39

제38항에 있어서,
상기 금속-함유 종은 금속 산화물인, 패치.

청구항 40

제39항에 있어서,
상기 금속 산화물은 약 0.01wt% 내지 약 0.2wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 패치.

청구항 41

제39항에 있어서,
상기 금속 산화물은 산화 아연을 포함하는, 패치.

청구항 42

제41항에 있어서,
상기 산화 아연은 약 0.01wt% 내지 약 0.2wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 패치.

청구항 43

제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 프라이머 영역은 준금속-함유 종을 포함하는, 패치.

청구항 44

제43항에 있어서,
상기 준금속-함유 종은 준금속 산화물인, 패치.

청구항 45

제44항에 있어서,
상기 준금속 산화물은 약 0.1wt% 내지 약 1wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 패치.

청구항 46

제44항에 있어서,
상기 준금속 산화물은 실리콘 산화물을 포함하는, 패치.

청구항 47

제46항에 있어서,
상기 실리콘 산화물은 약 0.1wt% 내지 약 1wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 패치.

청구항 48

제1항 내지 제4항 또는 제6항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 매트릭스 내의 상기 피브린의 농도 및 상기 매트릭스 내의 상기 피브리노겐의 농도의 합은 상기 매트릭스
의 리터당 적어도 약 10그램인, 패치.

청구항 49

제1항 내지 제4항 또는 제6항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 내의 상기 피브린의 농도 및 상기 매트릭스 내의 상기 피브리노겐의 농도의 합은 상기 매트릭스의 리터당 약 10그램 내지 상기 매트릭스의 리터당 약 150그램인, 패치.

청구항 50

제1항 내지 제4항 또는 제6항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 내의 상기 피브린의 농도 및 상기 매트릭스 내의 상기 피브리노겐의 농도의 합은 상기 매트릭스의 리터당 적어도 약 25그램인, 패치.

청구항 51

제1항 내지 제4항 또는 제6항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 내의 상기 피브린의 농도 및 상기 매트릭스 내의 상기 피브리노겐의 농도의 합은 상기 매트릭스의 리터당 적어도 약 50그램인, 패치.

청구항 52

제1항 내지 제4항 또는 제6항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 내의 상기 피브린의 농도 및 상기 매트릭스 내의 상기 피브리노겐의 농도의 합은 상기 매트릭스의 리터당 적어도 약 100그램인, 패치.

청구항 53

제1항 내지 제4항 또는 제6항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 내의 피브린의 농도는 상기 매트릭스의 리터당 적어도 약 10그램인, 패치.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 패치는 적어도 약 5:1의 종횡비(aspect ratio)를 갖는, 패치.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 패치는 약 500마이크론 내지 약 1cm 범위의 평균 두께를 갖는, 패치.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 패치는 적어도 약 1cm의 적어도 하나의 단면 치수를 갖는, 패치.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지지되지 않은 고체 매트릭스는 30kGy의 강도로 감마선을 이용하여 살균한 후 약 1GPa 이하의 영 계수를 갖는, 패치.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지지되지 않은 고체 매트릭스는 30kGy의 강도로 감마선을 이용하여 살균한 후 약 100kPa 이하의 영 계수를 갖는, 패치.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지지되지 않은 고체 매트릭스는 30kGy의 강도로 감마선을 이용하여 살균한 후 약 1kPa 내지 약 10GPa의 영 계수를 갖는, 패치.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지지되지 않은 고체 매트릭스는 30kGy의 강도로 감마선을 이용하여 살균한 후 약 1kPa 내지 약 1GPa의 영 계수를 갖는, 패치.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 지지되지 않은 고체 매트릭스는 30kGy의 강도로 감마선을 이용하여 살균한 후 약 1kPa 내지 약 100kPa의 영 계수를 갖는, 패치.

청구항 62

제1항 내지 제4항 또는 제6항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 내의 피브리노겐(fibrinogen)의 양에 대한 상기 매트릭스 내의 피브린(fibrin)의 양의 비율은 중량 기준으로 적어도 약 2:1인, 패치.

청구항 63

제1항 내지 제4항 또는 제6항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 내의 피브리노겐의 양에 대한 상기 매트릭스 내의 피브린의 양의 비율은 중량 기준으로 적어도 약 5:1인, 패치.

청구항 64

제1항 내지 제4항 또는 제6항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 내의 피브리노겐의 양에 대한 상기 매트릭스 내의 피브린의 양의 비율은 중량 기준으로 적어도 약 10:1인, 패치.

청구항 65

제1항 내지 제4항 또는 제6항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 내의 피브리노겐의 양에 대한 상기 매트릭스 내의 피브린의 양의 비율은 중량 기준으로 적어도 약 100:1인, 패치.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 패치는 상기 프라이머 영역의 상부 및/또는 내부에 트롬빈(trombin)을 포함하는, 패치.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 패치는 상기 프라이머 영역 및/또는 상기 고체 매트릭스의 상부 및/또는 내부에 억제적 활성 조성물, 성장 인자 및/또는 다른 생리활성 조성물을 포함하는, 패치.

청구항 68

제67항에 있어서,

상기 패치는 상기 프라이머 영역 및/또는 상기 고체 매트릭스의 상부 및/또는 내부에 항미생물제를 포함하는, 패치.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프라이머 영역은 조직 내에 공유 화학 결합을 형성하지 않도록 구성된, 패치.

청구항 70

동물 또는 인간 대상을 치료하는 방법으로서,

출혈을 억제하고, 조직을 보강하고, 상기 조직의 공동을 적어도 부분적으로 채우고, 및/또는 상기 조직의 누출을 적어도 부분적으로 밀봉하도록, 상기 대상의 조직에 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 조직 부착 패치를 부착하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 71

동물 또는 인간 대상을 치료하는 방법으로서,

비장으로부터의 출혈 또는 다른 체액의 누출을 억제하거나 정지시키고/정지시키거나 상기 비장 내의 공동을 부분적이거나 완전하게 채우도록, 상기 대상의 비장에 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 조직 부착 패치를 부착하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 72

동물 또는 인간 대상을 치료하는 방법으로서,

폐로부터의 출혈 또는 다른 체액의 누출을 억제하거나 정지시키고, 상기 폐 내의 공동을 부분적이거나 완전하게 채우고, 및/또는 상기 폐의 내강으로부터의 공기의 누출을 억제하거나 정지시키도록, 상기 대상의 폐에 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 조직 부착 패치를 부착하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 73

동물 또는 인간 대상을 치료하는 방법으로서,

간으로부터의 출혈 또는 다른 체액의 누출을 억제하거나 정지시키고/정지시키거나 상기 간 내의 공동을 부분적이거나 완전하게 채우도록, 상기 대상의 간에 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 조직 부착 패치를 부착하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 74

동물 또는 인간 대상을 치료하는 방법으로서,

심장로부터의 출혈 또는 다른 체액의 누출을 억제하거나 정지시키고, 상기 심장 또는 연관된 혈관 내의 공동을 부분적이거나 완전하게 채우고, 및/또는 상기 심장의 내강으로부터의 혈액의 누출을 억제하거나 정지시키도록, 상기 대상의 심장에 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 조직 부착 패치를 부착하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 75

동물 또는 인간 대상을 치료하는 방법으로서,

상기 위장관으로부터의 출혈 또는 다른 체액의 누출을 억제하거나 정지시키고/정지시키거나 상기 위장 조직 내의 공동을 부분적이거나 완전하게 채우도록, 상기 대상의 위장관에 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 조직 부착 패치를 부착하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 76

피브린 및/또는 피브리노젠을 포함하는 소정 양의 액체-함유 조성물을 수용하도록 구성된 주사기;

상기 액체-함유 조성물 내의 피브린 및/또는 피브리노겐의 적어도 일부를 상기 액체-함유 조성물의 액체 성분의 적어도 일부로부터 분리시키도록 구성된 필터; 및

피브린으로의 피브리노겐의 중합을 활성화시킬 수 있는 경화제를 포함하는 키트.

청구항 77

복수의 기공을 포함하는 필터;

피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는 액체-함유 조성물; 및
트롬빈을 포함하는 경화제를 포함하는 키트.

청구항 78

조직 패치를 생성하는 시스템으로서,

피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는 소정 양의 액체-함유 조성물을 수용하고, 피브린으로의 피브리노겐의 중합을 활성화시킬 수 있는 경화제를 수용하도록 구성된 주사기; 및

상기 액체-함유 조성물 내의 피브린 및/또는 피브리노겐의 적어도 일부를 상기 액체-함유 조성물의 액체 성분의 적어도 일부로부터 분리시키도록 구성된 필터

를 포함하고, 이때 상기 필터는 상기 주사기 내에 수용되고/수용되거나 상기 주사기의 배출구에 부착되는, 시스템.

청구항 79

제76항에 있어서,

상기 주사기, 필터 및 경화제는 살균되어 있는, 키트.

청구항 80

제76항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서,

피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는 상기 액체-함유 조성물은 대상으로부터의 혈액 또는 혈액 성분을 포함하는, 키트 또는 시스템.

청구항 81

제76항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 경화제는 트롬빈 및/또는 칼슘-함유 화합물을 포함하는, 키트 또는 시스템.

청구항 82

제81항에 있어서,

상기 경화제는 칼슘 이온을 함유하는 용액을 포함하는, 키트 또는 시스템.

청구항 83

제81항에 있어서,

상기 경화제는 칼슘염을 포함하는, 키트 또는 시스템.

청구항 84

제83항에 있어서,

상기 칼슘염은 염화 칼슘을 포함하는, 키트 또는 시스템.

청구항 85

제76항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 필터는 상기 주사기의 배출 개구에 또는 배출 개구 가까이에 위치되는, 키트 또는 시스템.

청구항 86

제76항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 필터는 멤브레인 디스크를 포함하는, 키트 또는 시스템.

청구항 87

제86항에 있어서,

상기 멤브레인 디스크는 상기 소정 양의 액체-함유 조성물 내의 피브린 및/또는 피브리노겐의 적어도 일부를 상기 액체-함유 조성물의 적어도 하나의 액체 성분으로부터 분리시키도록 구성된 복수의 기공을 포함하는, 키트 또는 시스템.

청구항 88

피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하고, 살균되며 조직 표면에 부착되도록 구성된 고체 매트릭스; 및

물-활성화 중합체 접착제, 셀룰로오스 유도체, 오일 및 금속-함유 중 중 적어도 하나를 포함하는 프라이머 조성물

을 포함하는 키트.

청구항 89

제88항에 있어서,

상기 프라이머 영역은 물-활성화 중합체 접착제를 포함하는, 키트.

청구항 90

제89항에 있어서,

상기 물-활성화 중합체 접착제는 공중합체를 포함하는, 키트.

청구항 91

제88항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 물-활성화 중합체 접착제는 비닐기를 포함하는, 키트.

청구항 92

제91항에 있어서,

비닐기를 포함하는 상기 물-활성화 중합체 접착제는 비닐 에테르 및 무수 말레인산의 공중합체를 포함하는, 키트.

청구항 93

제92항에 있어서,

상기 비닐 에테르는 알킬 비닐 에테르를 포함하는, 키트.

청구항 94

제93항에 있어서,

상기 알킬 비닐 에테르 내의 상기 알킬기는 1 내지 18개의 탄소를 포함하는, 키트.

청구항 95

제94항에 있어서,

상기 알킬 비닐 에테르는 메틸비닐 에테르를 포함하는, 키트.

청구항 96

제92항에 있어서,

상기 비닐 에테르는 디비닐 에테르를 포함하는, 키트.

청구항 97

제91항에 있어서,

비닐기를 포함하는 상기 물-활성화 중합체 접착제는 폴리비닐피롤리돈을 포함하는, 키트.

청구항 98

제97항에 있어서,

비닐기를 포함하는 상기 물-활성화 중합체 접착제는 아세트산 비닐 및 폴리비닐피롤리돈의 공중합체를 포함하는, 키트.

청구항 99

제91항에 있어서,

비닐기를 포함하는 상기 물-활성화 중합체 접착제는 폴리알케닐 에테르 및/또는 디비닐 알코올과 교차 결합된 아크릴산의 하나 이상의 중합체를 포함하는, 키트.

청구항 100

제89항에 있어서,

상기 물-활성화 중합체 접착제는 약 5wt% 내지 약 50wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 키트.

청구항 101

제88항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프라이머 영역은 셀룰로오스 유도체를 포함하는, 키트.

청구항 102

제101항에 있어서,

상기 셀룰로오스 유도체는, 알킬, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로환, 카보닐, 할로, 하이드록실, 니트로, 술폰, 시아노, 알코올기 및 이들의 조합을 포함하는, 하나 이상의 타입의 작용기로 치환되는 셀룰로오스계 중합체를 포함하는, 키트.

청구항 103

제101항에 있어서,

상기 셀룰로오스 유도체는 카르복시알킬 셀룰로오스인, 키트.

청구항 104

제101항에 있어서,

상기 셀룰로오스 유도체는 카르복시메틸셀룰로오스인, 키트.

청구항 105

제101항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 셀룰로오스 유도체는 약 1wt% 내지 약 40wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 키트.

청구항 106

제88항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 프라이머 영역은 오일을 포함하는, 키트.

청구항 107

제106항에 있어서,
상기 오일은 약 3wt% 내지 약 70wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 키트.

청구항 108

제106항 또는 제107항에 있어서,
상기 오일은 미네랄 오일, 유지놀, 페퍼민트 오일, 시드 오일 및 올리브 오일 중 적어도 하나를 포함하는, 키트.

청구항 109

제108항에 있어서,
상기 프라이머 내에서 임의의 미네랄 오일, 유지놀, 페퍼민트 오일, 시드 오일 및 올리브 오일의 조합은 약 1wt% 내지 약 50wt%의 양으로 존재하는, 키트.

청구항 110

제106항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 오일은 미네랄 오일을 포함하는, 키트.

청구항 111

제110항에 있어서,
상기 미네랄 오일은 약 1wt% 내지 약 50wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 키트.

청구항 112

제106항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 오일은 페트로류름 젤리를 포함하는, 키트.

청구항 113

제112항에 있어서,
상기 페트로류름 젤리는 약 3wt% 내지 약 70wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 키트.

청구항 114

제88항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 프라이머 영역은 금속-함유 종 및/또는 준금속-함유 종을 포함하는, 키트.

청구항 115

제114항에 있어서,

상기 프라이머 영역은 금속-함유 종을 포함하는, 키트.

청구항 116

제115항에 있어서,

상기 금속-함유 종은 금속 산화물인, 키트.

청구항 117

제116항에 있어서,

상기 금속 산화물은 약 0.01wt% 내지 약 0.2wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 키트.

청구항 118

제116항에 있어서,

상기 금속 산화물은 산화 아연을 포함하는, 키트.

청구항 119

제118항에 있어서,

상기 산화 아연은 약 0.01wt% 내지 약 0.2wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 키트.

청구항 120

제114항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프라이머 영역은 준금속-함유 종을 포함하는, 키트.

청구항 121

제120항에 있어서,

상기 준금속-함유 종은 준금속 산화물인, 키트.

청구항 122

제121항에 있어서,

상기 준금속 산화물은 약 0.1wt% 내지 약 1wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 키트.

청구항 123

제121항에 있어서,

상기 준금속 산화물은 실리콘 산화물을 포함하는, 키트.

청구항 124

제123항에 있어서,

상기 실리콘 산화물은 약 0.1wt% 내지 약 1wt%의 양으로 상기 프라이머 내에 존재하는, 키트.

청구항 125

제88항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 내의 상기 피브린의 농도 및 상기 매트릭스 내의 상기 피브리노겐의 농도의 합은 상기 매트릭스의 리터당 적어도 약 10그램인, 키트.

청구항 126

제88항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 내의 상기 피브린의 농도 및 상기 매트릭스 내의 상기 피브리노겐의 농도의 합은 상기 매트릭스의 리터당 약 10그램 내지 상기 매트릭스의 리터당 약 150그램인, 키트.

청구항 127

제88항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 내의 상기 피브린의 농도 및 상기 매트릭스 내의 상기 피브리노겐의 농도의 합은 상기 매트릭스의 리터당 적어도 약 25그램인, 키트.

청구항 128

제88항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 내의 상기 피브린의 농도 및 상기 매트릭스 내의 상기 피브리노겐의 농도의 합은 상기 매트릭스의 리터당 적어도 약 50그램인, 키트.

청구항 129

제88항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 내의 상기 피브린의 농도 및 상기 매트릭스 내의 상기 피브리노겐의 농도의 합은 상기 매트릭스의 리터당 적어도 약 100그램인, 키트.

청구항 130

제88항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 내의 피브린의 농도는 상기 매트릭스의 리터당 적어도 약 10그램인, 키트.

청구항 131

제88항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 패치는 적어도 약 5:1의 중량비를 갖는, 키트.

청구항 132

제88항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 패치는 약 500마이크론 내지 약 1cm 범위의 평균 두께를 갖는, 키트.

청구항 133

제88항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 패치는 적어도 약 1cm의 적어도 하나의 단면 치수를 갖는, 키트.

청구항 134

조직 부착 패치를 제조하는 방법으로서,

피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는 액체 함유 조성물에 압축력을 인가하는 단계;

상기 피브린 및/또는 피브리노겐의 적어도 일부가 액체 성분의 적어도 일부로부터 분리되도록, 상기 조성물의 액체 성분의 적어도 일부를 필터로 통과시키는 단계; 및

피브린을 형성하도록 상기 피브리노겐을 중합하고/중합하거나 교차 결합된 피브린을 포함하는 고체 매트릭스를 형성하도록 상기 피브린을 교차 결합시키는 단계

를 포함하고, 이때 상기 조직 부착 패치는 상기 고체 매트릭스를 포함하거나 상기 고체 매트릭스로부터 이루어지는, 방법.

청구항 135

조직 부착 패치를 제조하는 방법으로서,

캠버 내에서 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는 액체 함유 조성물에 압축력을 인가하는 단계; 및

피브린을 형성하도록 상기 피브리노겐을 중합하고/중합하거나 교차 결합된 피브린을 포함하는 고체 매트릭스를 형성하도록 상기 피브린을 교차 결합시키는 단계

를 포함하고, 이때 상기 조직 부착 패치는 상기 고체 매트릭스를 포함하거나 상기 고체 매트릭스로부터 이루어 지는, 방법.

청구항 136

제134항 또는 제135항에 있어서,

상기 액체-함유 조성물은 완전 혈액(whole blood)을 포함하는, 방법.

청구항 137

제134항 또는 제135항에 있어서,

상기 액체-함유 조성물은 완전 혈액의 혈장 성분을 포함하는, 방법.

청구항 138

제134항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 액체-함유 조성물은 경화제를 포함하는, 방법.

청구항 139

제138항에 있어서,

상기 경화제는 트롬빈을 포함하는, 방법.

청구항 140

제138항 또는 제139항에 있어서,

상기 경화제는 칼슘-함유 화합물을 포함하는, 방법.

청구항 141

제134항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 액체-함유 조성물은 대상으로부터 제거된 혈액 샘플의 적어도 일부를 포함하는, 방법.

청구항 142

제141항에 있어서,

상기 혈액 샘플이 제거되는 상기 대상에 상기 패치를 부착하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 143

제134항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 고체 매트릭스 내의 상기 피브린의 농도 및 상기 고체 매트릭스 내의 상기 피브리노겐의 농도의 합이 상기 고체 매트릭스의 리터당 적어도 약 10그램이 되도록, 상기 압축력이 상기 액체-함유 조성물에 인가되는, 방법.

청구항 144

제134항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인가하는 단계, 통과시키는 단계 및 중합하는 단계는 동시에 발생하는, 방법.

청구항 145

제144항에 있어서,

상기 인가하는 단계의 적어도 일부 도중에, 상기 고체 매트릭스 내의 상기 피브린의 농도 및 상기 고체 매트릭스 내의 상기 피브리노겐의 농도의 합은 상기 매트릭스의 리터당 약 10그램 내지 상기 고체 매트릭스의 리터당 약 150그램인, 방법.

청구항 146

제144항에 있어서,

상기 인가하는 단계의 적어도 일부 도중에, 상기 고체 매트릭스 내의 피브린의 농도는 상기 고체 매트릭스의 리터당 적어도 약 10그램인, 방법.

청구항 147

제134항 및 제137항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인가하는 단계는 챔버 내에서 수행되는, 방법.

청구항 148

제135항 및 제147항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 챔버는 상기 챔버의 체적을 줄이도록 이동 가능한 적어도 하나의 벽을 포함하는, 방법.

청구항 149

제135항, 제147항 및 제148항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 챔버는 상기 이동 가능 벽이 상기 챔버의 체적을 역치값 미만으로 감소시키는 것을 방지하도록 구성되는 정지부를 포함하는, 방법.

청구항 150

제135항 및 제147항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 챔버는 주사기의 일부인, 방법.

청구항 151

제134항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 고체 매트릭스 내의 상기 피브린의 적어도 일부를 교차 결합시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 152

제134항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 패치는 30kGy의 강도로 감마선을 이용하여 살균한 후 약 10GPa 이하의 영 계수를 갖는, 방법.

청구항 153

제134항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 패치는 30kGy의 강도로 감마선을 이용하여 살균한 후 약 1GPa 이하의 영 계수를 갖는, 방법.

청구항 154

제134항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 패치는 30kGy의 강도로 감마선을 이용하여 살균한 후 약 100kPa 이하의 영 계수를 갖는, 방법.

청구항 155

제134항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 패치는 30kGy의 강도로 감마선을 이용하여 살균한 후 약 1kPa 내지 약 10GPa의 영 계수를 갖는, 방법.

청구항 156

제134항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 패치는 30kGy의 강도로 감마선을 이용하여 살균한 후 약 1kPa 내지 약 1GPa의 영 계수를 갖는, 방법.

청구항 157

제134항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 패치에 프라이머를 도포하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 158

제157항에 있어서,

상기 프라이머에 트롬빈을 도포하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 159

제158항에 있어서,

상기 프라이머에 트롬빈을 도포하는 단계는 트롬빈을 포함하는 국부 용액을 상기 프라이머에 도포하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 160

제159항에 있어서,

상기 국부 용액 내의 피브린의 농도는 약 1마이크로몰 내지 약 10밀리몰인, 방법.

청구항 161

제157항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프라이머는 수지, 금속 산화물, 준금속 산화물 및/또는 아연-함유 성분을 포함하는, 방법.

청구항 162

제157항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프라이머는 아비에트산 및/또는 피마르산을 포함하는, 방법.

청구항 163

제157항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프라이머는 송진을 포함하는, 방법.

청구항 164

제134항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피브리노겐의 중합은, 상기 매트릭스 내의 피브리노겐의 양에 대한 상기 매트릭스 내의 피브린의 양의 비율이 중량 기준으로 적어도 약 2:1이 될 때까지 계속되는, 방법.

청구항 165

제134항 내지 제164항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피브리노겐의 중합은, 상기 매트릭스 내의 피브리노겐의 양에 대한 상기 매트릭스 내의 피브린의 양의 비

율이 중량 기준으로 적어도 약 5:1이 될 때까지 계속되는, 방법.

청구항 166

제134항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피브리노겐의 중합은, 상기 고체 매트릭스 내의 피브리노겐의 양에 대한 상기 고체 매트릭스 내의 피브린의 양의 비율이 중량 기준으로 적어도 약 10:1이 될 때까지 계속되는, 방법.

청구항 167

제134항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피브리노겐의 중합은, 상기 고체 매트릭스 내의 피브리노겐의 양에 대한 상기 고체 매트릭스 내의 피브린의 양의 비율이 중량 기준으로 적어도 약 100:1이 될 때까지 계속되는, 방법.

청구항 168

제134항 내지 제167항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 패치를 살균하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 169

제168항에 있어서,

후속하는 사용을 위해 상기 패치를 포장하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 170

제134항 내지 제169항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 압축 단계 중, 상기 액체-함유 조성물 내의 상기 피브린 및/또는 피브리노겐의 적어도 일부는 상기 액체-함유 조성물 내의 물의 적어도 일부로부터 분리되는, 방법.

청구항 171

제134항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 압축 단계 중, 상기 액체-함유 조성물 내의 상기 피브린 및/또는 피브리노겐의 적어도 일부는 상기 액체-함유 조성물 내의 혈액 세포의 적어도 일부로부터 분리되는, 방법.

명세서

기술분야

[0001] 조직 패치 및 연관된 시스템 및 방법이 전반적으로 설명된다.

[0002] 관련출원

[0003] 본 출원은, 35 U.S.C. § 119(e)에 따라, 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 "조직 패치 및 연관된 시스템 및 방법(Tissue Patches and Associated Systems and Methods)"으로 2012년 2월 3일 출원된 미국 가출원 번호 61/594,898에 대해 우선권을 주장한다. 본 출원은 또한, 부분 계속 출원으로서, 그 전체가 본원에 참조로 포함되는, "조직 패치 제조용 시스템 및 키트(Systems and Kits for the Fabrication of Tissue Patches)"으로 2012년 10월 4일 출원된 미국 특허출원 번호 13/644,868; "조직 패치(Tissue Patch)"로 2012년 10월 4일 출원된 미국 특허출원 번호 13/644,889; 및 "조직 패치 제조용 시스템 및 방법(Systems and Methods for the Fabrication of Tissue Patches)"으로 2012년 10월 4일 출원된 미국 특허출원 번호 13/644,907의 우선권을 주장한다.

배경기술

[0004] 지혈제 및 조직 밀봉제는 일상적으로 외과적 수술 중 과잉 혈액 손실을 방지하고 조직을 재건하는 데에 사용된다. 피브린 글루는 1990년대에 FDA에 승인되어, 국부 지혈을 제공하고, 일부 임상 응용에 적합한 밀봉제 특성을 제공하며, 조직 압박(tissue approximation)을 촉진시키는 데에 사용될 수 있다. 피브린 글루는 응고 캐스케이드의 마지막 단계처럼 보인다. 트롬빈이 존재하는 경우, 피브리노겐이 피브린으로 변환된다. 또한, 트롬빈은, 긴 피브린 가닥을 형성하기 위한 피브린 사슬의 중합 및/또는 교차 결합을 촉진시키는 것에 의해, 응괴를 안정화시키는 XIII 인자를 활성화시킨다. 이러한 과정은 보통 칼슘 이온이 존재하는 경우에 발생한다. 이 과정은 응고 캐스케이드의 잔여물과는 별도로 진행하며, 이 경로의 다른 부분에서의 결합에도 불구하고, 어느 정도의 지혈을 제공한다. 응괴(clot) 중합의 수시간 이내에 섬유아세포의 후속하는 증식 및 과립화 조직의 형성이 존재한다. 밀봉제에 의해 유발된 피브린 응괴는 생리적으로 분해된다. 피브린 밀봉제는 저장되거나(poolled) 단일의 소스 도너(source donor)로부터 제조될 수 있다.

[0005] 피브린 글루 제품의 조성물은 다양하지만, 일반적으로, 피브리노겐, 트롬빈, XIII 인자, 및 칼슘(통상, 염화 칼슘)을 함유하는 2-바이알(vial) 시스템을 포함한다. 피브린 글루 제품은 일반적으로 피브리노겐 및 XIII 인자(두 부분 예폭시 키트의 "수지" 부분과 유사)를 포함하는 제1 성분과, CaCl₂ 용액(예폭시 키트의 "촉매" 성분과 유사) 내의 트롬빈을 포함하는 제2 성분을 포함한다. 이 성분은, 예를 들면, 건식 조직 베드(bed)로의 이중 배럴 주사기를 이용하여, 순차적으로 또는 동시에 수술 부위에 적용될 수 있다. 중합 이전에, 피브린 밀봉제는 젖은 표면에 부착되도록 설계된 유동 가능하고 분무 가능한 "끈적한" 액체로서 작용한다. 트롬빈 및 칼슘의 추가로 인해 현장에서 중합되면, 조직 또는 재료를 원하는 구성으로 유지시키고자 하는 반 경질, 지혈 질량체로 된다. 준비 과정에 대략 15분이 소요되며, 성분이 혼합되면, 트롬빈이 분해하기 전 4시간 동안 제품이 이용 가능하다. 그 제한 내에서 사용되는 것에 의해, 조직 밀봉제는 임상의에게 출혈의 치료를 위한 가치 있고 다목적인 도구를 제공한다.

[0006] 그러나, 현재 이용 가능한 조직 밀봉제는 일반적으로 젖은 응용처 또는 "출혈" 응용처에서 제대로 역할을 하지 못한다. 현재 상용되는 조직 밀봉제 및 지혈제는 일반적으로 너무 느리거나, 다루기 너무 복잡하거나, 최적 접착 특성을 결여하거나, 봉합 및 동맥 혈액 손실의 방지에 요구되는 인장 강도를 결여하고 있다. 또한, 수많은 현재 이용 가능한 밀봉제는 수많은 임상적 상처 봉합 수요를 다루기 위한 기계적 강도를 가지지 않는다. 이에 따라, 이러한 각각의 단점을 다루는 조직 패치가 바람직하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 조직 패치 및 연관된 시스템 및 방법이 제공된다. 본 발명의 요지는, 경우에 따라, 상호 연관된 제품, 특정 문제에 대한 대안적인 해결 수단, 및/또는 하나 이상의 시스템 및/또는 물품의 복수의 상이한 용도를 수반한다.

과제의 해결 수단

[0008] 일 양태에서, 패치가 제공된다. 특정 실시예에서, 패치는, 수지를 포함하는 프라이머 영역; 및 프라이머 영역의 적어도 일부의 위에 위치한 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는 고체 매트릭스를 포함하며, 패치는 살균되고 조직 표면에 부착되도록 구성된다.

[0009] 일부 실시예에서, 패치는, 금속 산화물, 준금속 산화물 및/또는 아연-함유 조성물을 포함하는 프라이머 영역; 및 프라이머 영역의 적어도 일부 위에 위치한 피브린을 포함하는 고체 매트릭스를 포함하며, 패치는 조직 표면에 부착되도록 구성된다.

[0010] 특정 실시예에서, 패치는, 피브린 및/또는 피브리노겐으로 이루어지는 지지되지 않은 고체 매트릭스를 포함하며, 지지되지 않은 고체 매트릭스는 30kGy의 강도에서 감마선을 이용하여 살균한 이후 약 10GPa 이하의 영 계수를 가지며, 패치는 살균되고 조직 표면에 부착되도록 구성된다.

[0011] 일부 실시예에서, 패치는, 피브린 및/또는 피브리노겐으로 이루어지는 지지되지 않은 고체 매트릭스를 포함하며, 지지되지 않은 고체 매트릭스가 25° C에서 8M 요소 수용액 내에 잠겨진 이후, 지지되지 않은 고체 매트릭스가 적어도 약 2 시간에 걸쳐 그 구조적 일체성을 유지하고, 패치는 살균되고 조직 표면에 부착되도록 구성되도록, 지지되지 않은 고체 매트릭스 내의 피브린이 교차 결합된다.

[0012] 일부 실시예에서, 패치는, 피브린 및/또는 피브리노겐으로 이루어지는 지지되지 않은 고체 매트릭스를 포함하며, 지지되지 않은 고체 매트릭스가 25° C에서 6M 요소 수용액 내에 잠겨진 이후, 지지되지 않은 고체 매트릭스가

트릭스가 적어도 약 2 시간에 걸쳐 그 구조적 일체성을 유지하고, 패치는 살균되고 조직 표면에 부착되도록 구성되도록, 지지되지 않은 고체 매트릭스 내의 피브린이 교차 결합된다.

- [0013] 특정 실시예에서, 패치는, 송진을 포함하는 프라이머 영역; 및 프라이머 영역의 적어도 일부 위에 위치한 고체 매트릭스를 포함하며, 패치는 조직 표면으로 부착되도록 구성된다.
- [0014] 특정 실시예에서, 패치는, 물-활성화 중합체 접착제, 셀룰로오스 유도체, 오일 및 금속-함유 중 중 적어도 하나를 포함하는 프라이머 영역; 및 프라이머 영역의 적어도 일부 위에 위치되는 고체 매트릭스를 포함하며, 패치는 조직 표면에 부착되도록 구성된다.
- [0015] 다른 양태에서, 키트가 제공된다. 특정 실시예에서, 키트는 대상으로부터 소정 양의 혈액 또는 혈액 성분을 수용하도록 구성되는 주사기와, 혈액 또는 혈액 성분의 양 내의 피브린 및/또는 피브리노겐의 적어도 일부를 혈액 또는 혈액 성분의 양 내의 액체 성분의 적어도 일부로부터 분리시키도록 구성되는 필터, 및 피브린으로의 피브리노겐의 중합을 활성화시킬 수 있는 경화제를 포함한다.
- [0016] 일부 실시예에서, 키트는 복수의 기공을 포함하는 필터, 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는 액체-함유 조성물, 트롬빈을 포함하는 경화제를 포함한다.
- [0017] 특정 실시예에서, 키트는, 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하며, 살균되고 조직 표면에 부착되도록 구성되는 고체 매트릭스; 및 물-활성화 중합체 접착제, 셀룰로오스 유도체, 오일 및 금속-함유 중 중 적어도 하나를 포함하는 프라이머 조성물을 포함한다.
- [0018] 다른 양태에서, 조직 패치를 생성하는 시스템이 제공된다. 특정 실시예에서, 시스템은, 대상으로부터 소정 양의 혈액 또는 혈액 성분을 수용하고, 피브린으로의 피브리노겐의 중합을 활성화시킬 수 있는 경화제를 함유하도록 구성되는 주사기를 포함한다. 특정 실시예에서, 시스템은 또한, 혈액 또는 혈액 성분의 양 내의 피브린 및/또는 피브리노겐의 적어도 일부를 혈액 또는 혈액 성분의 양 내의 액체 성분의 적어도 일부로부터 분리시키도록 구성되는 필터를 포함하고, 필터는 주사기 내에 수용되고/수용되거나 주사기의 배출구에 부착된다.
- [0019] 다른 양태에서, 조직 부착 패치를 준비하는 방법이 제공된다. 특정 실시예에서, 방법은, 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는 액체 함유 조성물에 압축력을 인가하는 단계; 피브린 및/또는 피브리노겐의 적어도 일부가 액체 성분의 적어도 일부로부터 분리되도록 필터로 조성물의 액체 성분의 적어도 일부를 통과시키는 단계; 및 피브린을 형성하도록 피브리노겐을 중합하고/중합하거나 교차 결합된 피브린을 포함하는 고체 매트릭스를 형성하도록 피브린을 교차 결합시키는 단계를 포함하며, 조직 부착 패치는 고체 매트릭스를 포함하거나 고체 매트릭스로 이루어진다.
- [0020] 일 세트의 실시예에서, 방법은, 챔버 내의 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는 액체 함유 조성물에 압축력을 인가하는 단계; 및 피브린을 형성하도록 피브리노겐을 중합하고/중합하거나 교차 결합된 피브린을 포함하는 고체 매트릭스를 형성하도록 피브린을 교차 결합시키는 단계를 포함하며, 조직 부착 패치는 고체 매트릭스를 포함하거나 고체 매트릭스로 이루어진다.
- [0021] 본 발명의 다른 이점 및 신규한 특징은, 첨부된 도면과 함께 고려할 때, 본 발명의 다양한 비-한정적인 실시예의 후술하는 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 본 명세서 및 참조로 포함된 서류가 모순되고/모순되거나 불일치한 설명을 포함하는 경우, 본 명세서가 지배할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0022] 본 발명의 한정하지 않는 실시예를 개략적이고 축척에 맞게 도시되지 않은 첨부된 도면을 참조로 하여 예로서 설명하기로 한다. 도면에서, 도시된 동일하거나 거의 동일한 성분 각각은 통상적으로 단일 번호로 나타낸다. 명확화를 위해, 통상의 기술자에게 본 발명을 이해시키는 데에 필요하지 않는 경우, 모든 성분이 모든 도면에 표시되지 않거나, 본 발명의 각 실시예의 모든 성분이 도시되지 않는다. 도면에서:

- 도 1a 내지 도 1c는, 실시예의 일 세트에 따른, 조직 패치를 생성하는 시스템의 개략적인 단면도이다.
- 도 2a는, 특정 실시예에 따른, 조직 패치의 개략적인 사시도이다.
- 도 2b는, 일부 실시예에 따른, 조직 패치의 개략적인 단면도이다.
- 도 2c는, 특정 실시예에 따른, 조직 패치의 개략도이다.

도 2d는, 특정 실시예에 따른, 다중 면에 코팅된 프라이머 영역을 포함하는 조직 패치의 개략도이다.

도 3a는 실시예의 일 세트와 연관되어 사용되는 예시적인 필터 디스크의 개략도이다.

도 3b는 다양한 조직 패치 및 밀봉재용 접착 강도의 예시적인 플롯이다.

도 4a 내지 도 4f는, 특정 실시예에 따른, 조직 패치의 기계적 특성을 나타내는 응력 변형 곡선의 예시적인 플롯이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 조직 패치 및 연관된 시스템 및 방법이 제공된다. 특정 실시예는 복잡한 제조 또는 살균 장비를 사용하지 않고 조직 패치를 신속하게 및 튼튼하게 만들 수 있는 본 발명의 시스템 및 방법에 관한 것이다. 예를 들면, 일부 실시예에서, 두 개의 면(예를 들면, 주사기 또는 다른 챔버 내부) 사이에서 피브리노겐(및/또는 피브린)을 포함하는 액체-함유 조성물에 압축력을 가하는 것에 의해 조직 패치가 만들어질 수 있다. 필터는 압축력이 액체-함유 조성물에 인가되는 체적의 내부 또는 그 체적에 가깝게 위치될 수 있어, 원하지 않는 재료(예를 들면, 일부 액체 성분(예를 들면, 물), 혈액 세포 등)는 필터를 통과하는 반면, 패치를 형성하도록 필터에 의해 바람직한 성분(예를 들면, 피브린 및/또는 피브리노겐)이 유지된다. 이 방식에서, 압축력이 액체-함유 조성물에 가해짐에 따라, 피브린(및/또는 피브리노겐)의 농도가 잠재적으로 실질적으로 증가될 수 있다. 또한, 일부 실시예에서, 피브리노겐 및/또는 피브린의 적어도 일부는, 압축력의 인가 중, 이전 및/또는 이후에, 화학적으로 반응할 수 있다(예를 들면, 피브리노겐은 피브린을 형성하도록 중합될 수 있고/있거나 피브린이 교차 결합할 수 있다). 압축력의 인가를 통한(예를 들면, 액체 성분(예를 들면, 물), 혈액 세포 등과 같은 비-피브린 및/또는 비-피브리노겐 성분의 적어도 일부를 제거하는 것에 의해) 반응 및 농도는, 상대적으로 쉽게 다루어질 수 있고 출혈 상처와 같은 것은 부위에서 양호한 구조적 보강을 제공하는, 고 농도이고, 기계적으로 튼튼한 패치를 형성시킬 수 있다. 특정 실시예에서, 추가적인 이점, 경제성, 편의성 및/또는 안전성이, 패치를 형성하기 위해 압축력이 인가되는 액체-함유 조성물과 같은 자가 조직(autoologous)의 완전 혈액의 사용에 의해 얻어진다.

[0024] 또한, 패치를 조직에 부착하는 본 발명의 시스템 및 방법이 설명된다. 예를 들면, 특정 실시예에서, 본원에 설명된 조직 패치는, 패치를 기저형 조직과 통합시키면서 (일부의 경우, 큰 외부 압력 또는 임의의 외부 압력을 인가할 필요 없이) 패치의 효과적인 고정화를 달성하는 프라이머 영역(예를 들면, 프라이머 영역은 사용 중 및 적용 전에 패치 상에 형성된다)을 포함한다. 특정 실시예에서, 프라이머 영역은 송진과 같이 자연적으로 유도된 수지, 산화 아연과 같은 아연-함유 재료, 및/또는 금속 산화물 및/또는 준금속 산화물을 포함한다. 특정 실시예에서, 조직으로의 패치의 부착 능력을 더 강화하기 위해, 트롬빈(예를 들면, 트롬빈 용액, 트롬빈 분말 또는 기타 적합한 형태의 트롬빈)이 프라이머 영역 위에 도포될 수 있다.

[0025] 도 1a 및 도 1b는, 실시예의 일 세트에 따른, 조직 패치의 생성을 위한 시스템 및 방법의 개요를 나타내는 예시적인 개략도이다. 도 1a 및 도 1b에서, 주사기(100)는 챔버(110)를 포함한다. 피브린 및/또는 피브리노겐(예를 들면, 혈액 또는 비-혈액 피브린 및/또는 피브리노겐 현탁액)을 포함하는 액체-함유 조성물은 챔버(110) 내로 운반되고/운반되거나 제공될 수 있다. 액체-함유 조성물 내의 피브린 및/또는 피브리노겐은 기계적으로 안정적인 조직 패치 재료를 형성하기 위해 챔버(110) 내에서 반응(예를 들면, 중합 및/또는 교차 결합)할 수 있다. 특정 실시예에서, 예를 들면, 트롬빈 및/또는 갈슘-함유 화합물(예를 들면, CaCl₂)과 같은 경화제를 챔버(110) 내에 포함하는 것에 의해, 피브린 및/또는 피브리노겐의 화학 반응이 개시될 수 있다.

[0026] 특정 실시예에서, 필터는 챔버의 배출단에서 또는 그 가까이에 구비될 수 있다. 예를 들면, 도 1a에서, 필터(116)는 챔버(110)의 출구(114)에서 또는 그 가까이(챔버(110)의 내부 또는 외부)에 구비된다. 필터(116)는, 조직 패치(예를 들면, 피브린 및/또는 피브리노겐 및/또는 기타 유용한 재료)를 형성하는 데에 유용한 성분의 관통 유동을 억제하거나 본질적으로 방지하도록 구성될 수 있어, 필터에서 또는 필터 가까이에서 그리고 챔버 내에서 유용한 성분을 유지할 수 있다. 또한, 필터(116)는, 압축력(후술됨)의 인가 중, 조직 패치(예를 들면, 액체 성분(예를 들면, 물), 혈액 세포 또는 기타 유사한 성분)를 형성하는 데에 유용하지 않은 액체-함유 조성물의 성분 중 적어도 일부가 필터를 통과하여 챔버로부터 나가도록 구성될 수 있다. 보다 상세하게 후술되는 바와 같이, 챔버(110) 및 필터(116)는, 다양한 구조를 취할 수 있고, 다양한 재료로 이루어질 수 있다.

[0027] 일부 실시예에서, 조직 패치는, 예를 들면, 이동 가능 벽(112)을 출구(114)를 향하여 작동시키는 것에 의해, 챔버(110) 내에서 압축력을 액체-함유 조성물에 가하는 것에 의해 형성될 수 있다. 도 1a에서, 예를 들면, 벽(112)이 아직 출구(114)를 향하여 작동되지 않았기 때문에, 액체-함유 조성물에 의해 차지된 체적(118)이 상대

적으로 크다. 다른 한편, 도 1b에서, 출구(114)를 향하여 벽(112)을 이동시키는 것에 의해, 압축력이 챔버(110)에 가해지며, 이에 의해, 액체-함유 조성물(예를 들면, 액체 성분(예를 들면, 물), 혈액 세포 등)의 적어도 일부가 필터(116)를 통과하여 챔버(110)으로부터 나가게 되어, 챔버(110) 내에 액체-함유 조성물의 체적(118)을 줄이며, 액체-함유 조성물 내에 피브린, 피브리노겐, 및/또는 다른 패치-형성 성분을 농축시킨다.

[0028] 벽(112)은 임의의 적합한 기구를 이용하여 작동될 수 있다. 예를 들면, 특정 실시예에서, 벽(112)은 힘을 수동으로 스톱퍼(119)에 가하는 것에 의해 작동될 수 있다. 다른 실시예에서, 벽(112)은 트리거 기구를 이용하여 작동될 수 있다.

[0029] 작동의 일 모드를 나타내기 위해, 일 특정 세트의 실시예에서, 물과 같은 다른 성분뿐만 아니라 피브린 및/또는 피브리노겐(및/또는 다른 성분)을 포함하는 액체-함유 조성물이 챔버(110)에 제공된다. 예를 들면, 피브린 용액 또는 혈액이 챔버(110)에 제공될 수 있다. 챔버(110)는, 피브리노겐의 피브린으로의 중합 및/또는 피브린의 교차 결합을 개시할 수 있는 트롬빈과 같은 개시제를 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 피브리노겐 및/또는 피브린의 중합 및/또는 교차 결합이 필터(116)에 의해 유지되도록 충분히 큰 피브린 분자를 생성할 수 있다. 피브린 및/또는 피브리노겐의 적어도 일부가 벽(112) 및 필터(116) 사이에서 재료의 상대적으로 농축된 매트릭스를 형성하도록 필터에 의해 유지되는 동안, 액체(예를 들면, 물) 및/또는 바람직하지 않은 다른 성분(예를 들면, 존재하는 경우, 혈액 세포 및/또는 다른 비-피브린 및/또는 비-피브리노겐 성분)의 적어도 일부가 필터(116)를 통과하여 출구(114)로부터 나가도록, 벽(112)이 출구(114)를 향하여 작동될 수 있다. 특정 실시예에서, 아래에 더 설명되는 바와 같이, 매트릭스 재료가 조직 패치를 형성하도록 고체화될 수 있다.

[0030] 특정 실시예에서, 챔버는 이동 가능 벽이 역치값 미만으로 챔버의 체적을 감소시키는 것을 방지하도록 구성되는 정지부를 포함할 수 있다. 예를 들면, 도 1a 및 도 1b에서, 챔버(110)는 정지부(120)를 포함한다. 정지부(120)는 벽(112)이 액체-함유 조성물의 체적을 도 1b에 도시된 양 미만으로 감소시키는 것을 제한하도록 구성될 수 있다. 또한, 정지부(120)는 벽(112)이 필터(116)와 접촉하는 것을 제한하도록 구성될 수 있다. 이 방식에서 챔버(110) 및 정지부(120)를 구성하는 것에 의해, 압축력이 과도한 또는 불충분한 정도로 액체-함유 조성물에 가해질 위험을 줄이거나 제거할 수 있으며, 이는 패치의 최종 두께를 제어하는 데에 도움이 될 수 있다.

[0031] 특정 실시예에서, 챔버(110) 내에 필터(116)를 위치시키는 것 대신에, 필터(116)는 챔버의 외측에 위치될 수 있다. 예를 들면, 도 1c는 필터(116)가 주사기(100)의 출구(114)에 유체적으로 연결되는 일 세트의 실시예의 개략적인 단면도이다. 일 세트의 특정 실시예에서, 주사기(100)는 루어 락 출구 포트를 갖는 표준 주사기를 포함할 수 있으며, 필터(116)는 표준 주사기 디스크 필터 카트리지를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 필터(116)는 또한 관통 유동 성분(예를 들면, 물, 혈액 세포 등)을 시스템 밖으로 운반시키도록 구성될 수 있는 출구 포트(130)를 포함할 수 있다.

[0032] 특정 실시예에서, 액체-함유 조성물 내의 피브린 및/또는 피브리노겐의 적어도 일부가 챔버(110) 내에서 화학적으로 반응(예를 들면, 중합 및/또는 교차 결합)할 수 있다. 피브린 및/또는 피브리노겐의 화학 반응은 압축력의 인가 이전, 도중 및/또는 이후에 발생할 수 있다. 특정 실시예에서, 압축력의 인가 이전, 도중 및/또는 이후에, 챔버(110) 내의 피브리노겐의 적어도 일부는 피브린을 형성하도록 중합될 수 있다. 일부 실시예에서, 압축력의 인가 이전, 도중 및/또는 이후에, 챔버(110) 내의 피브린의 적어도 일부는 더 중합되고/중합되거나 교차 결합될 수 있다. 보다 상세하게 후술되는 바와 같이, 특정 실시예에서, 트롬빈 및/또는 칼슘-함유 화합물(예를 들면, $CaCl_2$)과 같은 경화제를 통하여 피브린 및/또는 피브리노겐의 화학 반응이 개시될 수 있다.

[0033] 일부 실시예에서(예를 들면, 트롬빈과 같은 경화제가 다량 존재하는 실시예에서), 피브린 및/또는 피브리노겐의 화학 반응의 적어도 일부는 압축력이 인가되는 동안의 시간 중 적어도 일부 동안 발생할 수 있다. 특정 실시예에서, 동시의 압축력의 인가 및 피브린 및/또는 피브리노겐의 반응은, 압축력의 인가 중, 액체-함유 조성물이 적합한 점도를 유지하는 것을 보장할 수 있다. 예를 들면, 피브린 및/또는 피브리노겐이 압축력이 인가되기 이전에 큰 정도로(예를 들면, 완전히) 중합되고/중합되거나 교차 결합된다면, 점성의 중합된/겔 형태의 액체-함유 조성물의 유동에 대한 고 저항으로 인하여, 압축력의 인가가 어려워질 수 있다. 동시의 압축력의 인가 및 반응은 또한(예를 들면, 상대적으로 짧은 분자가 챔버로부터 운반될 수 있기 전에 상대적으로 큰 분자를 형성하도록 피브리노겐 및/또는 피브린을 중합시키고/중합시키거나 교차 결합시키는 것에 의해) 피브리노겐 및/또는 피브린이 챔버로부터 다량으로 운반되지 않는 것을 보장할 수 있다. 챔버로부터 피브리노겐 및/또는 피브린의 운반을 억제하는 것에 의해, 최종 패치 내에서의 피브린 및/또는 피브리노겐의 상대적으로 큰 농도가 달성될 수 있다.

[0034] 도 1a 내지 도 1c에서의 챔버(110)는 주사기의 일부이지만, 본 발명은 이에 한정되지 않는 것으로 이해되어야

한다. 주사기가 쉽게 이용 가능하고, 저렴하며, 상대적으로 살균하기 쉽기 때문에, 특정의 경우, 주사기의 사용이 유리할 수 있다. 물론, 다른 실시예에서, 본원에 설명된 조직 패치를 형성하기 위해 다른 타입의 챔버가 사용될 수 있다. 특정 실시예에서, 챔버는, 예를 들면, 챔버의 벽을 이동시키는 것에 의해 체적이 감소될 수 있도록 구성된다. 특정 실시예에서, 챔버는, 이동 가능 벽과, 조직 패치를 형성하는 데에 유용하지 않은 재료가 운반되는 출구를 포함하면서, 적어도 부분적으로 밀폐된다. 일부 실시예에서, 생성된 패치의 두께를 제어하기 위해, 도 1a 및 도 1b의 주사기 챔버에 도시된 바와 같이, 챔버는 정지부를 포함하도록 구성될 수 있다. 일부의 경우에서, 바람직한 표면 구조를 갖는 조직 패치를 생성하기 위해, 챔버의 이동 가능 벽(또는, 챔버의 기타 벽, 또는 필터)가 형상화될 수 있다. 특정 실시예에서, 챔버는 변형 가능한 백(bag)을 포함하며, 필터는 액체-함유 조성물이 운반되는 출구에 또는 출구 가까이에 위치될 수 있다. 본 발명에서의 통상의 기술자는 본원에 설명된 조직 패치를 생성하는 데에 이용될 수 있는 다양한 다른 적합한 챔버 구성을 예상할 수 있다.

[0035] 본 발명에서 사용하기에 적합한 챔버는 임의의 원하는 크기일 수 있고, 임의의 적합한 구조를 가질 수 있다. 특정 실시예에서, 챔버는, 압축 단계의 적용 이전에, 적어도 약 1 밀리미터, 적어도 약 10 밀리미터, 적어도 약 100 밀리미터, 적어도 약 1 리터 이상(및/또는, 특정 실시예에서, 10리터 미만 또는 1리터 미만)을 수용하도록 구성될 수 있다. 챔버의 단면 형상은 실질적으로 원형, 타원형, 다각형(예를 들면, 삼각형, 사변형(예를 들면, 직사각형 또는 실질적으로 정사각형) 등의 형태와 같이 임의의 개수의 변을 포함), 불규칙적인 형상 또는 기타 적합한 형상일 수 있다.

[0036] 또한, 필터(116)는 다양한 구성을 취할 수 있다. 예를 들면, 특정 실시예에서, 필터는 멤브레인 디스크를 포함한다. 멤브레인 디스크는, 예를 들면, 복수의 기공을 포함할 수 있다. 복수의 기공은 적어도 하나의 비-피브린 및 비-피브리노겐 성분(예를 들면, 액체(예를 들면, 물), 혈액 세포 등)으로부터 피브린 및/또는 피브리노겐을 분리시키도록 구성될 수 있고 크기를 가질 수 있다. 일 세트의 실시예(조직 패치를 형성하는 액체-함유 조성물이 대상의 혈액 샘플과 같은 혈액을 포함하는 일부 실시예를 포함)에서, 필터는, 적어도 하나의 비-혈장 성분(예를 들면, 혈액 세포 및/또는 다른 성분)으로부터 혈장 성분(예를 들면, 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함할 수 있는 혈액 내의 혈장 성분)을 분리시키도록 구성될 수 있다.

[0037] 특정 실시예에서, 필터(116) 내의 기공은 (예를 들면, 다공성 스펀지 내에서 관찰될 수 있는 구불구불한 경로와 반대되는) 별크 필터 재료를 통과하는 실질적인 직선 통로를 포함할 수 있다. 즉, 필터 내의 기공의 하나 이상은 실질적으로 일정한 단면 구조로, 실질적으로 홀의 전체 길이를 따라 필터의 일측에서 타측으로 진행하도록 구성될 수 있다. 예를 들면, 일 세트의 실시예에서, 필터(116)는 트랙 식각 멤브레인을 포함한다. 필터 내의 기공은 임의의 적합한 단면 형상(예를 들면, 실질적으로 원형, 실질적으로 타원형, 실질적으로 정사각형, 삼각형, 불규칙)을 가질 수 있다.

[0038] 또한, 필터 내의 기공은 원하는 분리(즉, 원하는 수준의 액체 제거 및 고체를 형성하는 조직 패치의 보유)를 달성할 수 있는 임의의 적합한 크기를 가질 수 있다. 특정 실시예에서, 필터 내의 기공의 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 90%는 약 100마이크로미터 및 약 10밀리미터 사이, 또는 약 100마이크로미터 및 약 5밀리미터 사이, 또는 약 250마이크로미터 및 1.5밀리미터 사이의 최대 단면 치수를 갖는다. 일부 실시예에서, 필터 내의 기공의 평균 기공 크기는 약 100마이크로미터 및 약 10밀리미터 사이, 약 100마이크로미터 및 약 5밀리미터 사이, 또는 약 250 마이크로미터 및 1.5 밀리미터 사이이다.

[0039] 특정 실시예에서, 필터 내의 기공의 총 체적의 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%는 약 100마이크로미터 및 약 10밀리미터 사이, 또는 약 100마이크로미터 및 약 5밀리미터 사이, 또는 약 250마이크로미터 및 1.5밀리미터 사이의 최대 단면 치수를 갖는 기공으로 이루어진다. 본원에 사용된 바와 같이, 기공의 체적은, 기공에 의해 정의되는 음성 공간(voice space)의 체적에 대응한다. 예를 들면, 원통형 기공을 갖는 필터에서, 임의의 주어진 기공의 체적은 기공에 의해 정의된 원통의 체적을 계산하는 것에 의해 결정된다. 개별 기공의 체적은, 개별 기공이 기공을 막는 재료로 채워지기 이전 및 이후에, 필터를 액체 내에 잠기게 하고 변위되는 액체의 체적을 측정하는 것에 의해 결정될 수 있다. 기공의 총 체적은, 기공 모두를 막고, 막힌 필터를 유체 내에 잠겨 변위되는 유체의 체적을 측정하며, 측정된 체적을 모든 기공이 막히지 않은 상태에서 필터가 액체 내에 잠겨질 때 변위되는 유체의 체적과 비교하는 것에 의하여, 계산될 수 있다. 약 X 및 약 Y 사이의 최대 단면 치수를 갖는 기공으로 이루어진 기공 체적의 퍼센티지를 계산하기 위한 공식은 모든 기공의 체적을 약 X 및 약 Y 사이의 최대 단면 치수와 합하고, 이 합을 필터의 기공의 총 체적으로 나누고, 100%를 곱하는 것일 수 있다.

[0040] 기공은 임의의 적합한 밀도를 갖도록 배치될 수 있다. 특정 실시예에서, 필터 내의 기공의 밀도는, 예를 들면,

제공 인치당 약 10개 및 1000개의 사이, 50개 및 500개의 사이, 또는 100개 및 200개 사이의 기공일 수 있다.

- [0041] 필터(116)의 모두 또는 일부는 다양한 적합한 재료로 이루어질 수 있다. 예를 들면, 특정 실시예에서, 필터(116)는 알루미늄, 스틸(예를 들면, 외과용 스테인리스 스틸과 같은 스테인리스 스틸), 티타늄 등과 같은 금속을 포함한다. 특정 실시예에서, 필터(116)는 하나 이상의 중합체를 포함한다. 일부 실시예에서, 필터(116)는 하나 이상의 세라믹(탄화물(carbide) 세라믹, 붕화물(boride) 세라믹 등)을 포함할 수 있다. 필터(116)는 또한 혼합물(예를 들면, 합금 또는 복합재) 또는 둘 이상의 이러한 재료를 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 필터가 제조되는 재료는 패치를 생성하는 데에 이용되는 압축력이 인가되는 도중에 그 기계적 일체성을 유지하도록 선택될 수 있다.
- [0042] 도 3a는 특정 실시예에서 본 발명에 연관되어 사용될 수 있는 예시적인 디스크 필터의 예시적인 개략도이다. 도 3a에서, 필터(116)는 벌크 재료(304)에 형성된 복수의 기공(302)을 포함한다.
- [0043] 다양한 액체 매체가 본원에 설명된 조직 패치를 형성하는 데에 잠재적으로 적합하다. 특정 실시예에서, 패치를 형성하는 데에 이용되는 액체-함유 조성물은 압축력을 받을 수 있고/있거나 조직 패치를 형성하기 위해 반응되는 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함한다. 예를 들면, 특정한 경우, 액체-함유 조성물은 완전 혈액 및/또는 완전 혈액의 혈장 성분을 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 액체-함유 조성물은 혈액의 피브린 및/또는 피브리노겐 또는 피브린-함유 및/또는 피브리노겐-함유 부분과 같은 혈액 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 액체-함유 조성물은 피브린 및/또는 피브리노겐의 현탁액(예를 들면, 수용성 또는 비-수용성)을 포함할 수 있다. 하나의 특정 예로서, 특정 실시예에서, 액체-함유 조성물은 피브리노겐 현탁액을 형성하기 위해 동결 건조 피브리노겐을 액체(예를 들면, 물, 식염수 또는 기타 적합한 액체)에 추가하는 것에 의해 형성되는 피브리노겐의 현탁액을 포함할 수 있다.
- [0044] 특정 실시예에서, 챔버(예를 들면, 주사기 내의 챔버 또는 기타 적합한 챔버)로 공급된 액체-함유 조성물은 자가 조직 혈액을 포함한다. 예를 들면, 특정 실시예에서, 액체-함유 조성물은 대상으로부터 제거된 혈액 샘플의 적어도 일부를 포함한다. 혈액 샘플은 압축력을 받을 수 있는 챔버(예를 들면, 직접적으로 또는 혈액의 남아 있는 부분으로부터의 혈액의 하나 이상의 성분을 분리한 후)로 운반될 수 있다. 샘플 내의 피브린 및/또는 피브리노겐은 조직 패치를 형성하도록 반응될 수 있다. 특정 실시예에서, 조직 패치는 혈액 샘플이 제거된 동일한 대상에 부착될 수 있다.
- [0045] 선택적으로, 액체-함유 조성물은 응고 인자, 방부제 및/또는 보충 약물(예를 들면, 항생제, 마취제 등)과 같은 다른 성분을 (예를 들면, 자연적으로 또는 보충을 통하여) 포함할 수 있다. 예를 들면, 완전 혈액의 샘플이 액체-함유 조성물로서 사용되면, 샘플은 본래 혈액 샘플 내에 자연적으로 존재하는 응고 인자를 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 방부제가 액체-함유 조성물로서 사용되기 전에 혈액 샘플에 추가될 수 있다. 혈액이 액체-함유 조성물로서 사용되는 특정 실시예에서, 화학적 보충 없이, 혈액이 본질적으로 직접적으로 대상으로부터 챔버로 운반될 수 있다. 일부 실시예에서, 액체 함유 조성물은, 보다 상세하게 후술되는 것을 포함하는 하나 이상의 항미생물제 및/또는 다른 약물을 (예를 들면, 자연적으로 또는 보충을 통하여) 포함할 수 있다.
- [0046] 특정 실시예에서, 경화제가 액체-함유 조성물 내의 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는 중합, 교차 결합 및/또는 다른 반응을 개시하는 데에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 경화제는 액체-함유 조성물을 추가하기 이전에 챔버 내로 미리 로딩된다. 또한, 경화제는, 경화제로 챔버를 미리 로딩하는 것에 더하여 또는 이를 대신하여, 액체-함유 조성물에 직접적으로 추가될 수 있다. 다양한 경화제가 채용될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시예에서, 경화제는 트롬빈을 포함한다. 다른 경화제 성분에 대신하여 또는 이에 더하여, 경화제는 칼슘-함유 화합물(예를 들면, 칼슘 이온을 함유하는 화합물)을 포함할 수 있다. 예시적인 칼슘 이온-함유 화합물은 염화 칼슘(CaCl₂)과 같은 칼슘염을 포함한다. 특정 실시예에서, 피브리노겐 및/또는 피브린은, 압축력의 인가 전에 경화제(예를 들면, 트롬빈, CaCl₂ 등)에 노출되면, 적어도 부분적으로 중합하고/중합하거나 교차 결합한다.
- [0047] 일부 실시예에서, 압축력이 액체-함유 조성물에 인가되고, 피브린 및/또는 피브리노겐이 필터 상에서 유지되어, 상대적으로 고 농도의 피브린 및/또는 피브리노겐이 농축된 패치 내에 존재한다. 도 1a 내지 도 1c에서, 예를 들면, 액체-함유 조성물은, 손으로 스토퍼(119)를 작동시키는 것에 의해 (예를 들면, 필터(116)를 통하여 물 또는 다른 비-패치 액체를 배출하도록 충분히 높은 수준의 힘을 채용하는 것에 의해) 압축력을 받을 수 있다. 특정 실시예에서, 압축력이 인가된 후, 고체 매트릭스의 피브린의 농도 및 매트릭스 내의 피브리노겐의 농도의 합은 고체 매트릭스의 리터 당 적어도 약 10그램, 적어도 약 25그램, 적어도 약 50그램, 적어도 약 100그램, 또는 약 10그램 및 약 150그램 사이이다. 일부 실시예에서, 압축력이 인가된 후, 고체 매트릭스 내의 피브린의 농도는 매트릭스의 리터 당 적어도 약 10그램, 적어도 약 25그램, 적어도 약 50그램, 적어도 약 100그램, 또는 약

10그램 및 약 150그램 사이이다.

- [0048] 특정 실시예에서, 조직 패치 내의 피브린의 농도는, 압축력의 인가 이전 및/또는 도중(및, 특정의 경우, 이후)에 액체-함유 조성물 내의 피브리노겐을 큰 정도로 중합시키는 것에 의해, 증가될 수 있다. 특정 실시예에서, 액체-함유 조성물 내의 피브리노겐의 상대적으로 큰 부분이, 조직 패치 내의 피브리노겐에 대한 피브린의 비율이 상대적으로 높도록, 피브린을 형성하도록 반응될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시예에서, 피브리노겐의 중합은 매트릭스의 피브리노겐의 양에 대한 매트릭스 내의 피브린의 양의 비율이 중량 기준으로 적어도 약 2:1, 적어도 약 5:1, 적어도 약 10:1, 또는 적어도 약 100:1이 될 때까지 계속된다.
- [0049] 일부 실시예에서, 고체 매트릭스는 상대적으로 크게 교차 결합된 피브린을 함유할 수 있다. 크게 교차 결합된 피브린은, 예를 들면, 압축력이 인가되는 액체 매체 내에 교차 결합제(예를 들면, 트롬빈, XIII 인자, 칼슘-함유 화합물 등)를 포함시키는 것에 의해, 달성될 수 있다. 특정 실시예에서, 교차 결합의 정도는, 액체 매체 내에 존재하는 교차 결합제의 양을 조절하는 것에 의해, 제어될 수 있다.
- [0050] 통상의 기술자는, 피브린-함유 매체가 8몰(즉, 8M) 요소 수용액 내에 잠기고 25° C 온도에서 유지되는 하나의 예시적인 스크린(screening) 테스트를 이용하여, 주어진 피브린-함유 매체 내의 교차 결합의 양을 결정할 수 있다. 이러한 상태에서는, 크게 교차 결합된 피브린을 함유하는 샘플은 용해하는 데에 상대적으로 긴 시간이 소요될 수 있는 반면에, 적게 교차 결합된 피브린(또는, 전혀 교차 결합되지 않은 피브린)을 함유하는 샘플은 상대적으로 신속하게 용해될 수 있다. 특정 실시예에서, 25° C에서 8M 요소 수용액 내에 조직 패치의 피브린-함유 부분을 잠그면, 피브린-함유 부분은, 적어도 약 2 시간, 적어도 약 8 시간, 적어도 약 24 시간, 적어도 약 48 시간, 적어도 약 72 시간, 적어도 약 1주, 또는 적어도 약 1개월(및/또는, 약 1년 이상까지)의 기간에 걸쳐, 그 구조적 일체성을 유지할 수 있다(즉, 50wt% 미만의 부분이 분리될 수 있다). 특정 실시예에서, 25° C에서 6M 요소 수용액 내에 조직 패치의 피브린-함유 부분을 잠그면, 피브린-함유 부분은, 적어도 약 2 시간, 적어도 약 8 시간, 적어도 약 24 시간, 적어도 약 48 시간, 적어도 약 72 시간, 적어도 약 1주, 또는 적어도 약 1개월(및/또는, 약 1년 이상까지)의 기간에 걸쳐, 그 구조적 일체성을 유지할 수 있다(즉, 50wt% 미만의 부분이 분리될 수 있다).
- [0051] 물론, 본원에 설명된 조직 패치는 또한 덜 실질적인 정도로 교차 결합된 피브린을 포함하고, 일부의 경우, 교차 결합되지 않은 피브린을 포함하도록 설계될 수 있다. 특정 실시예에서, 패치가 형성되는 조건은, 예를 들면, 적당한 양의 교차 결합제를 압축력이 인가되는 액체 매체로 추가하는 것에 의해 최종 패치가 원하는 정도의 교차 결합을 포함하도록, 선택될 수 있다.
- [0052] 특정 실시예에서, 조직 패치는 상대적으로 높은 인장 강도를 발휘할 수 있다. 임의의 특정 이론에 구속시키고자 하는 것은 아니지만, 높은 인장 강도는 최종 패치 내에서 교차 결합된 피브린의 상대적으로 고 농도에 의해 야기될 수 있다.
- [0053] 액체-함유 조성물에 압축력이 인가된 이후에, 고체 매트릭스가 형성될 수 있다. 고체 매트릭스는 중합된 및/또는 교차 결합된 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함할 수 있으며, 예를 들면, 조직-부착 패치로서 사용될 수 있다. 도 2a는 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는 고체 매트릭스(210)를 포함하는 예시적인 패치(200)의 개략적인 사시도이다. 고체 매트릭스(210)는 상술한 시스템 및 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 도 2a에 도시된 바와 같이, 고체 매트릭스(210)는 실질적으로 원형 단면 구조를 갖는 원통형 디스크의 형태이다. 다른 실시예에서, 고체 매트릭스(또는, 조직 패치 전체)는, 예를 들면, 실질적으로 타원형, 다각형(예를 들면, 삼각형, 사변형(예를 들면, 직사각형 또는 실질적으로 정사각형) 등의 형태와 같이 임의의 개수의 변을 포함), 불규칙적인 형상 또는 기타 적합한 형상과 같은 다른 단면 구조를 가질 수 있다. 특정 실시예에서, 고체 매트릭스 및/또는 조직 패치의 단면 형상은 이것이 형성된 챔버의 단면 형상에 대응할 수 있다. 다른 실시예에서, 고체 매트릭스는 절단되거나, 그렇지 않으면, 이것이 형성되는 챔버의 단면 형상과 다른 구조를 취하도록 형상화될 수 있다.
- [0054] 특정 실시예에서, 고체 매트릭스는 지지되지 않을 수 있다. 일반적으로, 지지되지 않은 고체 매트릭스 재료는 고체 매트릭스 재료의 체적 내에서 보강 구조(예를 들면, 메시 또는 다른 보강 구조)를 사용하지 않고 용기 외측의 형상을 실질적으로 유지할 수 있는 것이다. 이러한 재료는 자기 지지(self-supporting) 재료라고도 할 수 있다.
- [0055] 일부 실시예에서, 고체 매트릭스 및/또는 패치는 시트 또는 필름의 형태일 수 있다. 예를 들면, 고체 매트릭스 및/또는 패치는 적어도 약 5:1, 적어도 약 10:1, 약 5:1 및 약 100:1 사이, 또는 약 5:1 및 약 50:1 사이의 중

형비(예를 들면, 검사에 따라, 패치의 최소 두께에 대한 최대 단면 치수의 비율로서 측정됨)를 가질 수 있다. 특정 실시예에서, 고체 매트릭스 및/또는 패치는 약 500마이크론 및 약 1cm 사이의 평균 두께를 갖는다. 성분의 평균 두께는 대표적인 개수의 위치에서 패치의 두께를 측정하고 그 결과를 수 평균하는 것에 의해 결정될 수 있다. 특정 실시예에서, 고체 매트릭스 및/또는 조직 패치는 적어도 약 1cm, 적어도 약 10cm, 적어도 약 50cm 이상이 적어도 하나의 단면 치수를 갖는다. 하나의 특정 예로서, 고체 매트릭스는 두께가 약 500마이크론 및 약 1cm 사이이고, 적어도 약 1cm, 적어도 약 10cm, 적어도 약 50cm 이상인 두께에 직교하는 최대 단면 직경을 갖는 디스크(예를 들면, 실질적으로 원통형 디스크)를 포함한다.

[0056] 특정 실시예에서, 패치(200)는 선택적 프라이머 영역을 포함할 수 있다. 예를 들면, 프라이머 영역(212)은 도 2a의 고체 매트릭스(210) 아래에 위치된다. 특정 실시예에서, 패치는 조직에 부착되도록 구성될 수 있어, 프라이머 영역이 조직과 접촉한다. 도 2a에 도시된 바와 같이, 프라이머 영역(212) 및 고체 매트릭스(210)는 직접 접촉한다. 이 구성은, 예를 들면, 프라이머 재료를 고체 매트릭스에 직접적으로 도포하는 것에 의해 달성될 수 있다. 본 발명은 이에 한정되지 않으나, 다른 실시예에서, 하나 이상의 다른 재료가 고체 매트릭스(210) 및 프라이머 영역(212) 사이에 위치될 수 있다.

[0057] 프라이머 영역(212)은 다양한 방법을 통하여 고체 매트릭스(210)에 도포될 수 있거나 이와 연관될 수 있다. 예를 들면, 프라이머 영역(212)은 분무되거나, 붓으로 발라지거나, 그렇지 않으면, 고체 매트릭스(210) 또는 그 위에 놓인 성분에 도포될 수 있다. 특정 실시예에서, 프라이머 영역(212)은 (예를 들면, 분무, 붓으로 바름 또는 기타 적합한 방법에 의해) 사용 시, 조직 표면에 부착된 패치의 측면에 도포될 수 있으며, 그 후, 고체 매트릭스(210)가 프라이머 영역 위에 도포될 수 있다. 특정의 예에서, 프라이머의 제2 부분은, 예를 들면, 프라이머의 제1 도포로서 고체 매트릭스의 반대측에 도포될 수 있다. 하나의 특정 예로서, 조직 부위로의 고체 매트릭스(210)의 도포 후, 추가적인 프라이머가 고체 매트릭스 및 기저형 프라이머에 도포될 수 있다.

[0058] 프라이머 영역(212)은 고체 매트릭스(210)가 조직 표면 상에 고정되는 정도를 강화하도록 구성될 수 있다. 특정 실시예에서, 프라이머 영역은 조직과 공유 화학 결합을 형성하지 않도록 선택되거나 구성될 수 있다. 특정 실시예에서, 프라이머 영역은 반데르발스 힘을 통하여 조직과 상호 작용하도록 선택되거나 구성될 수 있다. 예를 들면, 프라이머 영역은 물리 흡착(때때로 접착제 분산이라고도 함)을 통하여 조직과 상호 작용할 수 있다. 잠재적으로 적합한 프라이머의 예는 천연 수지 또는 합성 수지, 아연-함유 재료(예를 들면, 산화 아연, 염화 아연, 아세트산 아연, 스테아린산 아연 및/또는 구연산 아연), 금속 산화물(예를 들면, 산화 아연 현탁액과 같은 금속 산화물의 현탁액), 준금속 산화물(예를 들면, 실리콘 산화물 현탁액과 같은 준금속 산화물의 현탁액) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 이러한 접착제는, 패치를 조직 상에 효과적으로 고정시키지만 조직 손상으로 이어질 수 있는 강한(또는 영구적인) 결합을 형성하지 않는다는 점에서, 부분적으로 유리할 수 있다.

[0059] 특정한 경우에서, 프라이머 영역은, (예를 들면, 그것이 도포되는 조직으로 패치를 정착시키는 것에 의해) 패치를 고정하고, 조직으로부터의 피브리노겐 및/또는 피브린이 패치의 고체 매트릭스 내의 피브린 및/또는 피브리노겐과 통합되는 동안 지지를 제공하도록 구성된다. 예를 들면, 조직 내의 피브리노겐 및/또는 피브린은, 조직으로부터, 프라이머를 통하여, 피브리노겐 및/또는 피브린이 고체 매트릭스 내의 피브리노겐 및/또는 피브린과 중합할 수 있고/있거나 교차 결합할 수 있는 패치의 고체 매트릭스 내로 이동할 수 있다. 대상의 조직 내의 피브린 및/또는 피브리노겐과 패치 내의 피브린 및/또는 피브리노겐의 통합은 보다 튼튼한 계면 및/또는 강화된 조직 복구(repair)를 생성할 수 있는 조직 및 조직 패치 사이의 통합 영역의 형성으로 이어질 수 있다.

[0060] 특정 실시예에서, 프라이머는 물-활성화(water-activated) 중합체 접착제를 포함한다. 통상의 기술자는 물의 적용에 의해 점착성 상태로 되는 건식 접착제 중합체 재료인 물-활성화 중합체 접착제에 익숙하다. 통상의 기술자는 사용 직전에 물을 적용하거나 접착제 점착성을 제공하기 위해 적용 부위에 물에 의존하는 것에 의해 물-활성화 중합체 접착제를 사용할 수 있다. 특정 실시예에서, 물-활성화 접착제는 검(gum), 수지 또는 겔(gel)을 포함한다.

[0061] 특정 실시예에서, 물-활성화 중합체 접착제는 비닐기를 포함한다. 특정 실시예에서, 물-활성화 중합체 접착제는 공중합체를 포함한다. 예를 들면, 공중합체는 비닐 에테르 및 무수 말레인산의 공중합체일 수 있다. 특정 실시예에서, 비닐 에테르는 알킬 비닐 에테르를 포함할 수 있어, 물-활성화 중합체 접착제가 알킬 비닐 에테르 및 무수 말레인산의 공중합체를 포함한다. 알킬 비닐 에테르 내의 알킬기는 1 내지 18개의 탄소를 함유하는 알킬기를 포함할 수 있다. 이러한 알킬 비닐 에테르의 예는 메틸 비닐 에테르, 에틸 비닐 에테르, 프로필 비닐 에테르 및 이소부틸 비닐 에테르를 포함한다. 특정 실시예에서, 공중합체 내의 비닐 에테르는 디비닐 에테르를 포함할 수 있다. 특정 응용처에서 바람직할 수 있는 특정 실시예에서, 물-활성화 중합체 접착제는 메틸비닐 에테르 및

무수 말레인산의 공중합체를 포함한다. 예를 들면, 프라이머는 Gantrez MS-95를 포함할 수 있다.

- [0062] 일부 실시예에서, 비닐기를 포함하는 물-활성화 중합체 접착제는 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 예를 들면, 물-활성화 중합체 접착제는 Kollidon[®]을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 비닐기를 포함하는 물-활성화 중합체 접착제는 아세트산 비닐 및 폴리비닐피롤리돈의 공중합체를 포함할 수 있다. 예를 들면, 특정 실시예에서, 물-활성화 중합체 접착제는 Plasdane[®] S-630을 포함할 수 있다.
- [0063] 일부 실시예에서, 물-활성화 중합체 접착제는 폴리알케닐 에테르 및/또는 디비닐 알코올과 교차 결합된 아크릴 산의 하나 이상의 중합체를 포함한다. 예를 들면, 물-활성화 중합체 접착제는 Carbopol[®] 중합체를 포함할 수 있다.
- [0064] 특정 실시예에서, (상술한 물-활성화 중합체 접착제 중 하나 이상을 함유할 수 있는) 물-활성화 중합체 접착제가, 약 5wt% 내지 약 50wt%, 약 20wt% 내지 약 40wt%, 약 25wt% 내지 약 35wt%, 또는 약 30wt% 내지 약 32wt%의 양으로 프라이머 내에 존재한다. 예를 들면, 특정 실시예에서, 메틸비닐 에테르 및 무수 말레인산의 공중합체가 약 5wt% 내지 약 50wt%, 약 20wt% 내지 약 40wt%, 약 25wt% 내지 약 35wt%, 또는 약 30wt% 내지 약 32wt%의 양으로 프라이머 내에 존재한다. 특정 실시예에서, 물-활성화 중합체 접착제는 바이오 접착제 및 장기 방출 매트릭스로서 사용될 수 있다.
- [0065] 일부 실시예에서, 프라이머는 셀룰로오스 유도체를 포함한다. 셀룰로오스 유도체는 알킬, 아릴, 헥세로알킬, 헥세로아릴, 헥세로환, 카보닐, 할로, 하이드록실, 니트로, 술포, 시아노, 알코올기, 이들의 조합 등을 포함하는 하나 이상의 타입의 작용기로 치환되는 셀룰로오스계 중합체를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 셀룰로오스 유도체는 카르복시알킬 셀룰로오스이다. 적합한 셀룰로오스 유도체의 예는 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 메틸 카르복시메틸 셀룰로오스(MCMC), 하이드록시에틸카르복시메틸 셀룰로오스(HECMC), 하이드록시에틸메틸카르복시메틸셀룰로오스(HEMCMC), 술포에틸카르복시메틸 셀룰로오스(SECMC), 하이드록시에틸하이드록시프로필 셀룰로오스(HEHPC), 하이드록시에틸에틸 셀룰로오스(HEEC), 하이드록시에틸술포에틸 셀룰로오스(HESEC), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 하이드록시에틸셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 하이드록시에틸메틸셀룰로오스(HEMC), 하이드록시에틸메틸셀룰로오스(HEMC), 메틸-셀룰로오스(MC), 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 특정 실시예에서, 셀룰로오스 유도체는 약 1wt% 내지 약 40wt%, 약 10wt% 내지 약 30wt%, 약 25wt% 내지 약 25wt%, 약 20wt% 내지 약 25wt%, 또는 약 21wt% 내지 약 23wt%의 양으로 프라이머 내에 존재한다. 특정 실시예에서, 프라이머 영역 내에 포함된 셀룰로오스 유도체의 양은 프라이머의 점도를 제어하기 위해 조절될 수 있다.
- [0066] 일부 실시예에서, 프라이머는 오일을 포함한다. 특정 실시예에서, 오일은 약 10 탄소 및 약 40 탄소 사이 또는 약 15 탄소 및 약 30 탄소 사이의 사슬 길이를 갖는 탄화 수소를 포함할 수 있다. 적합한 오일의 예는 미네랄 오일, 페트로류름 젤리(예를 들면, Vaseline[®]), 유지놀, 페퍼민트 오일, 시드 오일, 올리브 오일, 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 특정 실시예에서, 오일 성분은 약 3wt% 내지 약 70wt%, 약 30wt% 내지 약 60wt%, 약 40wt% 내지 약 50wt%, 또는 약 44wt% 내지 약 48wt%의 양으로 프라이머 내에 존재한다. 특정 실시예에서, 오일의 조합이 약 1wt% 내지 약 50wt%, 약 15wt% 내지 약 35wt%, 약 20wt% 내지 약 30wt%, 약 22wt% 내지 약 28wt%, 또는 약 23wt% 내지 약 25wt%의 양으로 존재하도록, 미네랄 오일, 유지놀, 페퍼민트 오일, 시드 오일, 및 올리브 오일이 프라이머 내에 존재한다. 특정 실시예에서, 미네랄 오일은 약 1wt% 내지 약 50wt%, 약 15wt% 내지 약 35wt%, 약 20wt% 내지 약 30wt%, 약 22wt% 내지 약 28wt%, 또는 약 23wt% 내지 약 25wt%의 양으로 프라이머 내에 존재할 수 있다. 특정 실시예에서, 프라이머는 페트로류름 젤리(예를 들면, 백색 페트로류름 젤리)를 포함한다. 일부 실시예에서, 페트로류름 젤리는 약 3wt% 내지 약 70wt%, 약 10wt% 내지 약 30wt%, 약 25wt% 내지 약 25wt%, 약 20wt% 내지 약 25wt%, 또는 약 21wt% 내지 약 23wt%의 양으로 프라이머 내에 존재한다.
- [0067] 프라이머 내의 오일은 다양한 이유로 인해 유용할 수 있다. 첫째로, 오일은 습윤제 및 수분 제어 모두를 제공하는 완화제로서 작용할 수 있다. 둘째로, 오일은 프라이머 및 고체 매트릭스(예를 들면, 도 2a의 매트릭스(210)) 사이에 "가소화" 소스를 제공할 수 있는 탄화 수소 소스를 제공할 수 있다. 일부의 경우, 프라이머는 계면활성제를 포함할 수 있다. 프라이머는 드레싱 및 상처 부위의 계면에서 균일한 퍼짐을 허용할 수 있는 습윤제뿐만 아니라 물 용해성 재료 및 물 팽윤(swelling) 재료 모두를 함유하는 신중하게 선택된 시약 리스트이라는 점에 주의하여야 한다.

- [0068] 프라이머는 금속, 금속 산화물, 준금속 산화물, 유기 금속 화합물 등을 포함하는 금속-함유 중 및/또는 준금속-함유 종을 선택적으로 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 프라이머는 실리콘 산화물(예를 들면, 실리카) 또는 산화 알루미늄(예를 들면, 알루미늄)와 같은 준금속 산화물을 포함한다. 특정 실시예에서, 준금속 산화물은 약 0.1wt% 내지 약 1wt% 또는 약 0.4wt% 내지 약 0.6wt%의 양으로 프라이머 내에 존재한다. 일부 실시예에서, 실리콘 산화물은 약 0.1wt% 내지 약 1wt% 또는 약 0.4wt% 내지 약 0.6wt%의 양으로 프라이머 내에 존재한다. 일부 실시예에서, 프라이머는 산화 아연과 같은 금속 산화물을 포함한다. 특정 실시예에서, 금속 산화물은 약 0.01wt% 내지 약 0.2wt% 또는 약 0.05wt% 내지 약 0.15wt%의 양으로 프라이머 내에 존재한다. 일부 실시예에서, 산화 아연은 약 0.01wt% 내지 약 0.2wt% 또는 약 0.05wt% 내지 약 0.15wt%의 양으로 프라이머 내에 존재한다.
- [0069] 일부 실시예에서, 프라이머는 상술한 성분의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들면, 특정 실시예에서, 프라이머는 메틸비닐 에테르 및 무수 말레인산의 공중합체(예를 들면, Gantrez MS-95), 셀룰로오스 유도체(예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스), 오일(예를 들면, 미네랄 오일), 페트로류름 젤리(예를 들면, 백색 페트로류름 젤리), 준금속 산화물(예를 들면, 실리카) 및 금속 산화물(예를 들면, 산화 아연) 중 적어도 두 개(및, 특정 실시예에서, 모두)의 조합을 포함한다. 이 성분은 상기에서 개요로 설명된 임의의 중량 퍼센티지로 존재할 수 있다. 성분이 이 방식으로 조합되면, 폴리메틸 비닐 에테르/무수 말레인산 공중합체가 페트로류름 젤리의 시간 중속 분산제로서의 역할을 할 수 있다. 페트로류름 젤리는 물 불용성이며, 상처 부위에 대한 장기적인 접촉과 관련한 잠재원일 수 있다. 그러나, 페트로류름 젤리의 분해는 폴리비닐 메틸 에테르 공동-무수 말레인산의 분산제 특성에 의해 달성될 수 있다. 임의의 특정 이론에 구속시키고자 하는 것은 아니지만, 그 자체가 물 불용성인 페트로류름 젤리는 공중합체의 분산제 특성에 의해 시간에 걸쳐 부서지는 것으로 여겨진다.
- [0070] 일 세트의 실시예에서, 프라이머는 상대적으로 큰 양의 산화 아연(예를 들면, 선택적으로 오일과의 조합)을 포함하는 현탁액을 포함한다. 본 발명의 내용에서, 아연(예를 들면, 페이스트 및 크림과 같은 아연-함유 재료(예를 들면, 산화 아연)의 현탁액을 포함)을 포함하는 프라이머가 조직 표면 상에 조직 패치를 고정시키는 데에 특히 유용할 수 있다는 것이 발견되었다. 특정 실시예에서, 프라이머는 (아연-함유 성분 대신에 또는 이에 추가하여) 유지놀 또는 미네랄 오일, Vaseline[®], 페퍼민트 오일, 시드 오일 또는 올리브 오일과 같은 다른 오일을 포함할 수 있다. 유지놀은 통상의 기술자에게 알려져 있고, 알릴 사슬-치환 구아야콜(2-메톡시페놀)이다. 유지놀은 일반적으로 맑거나 흐린 노란색 오일 액체로 보인다. 유지놀은, 예를 들면, 정향 오일로부터 유도될 수 있다. 정향 이외에, 계피 및 다른 방향성 향신료로부터 추출될 수도 있다. 일반적으로, 유지놀은 물에 약간 용해성이며, 유기 용제에 용해성이다. 유지놀은, 예를 들면, 치과적 응용에서의 임시 충전재용 아연-산화물 유지놀 페이스트를 만드는 데에 사용될 수 있다.
- [0071] 특정 실시예에서, 프라이머 영역은 약 50wt% 내지 약 70wt%의 양을 갖는 아연-함유 화합물(예를 들면, 산화 아연)을 포함한다. 특정 실시예에서, 프라이머 영역은 약 5wt% 내지 약 15wt%의 양 또는 약 8wt% 내지 약 12wt%의 양을 갖는 오일 화합물(예를 들면, 유지놀)을 포함한다.
- [0072] 임의의 특정 이론에 구속시키고자 하는 것은 아니지만, 선택적으로 유지놀을 갖는 아연-함유 재료(예를 들면, 산화 아연)는 패치가 소정의 위치에 "붙여지"는 정착 부위를 형성하는 것으로 여겨진다. 패치 내의 아연 및 피브린 및/또는 피브리노겐은 조합 패치 및 프라이머에 유익한 강도 및 탄성 특성을 제공하도록(예를 들면, 패치의 인장 강도 및 탄성을 증가시킴) 상호 작용하는 것으로 여겨진다. 유지놀이 채용되는 경우, 산화 아연은 아연 유지놀산을 형성하기 위해 유지놀과 상호 작용할 수 있는 것으로 여겨진다. 프라이머 영역 내에 산화 아연 및 유지놀이 채용되는 특정 실시예에서, 산화 아연 및 유지놀이 조직 및/또는 혈액 내의 물에 노출되면, 아연 유지놀산의 가수분해가 발생할 수 있다. 가수분해 반응은 유지놀 및 수산화아연을 산출할 수 있다. 보다 상세하게 후술되는 바와 같이, 산화 아연과 같은 아연-함유 재료의 존재는 또한 바람직한 항균 특성을 제공할 수 있다.
- [0073] 특정 실시예에서, 실질적으로 모든 유지놀이 반응하고 과잉 산화 아연이 아연 유지놀산 매트릭스 내에 포함되도록 산화 아연이 과도하게 존재한다. 연동하는 산화 아연 유지놀산은 페이스트 재료의 강도를 유발할 수 있다. 아연-산화물 유지놀 페이스트는 아연 유지놀산 매트릭스 내에 포함된 산화 아연의 알갱이를 포함할 수 있다. 다수의 경우, 개별적인 아연 유지놀산 유닛은 반데르발스 힘 및/또는 입자 연동에 의해 함께 유지된다. 이러한 일부 경우, 아연-산화물 유지놀 페이스트는 기계적으로 약하다. 그러나, 약한 상호 작용은 본원에 설명된 조직 패치가 조직 부위 상에 놓여지거나 조직 부위 내에 위치될 때 조직 패치를 고정시키기에 충분할 수 있다. 다수의 실시예에서, 산화 아연 유지놀은 탄성 페이스트를 형성한다. 페이스트의 탄성은 조직의 상부 또는 내부의 상처 부위 또는 다른 불규칙적인 형상의 공간 내로 페이스트를 끼울 수 있도록 할 수 있다.
- [0074] 본 발명의 내용에서, 수지를 포함하는 프라이머가 조직 패치를 조직 표면 상에 고정시키는 데에 특히 유용할 수

있다는 것이 발견되었다. 일부 실시예에서, 프라이머는 일반 화학식 $C_xH_yO_z$ 의 화합물을 포함하며, 여기에서, x 는 10 내지 40, 15 내지 25, 또는 18 내지 22의 임의의 정수이고; y 는 20 내지 45 또는 28 내지 36의 임의의 정수이고; 및/또는 z 는 1 내지 5, 1 내지 3, 또는 1 내지 2의 임의의 정수이다. 특정 실시예에서, 화합물은 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 하나 이상의 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 수지는 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하며, 일부 실시예에서, 적어도 두 개 또는 적어도 세 개의 축합 고리를 포함한다. 특정 실시예에서, 수지는 선택적으로 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 적어도 하나의 카르복시산기를 포함한다. 특정 실시예에서, 프라이머는 예를 들면, 아비에트산, 폴리카틱산 및/또는 피마르산을 갖는 하나 이상의 수지산을 포함한다.

- [0075] 특히 유리한 특정 실시예에서, 프라이머 영역은 천연-유도 수지, 예를 들면, 송진과 같이 나무로부터 얻어진 수지를 포함한다. 패치가 조직 부위에 부착된 후 압축력이 실질적으로 패치에 인가되지 않는 경우에도 송진이 패치의 매우 효과적인 고정화 및 기저형 조직과의 통합에 특히 유리하다는 것이 예기치 않게 발견되었다.
- [0076] 프라이머 내에 채용될 수 있는 수지 또는 검의 다른 예는 키토산, 알긴산 나트륨, 카라야 검, 크산탄 검, 로커스트 콩 검, 구아 검 및 펙틴을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0077] 비-공유 결합으로 된 프라이머가 일차적으로 설명되었지만, 본 발명은 이러한 프라이머의 용도에 한정되지 않으며, 다른 경우에서, 조직에 공유 결합된 프라이머가 채용될 수 있다는 것을 이해하여야 한다.
- [0078] 상술한 바와 같이, 특정 실시예에서, 본원에 설명된 조직 패치는 상대적으로 높은 인장 강도를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 패치는, 파괴 시 진응력으로서 측정될 때, 적어도 약 175kPa, 적어도 약 250kPa, 적어도 약 500kPa, 적어도 약 600kPa, 또는 약 175kPa 및 약 650kPa 사이의 인장 강도를 갖는다. 특정 실시예에서, 조직 패치의 고체 매트릭스 부분(예를 들면, 도 2a의 210)은 파괴 시 진응력으로서 측정될 때, 적어도 약 175kPa, 적어도 약 250kPa, 적어도 약 500kPa, 적어도 약 600kPa, 또는 약 175kPa 및 약 650kPa 사이의 인장 강도를 갖는다. 일부 실시예에서, 고체 매트릭스 부분(예를 들면, 도 2a의 210) 및 프라이머 부분(예를 들면, 도 2a의 212)의 조합은, 파괴 시 진응력으로서 측정될 때, 적어도 약 175kPa, 적어도 약 250kPa, 적어도 약 500kPa, 적어도 약 600kPa, 또는 약 175kPa 및 약 650kPa 사이의 인장 강도를 갖는다.
- [0079] 일부 실시예에서, 본원에 설명된 조직 패치는 살균될 수 있다. 예를 들면, 조직 패치는 감마선을 이용하여 살균될 수 있다. 특정 실시예에서, 조직 패치의 고체 매트릭스 성분은 살균 후 그 강도 및/또는 가요성을 유지할 수 있다. 예를 들면, 일부 실시예에서, 고체 매트릭스 재료(예를 들면, 도 2a 내지 도 2d의 재료(210))는, 30kGy의 강도에서 감마선을 사용하여 살균된 후, 약 10GPa 이하, 약 1GPa 이하 또는 약 100kPa 이하의 영 계수를 갖는다. 일부 실시예에서, 매트릭스 재료는, 30kGy의 강도에서 감마선을 사용하여 살균된 후, 약 1kPa 내지 약 10GPa, 약 1kPa 내지 약 1GPa, 또는 약 1kPa 내지 약 100kPa의 영 계수를 갖는다.
- [0080] 특정 실시예에서, 패치가 기저형 조직에 접촉되는 정도를 개선하기 위해, 트롬빈이 패치에 포함되거나 추가될 수 있다. 임의의 특정 이론에 구속시키고자 하는 것은 아니지만, 패치의 상부 또는 내부에 포함되는 트롬빈은 출혈 대상으로부터의 피브린이 패치 내의 피브린과 교차 결합하는 "응괴 반응"을 가속시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 트롬빈을 추가하는 것에 의하여, 응괴 반응이, 분 단위(예를 들면, 트롬빈의 추가 없이 10분까지)의 기간 보다는 초 단위(예를 들면, 수 초 또는 보다 빠름)의 기간에 걸쳐 수행되도록 응괴 반응이 가속될 수 있는 것으로 여겨진다.
- [0081] 일부 실시예에서, 트롬빈은, 프라이머 영역(212) 내에 포함되고/포함되거나, 프라이머 영역(212)의 표면에 도포되고/도포되거나, 고체 매트릭스(210)의 표면에 도포된다. 예를 들면, 트롬빈은 프라이머 영역 내에서 분산되도록 프라이머 영역 재료와 혼합될 수 있다. 특정 실시예에서, 트롬빈은 국부 용액의 형태로 고체 매트릭스 및/또는 프라이머 영역의 외면에 도포될 수 있다. 선택적으로, 국부 용액은 약 1마이크로몰 내지 약 10밀리몰의 트롬빈 농도를 갖는다. 특정 실시예에서, 트롬빈은 분말의 형태로(예를 들면, 동결 건조 트롬빈으로서) 고체 매트릭스의 외면에 도포될 수 있다. 특정 실시예에서, 외면에 도포되면, 트롬빈은 분산할 수 있거나, 그렇지 않으면, 패치의 벌크의 내부(예를 들면, 고체 매트릭스(210)의 벌크 및/또는 프라이머 영역(212)의 내부)로 운반될 수 있다. 패치의 벌크로 운반된 트롬빈은 응괴 반응이 패치의 벌크 내에서뿐만 아니라 패치의 표면에서 발생하도록 응괴 반응에 관여할 수 있다.
- [0082] 일부 실시예에서, 약제적 활성 조성물, 성장 인자 또는 다른 생리활성 조성물은, 패치의 하나 이상의 영역(예를 들면, 고체 매트릭스(210) 및/또는 프라이머 영역(212))의 표면 및/또는 패치의 하나 이상의 영역의 벌크 내에 도포될 수 있다. 특정 실시예에서, 하나 이상의 약제적 활성 조성물은 본원에서 설명된 조직 패치 내부 및/또는

표면에 포함될 수 있다. 이러한 일부 실시예에서, 조직 패치는 약제적 활성 조성물의 전달 기구로서 작용할 수 있다. 본원에 설명된 조직 패치와 연관되어 사용되는 예시적인 약제적 활성 조성물은 진통제, 향미생물제(예를 들면, 항생제, 항진균제 및/또는 항바이러스제), 호르몬, 인슐린, 비타민 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 특정 실시예에서, 약제적 활성 조성물은 작은 분자(즉, 약 2000g/mole 미만, 일부의 경우, 약 1000g/mole 미만 또는 약 500g/mole 미만의 분자량을 갖는 분자)를 포함한다. 예시적인 작은 분자는, 예를 들면, 핵산, 펩티드, 폴리펩티드, 펩티드 핵산, 펩티도미메틱, 탄수화물, 지질 또는 다른 유기물(탄소 함유) 또는 무기물 분자를 포함한다. 특정 실시예에서, 약제적 활성 조성물은 미국 식품 의약국(F.D.A.)("오렌지 북")에 의해 출판된 "치료상의 등가를 갖는 승인된 약물 제품 및 평가(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence and Evaluations)"으로부터 선택된다.

[0083] 특정 실시예에서, 향미생물제가 패치의 하나 이상의 영역의 표면에 도포될 수 있고/있거나 벌크 내에 포함될 수 있다. 향미생물제 또는 다른 약물의 사용은 다양한 이유로 인해 유리할 수 있다. 예를 들면, 특정 조직 밀봉제의 사용과 관련하여 부각되고 있는 관심은, 조직 밀봉제가 조직 밀봉제의 표면 내부 또는 아래에서 박테리아를 포획할 수 있거나 수용할 수 있고, 박테리아가 성장할 수 있는 환경을 생성할 수 있다는 것이다. 조직 패치의 하나 이상의 표면 또는 체적 내에 향미생물제를 포함하는 것은 조직 패치가 부착되는 부위 또는 둘레에서의 박테리아의 성장과 싸우는 것을 도울 수 있다.

[0084] 다양한 향미생물제가 조직 패치 내에 포함될 수 있다. 향미생물제는 살세균제, 살바이러스제, 살균제 및/또는 이의 임의의 조합일 수 있다. 특정 실시예에서, 산화 아연과 같은 아연-함유 재료는 향미생물제로서 사용될 수 있다. 본원에 설명된 조직 패치와 연관되어 사용될 수 있는 적합한 향미생물제의 예는 금속-함유 화합물(예를 들면, 아연-함유 화합물, 은-함유 화합물(예를 들면, 질산은, 설과다이하진 은, 은 폼(foam), 프래마세리움(flammacerium), Acticoat 7, Aquacel-Ag, Silvercel 및/또는 은 양막 멤브레인), 금-함유 화합물, 구리-함유 화합물, 주석-함유 화합물, 크롬-함유 화합물 등), 유기물 항균 화합물(예를 들면, 테트라시클린 항생제, 리팜핀, 미노사이클린 등과 같은 유기물 항생제), 항균 펩타이드(예를 들면, 데프니진(defnsin), 히스톤 H1.2, 셰크로핀 B, 재조합형 살균/침투성-증가 단백질(rBPI) 및/또는 세라지닌(ceragenin)), 키토산, 국부 항생제(예를 들면, 마페니드 아세테이트, 바시트라신, 뮤피로신, Neosporin[®], 폴리믹신 B, 니트로푸라존 및/또는 니스타틴), 요오드계 화합물(예를 들면, 포비돈-요오드, 카텍소머(cadexomer) 요오드, 리포솜 요오드 및/또는 Repithel[®] 및/또는 Iocide[™]) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에 설명된 조직 패치에 추가될 수 있는 다른 물질은 클로르헥시딘, 초산화수, 산성화 아질산염, p38MAPK 억제제, 프로바이오틱 락토바실러스, 꿀, 에센셜 오일 및/또는 파파야를 포함한다.

[0085] 특정 실시예에서, 하나 이상의 성장 인자는 본원에서 설명된 조직 패치 내부 및/또는 표면에 포함될 수 있다. 이러한 성장 인자는 지혈, 조직 치유 또는 다른 생물학적 과정에 기여할 수 있다. 예를 들면, 특정 실시예에서, 혈소판 유도된 성장 인자(PDGF)는, 상처 치유에 도움을 줄 수 있는, 조직 패치의 내부 및/또는 표면 상에(예를 들면, 프라이머 영역(212)의 내측 또는 상측, 고체 매트릭스(210)의 내측 또는 상측, 또는 모두)에 포함될 수 있다. 본원에 설명된 조직 패치의 내부 또는 표면 상에 포함되는 성장 인자의 다른 예는 아래의 족들 중 하나 이상으로 되는 성장 인자를 포함하지만 이에 한정되지 않는다: 아드레노메둘린(AM), 앙기오프이에틴(Ang), 자가 분비 운동성 인자, 뼈 형성 단백질(BMPs), 뇌 신경 영양 인자(BDNF), 표피 성장 인자(EGF), 에리스로포에틴(EPO), 섬유아세포 성장 인자(FGF), 글리아 세포 유래 신경 영양 인자(GDNF), 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF), 성장 분화 인자-9(GDF9), 간세포 성장 인자(HGF), 간세포암(hepatoma)-유래 성장 인자(HDGF), 인슐린 유사 성장 인자(IGF), 이동 자극 인자, 마이오스타틴(GDF-8), 신경 성장 인자(NGF) 및 다른 뉴로트로핀, 트롬보포이에틴(TPO), 형질 전환 성장 인자 알파(TGF- α), 형질 전환 성장 인자 베타(TGF- β), 종양 괴사 인자 알파(TNF- α), 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 태반 성장 인자(PlGF) 등.

[0086] 특정 실시예에서, 지지층(backing layer)이 패치에 부착될 수 있다. 지지층은 고체 매트릭스 층을 방해하지 않고 패치를 다룰 수 있도록 한다. 지지층은 예를 들면, 패치가 형성된 후, 패치가 형성되는 챔버로부터 제거되기 이전 또는 이후에, 패치에 부착될 수 있다. 패치가 조직에 부착된 이후에, 원하는 경우, 지지층은 고정된 패치를 뒤에 남긴 채 패치로부터 제거될 수 있다. 도 2b에서, 패치(200)는 선택적 지지층(214)을 포함한다. 지지층(214)은 임의의 적합한 재료로 이루어질 수 있다. 특정 실시예에서, 지지층(214)을 형성하는 재료는, 지지층이 고체 매트릭스(210)를 변형시키거나 방해하지 않고 고체 매트릭스(210)로부터 제거될 수 있도록, 선택될 수 있다. 지지층은, 예를 들면, 중합체 필름(예를 들면, 폴리우레탄, 실리콘 등을 포함), 직물계(cloth-based) 필름 또는 기타 적합한 재료를 포함할 수 있다.

- [0087] 특정 실시예에서, 조직 패치는 아래와 같이 조립되고 사용될 수 있다. 주사기와 같은 용기 내의 피브린 및/또는 피브리노겐을 함유하는 용액에 압축력을 가하는 것에 의해 고체 매트릭스가 형성될 수 있다. 특정 실시예에서, 패치는 주사기로부터 제거될 수 있으며, 선택적으로, 지지층이 패치에 부착될 수 있다. 프라이머 영역(예를 들면, 산화 아연 페이스트를 함유)이, 예를 들면, 약 1 밀리미터의 두께로, 패치의 상부에 위치될 수 있다. 이후에, 트롬빈 국부 용액이 프라이머 영역 위에 도포될 수 있다.
- [0088] 도 2c는 3층 조직 패치의 조립체를 나타내는 개략도이다. 본원의 다른 곳에 설명된 바와 같이, 고체 매트릭스(210)는 압축력을 피브린 및/또는 피브리노겐을 함유하는 액체 매체에 가하는 것에 의해 형성될 수 있다. 프라이머 영역(212)이 고체 매트릭스의 위에 도포될 수 있으며, 그 후, 트롬빈 층(216)이 프라이머 영역(212) 위에 도포될 수 있다. 도 2c에는 선택적 지지층(214)이 도시되어 있지 않지만, 특정 실시예에서, 3층 조직 패치가 또한 예를 들면, 프라이머 영역(212)이 배치되는 층의 반대측인 고체 매트릭스(210)의 측면에 부착된 지지층을 포함할 수 있다. 별개의 트롬빈 층이 채용되는 실시예에서, 패치는 트롬빈 층이 조직과 접촉하도록 조직에 부착되도록 구성될 수 있다.
- [0089] 특정 실시예에서, 프라이머 재료는 고체 매트릭스의 복수의 측면에 부착될 수 있다. 예를 들면, 도 2d에서, 프라이머 영역(212A, 212B)이 고체 매트릭스(210)의 반대측에 배치된다. 이러한 방식으로 배치되면, 패치는 프라이머 영역(212A)에 부착되는 제1 표면 및 프라이머 영역(212B)에 부착되는 제2 표면을 갖는 두 개의 면을 접합하는 데에 사용될 수 있다. 선택적으로, 트롬빈은 프라이머 영역(212A), 프라이머 영역(212B) 또는 프라이머 영역(212A, 212B) 모두에 코팅될 수 있다. 예를 들면, 양측에 도포된 프라이머를 갖는 패치는, 피부, 늑막 공간, 뼈 조직 표면 사이의 공간, 및 신체 내의 이러한 다른 공동의 두 개의 면을 접합하는 데에 사용될 수 있다.
- [0090] 특정 실시예에서, 상처 부위에 조직 패치가 위치되기 이전 보다는, 현장에서 프라이머의 제2 층이 부착될 수 있다. 예를 들면, 특정 실시예에서, 일측에만 프라이머 코팅을 갖는 조직 패치가 조직 부위에 부착된다. 이러한 특정 실시예에서, 조직 패치가 적절하게 위치된 이후에, 프라이머의 제2 층이 조직과 접촉하지 않는 조직 패치의 제2 부분 위에 부착된다. 조직 패치의 제2 부분으로의 프라이머의 부착 후, 추가적인 조직이 조직 패치의 제2 부분 위에 위치될 수 있다. 이 방식으로 조직 패치를 부착하는 것은 제2 조직 표면을 제1 조직 표면 위에 위치시키는 것을 도울 수 있다.
- [0091] 조직 부위에 부착되면, 대상으로부터의 혈액이 자연적으로 응고 과정을 시작할 수 있다. 프라이머 영역은, 출혈이 있는 경우에도 패치를 조직 위의 제 자리에 유지하는 접착제 정착 재료를 제공할 수 있다. 패치 상부 및/또는 내부의 트롬빈은, 패치로부터의 피브린이 대상으로부터의 피브린에 교차 결합하는 시간이 감소되도록, 응고 반응을 가속시킬 수 있다. 이 방식에서, 조직 패치는 트롬빈을 해제하고/해제하거나 조직 부위에 전달하는 매체로서의 역할뿐만 아니라 밀봉재로서 작용한다.
- [0092] 본원에 개요로 설명된 절차의 이점은 피브린-함유 조직 패치를 신속하고 용이하게 생성하는 데에 사용될 수 있다는 것이다. 특정 실시예에서, 예를 들면, 액체-함유 조성물 및 개시제(예를 들면, 트롬빈)는 짧은 기간(예를 들면, 일부의 경우, 30초 정도로 짧게) 동안 혼합할 수 있다. 압축력을 인가하는 단계는 분 단위(및, 일부의 경우, 30초 정도로 짧게 또는 보다 짧게)로 완료될 수 있다. 특정 실시예에서, 압축력의 인가가 완료되자마자, 필터 상 또는 필터 가까이에서의 농축된 피브린 및/또는 피브리노겐 재료가 제거되어 사용될 수 있다. 이에 따라, 특정 실시예에서, 전체의 패치 제조 과정은 분 단위 정도로 짧은(및, 특정의 경우, 1분 미만) 시간 내에 완료될 수 있다. 예를 들면, 자가 조직 혈액이 패치를 제조하는 데에 이용되는 일부 실시예에서, 혈액 샘플의 취출이 완료되는 시간으로부터 패치의 부착이 준비되는 시간까지 패치를 제조하는데 소요되는 시간은 약 5분 미만 또는 약 1분 미만일 수 있다.
- [0093] 본원에 설명된 조직 패치가 용이하게 생성될 수 있다는 것은 패치가 이용되는 방식에서 가요성을 제공할 수 있다. 특정 실시예에서, 본원에 설명된 패치는 사용 부위에서 생성되어 직접적으로 부착될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시예에서, 혈액 샘플은 대상으로부터 취해질 수 있고, 혈액 샘플이 취해지는 부위에서 (예를 들면, 주사기(100)와 같은) 패치 제조 시스템에 추가될 수 있다. 조직 패치는 생성되어 제조 시스템으로부터 제거될 수 있고, 혈액 샘플이 취해지는 대상에 부착될 수 있다. 물론, 다른 실시예에서, 이후의 부착을 위해, 패치는 생성 후 포장될 수 있다. 예를 들면, 패치는 패치 생성의 부위에 떨어진 부위로부터(예를 들면, 혈액 또는 혈장 수혈 센터로부터) 얻은 액체-함유 조성물(예를 들면, 혈액 샘플 또는 피브린 용액)을 이용하여 제조될 수 있다. 액체-함유 조성물은 패치 생성 위치로부터 떨어진 위치에서 대상에 부착하기 위해 후속적으로 살균되고, 포장되어 (그리고, 수일, 수주, 수개월 이상의 기간 동안 선택적으로 저장된) 패치를 생성하는 데에 사용될 수 있다.
- [0094] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 설명된 성분 중 하나 이상을 포함하는 키트에 관한 것이다. 예를 들면, 일부

실시예에서, 키트는 주사기(예를 들면, 도 1a 내지 도 1c에서 100)를 포함한다. 특정 실시예에서, 키트는 혈액, 혈액의 혈장 성분 및/또는 피브린 및/또는 피브리노겐의 용액과 같은 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는 액체-함유 조성물을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 키트는 필터(예를 들면, 도 1a 내지 도 1c에서 필터(116))를 포함한다. 특정 실시예에서, 상술한 바와 같이, 필터는, 혈액의 내부(또는 피브린 및/또는 피브리노겐을 함유하는 다른 액체의 내부)의 피브린 및/또는 피브리노겐을 혈액의 적어도 하나의 다른 성분으로부터(또는 피브린- 및/또는 피브린-함유 액체의 적어도 하나의 다른 성분으로부터) 분리시키도록 구성될 수 있다. 특정 실시예에서, 키트는 경화제를 포함할 수 있다. 상술한 바와 같이, 경화제는 피브린으로의 피브리노겐의 중합을 활성화시킬 수 있고/있거나 피브린의 교차 결합을 활성화시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 키트는 예를 들면, 프라이머 영역(212)와 연관되어 본원에 설명된 임의의 프라이머 재료를 포함하는 프라이머를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 키트(예를 들면, 키트의 주사기, 필터, 경화제, 프라이머 및/또는 다른 부품)의 하나 이상의 성분이 살균될 수 있다.

[0095] 특정 실시예에서, 키트는 살균될 수 있고 조직 표면으로의 적용을 위해 구성될 수 있는 피브린 및/또는 피브리노겐을 포함하는 고체 매트릭스를 포함하여 제공된다. 키트는 또한 프라이머 조성물을 포함할 수 있다. 프라이머 조성물은 본원의 다른 곳에서 설명된 성분 중 임의의 성분을 포함할 수 있다. 예를 들면, 프라이머 조성물은 물-활성화 중합체 접착제, 셀룰로오스 유도체, 오일 및 금속-함유 중 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 키트 내의 프라이머 조성물은, 프라이머 조성물이 사용 전에 고체 매트릭스로 아직 도포되지 않도록, 키트의 포장 내에서 고체 매트릭스로부터 분리된 상태로 유지될 수 있다.

[0096] 본원에서 사용된 바와 같은 "키트"는 통상적으로 예를 들면, 전술한 바와 같은 본 발명의 성분 및/또는 본 발명과 연관된 다른 성분 중 하나 이상을 포함하는 포장 또는 조립체를 정의한다. 일부의 경우, 본 발명의 키트는, 통상의 기술자가 지시가 본 발명의 성분과 연관된다는 것을 인식할 수 있도록 본 발명의 성분과 관련하여 제공되는 임의의 형태의 지시를 포함할 수 있다. 예를 들면, 지시는, 성분의 사용, 수정, 조립, 저장 또는 포장에 대한 지시를 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 지시는 키트의 성분과 연관된 사용을 위한 조성물(예를 들면, 혈액 샘플, 피브리노겐 용액 등)의 혼합, 희석, 보존, 관리 및/또는 준비하는 지시를 포함한다. 일부의 경우, 지시는 또한 성분 또는 연관된 조성물의 사용을 위한, 예를 들면, 특정 사용을 위한, 예를 들면, 조직 패치를 조립하기 위한 지시를 포함할 수 있다. 이러한 지시를 포함하는 적합한 수단, 예를 들면, 쓰여진 또는 출판된, 구두, 청각적(예를 들면, 전화기), 디지털, 광학적, 시각적(예를 들면, 비디오테이프, DVD 등) 또는 전자 통신(인터넷 또는 웹-기반 통신을 포함)이 임의의 방식으로 제공됨에 따라, 지시는 통상의 기술자에 의해 인식 가능한 임의의 형태로 제공될 수 있다.

[0097] 본원에 설명된 조직 패치는 예를 들면, 일반 수술, 혈관 수술, 척추 수술 및 안과 수술을 포함하는 넓고 다양한 응용처에서 사용될 수 있다. 조직 패치는 부드러운 조직, 뼈 조직을 포함하는 임의의 타입의 조직 또는 임의의 다른 타입의 조직에 부착되도록 구성될 수 있다. 조직 패치는, 출혈 영역의 지혈을 돕고, 단단한 장기로부터의 혈액 유동을 줄이고, 봉합 흔을 밀봉하는 것을 돕고, 문합 또는 중공형 장기로부터의 누출을 밀봉하는 것을 돕고, (특히, 봉합이 어렵거나 불가능한 경우) 수술 절차에서 봉합을 돕거나 대체하고, 조직의 부분을 횡단하는 (예를 들면, 봉합선을 횡단하는) 수밀 봉합의 생성하고, (예를 들면, 고 응력 봉합선을 포함하는 보강 봉합선 내에서) 조직을 보강하고, 조직 압박을 수행하고, 봉합을 교체하고, 사강(dead space) 또는 조직 내의 다른 공동을 채우고, 혈관을 복구하는(예를 들면, 혈관 결합의 밀봉) 데에 채용될 수 있다. 특정 실시예에서, 조직 패치는 (예를 들면, 수술 절차 후) 장액종의 형성을 방지하는 데에 있어서, (예를 들면, 조직이 제거될 수 있는 유방암 또는 다른 수술 절차 이후에) 부드러운 조직으로서의 사용을 위해, 화상 드레싱으로서, 및/또는 결합된 지혈/밀봉 및 약물 전달을 위해, 위장 봉합선 보강을 수행하는 데에 채용될 수 있다.

[0098] 일부 실시예에서, 조직 패치는, 비장 조직을 치료하는 데에, 예를 들면, 출혈 또는 다른 체액의 누출을 억제하거나 정지시키는 데에, 및/또는 비장 내의 공동을 부분적이거나 완전히 채우는 데에 사용될 수 있다. 특정 실시예에서, 조직 패치는 폐 조직을 치료하는 데에, 예를 들면, 출혈 또는 다른 체액의 누출을 억제하거나 정지시키는 데에, 폐 내의 공동을 부분적이거나 완전히 채우는 데에, 및/또는 폐의 내강으로부터의 공기의 누출을 억제하거나 정지시키는 데에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명된 조직 패치는, 간을 치료하는 데에, 예를 들면, 간으로부터의 출혈 또는 다른 체액의 누출을 억제하거나 정지시키는 데에, 및/또는 간 내의 공동을 부분적이거나 완전히 채우는 데에 사용될 수 있다. 특정 실시예에서, 조직 패치는 심장 조직을 치료하는 데에, 예를 들면, 출혈 또는 다른 체액의 누출을 억제하거나 정지시키는 데에, 심장 또는 연관된 혈관 내의 공동을 부분적이거나 완전히 채우는 데에, 및/또는 심장의 내강으로부터의 혈액의 누출을 억제하거나 정지시키는 데에 사용될 수 있다. 본원에 설명된 조직 패치는 또한 위장관 내의 또는 위장관 가까이의 조직을 치료하는 데에, 예를

들면, 출혈 또는 다른 체액의 누출을 억제하거나 정지시키는 데에, 위장 조직 내의 공동을 부분적이거나 완전히 채우는 데에 사용될 수 있다.

- [0099] 본원에 설명된 패치는 다양한 유리한 특성을 가질 수 있다. 예를 들면, 피브린 패치의 특정 실시예는 부착 부위에 형성되어 부착될 수 있다. 또한, 생성 및 부착 과정은 출혈 부위에서의 응괴 형성의 트롬빈 유도를 필요로 하지 않는다. 또한, 패치의 일부 실시예의 피브린 농도는 최종 혈전 내의 피브린만이 출혈 부위의 표면에서 형성되는 것인 다수의 종래의 트롬빈 조직 밀봉재를 이용하여 달성되는 피브린 농도를 크게 초과한다. 또한, 상술한 바와 같이, 본원에 설명된 방법의 특정 실시예에 따라 형성된 패치는 상대적으로 높은 인장 강도를 가질 수 있다. 게다가, 본원에 설명된 패치의 일부 실시예는 젖은 (예를 들면, 출혈) 조직 표면에 부착할 수 있다. 또한, 본원에 설명된 패치의 특정 실시예는 부착 부위에 존재하는 피브린 및/또는 피브리노겐과(예를 들면, 대상의 조직 내의 피브린 및/또는 피브리노겐과) 화학적으로 반응(예를 들면, 중합 및/또는 교차 결합)할 수 있다.
- [0100] 조직 패치는 생체적합성 및/또는 생분해성일 수 있다. 또한, 패치는 중요한 생물학적 기능 장애를 생성할 수 있는 임의의 대사 경로와 간섭하지 않도록 구성될 수 있다. 패치의 특정 실시예를 형성하는 살균 재료 및 성분 사용은 패치의 사용의 결과로서 박테리아성, 바이러스성 또는 다른 감염 인자가 전달될 위험을 줄이거나 제거할 수 있다.
- [0101] 본원에 설명된 조직 패치의 특정 실시예는 신속하고 용이하게 준비될 수 있다. 예를 들면, 다수의 실시예에서, 조직 패치의 생성은, 액체-함유 조성물을 (주사기와 같은) 챔버로 추가하고, 액체에 압축력을 가하고, 필터로부터 패치를 제거하는 것에 의해 간단히 달성될 수 있다. 다수의 실시예에서, 이 과정은 분 단위 보다 짧게 또는 그 이하에서 수행될 수 있다. 또한, 패치의 특정 실시예를 만드는 데에 사용되는 성분은, 특히, 살균한 포장 내에 밀폐된 때, 상대적으로 긴 보존 기간을 가질 수 있다.
- [0102] 특정 실시예에서, 본원에 설명된 조직 패치는 인간 대상을 치료하는 데에 사용될 수 있다. 다른 실시예에서, 본원에 설명된 조직 패치는 인간이 아닌 동물 대상을 치료하는 데에 사용될 수 있다. 예를 들면, 특정한 경우, 본원에 설명된 조직 패치는, 예를 들면, 말, 개, 고양이 등을 포함하는 수의과적 응용처에서 사용될 수 있다.
- [0103] 대리인 등록 번호 D0719.70001US00 하에서 "조직 패치 및 연관된 시스템 및 방법(Tissue Patches and Associated Systems and Methods)"으로 2012년 2월 3일 출원된 미국 가출원 번호 61/594,898는, 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다. 또한, 대리인 등록 번호 D0719.70001US01 하에서 "조직 패치 제조용 시스템 및 키트(Systems and Kits for the Fabrication of Tissue Patches)"으로 2012년 10월 4일 출원된 미국 특허 출원 번호 13/644,868; 대리인 등록 번호 D0719.70001US02 하에서 "조직 패치(Tissue Patch)"로 2012년 10월 4일에 출원된 미국 특허 출원 번호 13/644,889; 및 대리인 등록 번호 D0719.70001US03 하에서 "조직 패치 제조용 시스템 및 방법(Systems and Methods for the Fabrication of Tissue Patches)"으로 2012년 10월 4일 출원된 미국 특허 출원 번호 13/644,907이 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0104] 후술하는 실시예는 본 발명의 특정 실시예를 예시하고자 한 것이며, 본 발명의 완전한 범위를 예시하는 것은 아니다.
- [0105] 실시예 1
- [0106] 이 실시예는 주사기 내에서 피브리노겐을 포함하는 액체-함유 조성물에 압축력을 인가하는 것에 의해 제조된 교차 결합된 피브린을 포함하는 조직 패치의 생성을 설명한다. 이 실시예에서의 제조 과정은 트롬빈을 사용한 피브린으로의 피브리노겐의 신속한 변환을 이용한다. 후술하는 바와 같이, 패치는 높은 인장 강도 패치 재료를 생성하도록 작은 표면적 디스크 상으로 피브린-함유 매체에 압축력을 인가하는 것에 의해 만들어졌다.
- [0107] 패치는 소의 정제된 피브리노겐(동결 건조 기술 등급 소의 트롬빈, Prod. No. 91-010, BioPharm Laboratories, Bluffdale, Utah)을 포함하는 완전 혈액 및 액체-함유 조성물 모두를 이용하여 제조되었다. 만들어진 각 패치에 대하여, 교차 결합된 피브린으로의 피브리노겐의 전환이 300유닛의 트롬빈을 15mL의 혈장에 추가하는 것에 의해 개시되었다. 용액은 60초 동안 존재되도록 되는 한편, 피브리노겐의 적어도 일부는 피브린을 형성하도록 중합되었다. 또한, 200마이크로리터의 2몰 CaCl₂가 XIII 인자의 칼슘 의존성으로 인하여 추가적인 교차 결합을 제공하도록 혈장에 추가되었다. CaCl₂의 사용은 선택적이며, 다른 실험에서는, CaCl₂를 사용하지 않고 충분한 교차 결합이 달성되었다는 것에 주의하여야 한다.
- [0108] 10밀리미터의 액체 매체가 10밀리미터 주사기 내로 로딩되었다. 강성 디스크 필터가 필터 홀더(Swinnex 필터 홀

더, 25 mm, 카탈로그 번호 SX0002500, EMD Millipore Corporation, Billerica, MA) 내에 위치되었다. 도 1c에 도시된 배치와 유사하게, 필터 홀더가 주사기의 배출단에 부착되었다. 도 3a에 도시된 필터와 유사한 디스크 필터가 사용되었다. 디스크 필터는 1.5밀리미터 두께의 폴리올레핀 디스크에 복수의 0.047-인치 직경 기공을 형성하는 것에 의해 만들어졌다.

[0109] 로딩 후, 손으로, 압축력이 주사기 내의 액체-함유 조성물에 인가된다. 패치 재료에 압축력을 가하는 데에 사용되는 압력의 양은 물로 채워진 때 주사기를 비우는 데에 통상 필요로 하는 압력의 양과 실질적으로 동일하다. 주사기는, 주사기 내에 실질적으로 완전한 응괴 형성을 신속하게 유도한 1000IU 트롬빈으로 미리 로딩되었다. 주사기 내의 액체 매체로 압축력이 인가됨에 따라, 필터는 실질적으로 모든 젤리 같지 않은 재료(예를 들면, 물)를 통과시켰으나, 모든 젤리 같은 부분은 실질적으로 유지되고 농축되었다.

[0110] 이 과정은 필터 디스크 상에 대략 2밀리미터의 두께로 농축된 15밀리미터 직경 패치를 생성한다. 디스크로부터 제거되면, 패치는 출혈 부위로 부착될 준비상태로 된다. 송진이 브러시 도포기를 이용하여 패치 위에 도포되었다. 송진은 Stratton, Maine에 위치한 Naturalist로부터 얻었다.

[0111] 일부 패치의 접착제 특성은 Elvin(Elvin 등, "고 탄성 및 접착제 수술 조직 밀봉제의 광화학 제조 (Photochemical fabrication of a highly elastic and adhesive surgical tissue sealant)", European Cells and Materials, Vol. 20. Suppl. 3, page 71, 2010, ISSN 1473-2262)에 의해 제시된 후술하는 방법으로 평가되었다. 간략하게, 상술한 바와 같이 제조된 접착제 수지-코팅 패치는 각각 Perspex 원통(176mm²) 끝단 위로 연신된 두 조각의 소의 양막 사이에 부착되었다. 패치의 부착 후, (1mm/min의 변형율에서) 두 개의 양막 멤브레인을 이격되게 당기는 데에 요구되는 힘은 5N 로드셀을 갖는 Instron 기계적 테스터 상에서 측정되었다. 도 3b에 도시된 바와 같이, 시험된 3개의 완전 혈액 패치에 대한 평균 접착 강도는 218kPa이었다. 정제된 피브리노겐으로부터 제조된 3개의 패치의 평균 접착 강도는 227kPa이었다. 비교로서, (Baxter BioSurgery로부터의) 상용 피브린 밀봉제 티실(Tisseel)의 접착 강도는 또한 51kPa로 측정되었다.

[0112] 또한, 조직 패치 및 상용 티실 제품으로 생성된 패치의 인장 특성이 시험되었다. 패치 샘플은 상술한 Elvin에 의해 제시된 Instron 기계적 테스터 상에서 분석되었다. 시험된 패치는 8mm의 게이지 길이 및 5mm²의 단면적을 가졌다. 패치는 5mm/min의 비율로 고장 시까지 변형되었다. 탄성의 인장 계수는 100% 변형율에서 분할선의 기울기의 절대값으로 응력 변형 곡선으로부터 결정되었다. 결과가 아래의 표 1에 나타난다.

[0113] 표 1. 실시예 1에서 생성된 패치에 대한 인장 시험 결과

	완전 혈액 패치	피브리노겐 패치	티실
파괴 시 공학 응력(kPa)	119.4	132.6	14.3
파괴 시 진응력(kPa)	629.4	502.7	49.2
파괴까지의 연신(%)	181.2	147.3	23.2

[0114]

[0115] 실시예 2

[0116] 패치는 Browdie, D. A. 등의 "실험 조직 접착제 밀봉제의 시험(Tests of Experimental Tissue Adhesive Sealants)", Texas Heart Institute Journal, 2007, 34, pp. 313-317에 개요로 설명된 후술하는 절차를 통하여 49.5킬로그램 패치 상에서의 실험을 통하여 평가되었다. 이 연구는 패치가 상처 부위에 부착할 수 있고, 누출을 억제하는 밀봉을 제공할 수 있고, 출혈을 억제(즉, 지혈제로서 작용)할 수 있는지를 판단하기 위해 설계되었다. 이 실시예에서 시험된 패치는 피브린 및 피브리노겐의 소스로서 Integra Group(Brooklyn Park MN)로부터 얻어진 패치 혈장을 이용하여 실시예 1에서 개요로 설명된 방법에 따라 만들어졌다. 이 실시예에서, 프라이머가 채용되는 시험에서, 프라이머는 산화 아연 페이스트 및 유지놀을 포함하였다. 산화 아연 페이스트는 50wt% 내지 70wt% 산화 아연(Sigma-Aldrich, St Louis, MO, Catalog # 14439-100G)을 10wt% 유지놀(Sigma-Aldrich, St Louis, MO, Catalog # E51791)과 혼합하는 것에 의해 만들어졌다. 접착제 및 물 내의 다른 성분도 또한 추가될 수 있다. 프라이머는 점성 페이스트를 형성할 때까지 혼합되었다. 트롬빈 코팅이 사용된 시험에서, 1300U의 농도의 트롬빈(소의 트롬빈, BioPharm Laboratories, LLC, Bluffdale, UT, 제품 번호 91-010)을 함유하는 국부 용액이 채용되었다.

[0117] 먼저, 패치가 돼지 뒷다리에서 국부 밀봉제로서 평가되었다. 외과용 블레이드를 이용하여, 20mm 절개부가 돼지 오른쪽 다리의 표재 정맥을 따라 만들어졌다. 강한 출혈이 달성되면, 1mm 프라이머를 갖는 25mm 패치가 절개부

에 부착되었고, 압력이 30초 동안 가해졌다. 가벼운 압력의 30초 후, 부위가 관찰되었다. 실질적으로 완전한 밀봉이 30초 내에 달성되었다. 패치를 부착하고 5분 후, 패치를 방해할 시도로서 오른쪽 뒷다리가 공격적으로 조작되었다. 밀봉은 실질적으로 완전하게 유지되었다.

- [0118] 패치는 또한 돼지의 왼쪽 표재 유선 정맥에서 국부 밀봉재로서 평가되었다. 외과용 블레이드를 이용하여, 20mm 절개부가 돼지의 왼쪽 표재 유선 정맥을 따라 만들어졌다. 매우 강한 출혈이 달성되면, 1mm 프라이머를 갖는 25mm 패치가 부착되었고, 압력이 30초 동안 가해졌다. 가벼운 압력의 30초 후, 완전한 밀봉이 부위에서 관찰되었다. 5분 후, 피부 영역이 패치를 방해하는 방식으로 조작되었고, 패치는 추가적인 출혈 없이 유지되었다.
- [0119] 패치는 또한 비장 누출 조직 표면에 대해 밀봉재로서 평가되었다. 두 개의 비장 누출 조직 표면이 비장 내에 펀치 홀이 만들어지는 8mm 생검 펀치의 사용에 의해 생성되었다. 일정하고 공격적인 출혈을 제공하면서, 조직이 제거되었다. 생검 펀치 이후, 1mm 프라이머를 갖는 25mm 패치가 부착되었다. 가벼운 압축이 30초 동안 유지되었다. 30초 후, 과다 출혈이 계속되었고, 압력이 2분 동안 다시 가해졌다. 출혈이 계속되었고, 완전한 지혈이 달성되지 않았다. 그러나, 동일한 생검 부위를 이용하여, 1mm 프라이머 및 트롬빈 코팅을 갖는 제2 25mm 패치가 부착되었고, 가벼운 압축이 2분 동안 유지되었다. 2분 후, 완전한 지혈이 달성되었다.
- [0120] 제3 비장 누출 표면이 비장의 장축에 실질적으로 직각으로 절단 열상 부상을 생성하도록 큰 칼 및 가위를 이용하여 돼지로 도입되었다. 약 4 cm²의 생성된 누출 조직 표면적은 비장 피막으로부터 3cm 보다 더 위치되었다. 1mm 프라이머 영역을 갖는 미리 제조된 및 냉장된 25mm 패치가 가벼운 압축으로 부착되었고 30초 동안 유지되었다. 약간의 출혈이 압력의 30초 후에 계속되었고, 추가적인 90초의 압력이 인가되었다. 2분 후, 완전한 지혈이 달성되었다.
- [0121] 제4 비장 누출 표면이 공격적인 출혈을 생성한 매우 깊은 열상을 만드는 것에 의해 생성되었다. 열상의 크기는 약 25mm였다. 1mm 프라이머 영역 및 트롬빈 코팅을 갖는 25mm 패치가 부착되었고, 가벼운 압축이 2분 동안 유지되었다. 2분 후, 완전한 지혈이 달성되었다.
- [0122] 조직 패치가 또한 간의 누출 조직 표면에 대해 밀봉재로서 평가되었다. 누출 조직 표면적(간의 피막으로부터 3cm 더 위치한 약 16cm²)이 8mm 생검 펀치에 의해 생성되었다. 강한 출혈이 달성된 후, 1mm 프라이머 및 트롬빈 코팅을 갖는 25mm 패치가 가벼운 압축으로 부착되었고, 60초 동안 유지되었다. 60초 후, 완전한 지혈이 달성되었다.
- [0123] 패치는 또한 흉막 공간을 채우는 밀봉재로서 평가되었다. 하나의 시험에서, 표준 좌측 흉부절개술 절개가 수행되었다. 절개가 초기에 피부, 피하 지방 및 근육 층을 통하여 아래로 수행되었다. 제5 늑골이 식별되었고, 제4 늑간 공간의 늑간 근육이 분할되었다. 흉막은 절개되지 않았다. 이 공간의 고립된 흉막은 대략 1cm로 절개되었다. 흡입 시 거품이 발생하는 것을 관찰하는 것을 통하여 공기 누출을 보여주기 위해, 이 영역은 식염수로 잠겼다. 그 후, 패치는 흉막의 개구에 부착되었다. 패치는 구체적으로 1mm 프라이머를 갖는 25mm 패치를 사용하여 이 시험을 위해 만들어졌다. 약 3mm 두께인 종방향 조직 패치 췌기가 25mm 패치의 상부에 위치되었다. 패치는 트롬빈 용액으로 코팅되었다. 흉막 공간으로의 패치의 부착 후, 가벼운 압축이 제 자리에서 2분 동안 유지되었다. 그 후, 생성된 흉막 개구의 성공적인 밀봉을 보여주면서, 패치가 조심스럽게 제거되었고, 관류액이 회복 부위 위로 부어졌다. 이 실험 이후에, 좌측 흉부절개술이 완료되었다.
- [0124] 조직 패치가 또한 폐 구멍의 밀봉을 위한 밀봉재로서 평가되었다. 원위 정점 절제가 초기에 수행되고, 외과용 접착제를 함유하는 패치의 부착이 후속되어 수행되었다. 외과용 접착제로 패치를 부착하기 이전에, 출혈 및 공기 누출의 존재가 판단되었다. 외과용 접착제로 패치를 부착한 다음에, 모든 생성된 병변이 공기 누출의 중단으로 지혈되었다. 그 다음, 메스를 이용하여, 폐의 상부엽의 대략 중간 부분에 구멍 상처가 생성되었다. 메스의 제거 후 공기 누출의 존재로 명백한 출혈이 있었다. 이 구멍 상처에 패치가 외과용 접착제로 부착되었다. 외과용 접착제를 갖는 패치가 대략 2분 동안 유지되었다. 패치는 조심스럽게 제거되었다. 지혈 및 공기 누출의 중단이 판단되었다.
- [0125] 패치는 또한 심방 절개의 밀봉을 위한 밀봉재로서 평가되었다. 이 시험에서, 심막이 종방향으로 절개되었다. 좌심방이 노출되었다. 씰지 봉합이 좌심방의 횡방향 벽에 위치되었다. 혈관 카테터가 씰지 봉합의 대략 중앙에서 좌심방 내로 삽입되었다. 봉합이 내재하는 혈관 카테터의 둘레에서 묶였다. 혈관 카테터가 제거되었다. 혈관 카테터의 삽입 부위에서 좌심방으로부터 주목된 출혈이 있었다. 출혈 부위에 패치가 외과용 접착제로 부착되었다. 패치는 제 자리에서 대략 2분 동안 유지되었다. 패치는 조심스럽게 제거되었고, 지혈이 얻어졌다.

- [0126] 폐 밀봉재의 강도가 평가되었다. 폐 구멍 및 폐 정점이 폐쇄된 후 60분 후, 밀봉의 강도가 폐를 과 팽창시키는 것에 의해 평가되었다. 양 패치 모두가 폐의 과 팽창 후 실질적으로 완전하게 유지되었다. 패치가 폐 조직으로부터 빠지는 빠짐 시험이 수행되었다. 패치는 폐로부터 해제되지 않았다. 추가적인 힘이 패치로부터 멀리 떨어진 폐 조직이 찢어지기 시작할 때까지 가해졌지만, 패치는 완전히 온전하게 남아 있었다.
- [0127] 실시예 3
- [0128] 이 실시예는 Gantrez MS-95(메틸비닐 에테르 및 무수 말레인산의 공중합체), 카르복시메틸셀룰로오스, 미네랄 오일, 백색 페트로류름 젤리, 실리카 및 산화 아연을 포함하는 프라이머 영역을 포함하는 조직 패치의 동물 시험을 설명한다.
- [0129] 패치는 피브린 및 피브리노겐을 함유하는 고체 매트릭스로 프라이머 재료 및 트롬빈을 적용하는 것에 의해 만들어졌다.
- [0130] 고체 매트릭스를 만들기 위해, 15mL의 돼지 혈장이 20mL 슬립 팁 주사기로 추가되었다. 마이크로 피펫을 이용하여, 200uL의 2M CaCl₂가 주사기 내로 피펫으로 주입되었다. 후속하여, 200uL의 3000U/mL 소의 트롬빈이 마이크로 피펫을 이용하여 주사기 내로 피펫으로 주입되었다. 그런 다음 주사기는 신속하게 세 번 뒤집어졌다. 주사기는 15분 동안 37° C 인큐베이터 내에 위치되었다. 복수의 0.047-인치 직경 기공을 1.5밀리미터 두께 폴리올레핀 디스크에 형성하는 것에 의해 만들어지며 도 3a에 도시된 필터와 유사한 강성 25mm 패치 제작 필터가 필터 홀더 (Swinnex 필터 홀더, 25 mm, Catalog Number SX0002500, EMD Millipore Corporation, Billerica, MA) 내에 위치되었다. 도 1c에 도시된 배치와 유사하게, 필터 홀더가 주사기의 배출단에 부착되었다. 손으로 압축력을 가하는 것에 의해, 주사기의 내용물이 필터 고정구를 횡단하여 배출되었다. 최종적으로, 홀더가 나사 결합 해제되었고, 장갑 낀 손가락을 사용하여 고체 매트릭스가 필터 고정구로부터 제거되었다. 결과적인 고체 매트릭스는 25-mm 직경 및 1 mm의 두께를 가졌다.
- [0131] 고체 매트릭스가 형성된 후, 프라이머 영역이 고체 매트릭스의 질감이 있는 측면(즉, 매트릭스의 제조 중 필터와 접촉하였던 고체 매트릭스의 측면)에 부착되었다. 프라이머 영역은 31.4wt% Gantrez MS-95(메틸비닐 에테르 및 무수 말레인산의 공중합체)(ISP Specialty Chemicals), 22.0wt% 카르복시메틸셀룰로오스(Sigma-Aldrich), 24.0wt% 미네랄 오일(Sigma-Aldrich), 22.0wt% 백색 페트로류름 젤리(Vaseline[®]), 0.5wt% 실리카(Sigma-Aldrich), 및 0.1wt% 산화 아연(Sigma-Aldrich)을 혼합하는 것에 의해 만들어졌다. 프라이머 영역은 1mm의 두께를 가졌다.
- [0132] 프라이머 영역이 적용된 이후, 약 3mm 두께인 종방향 조직 패치 췌기가 25mm 패치의 상부에 위치되었다. 그런 다음 패치는 500IU 소의 트롬빈(소의 트롬빈, Prod. No. 91-010, BioPharm Laboratories, Bluffdale, Utah)으로 코팅되었다. 구체적으로, 0.33g의 100,000 U/그램 소의 트롬빈이 10mL의 살균한 물에 추가되었다. 200마이크로 리터 체적이 미량원심관 및 냉동으로 전달되었고, 그 후, 트롬빈이 패치에 도포되었다.
- [0133] 위에서 개요로 설명된 제조된 패치는 Browdie, D. A. 등의 "실험 조직 접착제 밀봉재의 시험(Tests of Experimental Tissue Adhesive Sealants)", Texas Heart Institute Journal, 2007, 34, pp. 313-317에 개요로 설명된 후술하는 절차를 통하여 돼지 모델 실험에서 평가되었다. 제1 세트의 시험에서, 패치가 간 및 비장에 만들어진 8mm 생검 펀치 내로 삽입되었다. 패치는 이러한 상처에서의 출혈을 성공적으로 정지시켰다.
- [0134] 제2 세트의 실험에서, 흉막 공간을 밀봉하는 패치의 성능이 분석되었다. 표준 좌측 흉부절개술 절개가 수행되었다. 절개가 초기에 피부, 피하 지방 및 근육 층을 통하여 아래로 수행되었다. 제5 늑골이 식별되었고, 제4 늑간 공간의 늑간 근육이 분할되었다. 흉막은 절개되지 않았다. 이 공간의 고립된 흉막은 대략 1cm로 절개되었다. 흡입 시 거품이 발생하는 것을 관찰하는 것을 통하여 공기 누출을 보여주기 위해, 이 영역은 식염수로 잠겼다. 흉막 공간으로의 패치의 적용 후, 가벼운 압축이 제 자리에서 2분 동안 유지되었다. 그 후, 생성된 흉막 개구의 성공적인 밀봉을 보여주면서, 패치가 조심스럽게 제거되었고, 관류액이 회복 부위 위로 부어졌다. 공기 누출 모델 내의 성공적인 밀봉은, 분석된 영역이 작은 출혈만을 가지며 패치는 정압 및 부압 하에서 영역을 밀봉할 수 있다는 사실로 인하여, 장액종 배출 모델을 조장한다.
- [0135] 상기에서 개요로 설명된 결과에 따라, 이러한 패치를 이용한 장액종 배출의 방지가 복잡하지 않다는 것이 예상된다.
- [0136] 실시예 4

- [0137] 이 실시예는 조직 패치의 교차 결합이 제어되는 실험을 설명한다. 조직 패치는 임의의 바람직한 양의 교차 결합을 포함하도록, 예를 들면, 크게 교차 결합되도록, 실질적으로 교차 결합을 가지지 않도록, 또는 중간 양의 교차 결합을 갖도록 제작될 수 있다. 교차 결합의 제어는, 예를 들면, 피브린 가닥 사이의 공유 결합을 형성하도록 XIII 인자의 능력을 제어하는 것에 의해, 달성될 수 있다. 8몰(즉, 8M) 요소의 존재 하에서, 피브린 응괴는 단독으로 공유 결합을 갖지 않으며 일반적으로 용이하게 분리된다. XIII 인자가 교차 결합을 형성한 크게 교차된 응괴는, 8M 요소의 존재 하에서, 용해되지 않을 것이다.
- [0138] 조직 패치가 15mL의 시트르산 첨가 돼지 혈장을 이용하여 제조되었다. 제1 케이스(케이스 1)에서, 돼지 혈장은 임의의 첨가제로 보충되지 않았다. 제2 케이스(케이스 2)에서, 돼지 혈장은 200마이크로리터의 2M CaCl₂로 보충되었다. 제3 케이스(케이스 3)에서, 돼지 혈장은 0.7mL의 0.1M EDTA로 보충되었다. 200 μ L의 3000U/mL 소의 트롬빈이 주사기 내의 각 샘플로 추가되었다. 샘플은 2 내지 3번 뒤집어졌고, 10분 동안 37° C에서 배양되었다. 패치는 실시예 3에 설명된 방법을 이용하여 응고된 혈장을 50mm 필터 조립체 위에서 압축시키는 것에 의해 구성되었다. 그런 다음 패치는 1 cm² 정사각형으로 절단된다.
- [0139] 제4 세트 실험(케이스 4)에서, 패치는 1951년 11월 20일에 Ferry 등에게 특허된 미국 특허 번호 2,576,006에 설명된 예에 따라 만들어졌다.
- [0140] 각 패치는 25° C에서 3mL의 6M 요소에 노출되었다. 케이스 2 패치는 요소로의 노출의 7개월 후 완전하게 온전한 상태로 유지되었다. 케이스 1 패치는 24시간 동안 완전하게 온전한 상태로 유지되었지만 14일 내에 용해되었다. 케이스 3 패치는 2시간 후 부분적으로 용해되었으며, 24시간 후 완전히 용해되었다. 케이스 4 패치(미국 특허 번호 2,576,006에 설명된 방법에 따라 제조됨)는 1시간 내에 용해되었다. 유사한 결과가 25° C에서 8M 요소 수용액을 이용하여 달성될 수 있는 것으로 여겨진다.
- [0141] 이러한 실험은 본원에 설명된 본 발명의 방법에 따라 제조된 패치는, 구체적인 응용처의 요구에 맞추는 것을 조정하는 것을 원할 수 있는, 원하는 양의 교차 결합을 포함하도록 제작될 수 있다는 것을 보여준다. 이러한 실험은 또한 미국 특허 번호 2,576,006에 설명된 방법에 따라 만들어진 패치는 본원에 설명된 패치에 비하여 약하다는 것을 보여준다. 일반적으로, 미국 특허 번호 2,576,006에 설명된 방법에 따라 만들어진 패치는, XIII 인자가 활성화되지 않기 때문에, 실질적으로 공유 결합을 갖지 않는다.
- [0142] 임의의 특정 이론에 구속시키고자 하는 것을 아니지만, XIII 인자는 트롬빈에 의해 XIIIa 인자로 활성화되는 것으로 여겨진다. XIIIa 인자로의 XIII 인자의 활성화는 보조인자로서 갈슘을 필요로 한다. XIII 인자는 두 개의 촉매 A 서브유닛 및 두 개의 캐리어 B 서브유닛의 헤테로사합체로서 혈장 내에서 순환하는 트랜스글루타미나아제이다. 트롬빈이 피브리노겐을 피브린으로 변환하면, 후자는 모든 E-유닛이 하나의 D-유닛에만 교차 결합되는 단백질 네트워크를 형성하는 것으로 여겨진다. 갈슘의 존재 하에서, 캐리어 서브유닛은, XIII 인자의 형태의 3D 변화 및 이에 따른 촉매 시스템 잔여물의 노출을 유도하면서, 촉매 서브유닛으로부터 분리한다. 트롬빈에 의한 활성화에 따라, XIIIa 인자는 비용해성 응괴를 형성하는 피브린 분자 사이의 γ -글루타말-C-리실 아미드 교차 결합을 형성하도록 피브린 상에서 작용한다.
- [0143] 실시예 5
- [0144] 이 실시예는 영 계수 및 다른 물리적 특성을 판단하기 위한 조직 패치의 기계적 시험을 설명한다. 패치는 아래와 같이 만들어졌다. 혈장은 얻어졌으며 실온으로 이어졌다. 15mL의 혈장은 20mL 슬립 팁 주사기에 추가되었다. 200마이크로리터의 2M CaCl₂가 마이크로 피펫을 이용하여 주사기 내로 피펫으로 주입되었다. 마이크로 피펫을 이용하여, 200 μ L의 3000U/mL 소의 트롬빈이 주사기 내로 피펫으로 주입되었다. 그런 다음 주사기는 신속하게 3번 뒤집어졌다. 그런 다음 주사기는 15분 동안 37° C 인큐베이터 내에 위치되었다. 실시예 3에 설명된 바와 같이, 25mm 패치 제작 필터 고정구가 그런 다음 주사기에 부착되었고, 주사기의 내용물 전체가 필터를 횡단하여 배출되었다. 배출 이후에, 필터 고정구가 제거되었고, 패치가 장갑 낀 손가락을 이용하여 필터로부터 분리되었다. 메스를 이용하여, 샘플이 약 0.25인치 너비의 좁은 영역 및 약 1mm의 두께를 갖는 "도그 본" 형상으로 수동으로 절단되었다.
- [0145] 샘플이 50N(약 10파운드) 로드셀 및 분당 1.0인치의 크로스헤드 속도를 이용하여 Instron 모델 58R4505 기계적 시험 시스템에서 시험되었다. 고무로 이루어진 공압 그림이 약 20psi으로 설정된 압력으로 사용되었다. 게이지 길이 및 텍 그림 사이의 간격이 이용 가능 샘플 길이로 조절됨에 따라 달라졌다.
- [0146] 제1 세트의 시험에서, 감마선을 이용한 패치의 살균 효과가 조사되었다. 패치는 상술한 바와 같이

준비되었으며, 살균을 위해 Steris Corporation으로 보내졌다. 각 샘플은 호일 파우치에 밀봉되었으며, 코발트 방사선원으로부터의 감마선을 이용하여 살균되었다. 샘플이 두 상이한 강도, 30kGray(즉, 30kGy) 및 50kGray로 살균되었다. 또한, 살균되지 않은 제어 샘플이 시험되었다.

[0147] 상술한 바와 같이, 살균 후, 샘플이 Instron 기계적 시험 시스템에서 시험될 수 있다. 도 4a는 시험된 샘플의 응력/변형 곡선의 플롯을 포함한다. 도 4a 내지 도 4g에서, 시험된 샘플의 영 계수가 아래와 같이 계산될 수 있다.

[0148] $E = (\text{응력 변형 곡선의 기울기}) / (\text{샘플의 단면적})$ [1]

[0149] 상술한 바와 같이, 이 실시예에서 시험된 샘플 모두의 단면 치수는 0.25인치 당 1mm이며, 이는 약 6.35mm^2 의 단면적으로 환산된다. 이에 따라, 도 4a에서, 제어 샘플 및 30kGy-살균된 샘플은 약 35kPa의 영 계수를 발휘하였으며, 50kGy-살균된 샘플은 약 70kPa의 영 계수를 발휘한다. 제어 샘플은 가장 큰 강도 및 연장을 발휘하는 한편, 30kGy-살균된 샘플은 두 번째로 가장 큰 강도 및 연장을 발휘한다.

[0150] 별도의 세트의 실험에서, 패치는 Ferry 등에게 특허된 미국 특허 번호 2,576,006에 설명된 절차에 따라 만들어졌다. 30kGy 및 50kGy에서의 살균 이후에, 패치는 너무 부러지기 쉬워서 시험되기 어려웠고, 본질적으로 비탄성이다.

[0151] 다른 세트의 실험에서, 패치의 기계적 특성에서의 냉동 효과가 조사되었다. 일 세트의 샘플이 드라이 아이스를 이용하여 냉각된 한편, 다른 세트는 제조 후 실온으로 유지되었다. 냉동된 패치는 해동되었으며, 각 샘플은 기계적으로 시험되었다. 해동에 의해, 냉동 패치의 물 함량이 실온으로 저장된 패치의 물 함량에 비하여 낮아 보이는 것이 관찰되었다. 기계적 시험의 결과가 도 4b에 도시된다. 냉동 패치는 제어 패치와 비교할 때 보다 강했고 약간 낮은 연장을 가졌다. 패치를 냉동하고 해동하는 것은 강도를 상당히 향상시키지만 가요성은 반드시 향상시키지 않는다는 것이 판단되었다.

[0152] 다른 세트의 실험에서, 패치 제제에 CaCl_2 를 포함하는 효과가 조사되었다. 일 세트의 패치는 상기에서 개요로 설명된 절차에서 설명된 CaCl_2 를 사용하여 제조된 반면, 다른 세트는 CaCl_2 를 포함하지 않고 만들어졌다. 저장 및 살균(30kGy) 조건에서, 혈장 및 트롬빈 농도는 동일하였다. 도 4c는 시험된 패치의 응력 변형 곡선의 플롯을 포함한다. 이러한 결과로부터, CaCl_2 를 포함하는 것은 가요성을 향상시켰지만 강도는 반드시 향상시키지 않았다는 것이 판단되었다.

[0153] 혈장 타입의 충격도 연구되었다. 일 세트의 패치는 돼지 혈장을 이용하여 제조되었지만, 다른 세트의 패치는 인간 혈장을 이용하여 만들어졌다. American Red Cross 및 Seroplex으로부터 나온 인간 혈장(신선한 냉동 혈장)이 시험되었고, 각 패치는 단일 도너로부터의 혈장으로부터 만들어졌다. 돼지 혈장은 네 마리의 상이한 돼지로부터 저장된다. 시트르산 나트륨이 3.8wt% 시트르산 나트륨을 함유하는 혼합물을 형성하도록 돼지 혈장에 추가된다. 양 혈장 타입 모두는 세포를 제거하도록 동일하게 처리된다. 도 4d는 이러한 세트의 패치에서 수행되는 기계적 시험의 결과를 포함한다. 일 세트의 패치는 4°C (도 4d에서 "+4C"로 표시)에서 저장되는 반면, 다른 세트의 패치는 -20°C (도 4d에서 "-20C"로 표시)에서 저장되었다. 이러한 결과로부터, 인간의 혈장을 이용하여 만든 패치는, 그 이상은 아니더라도, 돼지 혈장으로부터 만든 것만큼 적어도 강하고 가요성인 것이 판단되었다.

[0154] 다른 세트의 실험에서, 패치를 만드는 데에 사용되는 돼지 혈장의 체적을 변화시키는 효과가 조사되었다. 일 세트의 패치는 20mL의 돼지 혈장을 사용하여 만들어졌지만, 다른 세트의 패치는 60mL의 돼지 혈장을 이용하여 만들어졌다. 제제에서의 CaCl_2 및 트롬빈의 비율은 동일하게 유지된다(60mL 패치에 대해 600마이크로리터의 2M CaCl_2 및 600마이크로리터의 3000U/mL 트롬빈). 이러한 패치에 대한 기계적 시험의 결과가 도 4e에 요약된다. 이러한 결과로부터, 보다 큰 체적의 혈장을 사용하는 것은 보다 강하고 더 가요성인 패치를 생성하는 경향이 있다는 것이 판단되었다.

[0155] 다른 세트의 시험에서, 패치를 노화시키는 효과가 조사되었다. 일 세트의 패치는 4°C 의 냉장 환경에서 30일 동안 노화되었다. 다른 세트의 패치는 -20°C 에서 30일 동안 냉각되었다. 마지막 세트의 패치는 실온에서 7일 동안 저장되었다. 기계적 시험의 결과가 도 4f에 도시된다.

[0156] 실시예 6

[0157] 이 실시예는 산화 아연-함유 프라이머 층의 평균 성능을 설명한다. 프라이머의 평균 활성도가 5% 양(sheep)의

혈액 한천 평판을 사용하여 평가되었다. 제1 쌍의 평판은 1000CFU/mL의 바실러스 세레우스의 임상 분리체로 접종되었다. 제2 쌍의 평판은 1000CFU/mL의 녹농균의 임상 분리체로 접종되었다. 각 평판 쌍에서, 하나의 평판이 단독으로 "제어" 평판으로서 남겨지며, 산화 아연 유지놀 혼합물을 포함하는 프라이머 재료는 제2 평판에 적용되었다.

[0158] 24시간 후, 평판에서 세균수가 계산되었다. 24 시간 성장 기간 후, 바실러스 세레우스로 접종된 "제어" 평판은 1×10^5 CFU/mL를 넘어 성장하였다. 프라이머가 적용된 바실러스 세레우스가 접종된 평판에서 성장이 관찰되지 않았다. 녹농균으로 접종된 "제어" 평판은 1×10^3 CFU/mL로 성장했지만, 프라이머가 적용된 녹농균으로 접종된 평판상에서 실질적으로 성장이 관찰되지 않았다.

[0159] 실시예 7

[0160] 이 실시예는 두 개의 조직 층에 가까워지고 삼출액, 누출액, 혈액 또는 림프액이 수술 후 피부를 통한 상처 배출의 필요를 줄이거나 제거하면서 축적할 수 있는 잠재적인 공간을 폐쇄하는 양측에서의 프라이머를 갖는 패치의 사용을 설명한다. 돼지의 모델에서, 피부 플랩이 Z-형 기법 및 U-형상 플랩 기법을 사용하여 생성되었다. 피부 플랩은 베이스에 부착되어 유지되는 기저형 피하 부드러운 조직의 날카로운 절개에 의해 상승한다. 양 측에서 프라이머를 갖는 패치(실시예 3에서 설명된 패치 및 프라이머 제제를 이용)가 절개 베드(bed) 상에 위치되었고, 플랩은 노출된 프라이머-코팅된 패치 표면으로 낮아졌다. 피부는 제 자리에 60초 동안 유지되었고, 조직 플랩의 단단한 부착은 즉시 보여졌고 수 시간 후의 후속하는 평가에서 확인되었다.

[0161] 실시예 8

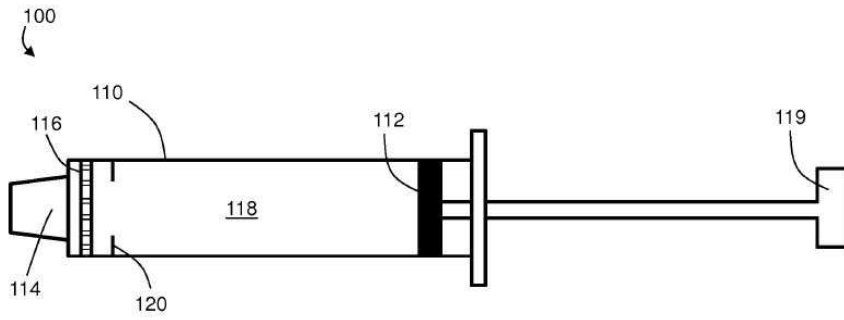
[0162] 이 실시예는 조직 패치가 뼈 조직을 밀봉하는 데에 사용되는 실험을 설명한다. 돼지의 무릎 관절로의 횡방향 접근이 생성된다. 관절 피막이 절개되었고, 무릎 뼈가 원위 대퇴골에서 도르래 패임으로부터 안쪽으로 반영된다. 요동하는 골절 단기가 안쪽 및 횡방향 결절 모두로부터 연골 및 기저형 뼈를 제거하는 데에 사용되었고, 패치는 출혈 뼈 결함 모두에 적용되었다. 양 측에서 프라이머를 갖는 조직 패치는 결과적인 공동에 적용되었다. 압력은 60초 동안 인가되었고, 수 시간 후에 계속되는 지혈은 즉시 보여졌다.

[0163] 본 발명의 일부 실시예가 본원에 설명되고 도시되었으나, 통상의 기술자는 기능을 수행하고 및/또는 결과 및 본원에 설명된 설명된 하나 이상의 이점을 얻는 다양한 다른 수단 및/또는 구조를 용이하게 예상할 수 있고, 이러한 변화 및/또는 변경 각각은 본 발명의 범위 내에 한정되는 것으로 여긴다. 보다 일반적으로, 통상의 기술자는 본원에 설명된 모든 파라미터, 치수, 재료 및 구성은 예시적인 것으로 의미되고, 실제의 파라미터, 치수, 재료 및/또는 구성은 구체적인 응용처 또는 본 발명의 교시가 사용되는 응용처에 따라 결정될 수 있다는 것을 쉽게 이해할 것이다. 통상의 기술자는, 단지 일상적인 실험을 사용하여, 본원에 설명된 본 발명의 구체적인 실시예에 대한 수많은 균등물을 인식할 수 있고, 알아낼 수 있을 것이다. 따라서, 전술한 실시예는 단지 예시적인 것으로 제시되며, 첨부된 특허청구범위 및 그 균등물의 범위 내에서, 본 발명이 구체적으로 설명되고 주장된 바와 달리 실시될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 본 발명은 본원에 설명된 각 개별 특징, 시스템, 물품, 재료, 키트 및/또는 방법에 관한 것이다. 또한, 둘 이상의 이러한 특징, 시스템, 물품, 재료, 키트 및/또는 방법의 임의의 조합은, 이러한 특징, 시스템, 물품, 재료, 키트 및/또는 방법이 상호 부합한다면, 본 발명의 범위 내에 포함된다.

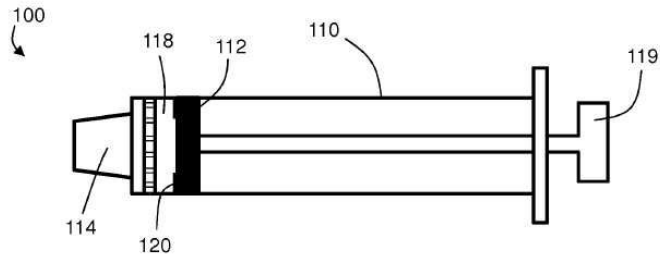
[0164] 상술한 명세서뿐만 아니라 특허청구범위에서, "포함하는(comprising)" "포함하는(including)" "운반하는(carrying)" "갖는(having)," "함유하는(containing)" "수반하는(involving)" "유지하는(holding)"와 같은 모든 연결구는 제약이 없는 것으로 이해되며, 즉, 포함하되 이에 한정되지 않는 것으로 이해된다. "구성되는(consisting of)" 및 "본질적으로 구성되는(consisting essentially of)"이라는 연결구만이 각각 제한적인 또는 반-제한적인 연결구이다.

도면

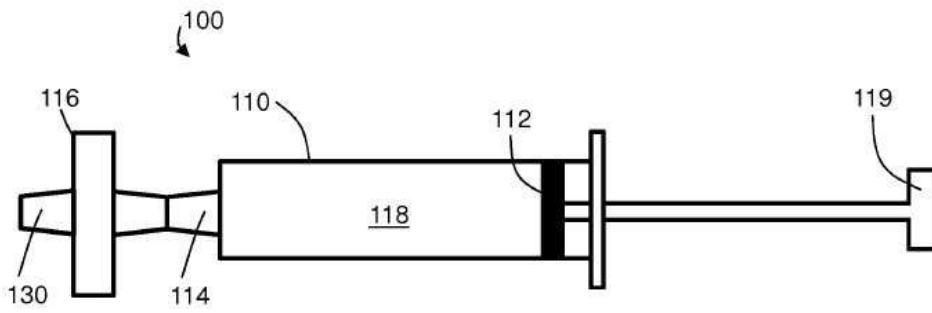
도면1a



도면1b

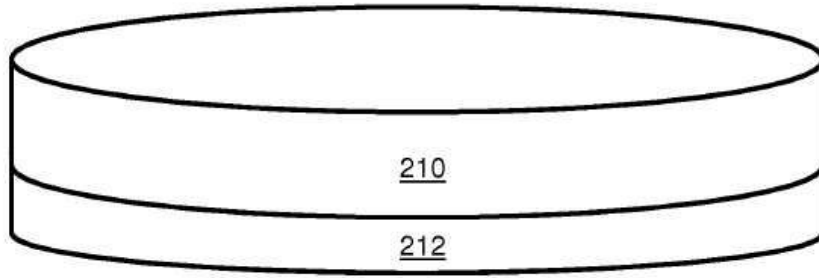


도면1c



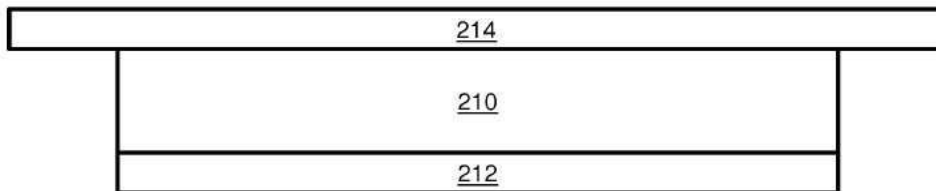
도면2a

200
↙

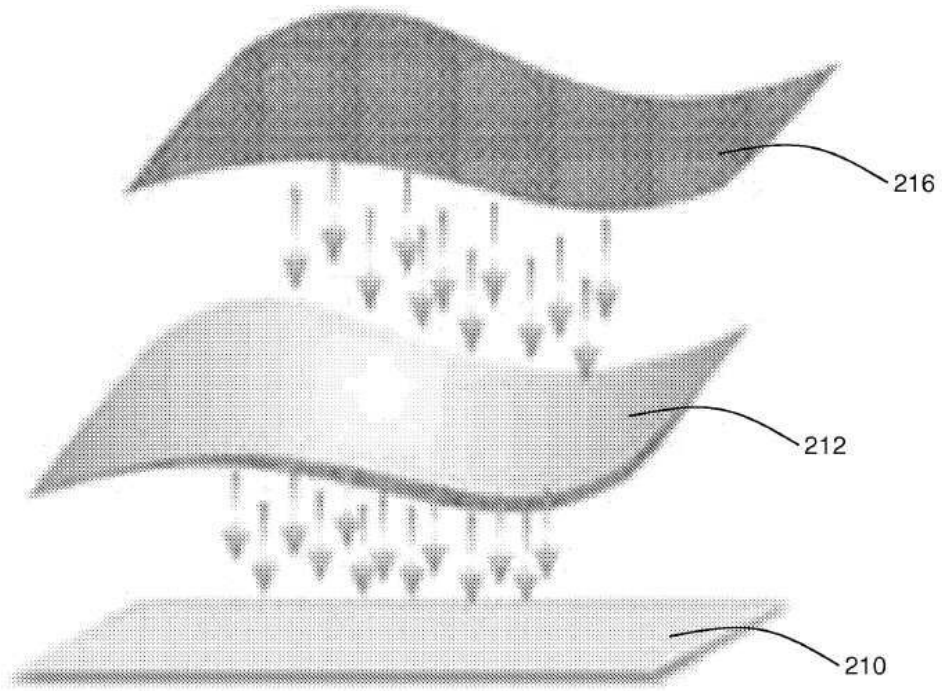


도면2b

200
↙

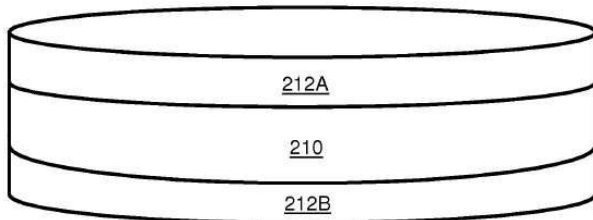


도면2c

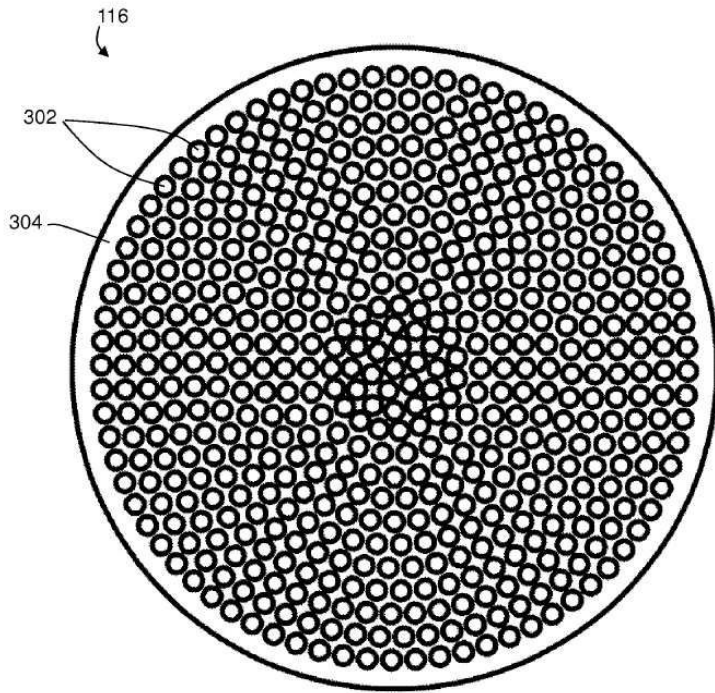


도면2d

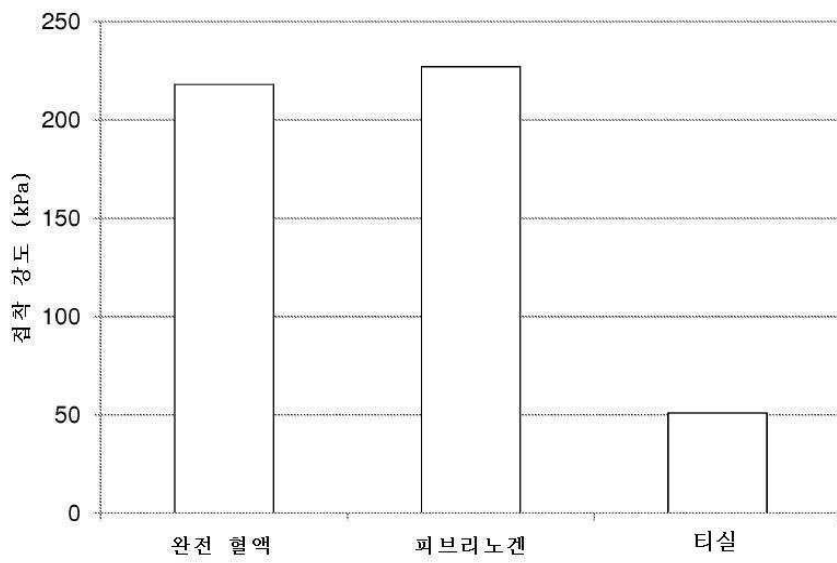
200
↙



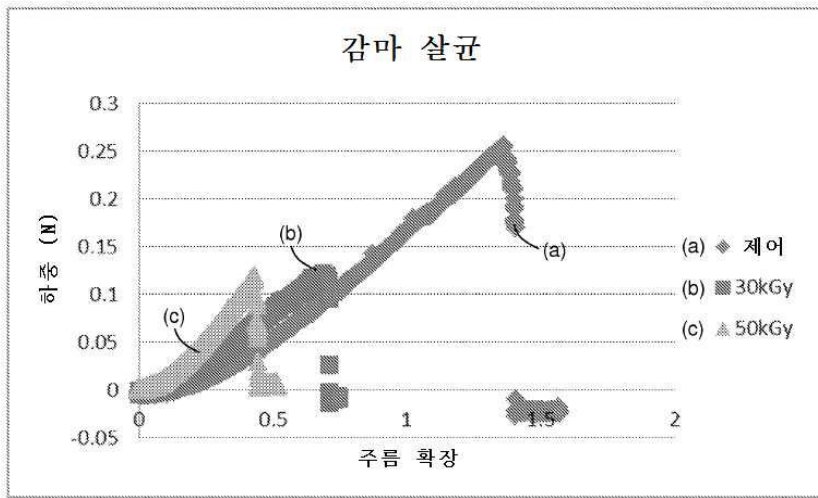
도면3a



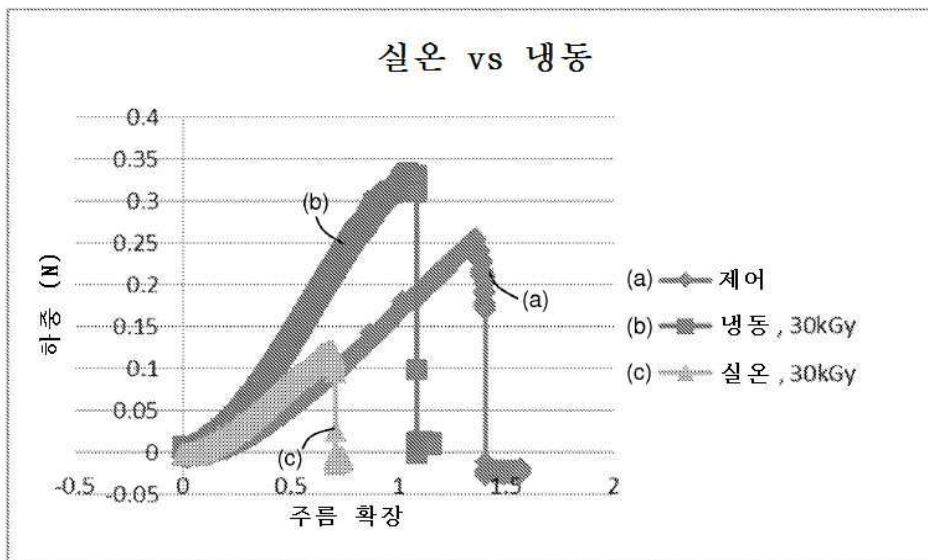
도면3b



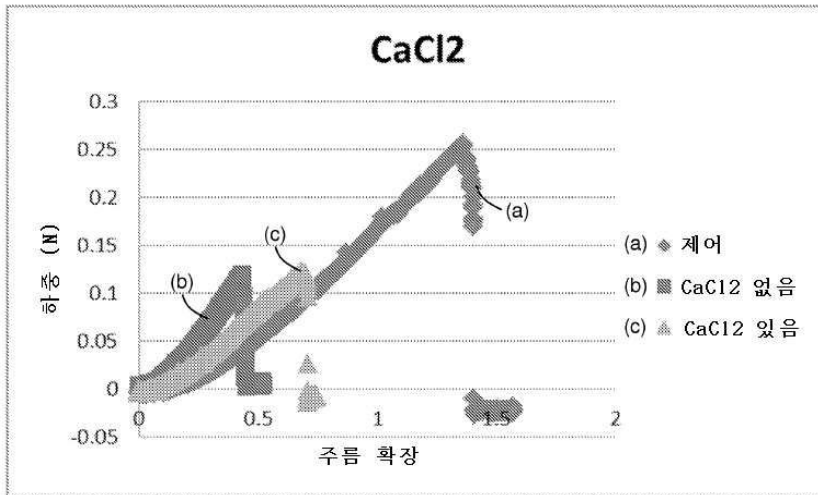
도면4a



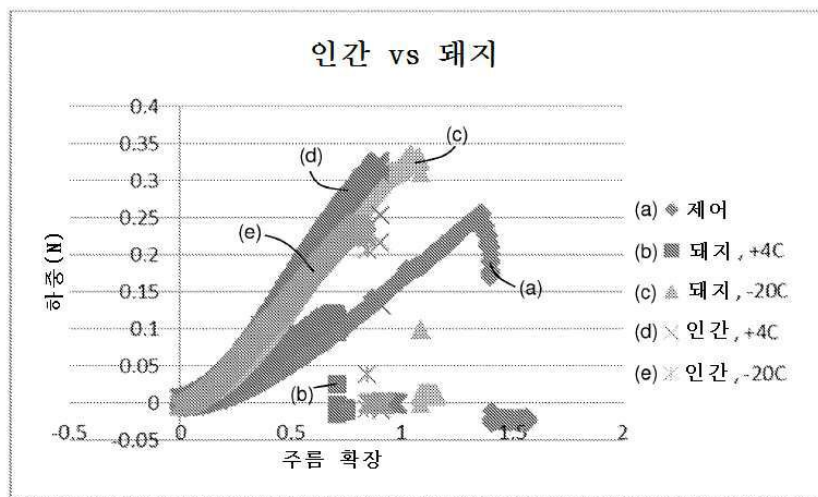
도면4b



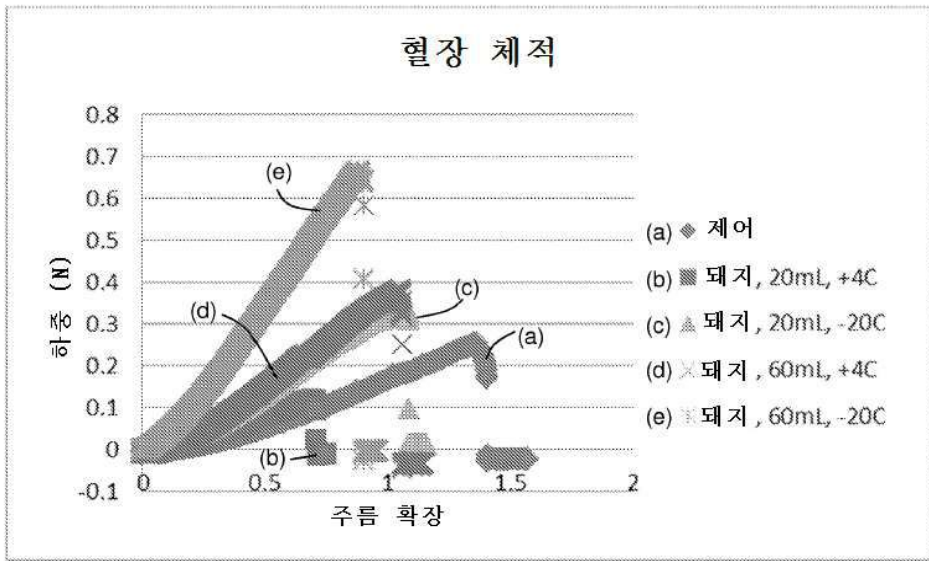
도면4c



도면4d



도면4e



도면4f

