(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월08일
(11) 등록번호 10-2802704
(24) 등록일자 2025년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 24/08 (2006.01) *A61K 31/717* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61L 24/00* (2006.01)
A61L 26/00 (2006.01) *A61L 31/14* (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01) *A61P 41/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61L 24/08 (2013.01)
A61K 31/717 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7016577
(22) 출원일자(국제) 2019년10월30일
심사청구일자 2022년10월27일
(85) 번역문제출일자 2021년05월31일
(65) 공개번호 10-2021-0089694
(43) 공개일자 2021년07월16일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2019/000003
(87) 국제공개번호 WO 2020/089883
국제공개일자 2020년05월07일
(30) 우선권주장
262716 2018년11월01일 이스라엘(IL)
62/753,981 2018년11월01일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2013049049 A1*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 48 항

(73) 특허권자
옴릭스 바이오파머슈티컬스 리미티드
이스라엘 레호보트 76106 피.오.박스 619 바이츠만 사이언스 파크 빌딩 14
(72) 발명자
일란 에레즈
이스라엘 7039500 키부츠 네체르 세레니
파인골드 옴리
이스라엘 7634940 레호보트 치포라 토브 스트리트 5/77
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

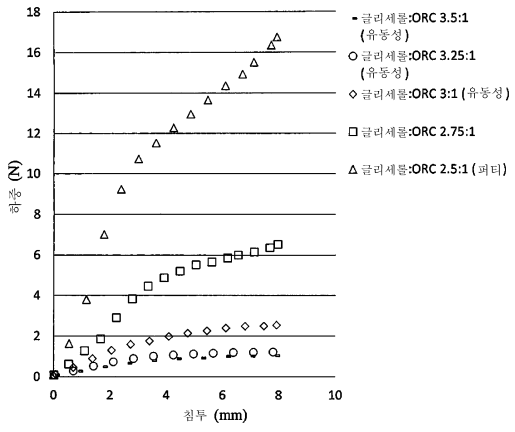
심사관 : 고태정

(54) 발명의 명칭 **산화 셀룰로오스를 포함하는 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤로 구성된 조성물을 제공하며, 이때 글리세롤 대 OC의 비는 적어도 약 0.5:1 w/w의 글리세롤:OC이고/이거나 조성물의 점도는 글리세롤의 점도보다 적어도 10% 더 높고 약 2.6×10^9 cP보다는 낮고, 총 물 함량은 약 8% w/w 미만이다. 카르복실 함량이 18% 이하인 OC로 구성된 유착 방지 분말이 추가로 제공되는데, 이는 높은 유착 방지 효력을 특징으로 한다. 지혈재로서 또는 유착 방지 재료로서의 조성물의 용도, 및 이의 제조 방법이 본 명세서에 추가로 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61L 24/0015 (2013.01)
A61L 24/0042 (2013.01)
A61L 26/0023 (2013.01)
A61L 26/0066 (2013.01)
A61L 26/009 (2013.01)
A61L 31/042 (2013.01)
A61L 31/148 (2013.01)
A61L 31/16 (2013.01)

(72) 발명자
몬티아 에베
이스라엘 7632848 레호보트 하카티프 스트리트 8
알페린 하다스
이스라엘 6731935 텔-아비브 베이트 오렌 7

(56) 선행기술조사문헌
US20130316974 A1*
US08815832 B2
WO2016133483 A1
JP2008505680 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명 세 서

청구범위

청구항 1

산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 조성물로서,

(i) 글리세롤 대 OC의 비는 0.5:1 w/w 이상의 글리세롤:OC이고;

(ii) 총 물 함량은 8% w/w 미만이고;

(iii) 상기 조성물은, 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 페이스트의 형태인, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은, 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 상기 글리세롤의 점도보다 10% 이상 더 높은 점도를 갖는, 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은, 1.27 cm 직경을 갖는 프로브(probe)를 실온에서 0.1 N의 규정된 예비하중(defined preload)으로부터 30 mm/min의 속도로 8 mm 침투에서 모니터링하도록 조정된 인장 시험기에서 측정할 때, 20 N 미만의 침투 저항력을 갖는, 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은, 1.27 cm 직경을 갖는 프로브를 실온에서 0.1 N의 규정된 예비하중으로부터 30 mm/min의 속도로 8 mm 침투에서 모니터링하도록 조정된 인장 시험기에서 측정할 때, 1 N 초과의 침투 저항력을 갖는, 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 글리세롤 대 OC의 비는 0.5:1 내지 6:1 w/w의 글리세롤:OC인, 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 OC는 산화 재생 셀룰로오스(oxidized regenerated cellulose, ORC)를 포함하는, 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 하나 이상의 생물학적 활성제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 하나 이상의 생물학적 활성제는 칼슘인, 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 염화나트륨, 만니톨, 알부민 및 아세트산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 OC의 카르복실 함량은 9% 내지 21%인, 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 OC의 카르복실 함량은 18% 이상인, 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 페이스트는, 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성인, 조성물.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 글리세롤 대 OC의 비는 2:1 w/w 이상인, 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 글리세롤 대 OC의 비는 6:1 이하인, 조성물.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 페이스트는, 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성이 아닌, 조성물.

청구항 16

제11항 또는 제15항에 있어서, 상기 글리세롤 대 OC의 비는 4:1 w/w 이하인, 조성물.

청구항 17

제11항, 제12항 및 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 연조직에서의 출혈을 억제하는 데 사용하기 위한, 조성물.

청구항 18

제15항에 있어서, 골조직에서의 출혈을 억제하는 데 사용하기 위한, 조성물.

청구항 19

제10항에 있어서, 상기 OC의 상기 카르복실 함량은 18% 이하인, 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 조성물은, 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성인, 조성물.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 글리세롤 대 OC의 비는 2:1 w/w 이상인, 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 글리세롤 대 OC의 비는 6:1 이하인, 조성물.

청구항 23

제19항에 있어서, 유착 방지 재료로서 사용하기 위한, 조성물.

청구항 24

산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 조성물을 제조하는 방법으로서,

a. 12% (w/w) 이하의 물 함량을 갖는 OC 분말과 글리세롤을 0.5:1 w/w 이상의 글리세롤:OC 비로 조합하는 단계;

b. 선택적으로 상기 조성물을 실온 초과로 가열하는 단계; 및

c. 선택적으로 상기 조성물에 글리세롤을 추가로 첨가하는 단계를 포함하여,

15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서의 페이스트 점조도(paste consistency)를 특징으로 하는 조성물을 얻는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 조성물은, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 상기 글리세롤의 점도보다는 10% 이상 더 높고 2.6×10^9 cP보다는 낮은 점도를 갖는, 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 글리세롤 대 OC의 비는 각각 0.5:1 내지 6:1 w/w인, 방법.

청구항 27

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 OC는 산화 재생 셀룰로오스(ORC)를 포함하는, 방법.

청구항 28

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 OC의 입자 크기는 10 μm 내지 2,000 μm, 선택적으로는 50 μm 내지 300 μm인, 방법.

청구항 29

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 OC의 카르복실 함량은 9 중량% 초과인, 방법.

청구항 30

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 OC의 카르복실 함량은 18 중량% 초과인, 방법.

청구항 31

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 OC의 카르복실 함량은 21 중량% 이하인, 방법.

청구항 32

제29항에 있어서, 상기 조성물은, 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성인, 방법.

청구항 33

제29항에 있어서, 상기 조성물은, 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성이 아닌, 방법.

청구항 34

산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 조성물로서,

(i) 상기 조성물의 점도는, 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 상기 글리세롤의 점도보다는 10% 이상 더 높고 2.6×10^9 cP보다는 낮고;

(ii) 총 물 함량은 8% w/w 미만이고;

(iii) 상기 조성물은, 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 페이스트의 형태인, 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 글리세롤 대 OC의 비가 0.5:1 w/w 이상의 글리세롤:OC인, 조성물.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 조성물은 1,700 cP 이상의 점도를 갖는, 조성물.

청구항 37

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 OC의 카르복실 함량은 9 중량% 초과인, 조성물.

청구항 38

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 OC의 카르복실 함량은 18% 이상인, 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 조성물은, 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 3,500 cP 이하의 점도를 갖는, 조성물.

청구항 40

제38항에 있어서, 상기 조성물은, 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 3,500 cP 이상의 점도를 갖는, 조성물.

청구항 41

제38항에 있어서, 연조직에서의 출혈을 억제하는 데 사용하기 위한, 조성물.

청구항 42

제40항에 있어서, 골조직에서의 출혈을 억제하는 데 사용하기 위한, 조성물.

청구항 43

제37항에 있어서, 상기 OC의 상기 카르복실 함량은 18 중량% 이하인, 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 조성물은, 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 3,500 cP 이하의 점도를 갖는, 조성물.

청구항 45

제43항에 있어서, 유착 방지 재료로서 사용하기 위한, 조성물.

청구항 46

산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 페이스트 형태의 조성물로서,

(i) 글리세롤 대 OC의 비는 0.5:1 w/w 이상의 글리세롤:OC이고;

(ii) 총 물 함량은 8% w/w 미만이고;

(iii) 상기 조성물의 점도는, 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 상기 글리세롤의 점도보다는 10% 이상 더 높고 2.6×10^9 cP보다는 낮은, 조성물.

청구항 47

a. 제1항, 제2항, 제34항, 제35항 및 제46항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 본 발명의 조성물을 수용하는 용기;

b. 상기 조성물을 조직에 도포하기 위한 어플리케이터; 및

c. 선택적으로는 사용 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 용기는 상기 어플리케이터 내에 포함되는, 키트.

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 특히, 페이스트 형태인 산화 셀룰로오스 조성물, 예를 들어 글리세롤을 포함하는 산화 셀룰로오스 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 수술 중 다양한 상황에서, 수술 후 출혈 또는 유착을 방지하기 위해, 치료제가 인체 내부에 스프레딩된다(spread). 기존의 치료제는 단점을 갖는데, 예를 들어, 최소 침습 수술에서 시트를 배치하기가 어렵다.

[0003] 출혈 및/또는 유착의 제어를 위한 적절한 방법 또는 제품의 선택은 출혈 위중도, 출혈원의 해부학적 위치와 인접한 중요 구조의 근접 정도, 출혈이 이산된 출혈원으로부터의 것인지 또는 더 넓은 표면적으로부터의 것인지의 여부, 출혈원의 가시성 및 명확한 식별 및 출혈원에 대한 접근성을 포함하지만 이로 한정되지 않는 다수의 요인에 따라 좌우된다.

[0004] 전술된 문제를 대처하기 위한 노력으로, 유착 방지 및 과도한 출혈 제어 둘 모두를 위한 재료가 개발되어 왔다. 국소 흡수성 지혈재(Topical Absorbable Hemostat, TAH)가 외과적 용도로 광범위하게 사용된다. TAH는 산화 셀룰로오스(OC), 젤라틴, 콜라겐, 키틴, 키토산 등을 기반으로 하는 제품을 포함한다. 지혈 성능을 개선하기 위해, 상기 재료를 기반으로 하는 스캐폴드(scaffold)를 트롬빈 및 피브리노겐과 같이 생물학적으로 유도된 응고 인자와 조합할 수 있다. 유착 형성을 방지하기 위하여, 몇몇 제품이 구매가능하다. 유착 장벽 중 일부는 산화 셀룰로오스(OC), 개질된 당 및 변성 전분을 기반으로 한다.

[0005] 그의 생분해성 및 그의 살균 및 지혈 특성으로 인해, 산화 셀룰로오스(OC) 기반 재료, 예를 들어 산화 재생 셀룰로오스(oxidized regenerated cellulose, ORC)가 국소 지혈재로서 오랫동안 사용되어 왔다. OC 및 ORC 기반 재료가 또한 유착 장벽으로서 사용된다. ORC를 기반으로 하는 제품은 신경 수술, 복부 수술, 심혈관 수술, 흉부 수술, 두경부 수술, 골반 수술 및 피부 및 피하 조직 시술을 포함하는 다양한 외과적 시술에 사용된다. 분말, 직물, 부직물, 편물 및 다른 형태 어느 것으로 제조되든, 산화 셀룰로오스 재료를 기반으로 하는 다양한 유형의 지혈재를 형성하기 위한 몇몇 방법이 공지되어 있다. 현재 이용되는 지혈재는 분말, 또는 ORC를 포함하는 직물을 포함한다.

[0006] 그러나, 혈액 손실을 최소화하고 수술후 합병증을 감소시키고, 수술실에서의 수술 시간을 단축시키기 위해 외과적 시술에서 유착 방지 및 출혈 제어가 필수적이고 중요하기 때문에, 특히 도달하기 어려운 영역에서의 도포 용이성을 촉진하는 개선된 형태 및 재료가 필요하다.

[0007] 미국 특허 제9447196B2호는 개질된 셀룰로오스를 용해시키는 방법을 개시하는데, 이 방법은 개질된 셀룰로오스 용액을 하나 이상의 비용매와 접촉시켜 복수의 개질된 셀룰로오스 입자를 형성하는 단계를 포함한다.

[0008] 미국 특허 제9572907호는 글리세롤 및 카르복시메틸셀룰로오스로 이루어진 중합체 필름 층을 포함하는 이식가능한 의료 장치를 기재한다.

[0009] 유럽 특허 제3258974호는 수분-유지, 결합제 분진 억제 및 무기 및 유기 지혈제를 포함하는 지혈 조성물을 기재한다.

[0010] 미국 특허 제6627749호는 약물, 화학물질 및 생물학적 거대분자를 위한 고정 매트릭스 또는 담체로서 사용하기에 적합한, 고 수율(75 내지 95%) 및 상이한 산화 수준(카르복실 함량 25.6%(w/w) 미만)의 산화 셀룰로오스를 생성하는 제어된 화학적 방법을 개시한다.

[0011] 미국 특허 출원 공개 제20060008505호는 바이오-접착제, 특히 펙틴 및 글리세롤 가소제의 자가-접착 스트립을 포함하는 지혈 재료용 전달 시스템을 개시한다.

[0012] 국제특허 공개 WO2013049049호는 산화 재생 셀룰로오스로부터 제조된 유착 방지 직물을 개시한다.

[0013] 인터시드(INTERCEED, 미국 뉴저지주 뉴 브룬스윅 소재의 존슨 앤드 존슨 패이션트 케어 인크.(Johnson & Johnson Patient Care Inc.))가 수술 후 유착을 감소시키도록 특별히 설계된 흡수성 직물이다. (문헌 [FERTILITY AND STERILITY Vol. 51, No.6, June 1989 INTERCEED(TC7) Adhesion Barrier Study Group]).

발명의 내용

[0014] 본 발명은, 특히, 페이스트 형태인, 글리세롤을 포함하는 산화 셀룰로오스 조성물에 관한 것이다.

[0015] 일 태양에서, 본 발명은 산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 조성물을 제공하며,

[0016] (i) 글리세롤 대 OC의 비는 적어도 약 0.5:1 w/w의 글리세롤:OC이고;

[0017] (ii) 총 물 함량은 약 8% w/w 미만이고;

[0018] (iii) 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 페이스트의 형태이다.

[0019] 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 글리세롤의 점도보다 적어도 약 10% 더 높은 점도를 갖는다.

[0020] 일부 실시 형태에서, 조성물은 1.27 cm 직경을 갖는 프로브(probe)를 실온 주위에서 0.1 N의 규정된 예비하중(defined preload)으로부터 30 mm/min의 속도로 8 mm 침투에서 모니터링하도록 조정된 인장 시험기에서 측정할 때 약 20 N 미만의 침투 저항력을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1.27 cm 직경을 갖는 프로브를 실온 주위에서 0.1 N의 규정된 예비하중으로부터 30 mm/min의 속도로 8 mm 침투에서 모니터링하도록 조정된 인장 시험기에서 측정할 때 약 1 N 초과의 침투 저항력을 갖는다.

[0021] 일부 실시 형태에서, 글리세롤 대 OC의 비는 약 0.5:1 내지 약 6:1 w/w의 글리세롤:OC이다.

[0022] 일부 실시 형태에서, OC는 산화 재생 셀룰로오스(ORC)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 하나의 생물학적 활성제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 생물학적 활성제는 칼슘이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 염화나트륨, 만니톨, 알부민 및 아세트산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 추가로 포함한다.

[0023] 일부 실시 형태에서, 지혈을 달성하기 위하여, OC의 카르복실 함량은 미국 약전(United States Pharmacopeia; USP) 23-NF18에 따라 18% (중량/중량) 이상이다.

[0024] 일부 실시 형태에서, 지혈을 달성하기 위하여, OC의 카르복실 함량은, 예컨대, 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 18% (중량/중량) 이상 및 25% 이하이다.

[0025] 일부 실시 형태에서, 지혈을 달성하기 위하여, OC의 카르복실 함량은, 예컨대, 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 18% (중량/중량) 이상 및 21% 이하이다.

[0026] 일부 실시 형태에서, 글리세롤 대 OC 분말의 비는 약 0.5:1 내지 약 6:1 w/w의 글리세롤:OC이다.

[0027] 일부 실시 형태에서, OC 분말은 산화 재생 셀룰로오스(ORC) 분말을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 하나의 생물학적 활성제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 생물학적 활성제는 칼슘이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 염화나트륨, 만니톨, 알부민 및 아세트산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 추가로 포함한다.

[0028] 일부 실시 형태에서, 지혈을 달성하기 위하여, OC 분말의 카르복실 함량은, 예컨대 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 18% (중량/중량) 이상이다.

[0029] 일부 실시 형태에서, 지혈을 달성하기 위하여, OC 분말의 카르복실 함량은, 예컨대, 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 18% (중량/중량) 이상 및 25% 이하이다.

[0030] 일부 실시 형태에서, 지혈을 달성하기 위하여, OC 분말의 카르복실 함량은, 예컨대, 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 18% (중량/중량) 이상 및 21% 이하이다.

[0031] 전형적으로, 분말은 미립자 물질과 같은 미분된 상태의 물질이다. 분말은 보통 1000 마이크로미터보다 작은 고체 입자들의 느슨한(loose) 그룹 또는 응집일 수 있다.

[0032] 분말을 제조하는 데 사용될 수 있는 흡수성 산화 재생 셀룰로오스 부직 직물은, 미국 뉴저지주 서머빌 소재의 에티콘, 인크.(Ethicon, Inc.)의 사업부인 존슨 앤드 존슨 와운드 매니지먼트(Johnson & Johnson Wound Management)로부터 각각 입수가능한 서지셀 피브릴라(SURGICEL FIBRILLAR) 흡수성 지혈재 및 서지셀 스노우(SURGICEL SNOW) 흡수성 지혈재를 포함하지만 이로 한정되지 않는 흡수성 지혈재를 포함한다. 제1 산화 재생 셀룰로오스 층에 적합한 흡수성 지혈재는 지혈을 달성하기 위해 18 내지 21% 범위의 산화도를 갖는다.

[0033] 흡수성 산화 재생 셀룰로오스 직조 또는 편직 직물이 분말을 제조하는 데 사용될 수 있다. 그러한 직물은, 예를 들어, 미국 특허 제4,626,253호, 제5,002,551호 및 제5,007,916호에 기재되어 있으며, 이의 내용은 마치 그 전체가 기술된 것처럼 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0034] 일부 실시 형태에서, 유착 방지를 달성하기 위하여, OC의 카르복실 함량은, 예컨대 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 18% 이하이다.

[0035] 방지는 유착이 발생하기 쉬운 대상에게 화합물을 투여함으로써 달성될 수 있다.

[0036] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 9% 이상 및 18% 이하 또는 21% 미만이다.

[0037] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 9% 이상 및 18% 이하이다.

[0038] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 12% 이상 및 18% 이하이다.

[0039] 흡수성 산화 재생 셀룰로오스 부직, 직조 또는 편직 직물이 분말을 제조하는 데 사용될 수 있다.

[0040] 적합한 산화 재생 셀룰로오스 직물은 미국 뉴저지주 서머빌 소재의 에티콘, 인크.로부터 입수가능한 인터시드 흡수성 유착 장벽과 같은 흡수성 유착 장벽을 포함한다.

[0041] 일부 실시 형태에서, 직물은 밝은 레이온 얀으로 구성된 경편 트리코 직물(warp knitted tricot fabric)이며, 이는 후속하여 생분해성을 갖는 직물을 제공하기에 효과적인 양의 카르복실 또는 알데하이드 모이어티(moiety)를 포함하도록 산화된다. 직물은 에프. 보드만(F. Boardman) 등의 미국 특허 제5,180,398호에 기재된 바와 같이 셀룰로오스를 퍼플루오로카본 용매 중 이산화질소의 용액과 반응시킴으로써 산화된다. 일 실시 형태에서, 카르복실 함량("산화도")은 약 9% 내지 약 21% (중량/중량)의 범위이다. 다른 실시 형태에서, 카르복실 함량은 약 12% 내지 약 18% (중량/중량)의 범위이다. 또 다른 실시 형태에서, 산화 재생 셀룰로오스 직조 직물 카르복실 함량(산화도)은 약 9.5% 내지 약 10.5% (중량/중량)의 범위였다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 약 9% 내지 약 21% (중량/중량)이다.

[0042] 일부 실시 형태에서, OC 분말의 카르복실 함량은 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 9% 이상이다.

[0043] 일부 실시 형태에서, OC 분말의 카르복실 함량은 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 9% 이상 및 18% (중량/중량) 이하이다.

[0044] 일부 실시 형태에서, OC 분말의 카르복실 함량은 12% 이상이다.

[0045] 일부 실시 형태에서, OC 분말의 카르복실 함량은 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 12% 이상 및 18% (중량/중량) 이하이다.

[0046] 흡수성 산화 재생 셀룰로오스 부직, 직조 또는 편직 직물이 분말을 제조하는 데 사용될 수 있다.

[0047] 분말을 제조하기에 적합한 산화 재생 셀룰로오스 직물은 미국 뉴저지주 서머빌 소재의 에티콘, 인크.로부터 입수가능한 인터시드 흡수성 유착 장벽과 같은 흡수성 유착 장벽을 포함한다.

[0048] 일부 실시 형태에서, 직물은 밝은 레이온 얀으로 구성된 경편 트리코 직물이며, 이는 후속하여 생분해성을 갖는 직물을 제공하기에 효과적인 양의 카르복실 또는 알데하이드 모이어티를 포함하도록 산화된다. 직물은 에프. 보드만 등의 미국 특허 제5,180,398호에 기재된 바와 같이 셀룰로오스를 퍼플루오로카본 용매 중 이산화질소의 용액과 반응시킴으로써 산화된다. 일 실시 형태에서, 카르복실 함량(산화도)은 약 9% 내지 약 21% (중량/중량)의 범위이다. 다른 실시 형태에서, 카르복실 함량(산화도)은 약 12% 내지 약 18% (중량/중량)의 범위이다. 또 다른 실시 형태에서, 산화 재생 셀룰로오스 직조 직물 카르복실 함량(산화도)은 약 9.5% 내지 약 10.5%의 범

위였다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 약 9% 내지 약 21%이다.

[0049] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 약 9% 내지 약 21%이다.

[0050] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 18% 내지 약 21%이다. 일부 실시 형태에서, 페이스트는 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성이다. 일부 실시 형태에서, 글리세롤 대 OC의 비는 적어도 약 2:1 w/w이다. 일부 실시 형태에서, 글리세롤 대 OC의 비는 약 6:1 이하이다. 일부 실시 형태에서, 페이스트는 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성이 아니다. 일부 실시 형태에서, 글리세롤 대 OC의 비는 약 4:1 w/w 이하이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량이 약 18% 내지 약 21%인 조성물은 연조직에서의 출혈을 억제하는 데 사용하기 위한 것이다.

[0051] 출혈을 억제하는 것은 출혈을 제한하기 위한 화합물의 투여에 의해 달성될 수 있다.

[0052] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량이 약 18% 내지 약 21%이고 페이스트가 상기에 언급된 바와 같이 유동성이 아닌 조성물은 골조직에서의 출혈을 억제하는 데 사용하기 위한 것이다.

[0053] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 12% 내지 약 18%이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성이다. 일부 실시 형태에서, 글리세롤 대 OC의 비는 적어도 약 2:1 w/w이다. 일부 실시 형태에서, 글리세롤 대 OC의 비는 약 6:1 이하이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량이 약 12% 내지 약 18%인 조성물은 유착 방지 재료로서 사용하기 위한 것이다.

[0054] 추가의 태양에서, 본 발명은 산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 조성물을 제조하는 방법을 제공하며, 이 방법은

[0055] a. 약 12% (w/w) 이하의 물 함량을 갖는 밀링된 OC를 적어도 약 0.5:1 w/w의 글리세롤:OC 비로 글리세롤과 조합하는 단계;

[0056] b. 선택적으로 조성물을 실온 초과로 가열하는 단계; 및

[0057] c. 선택적으로 조성물에 글리세롤을 추가로 첨가하는 단계를 포함하여,

[0058] 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서의 페이스트 점조도(paste consistency)를 특징으로 하는 조성물을 얻는다.

[0059] 조성물 또는 방법의 일부 실시 형태에서, 조성물은 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 글리세롤의 점도보다 적어도 약 10% 더 높고 약 2.6×10^9 cP보다는 낮은 점도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 글리세롤 대 OC의 비는 각각 약 0.5:1 내지 약 6:1 w/w이다. 일부 실시 형태에서, OC는 산화 재생 셀룰로오스(ORC)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, OC의 입자 크기는 10 μm 내지 2,000μm, 선택적으로는 50 μm 내지 300 μm이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 12% 내지 약 21%이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 18% 내지 약 21%이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 12% 내지 약 18%이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 18% 내지 약 21%이고, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 18% 내지 약 21%이고, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성이 아니다.

[0060] 추가의 태양에서, 본 발명은 산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 조성물을 제공하며,

[0061] (i) 조성물의 점도는 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 글리세롤의 점도보다 적어도 10% 더 높고 약 2.6×10^9 cP보다는 낮고;

[0062] (ii) 총 물 함량은 약 8% w/w 미만이고;

[0063] (iii) 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 페이스트의 형태이다.

[0064] 일부 실시 형태에서, 조성물은 글리세롤 대 OC의 비가 적어도 약 0.5:1 w/w의 글리세롤:OC이다. 일부 실시 형

태에서, 조성물은 적어도 약 1,700 cP의 점도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 약 12% 내지 약 21% (중량 기준)이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 18% 내지 약 21% (중량 기준)이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 점도가 약 3,500 cP 이하이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 점도가 약 3,500 cP 이상이다.

[0065] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 18% 내지 약 21% (중량/중량)이며, 조성물은 연조직에서의 출혈을 억제하는 데 사용하기 위한 것이다.

[0066] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 18% 내지 약 21% (중량/중량)이며, 조성물은 점도가 약 3,500 cP 이상이고, 조성물은 골조직에서의 출혈을 억제하는 데 사용하기 위한 것이다.

[0067] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 12% 내지 약 18% (중량/중량)이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 점도가 약 3,500 cP 이하이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 유착 방지 재료로서 사용하기 위한 것이다.

[0068] 또 다른 태양에서, 본 발명은 산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 페이스트 형태의 조성물을 제공하며,

[0069] (i) 글리세롤 대 OC의 비는 적어도 약 0.5:1 w/w의 글리세롤:OC이고;

[0070] (ii) 총 물 함량은 약 8% w/w 미만이고;

[0071] (iii) 조성물의 점도는 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 글리세롤의 점도보다 적어도 10% 더 높고 약 2.6×10^9 cP 미만이다.

[0072] 더욱 추가의 태양에서, 본 발명은 키트를 제공하며, 키트는

[0073] a. 본 명세서에 제공된 임의의 태양 및 실시 형태에 정의된 바와 같은 본 발명의 조성물을 수용하는 용기;

[0074] b. 조성물을 조직에 도포하기 위한 어플리케이터; 및

[0075] c. 선택적으로 사용 설명서를 포함한다.

[0076] 일부 실시 형태에서, 용기는 어플리케이터 내에 포함된다.

[0077] 유사한 카르복실 함량을 갖는 OC 직물(fabric)과 비교하여 120% 이상 또는 150% 이상의 유착 방지 효력을 특징으로 하는, 18% (중량 기준) 이하(예를 들어, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 또는 18%(이들 사이의 임의의 값 및 범위를 포함함))의 카르복실 함량을 갖는 OC를 포함하는 유착 방지 분말, 예를 들어 감마선 조사된 분말이 또한 개시된다. 일 실시 형태에서, 감마선 조사된 유착 방지 분말은 밀링된 OC를 응집된 형태로 포함한다. 일부 실시 형태에서, OC 분말의 카르복실 함량은 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 9% 이상 및 18% (중량 기준) 이하이다. 일부 실시 형태에서, OC 분말의 카르복실 함량은 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 9% 이상 및 18% (중량 기준) 이하이다. 일부 실시 형태에서, OC 분말의 카르복실 함량은 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 12% 이상 및 18% (중량 기준) 이하이다.

[0078] 흡수성 산화 재생 셀룰로오스 부직, 직조 또는 편직 직물이 분말을 제조하는 데 사용될 수 있다.

[0079] 분말을 제조하기에 적합한 산화 재생 셀룰로오스 직물은 미국 뉴저지주 서머빌 소재의 에티콘, 인크.로부터 입수가능한 인터시드 흡수성 유착 장벽과 같은 흡수성 유착 장벽을 포함한다.

[0080] 일부 실시 형태에서, 직물은 밝은 레이온 얀으로 구성된 경편 트리코 직물이며, 이는 후속하여 생분해성을 갖는 직물을 제공하기에 효과적인 양의 카르복실 또는 알데하이드 모이어티를 포함하도록 산화된다. 직물은 에프. 보드만 등의 미국 특허 제5,180,398호에 기재된 바와 같이 셀룰로오스를 퍼플루오로카본 용매 중 이산화질소의 용액과 반응시킴으로써 산화된다. 일 실시 형태에서, 카르복실 함량(산화도)은 약 12% 내지 약 18% (중량 기준)의 범위이다. 또 다른 실시 형태에서, 산화 재생 셀룰로오스 직조 직물 카르복실 함량(산화도)은 약 9.5% 내지 약 10.5% (중량 기준)의 범위였다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 약 9% 내지 약 21% (중량 기준)이다.

[0081] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 용어 및/또는 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의

당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 발명의 실시 형태의 수행 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및/또는 재료가 하기에 기재되어 있다. 상충되는 경우, 정의를 비롯한 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 재료, 방법 및 실시예는 단지 예시적인 것이며, 반드시 제한하고자 하는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

[0082] 본 발명의 일부 실시 형태가 첨부 도면을 참조하여 단지 예로서 본 명세서에 기재된다. 이제 도면을 구체적으로 상세히 참조하면, 도시된 상세 사항은 예시이며 본 발명의 실시 형태의 예시적인 논의를 위한 것임이 강조된다. 이와 관련하여, 도면과 함께 취해진 설명은 본 발명의 실시 형태가 어떻게 실시될 수 있는가가 당업자에게 명백하게 되도록 한다.

도 1은 혼합 없이 ORC와 글리세롤을 조합하여 제조된 페이스트의 침투 저항력을 나타내는 그래프를 제시한다(비는 각각 글리세롤 대 ORC v/w를 지칭함).

도 2는 혼합을 사용하여 ORC와 글리세롤을 조합하여 제조된 페이스트의 침투 저항력을 나타내는 그래프를 제시한다(비는 각각 글리세롤 대 ORC v/w를 지칭함).

도 3은 20 내지 22℃에서의 글리세롤 백그라운드 점도를 뺀 다양한 w/v 비의 인터시드(등록상표)/글리세롤 조성물의 검사된 점도를 나타내는 그래프를 제시한다. $Y = 36.24e^{11.113x}$; $R^2 = 0.9946$.

도 4는 20 내지 22℃에서의 글리세롤 백그라운드 점도를 뺀 다양한 w/v 비의 인터시드(등록상표)/글리세롤 조성물의 계산된 점도를 나타내는 그래프를 제시한다.

도 5는 20 내지 22℃에서의 다양한 w/v 비의 인터시드(등록상표)/글리세롤 조성물의 계산된 점도를 나타내는 그래프를 제시한다.

도 6은 20 내지 22℃에서의 글리세롤 백그라운드 점도를 뺀 다양한 w/v 비의 서지셀(등록상표)/글리세롤 조성물의 검사된 점도를 나타내는 그래프를 제시한다. $Y = 45.526e^{8.9243x}$; $R^2 = 0.9937$.

도 7은 20 내지 22℃에서의 글리세롤 백그라운드 점도를 뺀 다양한 w/v 비의 서지셀(등록상표)/글리세롤 조성물의 계산된 점도를 나타내는 그래프를 제시한다.

도 8은 20 내지 22℃에서의 다양한 w/v 비의 서지셀(등록상표)/글리세롤 조성물의 계산된 점도를 나타내는 그래프를 제시한다.

도 9는 돼지 펀치 생검(porcine punch biopsy)에서 약 1:1 w/v ORC:글리세롤의 비로 서지셀(등록상표) ORC 및 글리세롤을 포함하는 조성물의 지혈 활성을 나타내는 그래프를 제시한다. 왼쪽에서 오른쪽으로: 건조 ORC(밀링된/분쇄된 ORC), ORC(밀링된/분쇄된 ORC) + 글리세롤, ORC(밀링된/분쇄된 ORC) + 글리세롤 및 $CaCl_2$, ORC(밀링된/분쇄된 ORC) + 글리세롤 + 트롬빈, 젤라틴 페이스트, 젤라틴 페이스트 + 트롬빈. 오차 막대(error bar)는 유의한 경우 표준 편차를 나타낸다.

도 10은 인터시드(등록상표) ORC 및 글리세롤을 포함하는 조성물로 처리된 래트 맹장 찰과상(rat cecal abrasion) 모델에서의 유착 세기를 나타내는 그래프를 제시한다. 왼쪽에서 오른쪽으로: 미처리, 인터시드(등록상표), 인터시드(등록상표) 분말(작은 과립으로 압축된, 밀링된/분쇄된 ORC), ORC(작은 과립으로 압축된, 밀링된/분쇄된 ORC):글리세롤 = 0.33 (w/v), ORC(작은 과립으로 압축된, 밀링된/분쇄된 ORC):글리세롤 = 0.5 (w/v), 글리세롤. n = 6.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0083] 본 발명의 목적은 필요한 부위에, 특히 신체의 도달하기 어려운 영역에 용이하게 도포될 수 있는, 지혈재 또는 유착 방지 재료로서 사용하기 위한 스프레딩 가능한 페이스트 또는 분말을 제조하기 위한, 예컨대 산화 셀룰로오스(OC)를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다.

[0084] OC를 적절한 점조도로 만들기에 적합한 제형을 찾는 것은 간단하지 않은데, 그 이유는 보통 사용되는 용매화물 또는 비-용매화물, 예컨대 물 또는 오일이 OC의 활성 기능을 손상시키지 않고서는 사용될 수 없기 때문이다.

[0085] 따라서, 본 발명은 OC와 비교하여 글리세롤 함량이 50 중량% 이상(즉, 각각 0.5:1 이상의 글리세롤 대 OC의 중

량비)이 되도록 산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 조성물이 실온 주위에서 페이스트 형태이며 OC의 기능적 특성을 여전히 유지한다는 놀라운 발견에 기초한다. 따라서, 그러한 조성물은 출혈 제어 또는 유착 방지와 같은 생물학적 활성을 얻기 위하여 필요한 부위에 도포될 수 있다.

[0086] "필요한 부위에 도포된"이란, 예를 들어, 출혈을 억제하거나 유착을 방지하기 위한 부위에서, 예를 들어 수술 부위에서, 예를 들어 조성물의 국소 도포를 지칭하는 것을 의미한다.

[0087] 조성물의 페이스트성(pasty) 점조도로 인해, 조성물은 일반적으로 출혈되는 부위 상에서 스프레딩될 수 있어서, 조성물이 혈액에 의해 씻겨 나가지 않고 또한 분말처럼 주변으로 퍼지지 않는다. **도 9**로부터 알 수 있는 바와 같이, 약 1:1의 글리세롤:OC의 v/w 비(약 1.26:1의 w/w 비에 상응함)의 서지셀(등록상표) 및 글리세롤을 포함하는 본 발명의 조성물이 출혈을 중단시키는 능력은 건조 OC 분말(예를 들어, 밀링된/분쇄된 OC 또는 응집된 형태의 밀링된/분쇄된 OC)에 적어도 필적하고 젤라틴 페이스트보다 훨씬 더 우수하다.

[0088] 또한, 본 명세서에 개시된 바와 같이, 조성물 중의 글리세롤 함량이 OC의 약 50 중량%인 경우, 조성물은 상당히 단단한 점조도를 갖는데, 이로 인해 조성물은, 예를 들어 수술 후에 혈관을 밀봉하기 위해 뼈 내의 출혈 부위에 적용될 수 있다.

[0089] 약 0.5:1의 글리세롤:OC의 v/w 비(약 0.63:1의 w/w 비에 상응함)의 서지셀(등록상표) 및 글리세롤을 포함하는 본 발명의 조성물이 조성물과 출혈 부위의 접촉 시 출혈을 중단시키는 능력을 시험하였다. **도 9**로부터 알 수 있는 바와 같이, 이와 관련하여, 개시된 조성물은 건조 OC 분말(밀링된/분쇄된 OC)보다 더 우수하며, 트롬빈이 없는 젤라틴 페이스트보다 훨씬 더 우수하다. 부가적으로, 흉골 출혈 모델에서, 약 0.5:1의 글리세롤:OC의 v/w 비의 서지셀(등록상표) 및 글리세롤을 포함하는, 본 발명의 조성물은 심지어 출혈 부위로부터 조성물을 긁어낸 후에도 출혈을 방지하거나 감소시킬 수 있었다(데이터는 나타나 있지 않음). 유착 방지 기능에 관하여, 1 - 인터시드(등록상표) 직물, 2 - 작은 과립으로 압축된, 밀링된/분쇄된 인터시드(인터시드 분말) 및 3 - 3:1 또는 2:1의 글리세롤:OC의 v/w 비(각각, 약 3.78:1 또는 2.52:1의 w/w 비에 상응함)의 글리세롤을 갖는 인터시드 분말을 사용한 유착 방지의 비교를 나타내는, **도 10**을 참조한다. 인터시드 분말 및 글리세롤을 갖는 인터시드 분말이 인터시드(등록상표) 시트 또는 글리세롤 단독보다 우수하거나 그에 필적하는 유착 방지 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 감마선 조사된 인터시드 응집된 분말은 인터시드(등록상표) 직물과 비교할 때 약 135%의 유착 방지 효력을 나타내었다는 것이 주목할 만하다.

[0090] 응집체 형태의 인터시드 분말은 또한 본 명세서에서, 응집된 형태의 밀링된/분쇄된 인터시드, 작은 과립으로 압축된, 밀링된/분쇄된 인터시드, 압착된(compacted) 인터시드 분말, 응집체 형태로 압착된 인터시드로 명명된다.

[0091] 응집체 형태의 인터시드 분말은 미국 특허 제9539358호의 실시예에 기재된 공정에 의해 생성될 수 있다. ORC 베이스 재료는 서지셀(등록상표) 시트(에티콘) 대신에 인터시드(등록상표) 시트(에티콘)이다. 응집체 형태의 인터시드 분말은 멸균성을 제공하기 위해 (예를 들어, 소르반 래디에이션 리미티드(Sorvan radiation ltd)에 의한) 20 내지 45 킬로그레이의 감마 방사선에 노출될 수 있다.

[0092] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 상호 교환적으로 사용되는 용어 "중량 기준", "w/w", "중량 퍼센트", 또는 "중량%"는 상응하는 혼합물, 용액, 제형 또는 조성물의 총 중량 중 특정 물질의 농도를 기술한다. 실시예에 나타낸 비는 글리세롤:ORC의 v/w 비임에 유의한다. 글리세롤의 밀도는 1.26 g/ml이기 때문에, 1:1 글리세롤:ORC v/w의 비는 1.26:1 글리세롤:ORC w/w의 비이다.

[0093] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "출혈"은 순환계의 임의의 구성요소로부터의 혈액의 혈관외 유출을 지칭한다. 따라서, "출혈"은 수술, 외상, 또는 다른 형태의 조직 손상과 관련하여 원치 않고, 제어되지 않고, 종종 과도한 출혈뿐만 아니라 출혈 장애를 갖는 환자에서의 원치 않는 출혈을 포함한다.

[0094] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "유착" 또는 "조직 유착"은 정상적으로 연결되지 않은 조직들의 연결을 지칭한다. 예를 들어, 유착은 수술후 합병증으로서 발생할 수 있다.

[0095] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 출혈과 관련하여 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용될 수 있는 용어 "제어하는", "방지하는", 또는 "감소시키는"(이들의 임의의 문법적 어형 변화를 포함함)은 혈관외 유출되는 혈액의 비율이 본질적으로 0으로 되거나, 출혈 부위 내에서/상에서의 개시된 조성물의 접촉이 결여된 상황과 비교하여 초기 출혈 비율의 10%, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 또는 심지어 100%만큼 감소됨을 나타낸다. 출혈의 출현 수준을 결정하는 방법이 당업계에 공지되어 있다.

[0096] 게다가, 일부 실시 형태에서, 출혈과 관련하여 용어 "제어하는", "방지하는" 또는 "감소시키는"은 또한, 연조직

또는 골조직에서 출혈 부위의 혈관을 적어도 부분적으로 밀봉하는 것을 포함하는 것을 의미한다.

[0097] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 조직 유착과 관련하여 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용될 수 있는 용어 "제어하는", "방지하는", 또는 "감소시키는"(이들의 임의의 문법적 어형 변화를 포함함)은, 예를 들어, 실시예 섹션에 기재된 문헌[Poehnert et al., 2015, International journal of medical sciences 12(1):1-6]에 따른 유착 평가 체계에 따라, 조직 유착의 형성이 완전히 또는 부분적으로 방지되거나, 유착의 위중도가 낮아짐을 나타낸다.

[0098] 따라서, 일 태양에서, 본 발명은 산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 글리세롤 대 OC의 비는 적어도 약 0.5:1 w/w의 글리세롤:OC(즉, 전술된 비에서 "0.5" 초과의 글리세롤)이고; 총 물 함량은 약 8 중량% 미만이고, 조성물은 실온 주위에서 페이스트의 형태이다.

[0099] "실온"은 10℃ 내지 40℃, 또는 15℃ 내지 37℃의 범위, 예컨대, 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃, 또는 40℃(이들 사이의 임의의 값을 포함함)의 하나 이상의 온도 값을 지칭하는 것을 의미한다.

[0100] 따라서, 일부 실시 형태에서, 개시된 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30°C, 35°C, 37°C 및 40°C로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 페이스트의 형태이다.

[0101] 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 글리세롤의 점도보다 적어도 10% 더 높은 점도를 갖는다.

[0102] 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 글리세롤의 점도보다 약 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 또는 20% 이상 더 높은 점도를 갖는다.

[0103] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 점도가 약 2.6×10^{9} 센티푸아즈(cP) 미만이다.

[0104] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 점도가 약 2.0×10^{4} 센티푸아즈(cP) 미만이다.

[0105] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 점도가 약 5×10^{9}, 2.6×10^{9}, 1×10^{9}, 5×10^{8}, 1×10^{8}, 5×10^{7}, 1×10^{7}, 5×10^{6}, 1×10^{6}, 5×10^{5}, 1×10^{5}, 5×10^{4}, 2×10^{4}, 또는 1×10^{4} cP 미만이다.

[0106] 조성물의 점도는 임의의 적합한 방법에 의해, 예를 들어, 하기에 그리고 **실시예 2**에서 더욱 상세하게 기술되는 바와 같이 점도계를 사용하여 측정된다.

[0107] 일부 실시 형태에서, 글리세롤:OC의 비는 약 0.5:1 내지 약 6:1 w/w이다.

[0108] 일부 실시 형태에서, 글리세롤:OC의 비는 0.5:1 내지 5:1 w/w; 0.5:1 내지 4:1 w/w; 0.5:1 내지 3:1 w/w; 0.5:1 내지 2:1 w/w; 0.5:1 내지 1:1 w/w; 또는 0.5:1 내지 0.9:1 w/w이다.

[0109] 일부 실시 형태에서, 글리세롤:OC의 비는 각각 0.9:1 내지 6:1 w/w; 1:1 내지 6:1 w/w; 1.5:1 내지 6:1 w/w; 0.9:1 내지 5:1 w/w; 0.9:1 내지 4:1 w/w; 1:1 내지 4:1 w/w; 1.5:1 내지 4:1 w/w; 또는 1.5:1 내지 3:1 w/w이다.

[0110] 일부 실시 형태에서, 글리세롤 대 OC의 중량비는 약 0.5:1, 0.6:1, 0.7:1, 0.8:1, 0.9:1, 1:1, 1.1:1, 1.2:1, 1.3:1, 1.4:1, 1.5:1, 2:1, 2.5:1, 3:1, 3.5:1, 4:1, 4.5:1, 5:1, 5.5:1, 또는 6:1(이들 사이의 임의의 비를 포함함)이다.

[0111] 일부 실시 형태에서, 글리세롤의 중량은 OC의 중량과 비교하여 50% 초과이다. 일부 실시 형태에서, 글리세롤의 중량은 OC의 중량과 비교하여 60%, 70%, 80%, 90% 초과, 또는 100% 초과이다.

[0112] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "페이스트"는 실온 주위의 하나 이상의 온도에서의 조성물의 점조도와 관련되며, 고체 입자의 유체 혼합물을 정의한다.

[0113] 비제한적인 예시적인 고체 입자는 ORC 섬유 및/또는 과립을 포함한다.

[0114] 비제한적인 예시적인 비용매 액체는 글리세롤을 포함한다. 페이스트는 왁스, 치약 또는 연고와 같은 가단성의 퍼티-유사(putty-like) 점조도를 가질 수 있다. 페이스트는 힘이 가해질 때까지 고체로서 거동할 수 있으며, 힘이 가해진 시점에 유체처럼 유동할 수 있다. 전형적으로, 그러나 배타적이지 않게, 페이스트는 도포 시에 수동으로 압력을 가하거나 또는 중력에 의해 불규칙한 표면에 정합한다. 전형적으로, 그러나 배타적이지 않게, 페이스트는 둘러싸는 유체 중 재료의 현탁액을 포함한다.

[0115] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "비용매"는 임의의 적절한 농도(예를 들어, 실온 주위에서 약 5% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.2% 미만, 또는 약 0.1% 미만의 농도)의 관심 입자, 예를 들어, OC를 용해시킬 수 없는, 액체 또는 액체 혼합물을 지칭한다.

[0116] 일부 실시 형태에서, 개별 입자들은, 진흙 속의 그레인(grain)과 같이 페이스트 내에서 함께 부착되어, 무질서한 유리질 또는 무정형 구조를 형성하며, 페이스트에 고체 유사 특징을 부여한다. 페이스트 특유의 특성들 중 일부는 입자 부착으로부터 유래될 수 있으며, 이는 부서지기 쉬운 물질의 특성과 유사한 특성을 나타낸다.

[0117] 페이스트는 겔과 구별되는데, 그 이유는 겔 내의 고체는 전형적으로 액체 내에 용해되기 때문이다. 페이스트는, 일단 파괴되면 특성이 변화하는 젤리와 또한 구별된다.

[0118] 본 발명에 따른 용어 "페이스트"는 또한 슬러리를 포함할 수 있다. 기능적으로 슬러리는 묽은 물기 많은 페이스트로 간주될 수 있다. 본 발명에 따른 페이스트는 또한 공기와 같은 팽창가능한 기체를 포함하는 기공을 포함할 수 있다. 따라서, 조성물은 페이스트이거나, 또는 실온 주위에서 페이스트(또는 페이스트성) 점조도를 갖는다.

[0119] 본 발명의 조성물의 페이스트 점조도에 있어서의 추가의 구별은 "유동성" 페이스트와 "비유동성" 페이스트 사이에서 이루어진다. 용어 "비유동성"(또는 "유동성이 아닌") 페이스트는 또한 본 명세서에서 "퍼티"로 지칭된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 페이스트와 관련하여 용어 "유동성"은, 출혈 부위 내에/상에 조성물을 도포한 후에도 여전히 유동할 수 있는, 실온 주위에서의 더 큰 유체 점조도에 관한 것이다. 용어 "비유동성" 또는 "퍼티"는 37℃에서 더 반죽 같은(doughier) 점조도를 지칭하며, 이는 가라앉는 데 더 오래 걸리고 "유동성" 페이스트보다 더 우수한 형상 유지성을 갖는다.

[0120] 일부 실시 형태에서, 조성물은 균질하다.

[0121] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "균질한"은 전체에 걸쳐 균일한 조성 및 텍스처를 지칭하는 것을 의미한다.

[0122] 예를 들어 페이스트 형태의 스프레딩 가능한 제제를 제조하기 위해서는, 적절한 용매화물 또는 비-용매화물을 식별해야 한다. 산화 재생 셀룰로오스(ORC)는 물에서 붕해되기 때문에, 비-수성 증점제가 바람직하다. 올리브유, 대두유, 어유 및 코프라 오일(copra oil)과 같은 소수성 제제가 먼저 구상될 수 있지만, 본 발명자들은 출혈 부위에서의 수성 환경 때문에, 오일을 사용하면 조성물이 출혈 위에 부유하여 출혈 부위를 밀봉하는 데 효과적이지 않음을 밝혀내었다. 게다가, 본 발명자들은 놀랍게도 OC에 글리세롤을 첨가하면 활성에는 영향을 주지 않으면서 원하는 점조도를 갖는 조성물을 제공함을 알아내었다.

[0123] "페이스트"로서의 조성물의 점조도가 상기에 정의되어 있지만, 대안적으로 또는 추가적으로, 조성물은 또한 하기에 상술되는 바와 같이 소정 조건 하에서 저항력의 측면에서 정의될 수 있다.

[0124] 본 출원에 따르면, 편평한 에지를 갖는 금속 원통형 프로브에 대한 조성물의 저항력을 모니터링하기 위해 LF 플러스 인장 시험기(LF Plus Tensile Machine, 로이드 인스트루먼츠(Lloyd Instruments))와 같은 인장 시험기가 사용될 수 있다.

[0125] 예시적인 실시 형태에서, 인장 시험기 설정은 0.1 N의 규정된 예비하중으로부터 30 mm/min의 속도로 8 mm 침투에서 1.27 cm 직경을 갖는 프로브를 모니터링하도록 조정된다. 본 발명의 글리세롤/ORC 조성물은 60 내지 80℃에서 하룻밤 동안 인큐베이션될 수 있고 시험 전에 혼합될 수 있거나 혼합되지 않을 수 있다. 모든 조성물은 실온 주위에서 시험할 때 20 N 미만(혼합된 조성물의 경우, 10 N 미만)의 저항력을 갖는다.

[0126] 따라서, 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 0.1 N의 규정된 예비하중으로부터 30 mm/min의 속도로 8 mm 침투에서 1.27 cm 직경을 갖는 프로브를 모니터링하도록 조정된 인장 시험기에서 측정할 때 약 20 N 미만의 저항력을 갖는다.

[0127] 동일한 조건이 본 출원 전체에 걸쳐 사용되어 조성물의 저항력을 측정하며, 따라서 이러한 조건은 명시적으로

언급되지 않더라도 모든 저항력 측정에 적용됨에 유의하여야 한다.

[0128] 일부 실시 형태에서, 조성물은 저항력이 19 N 미만, 18 N 미만, 또는 17 N 미만이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 저항력이 1 N 내지 20 N, 1 N 내지 19 N, 1 N 내지 18 N, 또는 1 N 내지 17 N이다.

[0129] 일부 실시 형태에서, 조성물은 저항력이 16 N 미만, 15 N 미만, 14 N 미만, 13 N 미만, 12 N 미만, 11 N 미만, 10 N 미만, 9 N 미만, 8 N 미만, 또는 7 N 미만이다. 일부 그러한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 페이스트 조성물은 비유동성 페이스트(퍼티) 또는 유동성 페이스트의 형태이다.

[0130] 일부 실시 형태에서, 조성물은 저항력이 6 N 미만, 5 N 미만, 4 N 미만, 또는 3 N 미만이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 저항력이 1 N 내지 7 N, 1 N 내지 6 N, 1 N 내지 5 N, 1 N 내지 4 N, 또는 1 N 내지 3 N이다. 일부 그러한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 페이스트 조성물은 비유동성 페이스트(퍼티) 또는 유동성 페이스트의 형태이다.

[0131] 본 명세서에서 전반적으로, 용어 "저항력"은 "침투 저항력"을 지칭하거나, 또는 소위 "블룸 시험"(Bloom test)에 따라 측정할 때, 개시된 조성물에 침투하는 데 필요한 힘을 지칭한다.

[0132] 침투 저항력을 결정하기 위한 예시적인 방법이 이하에 기재되어 있다.

[0133] 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 0.1 N의 규정된 예비하중으로부터 30 mm/min의 속도로 8 mm 침투에서 1.27 cm 직경을 갖는 프로브를 모니터링하도록 조정된 인장 시험기에서 측정할 때 약 1 N 초과의 저항력을 갖는다.

[0134] 일부 실시 형태에서, 조성물은 저항력이 2 N 초과, 3 N 초과, 4 N 초과, 5 N 초과, 6 N 초과, 7 N 초과, 8 N 초과, 9 N 초과, 10 N 초과, 11 N 초과, 12 N 초과, 13 N 초과, 14 N 초과, 15 N 초과, 또는 16 N 초과이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 저항력이 2 N 내지 20 N, 3 N 내지 20 N, 4 N 내지 20 N, 5 N 내지 20 N, 6 N 내지 20 N, 7 N 내지 20 N, 8 N 내지 20 N, 9 N 내지 20 N, 10 N 내지 20 N, 11 N 내지 20 N, 12 N 내지 20 N, 13 N 내지 20 N, 14 N 내지 20 N, 15 N 내지 20 N, 또는 16 N 내지 20 N이다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 퍼티의 형태이다.

[0135] 유동성 조성물의 경우, OC가 이미 글리세롤로 포화되었을 때, 추가 글리세롤이 첨가될 수 있으며 이는 아마도 조성물의 점조도에 영향을 주지 않을 것으로 이해된다. 따라서, 포화 수준을 초과하는 글리세롤 대 OC의 비는 본 발명의 조성물에 포함되는 것으로 의도된다.

[0136] 또한, 조성물이 OC와 글리세롤의 조합 직후에 사용되는지의 여부에 따라, 글리세롤 대 OC의 소정 비에 대해 상이한 점조도가 얻어질 수 있는 것으로 또한 이해된다.

[0137] 또한, 일부 실시 형태에서, 조성물이 OC와 글리세롤의 조합 직후에 사용되지 않는 경우, 조성물의 점조도는 인큐베이션의 온도 및/또는 시간 길이에 따라 좌우된다.

[0138] 임의의 특정 이론 또는 메커니즘(mechanism)에 의해 구애됨이 없이, 더 긴 기간 동안의 그리고 승온에서의 인큐베이션은 더 많은 글리세롤이 OC에 흡수되게 하며, 이는 결국 조성물이 더 건조해지게 하거나, 또는 더 고체가 되게 하는 것으로 보인다.

[0139] 일부 실시 형태에서, 승온에서의 또는 더 긴 기간 동안의 인큐베이션은 페이스트성 점조도를 얻는 데 더 많은 글리세롤을 첨가하는 것을 필요로 할 수 있다. 소정 점조도를 얻기 위해 필요한 글리세롤 대 OC의 비는 OC 구조에 따라 좌우될 수 있다.

[0140] "승온"은 25℃ 초과, 30℃ 초과, 35℃ 초과, 또는 40℃ 초과 및 예를 들어, 70℃, 80℃, 90℃, 또는 100℃ 이하의 온도를 지칭하는 것을 의미한다.

[0141] 본 발명의 조성물의 기능은 그의 점조도에 따라, 즉, 상기에 정의된 바와 같이 실온 주위에서 페이스트인 것에 따라 좌우되기 때문에, 그러한 점조도를 초래하는 글리세롤 대 OC의 임의의 비가 본 발명에 포함되도록 의도된다.

[0142] 용어 "산화 셀룰로오스"(또는 "OC")는, 예를 들어, 무수글루코스 단위의 탄소 6 상에서, 1차 알코올 기 중 적어도 일부가 카르복실산으로 산화되고 선택적으로 작용화된 셀룰로오스 유도체를 지칭한다.

[0143] OC는 셀룰로오스에 산화제를 적용함으로써 생성될 수 있다. 산화제는 제한 없이 염소, 과산화수소, 과아세트산, 이산화염소, 이산화질소, 과황산염, 과망간산염, 다이크로메이트-황산, 차아염소산, 하이포할라이

트, 과요오드산염, 또는 이들의 임의의 조합 및/또는 다양한 금속 촉매로부터 선택될 수 있다. 산화 셀룰로오스는 산화제 및 반응 조건의 성질에 따라, 시재료 셀룰로오스의 원래의 하이드록실 기 대신에, 또는 그에 더하여, 카르복실산, 알데하이드 및/또는 케톤 기를 함유할 수 있다.

[0144] 본 발명의 조성물에 사용되는 OC는 전형적으로, 그러나 배타적이지 않게, 분말(밀링된/분쇄된 OC 또는 응집된 형태의 밀링된/분쇄된 OC로도 지칭됨)의 형태이다. 밀링된/분쇄된 OC는 기존 제품으로부터의 것을 포함하여 다양한 방법에 의해 제조될 수 있으며, 그러한 제품의 일부 비제한적인 예가 하기에 기재된다. 기존 제품 중 일부는 직물의 형태이기 때문에, OC 분말은 직물을 분쇄하거나 밀링하여 분말을 얻음으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 밀링된 OC(또는 ORC)는 미국 특허 제9539358호에 기재된 바와 같이, 밀링에 의해 서지셀(등록상표) 또는 인터시드(등록상표) 시트와 같은 OC 시트의 크기를 감소시킴으로써 얻어질 수 있다.

[0145] 미국 특허 제9539358호는 ORC-볼-밀링된 분말(BMP)을 포함하는 압착된 분말의 제조를 개시한다.

[0146] 몇 조각의 4″ ×4″ 사전-트리밍된 비-멸균 서지셀 직물(에티콘, 인크., 로트 #7A8654)을 밀링 전에 24시간 동안 진공 건조시킬 수 있다. 6 그램의 샘플을 12개의 고밀도 ZrO_2 볼(직경이 20 ㎜; 미국 뉴저지주 클리프톤 소재의 글렌 밀즈 인크.(Glen Mills Inc.))과 혼합하고 250 mL 분쇄 용기 내에 밀봉할 수 있다. 용기를 래칭 브래킷(latching bracket)에 클램핑하고, 이어서 밀(유성형 볼 밀(planetary ball mill) PM100; 미국 펜실베이니아주 뉴타운 소재의 레트쉬, 인크.(Retsch, Inc.)) 상에서 균형을 맞출 수 있게 한다. 밀링은 300 rpm에서 10분 동안 수행될 수 있다. 이어서, 밀링된 분말을 65℃에서 2.5시간 동안 진공 펌프(랩케어 아메리카 펌프(LabCare America Pump) PV-35)를 사용하여 진공 오븐(피셔 사이언티픽(Fisher Scientific) 모델 280A 아이소템프(Isotemp) 진공 오븐)에서 건조시킬 수 있다. 밀링된 분말을 최종적으로 질소 박스에 저장할 수 있다. 상기와 유사한 방법을 사용하여 ORC-기반 서지셀(등록상표) NU-KNIT(등록상표) 흡수성 지혈재를 갖는 분말을 제조할 수 있다. 롤러-압착된 ORC 분말은 스크린 메시 1726-150을 구비한 피츠 밀(Fitz Mill)을 통해 세절된(shredded) ORC를 사용하여 제조될 수 있다. 세절된 ORC 분말은 롤러 압착기(WP 120x 40V, #900-0071, 미국 펜실베이니아주 소재의 알렉산더베르크, 인크.(Alexanderwerk, Inc)) 내로 공급되고 미국 특허 제9539358호에 기재된 바와 같이 압착될 수 있다.

[0147] 예시적인 실시 형태에서, OC는 생분해성을 제공하기에 효과적인 양으로 카르복실 모이어티를 함유하도록 산화되었다.

[0148] 미국 특허 제3,364,200호는 프레온(Freon) 매질 중에서 사산화이질소와 같은 산화제를 이용한 카르복실릭-산화 셀룰로오스의 제조를 개시한다. 미국 특허 제5,180,398호는 퍼플루오로탄소 용매 중에서 이산화질소와 같은 산화제를 이용한 카르복실릭-산화 셀룰로오스의 제조를 개시한다. 어느 하나의 방법에 의한 산화 후에, 직물을 사염화탄소와 같은 용매로 완전히 세척하고, 이어서 50% 아이소프로필 알코올(IPA)의 수용액 및 마지막으로 99% IPA로 완전히 세척할 수 있다. 산화 전에, 직물은 원하는 직조 또는 부직 구조로 구성될 수 있다.

[0149] 전형적으로, 산-민감성 화학종과 상용성인 지혈재는 생체적합성 알데하이드-산화 다당류로부터 제조된 직물 기재를 포함한다. 그러한 예시적인 지혈재에서, 다당류는 개질된 다당류를 생분해성으로 만들기에 효과적인 양의 알데하이드 모이어티를 함유하며, 생분해성은 다당류가 신체에 의해 재흡수가능하거나 신체에 의해 용이하게 통과될 수 있는 성분으로 신체에 의해 분해될 수 있음을 의미한다. 더 구체적으로, 생분해된 성분은 신체에 의해 흡수될 때 영구적인 만성 이물질 반응을 유발하지 않아서, 성분의 영구적인 흔적 또는 잔류물이 이식 부위에 실질적으로 유지되지 않는다.

[0150] 본 발명의 소정 실시 형태에서, OC는 생체적합성, 생분해성, 알데하이드-산화 재생 셀룰로오스로부터 제조된 입자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 알데하이드-산화 재생 셀룰로오스는 미국 특허 제8,709,463호의 구조 II의 반복 단위를 포함하는 것이다. 일부 실시 형태에서, 산화 재생 셀룰로오스를 사용하여 지혈재 및/또는 유착 방지 재료를 제조한다. 전형적으로, 재생 셀룰로오스는 재생되지 않은 셀룰로오스에 비해 그의 더 높은 정도의 균일성으로 인해 바람직하다. 재생 셀룰로오스 및 재생 산화 셀룰로오스를 제조하는 방법에 대한 상세한 설명은 미국 특허 제3,364,200호 및 미국 특허 제5,180,398호에 기술되어 있다.

[0151] 따라서, 일부 실시 형태에서, OC는 산화 재생 셀룰로오스(ORC)를 포함한다. 응집된 형태이거나 또는 분쇄되거나 밀링될 수 있으며 따라서 조성물의 입자를 제조하는 데 이용될 수 있는 OC-기반 제품의 예에는 인터시드(등록상표) 흡수성 유착 장벽, 서지셀(등록상표) 오리지널 흡수성 지혈재, 서지셀(등록상표) NU-KNIT(등록상표) 흡수성 지혈재, 서지셀(등록상표) 피브릴라™ 흡수성 지혈재, 서지셀(등록상표) 스노우™ 흡수성 지혈재 및 서지셀(등록상표) 파우더 흡수성 지혈재, 네덜란드 암스테르담 소재의 겔리타 메디칼 비브이(Gelita Medical BV)로

부터의 겔리타셀(GelitaCel)(등록상표) 재흡수성 셀룰로오스 외과용 드레싱이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0152] 서지셀(등록상표) 파우더 흡수성 지혈재는, 큰 표면적을 가로질러 스프레딩될 수 있으며 세척 시 씻겨 나가거나 재출혈되지 않을 내구성 있는 응고물(clot)을 형성할 수 있는 작은 ORC 섬유 단편의 응집체를 포함하는 분말이다.

[0153] OC를 위한 통상의 공급원은 식물 재료이지만, OC는 또한 박테리아 공급원으로부터 유래될 수 있는 것으로 이해된다. 일부 실시 형태에서, OC는 식물 공급원으로부터 유래된다.

[0154] 일부 실시 형태에서, 본 발명에 사용하기 위한 셀룰로오스에는 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC)가 포함되지 않는다.

[0155] 본 발명의 조성물은 비-수성 조성물이며, 이는 조성물 내의 주요 액체가 물이 아니며 조성물이 매우 낮은 물 함량을 갖거나 물을 전혀 갖지 않음을 의미한다.

[0156] 일부 실시 형태에서, 조성물의 물 함량은 약 7% w/w 미만이다. 일부 실시 형태에서, 조성물의 총 물 함량은 약 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 또는 0.01% w/w 미만이다. 일부 실시 형태에서, 조성물에는 물이 실질적으로 없다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 물을 함유하지 않는다.

[0157] 일부 실시 형태에서, 조성물은 용매를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 예를 들어 에탄올과 같은 유기 용매를 추가로 포함하지 않는다.

[0158] 일부 실시 형태에서, 조성물은 OC 및 글리세롤로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 분말(밀링된 OC) 형태의 OC를 포함한다. 상기에 나타낸 바와 같이, 다양한 셀룰로오스-기반 재료를 분쇄 또는 밀링하여, 본 발명의 조성물을 제조하는 데 사용될 수 있는 분말을 얻을 수 있다.

[0159] 셀룰로오스-기반 재료, 예를 들어 셀룰로오스-기반 직물을 밀링하여, 350 μm 미만의 D90 및 167 μm 미만의 D50의 크기 분포를 갖는 섬유를 얻을 수 있다. 원한다면, 밀링 단계를 반복하여 177 μm 미만의 D90 및 95 μm 미만의 D50의 크기 분포를 얻을 수 있다.

[0160] 일 실시 형태에서, 조성물을 제조하기 위한 섬유는 셀룰로오스 공급원 재료를 밀링함으로써 제조되며; 셀룰로오스 공급원 재료를 슬리팅(slitting) 및 절단하여 재료 조각을 형성하는 것이 밀링 단계에 선행할 수 있다. 이러한 실시 형태에서, 밀링 단계는 제2 파트가 공기 분급기(air classifier)에서 수행되는 2-파트 공정일 수 있으며, 제2 파트는 3회 반복될 수 있다. 공기 분급기에서 제1 통과(1회) 후에, 생성된 "긴 섬유"는 350 μm 미만의 D90 및 167 μm 미만의 D50의 크기 분포를 갖는다. 공기 분급기에서 3회 통과(3회) 후에, 생성된 미세 ORC 섬유는 177 μm 미만의 D90 및 95 μm 미만의 D50의 크기 분포를 갖는다.

[0161] 본 발명의 일 실시 형태에서, 조성물 내의 "미세 또는 짧은" 셀룰로오스-기반 섬유는 177 μm 미만의 D90 및 95 μm 미만의 D50의 크기 분포를 갖는다.

[0162] 셀룰로오스-기반 재료는 밀링 단계 전에, 밀링 단계 동안에 및/또는 밀링 단계 후에 화합물과 혼합되거나 화합물로 보충될 수 있다.

[0163] 용어 "D50", "D70" 및 "D90"은 (개수 또는 부피 기준으로) 각각 50%, 70% 및 90%의 입자가 그 값 이하의 크기를 갖는 것을 지칭한다.

[0164] 일 실시 형태에서, 섬유 및 화합물을 포함하는 본 발명에 따른 분말 조성물은, 선택적으로 미국 특허 제10034957B2호에 기재된 바와 같이 건조, 밀링/분쇄 및 체질의 단계를 사용하여 응집체의 형태로 압착된다. 사용되는 체는 분말의 입자 크기를 한정한다.

[0165] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 OC로부터 응집체의 형태로 제조된다. 용어 "응집체"는 조립된 구성요소로부터 형성된 입자를 기술한다.

[0166] 응집체는 선택적으로 하기 중 하나에 의해 제조될 수 있다: 분말 조성물을 가습하는 단계; 예를 들어, 분말을 롤러에 의해 및/또는 슬러깅(slugging)에 의해 압착하여 응집체를 형성하는 단계; 제습하는 단계; 밀링하는 단계; 응집체를 체질하는 단계; 및 선택적으로, 생성된 응집체를 저장 용기 내에 또는 전달 장치 내에 투입하는 단계.

[0167] 일부 실시 형태에서, OC의 입자 크기는 10 μm 내지 2,000 μm이다. 일부 실시 형태에서, OC의 입자 크기는 50

μm 내지 1,500 μm, 100 μm 내지 1,000 μm, 100 μm 내지 500 μm, 100 μm 내지 300 μm, 50 μm 내지 1,000 μm, 50 μm 내지 500 μm, 또는 50 μm 내지 300 μm이다.

[0168] 칼슘은 응고 캐스케이드(clotting cascade)에서 중요한 요소이다. 칼슘은 인자 XIII를 인자 XIIIa로 활성화하는 데 필요하며, 이러한 활성화는 피브린을 가교결합하고 안정화하여 불용성 응고물을 생성한다.

[0169] 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 하나의 생물학적 활성제를 추가로 포함할 수 있다. 조성물에 포함될 수 있는 비제한적인 생물 활성제는 칼슘뿐만 아니라 치료제, 예를 들어 항생제, 항염증제, 성장 인자, 또는 응고 인자를 포함한다. 예를 들어, 조성물은 피브리노겐 또는 트롬빈을 추가로 포함할 수 있다.

[0170] 일부 실시 형태에서, 조성물은 트롬빈을 추가로 포함할 수 있다.

[0171] 일부 실시 형태에서, 조성물은 칼슘을 추가로 포함한다. 본 발명과 함께 사용되는 칼슘은 염화칼슘 염의 형태일 수 있다. 대안적으로, 아세트산칼슘 및/또는 시트르산칼슘과 같은 다른 염이 사용될 수 있다.

[0172] 일부 실시 형태에서, 조성물은 하나 초과의 생물학적 활성제, 예를 들어 칼슘 및 트롬빈을 포함할 수 있다.

[0173] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "트롬빈"은 프로트롬빈(인자 II)의 단백질 분해 절단에 의해 생성되는 활성화된 효소를 나타낸다. 트롬빈은 당업계에 공지된 다양한 제조 방법에 의해 생성될 수 있으며, 재조합 트롬빈 및 혈장 유래 트롬빈을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0174] 인간 트롬빈은 이황화 결합에 의해 연결된 2개의 폴리펩티드 사슬로 구성된 295개의 아미노산의 단백질이다. 인간 및 비-인간(예를 들어, 소) 트롬빈 둘 모두가 본 발명의 범주 내에서 사용될 수 있다.

[0175] 조성물은, 제한 없이, 칼슘, 알부민, 당류, 당류 유도체, 폴리올, 아세테이트, 시트레이트, 아미노산, 폴리에틸렌 글리콜 및 염화나트륨으로부터 선택되는 하기 부형제 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다.

[0176] 일부 실시 형태에서, 칼슘 공급원은, 예를 들어, 40 내지 60 mM의 범위의 염화칼슘이다.

[0177] 알부민은 0.05 내지 1% (w/v)의 범위 또는 0.5 내지 1% (w/w)의 범위일 수 있다. 당류 공급원은 사카로오스(saccharose)일 수 있으며 5 g/l 농도로 존재할 수 있다.

[0178] 일부 실시 형태에서, 당류 유도체 공급원은 글루콘산이다. 일부 실시 형태에서, 폴리올 공급원은 만니톨, 예를 들어 2%의 (w/w) 농도이다. 일부 실시 형태에서, 아세테이트 공급원은 아세트산나트륨이며 예를 들어, 10 mM의 농도로 존재할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시트레이트 공급원은 시트르산나트륨일 수 있다.

[0179] 일부 실시 형태에서, 아미노산은 히스티딘을 포함하며 10 mM 농도의 농도로 존재할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 공급원은 PEG-3350이며, 예를 들어, 0.03 중량%의 농도로 존재할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 염화나트륨은 50 내지 175 mM의 농도 범위로 존재한다.

[0180] "PEG 3350"은 평균 분자량이 3350 달톤인 PEG 화합물을 나타낸다.

[0181] 따라서, 일부 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 염화나트륨, 만니톨, 알부민 및 아세트산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 추가로 포함한다.

[0182] 일부 실시 형태에서, 조성물 중 유일한 폴리올은 글리세롤이다. 일부 실시 형태에서, 조성물 중 유일한 폴리올은 글리세롤 및 만니톨이다.

[0183] 상기에 언급되고 정의된 바와 같이, 조성물의 점조도는, 본 명세서에서 "유동성"으로 지칭되는 더 유체인 페이스트 및 본 명세서에서 "비유동성"(또는 "유동성이 아닌")으로 지칭되는 더 반죽 같은 페이스트로 추가로 나누어질 수 있다.

[0184] 조성물의 점조도는 일반적으로 글리세롤 대 OC의 비에 의해 결정된다. 전형적으로, 그러나 배타적이지 않게, 글리세롤의 양이 많을수록 조성물이 더 유체(유동성)이며, 글리세롤의 양이 적을수록 조성물이 더 반죽 같고(또는 더 고체이고) 덜 유동성이다.

[0185] 또한 상기에 설명된 바와 같이, 조성물의 점조도는 글리세롤과 OC를 조합한 후 인큐베이션의 시간 및 온도와 같은 요인들에 의해, 그리고 OC 공급원에 의해 추가로 영향을 받을 수 있으며, 따라서 글리세롤 대 OC의 비는 조성물의 점조도를 선험적으로 정확하게 한정하지는 않는다.

[0186] 따라서, 일부 실시 형태에서, 조성물은 실온 주위의 하나 이상의 온도에서, 예를 들어 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성이다. 이러한 조성

물은 이하에서 "유동성" 조성물로 지칭된다.

[0187] 따라서, 일부 실시 형태에서, 조성물은 실온 주위의 하나 이상의 온도에서, 예를 들어 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성이 아니다. 이러한 조성물은 이하에서 "비유동성" 또는 "유동성이 아닌" 조성물로 지칭된다.

[0188] 일부 실시 형태에서, 유동성 조성물은 저항력이 16 N 이하이다. 일부 실시 형태에서, 유동성 조성물은 저항력이 15 N 미만, 14 N 미만, 13 N 미만, 12 N 미만, 11 N 미만, 10 N 미만, 9 N 미만, 8 N 미만, 또는 7 N 미만, 6 N 미만, 5 N 미만, 4 N 미만, 또는 3 N 미만이다. 일부 실시 형태에서, 유동성 조성물은 저항력이 1 N 내지 16 N, 1 N 내지 15 N, 1 N 내지 14 N, 1 N 내지 13 N, 1 N 내지 12 N, 1 N 내지 11 N, 1 N 내지 10 N, 1 N 내지 9 N, 1 N 내지 78 N, 1 N 내지 7 N, 1 N 내지 6 N, 1 N 내지 5 N, 1 N 내지 4 N, 또는 1 N 내지 3 N이다.

[0189] 일부 실시 형태에서, 비유동성 조성물은 저항력이 2 N 초과, 3 N 초과, 4 N 초과, 5 N 초과, 6 N 초과, 7 N 초과, 또는 8 N 초과, 9 N 초과, 10 N 초과, 11 N 초과, 12 N 초과, 13 N 초과, 14 N 초과, 15 N 초과, 또는 16 N 초과이다.

[0190] 일부 실시 형태에서, 비유동성 조성물은 저항력이 2 N 내지 20 N, 3 N 내지 20 N, 4 N 내지 20 N, 5 N 내지 20 N, 6 N 내지 20 N, 7 N 내지 20 N, 8 N 내지 20 N, 9 N 내지 20 N, 10 N 내지 20 N, 11 N 내지 20 N, 12 N 내지 20 N, 13 N 내지 20 N, 14 N 내지 20 N, 15 N 내지 20 N, 또는 16 N 내지 20 N이다.

[0191] 일부 실시 형태에서, 유동성 조성물에서의 글리세롤 대 OC의 비는 적어도 약 2:1 w/w이다. 일부 실시 형태에서, 유동성 조성물에서의 글리세롤 대 OC의 비는 약 2.5:1, 3:1, 3.15:1, 3.5:1, 3.78:1, 4:1 이상이다. 일부 실시 형태에서, 유동성 조성물에서의 글리세롤 대 OC의 비는 약 6:1 이하이다. 일부 실시 형태에서, 유동성 조성물에서의 글리세롤 대 OC의 비는 약 5.5:1, 약 5:1, 약 4.5:1, 약 4:1 이하이다. 일부 실시 형태에서, 유동성 조성물에서의 글리세롤 대 OC의 비는 약 2:1 내지 약 6:1이다.

[0192] 일부 실시 형태에서, 비유동성 조성물에서의 글리세롤 대 OC의 비는 약 0.5:1 내지 4:1 w/w이다. 일부 실시 형태에서, 비유동성 조성물에서의 글리세롤 대 OC의 비는 약 0.5:1 내지 3.5:1 w/w, 0.5:1 내지 3:1이다.

[0193] 일부 실시 형태에서, 비유동성 조성물에서의 글리세롤 대 OC의 비는 약 4:1 w/w 이하이다. 일부 실시 형태에서, 비유동성 조성물에서의 글리세롤 대 OC의 비는 약 3.78:1, 3.5:1, 3.15:1, 3:1, 2.5:1, 2:1, 1.5:1, 1:1 w/w 이하이다.

[0194] 일부 실시 형태에서, 비유동성 조성물에서의 글리세롤 대 OC의 비는 0.5:1, 1:1, 1.5:1, 2:1, 2.5:1, 3:1, 3.15:1, 3.5:1, 3.78:1, 또는 4:1 w/w(이들 사이의 임의의 값 및 범위를 포함함)이다.

[0195] 일부 실시 형태에서, 조성물은 바늘이 없는 주사기를 통과할 수 있다. 그러한 주사기는 출구 오리피스 직경이 0.9 내지 1.2 ㎜일 수 있다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 유동성 조성물은 수동으로 약 0.9 ㎜ 이상의 오리피스에 통과될 수 있다.

[0196] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "수동으로"는 주사기에 조성물을 통과시키기 위해 가해지는 힘을, 평균적인 사람, 예를 들어 외과 의사 또는 간호사가 가할 수 있는 적당한 힘으로서 정의한다.

[0197] 상기에 나타낸 바와 같이, OC의 산화도는 그의 기능적 특성, 예를 들어 생체적합성 및 생체흡수성에 중요하다. 카르복실산 기가 산화 셀룰로오스의 18 내지 21%(중량 기준)의 농도로 존재하는 외과용 지혈재와 같은, 다양한 OC 산화도를 포함하는 제품이 존재한다. 다른 한편, 더 낮은 농도, 예컨대 12% 내지 18%의 카르복실산 기를 갖는 OC는 유착 방지 특성을 갖는다.

[0198] OC와 관련하여 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "산화 수준", "산화도", "카르복실 함량" 및 "카르복실화 수준"은 상호 교환가능하며, 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 결정될 수 있다.

[0199] 따라서, 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 12% 내지 24% (w/w)이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 12 내지 23% (w/w)이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 12 내지 22% (w/w)이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 12% 내지 약 21% (w/w)이다.

[0200] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 16 내지 24% (w/w)이고, 조성물은 지혈재로서 기능할 수 있다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 17 내지 23%이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 18 내지 22% (w/w)이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 18% 내지 약 21% (w/w)이다.

[0201] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 12% 내지 약 18% (w/w)이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 12 내지 17% (w/w)이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 12 내지 16% (w/w)이다.

[0202] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 또는 24% (w/w)(이들 사이의 임의의 값 및 범위를 포함함)이다.

[0203] 출혈의 제어는 상처의 치료, 또는 예를 들어, 신경수술, 복부 수술, 심혈관 수술, 흉부 수술, 두경부 수술, 골반 수술 및 피부 및 피하 조직 시술과 같은 외과적 시술 시를 포함하는 다양한 상황에서 필요하다. 이들 상황 중 적어도 하나의 경우, OC의 카르복실 함량이 약 18% 내지 약 21%인 본 발명의 조성물은 연조직으로부터의 출혈을 억제하거나, 또는 도달하기 어려운 곳에서 혈관을 밀봉하기 위해 적합한 실란트이다.

[0204] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량이 약 18% 내지 약 21%인 페이스트는 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성이다. 일부 실시 형태에서, 유동성 페이스트에서의 글리세롤 대 OC의 비는 적어도 약 2:1 w/w이다. 일부 실시 형태에서, 유동성 페이스트에서의 글리세롤 대 OC의 비는 약 6:1 w/w 이하이다.

[0205] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량이 약 18% 내지 약 21%인 페이스트는 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성이 아니다. 일부 실시 형태에서, 비유동성 조성물에서의 글리세롤 대 OC의 비는 약 2:1 w/w 이하이다.

[0206] 추가적으로, OC의 카르복실 함량이 약 18% 내지 약 21%인 조성물의 비유동성 형태는 또한, 예를 들어 뼈 절단을 포함하는 수술 동안, 영역을 폐쇄하고 추가의 출혈을 방지할 필요가 있는 경우, 그리고 영역 폐쇄 후에 조성물이 제자리에 남아 있는 것이 요구되는 경우, 뼈에서 혈관을 밀봉하는 데 사용하기에 또한 적합하다. 이러한 이유로, 비유동성 조성물은 일부 실시 형태에서 37℃에서 "비유동성"인 것으로서 정의된다. 일부 실시 형태에서, "비유동성" 조성물은 또한 실온에서 비유동성이다.

[0207] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "연조직"은 경질화 또는 석회화되지 않은 신체 조직에 관한 것이다. 특히 이 용어는, 혈관화되며 따라서 출혈원일 수 있는 연조직에 관한 것이다. 그러한 조직에 대한 예에는 결합조직(예를 들어, 건, 인대, 근막, 피부, 섬유 조직, 지방 및 활막), 근육 및 내부 기관이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일반적으로, 연조직은 골조직을 배제하는 것을 의미한다.

[0208] 따라서, 일부 실시 형태에서 OC의 카르복실 함량이 약 18% 내지 약 21%인 유동성 조성물은 (상기에 정의된 바와 같은) 연조직에서 출혈을 감소시키고 혈관을 밀봉하는 데 적합하며, 일부 실시 형태에서 OC의 카르복실 함량이 약 18% 내지 약 21%인 비유동성 조성물은 뼈에서 출혈을 감소시키기에 적합하다.

[0209] 따라서, 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량이 약 18% 내지 약 21%인 본 발명의 유동성 또는 비유동성 조성물은 연조직에서 출혈을 감소시키고 혈관을 밀봉하는 데 사용된다.

[0210] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량이 약 18% 내지 약 21%인 본 발명의 비유동성 조성물은 골조직에서 출혈을 감소시키고 혈관을 밀봉하는 데 또한 사용된다.

[0211] 카르복실 함량이 약 12% 내지 약 18%인 OC를 갖는, 본 발명의 조성물은 유착의 형성을 방지하기 위한 유착 방지 조성물로서 유용하다.

[0212] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량이 약 12% 내지 약 18%인 페이스트는 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성이다. 일부 실시 형태에서, 유동성 페이스트에서의 글리세롤 대 OC의 비는 적어도 약 2:1 w/w이다. 일부 실시 형태에서, 유동성 페이스트에서의 글리세롤 대 OC의 비는 약 6:1 w/w 이하이다.

[0213] 일부 실시 형태에서, 분말을 제조하기 위한 직물은 밝은 레이온 얀으로 구성된 경편 트리코 직물이며, 이는 후속하여 생분해성을 갖는 직물을 제공하기에 효과적인 양의 카르복실 또는 알데하이드 모이어티를 포함하도록 산화된다. 직물은 에프. 보드만 등의 미국 특허 제5,180,398호에 기재된 바와 같이 셀룰로오스를 퍼플루오로카본 용매 중 이산화질소의 용액과 반응시킴으로써 산화된다.

[0214] 일 실시 형태에서, 약 9% 내지 약 21% 범위의 카르복실 함량(산화도)을 갖는 OC/ORC는 유착 방지에 사용된다. 다른 실시 형태에서, 약 12% 내지 약 18% 범위의 카르복실 함량(산화도)을 갖는 OC/ORC는 유착 방지에 사용된다. 또 다른 실시 형태에서, 약 9.5% 내지 약 10.5% 범위의 카르복실 함량(산화도)을 갖는 산화 재생 셀룰로오스는 유착 방지에 사용된다.

[0215] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량이 약 12% 내지 약 18%인 본 발명의 유동성 또는 비유동성 조성물은 유착을 감소시키거나 방지하기 위한 유착 방지 재료로서 사용된다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량이 약 12% 내지 약 18%인 본 발명의 유동성 조성물은 유착을 감소시키거나 방지하기 위한 유착 방지 재료로서 사용된다.

[0216] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 열처리, 방사선 처리, 여과 또는 화학적 처리, 예를 들어 감마 방사선, 0.22 μm 이하의 기공 크기를 사용한 여과, 가열 살균 및 무균장(aseptic field)과 같은 당업계에 공지된 방법에 의해, 낮은 바이오버든(bioburden)을 얻도록 추가로 처리된다.

[0217] 상이한 태양에서, 본 발명은 산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 지혈 조성물을 제공하며, 여기서 글리세롤 대 OC의 비는 적어도 약 0.5:1 w/w이고, OC의 카르복실 함량은 약 18% 내지 약 21%이고, 총 물 함량은 약 8% w/w 이하이고, 조성물은 실온 주위에서 유동성 페이스트이다.

[0218] 다른 상이한 태양에서, 본 발명은 산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 지혈 조성물을 제공하며, 여기서 글리세롤 대 OC의 비는 적어도 약 0.5:1 w/w이고, OC의 카르복실 함량은 약 18% 내지 약 21%이고, 총 물 함량은 약 8% w/w 이하이고, 조성물은 실온 주위에서 비유동성 페이스트이다.

[0219] 여전히 상이한 태양에서, 본 발명은 산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 유착 방지 조성물을 제공하며, 여기서 글리세롤 대 OC의 비는 적어도 약 0.5:1 w/w이고, OC의 카르복실 함량은 약 12% 내지 약 18%이고, 총 물 함량은 약 8% w/w 이하이고, 조성물은 실온 주위에서 페이스트이다.

[0220] 추가의 태양에서, 본 발명은 페이스트 형태의, 산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 조성물을 제조하는 방법을 제공하며, 이 방법은 약 12% 이하(예를 들어, 11 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량% 이하)의 물 함량을 갖는 밀링된 OC를 약 25°C(실온 이내)에서 적어도 약 0.5:1 w/w의 글리세롤 대 OC의 비로 글리세롤과 조합하는 단계; 선택적으로 조성물을 실온 초과로 가열하는 단계를 포함하여; 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서의 페이스트 점조도를 특징으로 하는 조성물을 얻는다.

[0221] 일부 실시 형태에서, 조성물을 실온 초과로 가열하는 단계 후에, 조성물을 원하는 온도로, 예를 들어, 실온 주위로 냉각시키는 단계가 이어진다.

[0222] 임의의 특정 이론 또는 메커니즘에 의해 구애됨이 없이, 가열하는 단계는 조성물의 안정화를, 예를 들어, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200% 이상만큼 가속시키는 것을 가능하게 하는 것으로 추정된다.

[0223] 따라서, 일부 실시 형태에서, 조성물은 실온 초과인 소정의 승온으로 가열되고, 이어서 원하는 온도로 냉각된다. 일부 실시 형태에서, 원하는 온도는 실온 주위이다.

[0224] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "가열"은 열을 가함으로써 물질의 온도를 증가시키는 것을 의미한다.

[0225] 일부 실시 형태에서, 조성물은 37℃로 가열된다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 냉각 전에 40℃, 45℃, 50℃, 55℃, 60℃, 65℃, 70℃, 75℃, 80℃, 85℃, 90℃, 95℃, 또는 100℃(이들 사이의 임의의 값 및 범위를 포함함)로 가열되거나, 또는 일부 실시 형태에서는 100℃ 초과로 가열된다.

[0226] 일부 실시 형태에서, 조성물은 냉각 전에 글리세롤이 OC에 흡수될 때까지 가열된다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 냉각 전에 글리세롤이 OC에 완전히 흡수될 때까지 가열된다.

[0227] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "흡수된"은 글리세롤 분자가 OC의 본체 전체에 걸쳐 분포되어 있는 물리적 상태를 지칭한다.

[0228] 일부 실시 형태에서, 조성물은 냉각 전에 5분 내지 24시간 동안 가열된다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 냉각 전에 10분 내지 10시간 동안 가열된다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 냉각 전에 30분 내지 5시간 동안 가열된다.

[0229] 조성물을 가열하는 데 필요한 시간은 온도에 따라 변한다. 따라서, 예를 들어, 조성물은 약 5 내지 약 10분 동안 약 100℃에 배치될 수 있다. 대안적으로, 조성물은 약 30분 내지 약 5시간 동안 약 60℃에 배치될 수 있다. 다른 예는 조성물이 약 1시간 내지 약 24시간 동안 약 40℃에 배치될 수 있다는 것이다. 또 다른 실시 형태에서, 조성물은 하룻밤 동안 60 내지 80℃에 배치된다.

[0230] OC와 글리세롤의 조성물을 가열하면, 조성물이 최종 형태에 도달하는 데 걸리는 시간인 조성물의 안정화 시간이 단축되는 것으로 알려져 있다. 온도가 높을수록 조성물이 안정화되는 데 시간이 덜 걸린다.

[0231] 일부 실시 형태에서, OC와 글리세롤의 조합은 이미 상승된 온도에서 행해진다.

[0232] OC 및 글리세롤은 임의의 적합한 방법에 의해 조합되거나 혼합될 수 있다.

[0233] 따라서, 일부 실시 형태에서, 원하는 점조도/점도가 얻어질 때까지 추가 글리세롤이 조성물에 첨가된다.

[0234] 일부 실시 형태에서, 원하는 점도 수준에 도달하도록 조성물에 글리세롤을 추가로 첨가한다. 글리세롤은 약 0.5:1, 0.6:1, 0.7:1, 0.8:1, 0.9:1, 1:1, 1.1:1, 1.2:1, 1.3:1, 1.4:1, 1.5:1, 2:1, 2.5:1, 3:1, 3.5:1, 4:1, 4.5:1, 5:1, 또는 5.5:1 w/w(이들 사이의 임의의 비를 포함함)의 글리세롤:OC 비에 도달하도록 첨가될 수 있다.

[0235] 일부 실시 형태에서, 글리세롤은 약 0.5:1 내지 약 6:1 w/w의 글리세롤:OC의 비에 도달하도록 첨가된다. 일부 실시 형태에서, 글리세롤은 약 0.5:1 내지 5:1 w/w; 0.5:1 내지 4:1 w/w; 0.5:1 내지 3:1 w/w; 0.5:1 내지 2:1 w/w; 0.5:1 내지 1:1 w/w; 또는 0.5:1 내지 0.9:1 w/w의 글리세롤:OC의 비에 도달하도록 첨가될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 글리세롤은 약 0.9:1 내지 6:1 w/w; 1:1 내지 6:1 w/w; 1.5:1 내지 6:1 w/w; 0.9:1 내지 5:1 w/w; 0.9:1 내지 4:1 w/w; 1:1 내지 4:1 w/w; 1.5:1 내지 4:1 w/w; 또는 1.5:1 내지 3:1 w/w의 글리세롤:OC의 비에 도달하도록 첨가될 수 있다.

[0236] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "조합"은 접촉, 혼합, 블렌딩, 교반 등을 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 OC 및 글리세롤을 서로에 첨가하는 것에 관한 것이다.

[0237] 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30°C, 35℃, 37℃ 및 40°C로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 0.1 N의 규정된 예비하중으로부터 30 mm/min의 속도로 8 mm 침투에서 1.27 cm 직경을 갖는 프로브를 모니터링하도록 조정된 인장 시험기에서 측정할 때 20 N 미만의 저항력을 갖는다.

[0238] 일부 실시 형태에서, 조성물은 글리세롤의 점도보다 적어도 약 10% 더 높은 점도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 점도가 약 2.6×10^9 센티푸아즈(cP) 미만이다.

[0239] 일부 실시 형태에서, 조성물은 글리세롤의 점도보다 적어도 약 10% 더 높은 점도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 점도가 약 2.0×10^4 센티푸아즈(cP) 미만이다.

[0240] 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 글리세롤의 점도보다 약 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 또는 20% 이상 더 높은 점도를 갖는다.

[0241] 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 점도가 약 5×10^9, 2.6×10^9, 1×10^9, 5×10^8, 1×10^8, 5×10^7, 1×10^7, 5×10^6, 1×10^6, 5×10^5, 1×10^5, 5×10^4, 2×10^4, 또는 1×10^4 cP 미만이다.

[0242] 일부 실시 형태에서, OC는 산화 재생 셀룰로오스(ORC)를 포함한다.

[0243] 일부 실시 형태에서, OC의 입자 크기는 10 μm 내지 2,000 μm, 선택적으로는 50 μm 내지 300 μm이다.

[0244] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 조성물에 칼슘을 첨가하는 단계를 추가로 포함한다.

[0245] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 조성물에 적어도 하나의 생물학적 활성제를 첨가하는 단계를 추가로 포함한다.

[0246] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 조성물에 염화나트륨, 만니톨, 알부민 및 아세트산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 첨가하는 단계를 추가로 포함한다.

[0247] 일부 실시 형태에서, 글리세롤 대 OC의 비는 각각 약 0.5:1 내지 약 6:1 w/w이다.

[0248] 본 방법 또는 조성물의 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 9 중량% 이상, 예를 들어, 약 9 중량% 내지 약 21 중량%, 또는 약 12 중량% 내지 약 21 중량%이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 18 중량

% 이상, 예를 들어 18 중량% 내지 약 21 중량%이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 9 중량% 내지 약 18 중량% 또는 12 중량% 내지 약 18 중량%이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 9 중량% 내지 약 21 중량% 또는 12 중량% 내지 약 21 중량%이다. 본 방법 또는 조성물의 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 21 중량% 이하이다.

[0249] 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성이다.

[0250] 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 유동성이 아니다.

[0251] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 열처리, 방사선 처리, 여과 또는 화학적 처리, 예를 들어 감마 방사선, 0.22 μm 이하의 기공 크기를 사용한 여과, 가열 살균 및 무균장과 같은 당업계에 공지된 방법에 의해, 낮은 바이오버든을 얻도록 조성물을 처리하는 추가 단계를 포함한다.

[0252] 조성물은, 예를 들어, 그의 침투 저항력에 의해 정의될 수 있으며, 침투 저항력은 인장 방법을 사용하여, 하기 실시예 1에 상세히 기재된 방법과 같은 다양한 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0253] 조성물은, 예를 들어, 그의 점도에 의해 또한 정의될 수 있으며, 점도는 점도계를 사용하여, 하기 실시예 2에 상세히 기재된 방법과 같은 다양한 방법에 의해 측정될 수 있다. 점도 값은 소정 온도에서 측정되며 온도에 따라 변할 수 있다.

[0254] **실시예 2**에서, 몇 가지 글리세롤:ORC 비에 대해 점도를 측정하였고 외삽 곡선을 작성하였다. 추가적인 글리세롤:ORC 비의 점도는 외삽 곡선을 사용하여 계산하였다.

[0255] 달리 지시되지 않는 한, 본 출원에서 언급되는 점도 값은 측정된 그대로이며, 즉 글리세롤 백그라운드를 빼지 않은 것임에 유의하여야 한다. 하기에 제시된 실험에서, 글리세롤 백그라운드의 점도는 약 1,504 cP이다.

[0256] 추가의 태양에서, 본 발명은 산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 조성물을 제공하며, 조성물의 점도는 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 글리세롤의 점도보다 적어도 약 10% 더 높고 약 2.6×10^9 cP보다는 낮고; 총 물 함량은 약 8% w/w 미만이고; 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 페이스트의 형태이다.

[0257] 일부 실시 형태에서, 조성물의 점도는 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 약 2.0×10^4 cP 미만이다.

[0258] 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 글리세롤의 점도보다 약 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 또는 20% 이상 더 높은 점도를 갖는다.

[0259] 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 점도가 약 1×10^9, 5×10^8, 1×10^8, 5×10^7, 1×10^7, 5×10^6, 1×10^6, 5×10^5, 1×10^5, 5×10^4, 2×10^4, 또는 1×10^4 cP 미만이다.

[0260] 일부 실시 형태에서, 약 2.6×10^9 cP의 점도는 약 0.5:1의 글리세롤:OC 비에 거의 상응하며, 비유동성 페이스트인, 상기에 정의된 바와 같은 페이스트 점조도의 고도로 점성인 조성물이다.

[0261] 일부 실시 형태에서, 글리세롤의 점도보다 약 10% 더 높은 점도는 약 1,650 cP의 점도 및 6:1보다 약간 더 높은 글리세롤:OC 비에 거의 상응하며, 이는 또한 상기에 정의된 바와 같은 페이스트 점조도를 가지며, 유동성 페이스트이다.

[0262] 전형적으로, 그러나 배타적이지 않게, 유동성 페이스트 점조도와 비유동성 페이스트 점조도 사이의 구분(cutoff)은 약 3,500 cP이다. 따라서, 전형적으로, 그러나 배타적이지 않게, 약 3,500 cP 초과의 점도는 비유동성인 것으로 간주될 것인 반면, 약 3,500 cP 미만의 점도는 유동성인 것으로 간주될 것이다.

[0263] 일 실시 형태에서, 유동성 조건과 비유동성 조건 사이의 구분은 3.15:1 내지 3.78:1의 글리세롤:OC w/w 비인 것으로 보인다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 유동성 점도 값은 3.15:1 초과의 글리세롤:OC w/w 비에 상응한다.

일부 실시 형태에서, 비유동성 점도 값은 3.78:1 미만의 글리세롤:OC w/w 비에 상응한다.

[0264] 일부 실시 형태에서, 조성물의 점도는 적어도 약 1,700 cP이다. 일부 실시 형태에서, 조성물의 점도는 약 1,800 cP, 1,900 cP, 또는 2,000 cP 이상이다.

[0265] 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 점도가 약 3,500 cP 이하이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 점도는 유동성 조성물에 상응한다.

[0266] 일부 실시 형태에서, 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 점도가 약 3,500 cP 이상이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 점도는 비유동성 조성물에 상응한다.

[0267] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 미국 약전(USP) 23-NF18에 따라 약 12% 내지 약 21%이다.

[0268] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 18% 내지 약 21%이다. 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량은 약 12% 내지 약 18%이다.

[0269] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량이 약 18% 내지 약 21%인 조성물은 연조직에서의 출혈을 억제하는 데 사용된다.

[0270] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량이 약 18% 내지 약 21%이고 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 점도가 약 3,500 cP 이상인 조성물은 골조직에서의 출혈을 억제하는 데 사용된다.

[0271] 일부 실시 형태에서, OC의 카르복실 함량이 약 12% 내지 약 18%이고 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 점도가 약 3,500 cP 이하인 조성물은 유착을 방지 또는 치료하는 데 사용된다.

[0272] 일부 실시 형태에서, 조성물은 1.27 cm 직경을 갖는 프로브를 실온 주위에서 0.1 N의 규정된 예비하중으로부터 30 mm/min의 속도로 8 mm 침투에서 모니터링하도록 조정된 인장 시험기에서 측정할 때 약 20 N 미만의 침투 저항력을 갖는다.

[0273] 일부 실시 형태에서, 조성물은 1.27 cm 직경을 갖는 프로브를 실온 주위에서 0.1 N의 규정된 예비하중으로부터 30 mm/min의 속도로 8 mm 침투에서 모니터링하도록 조정된 인장 시험기에서 측정할 때 약 1 N 초과의 침투 저항력을 갖는다.

[0274] 일부 실시 형태에서, 글리세롤 대 OC의 비는 적어도 약 0.5:1 w/w의 글리세롤:OC이다. 일부 실시 형태에서, 글리세롤 대 OC의 비는 약 0.5:1 내지 약 6:1 w/w의 글리세롤:OC이다.

[0275] 일부 실시 형태에서, OC는 산화 재생 셀룰로오스(ORC)를 포함한다.

[0276] 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 하나의 생물학적 활성제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 생물학적 활성제는 칼슘이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 생물학적 활성제는 트롬빈이다.

[0277] 일부 실시 형태에서, 조성물은 염화나트륨, 만니톨, 알부민 및 아세트산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 추가로 포함한다.

[0278] 추가의 태양에서, 본 발명은 산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 조성물을 제공하며, 조성물의 점도는 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 글리세롤의 점도보다 적어도 10% 더 높고 약 2.0×10^4 cP보다는 낮고; 총 물 함량은 약 8% w/w 미만이고; 조성물은 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 페이스트의 형태이다.

[0279] 추가의 태양에서, 본 발명은 산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 페이스트 형태의 조성물을 제공하며, 글리세롤 대 OC의 비는 적어도 약 0.5:1 w/w의 글리세롤:OC이고; 총 물 함량은 약 8% w/w 미만이고; 조성물의 점도는 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 글리세롤의 점도보다 적어도 10% 더 높고 약 2.6×10^9 cP 미만이다.

[0280] 추가의 태양에서, 본 발명은 산화 셀룰로오스(OC) 및 글리세롤을 포함하는 페이스트 형태의 조성물을 제공하며,

글리세롤 대 OC의 비는 적어도 약 0.5:1 w/w의 글리세롤:OC이고; 총 물 함량은 약 8% w/w 미만이고; 조성물의 점도는 10℃, 15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃, 37℃ 및 40℃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 온도 값에서 글리세롤의 점도보다 적어도 10% 더 높고 약 2.0×10^4 cP 미만이다.

[0281] 추가적으로, 본 발명의 일 태양에서, 상기 실시 형태에 개시된 조성물을 출혈 부위와 접촉시키는 단계를 포함하는, 예를 들어 수술을 받는 환자에서, 조직의 출혈 부위에서의 혈액 손실을 감소시키는 방법이 제공된다.

[0282] 또한, 본 발명의 일 태양에서, 예를 들어 수술을 받는 환자에서, 조직 및/또는 기관에서의 유착 형성을 감소시키는 방법이 제공된다. 본 방법은 상기 실시 형태에 개시된 조성물을 적어도 수술 부위 및/또는 그의 근처에 도포하거나 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0283] 본 발명의 조성물의 추가의 이점은 본 조성물이 생체흡수성이며, 따라서 어떠한 부작용도 야기하지 않고서 수술 후에 남겨질 수 있다는 것이다. 이는, 예를 들어, 뼈에서의 출혈을 억제하기 위해 사용되는 현재 이용가능한 조성물, 예컨대 생체흡수성이 아니며 조직의 치유를 방해할 수 있는 밀랍으로부터 제조되는 본 왁스(bone wax)와는 대조적이다.

[0284] 추가적인 태양에서, 본 발명은 a) 전술된 바와 같은 본 발명의 조성물을 수용하는 용기, b) 조성물을 조직에 도포하기 위한 어플리케이터, 및 c) 선택적으로 사용 설명서를 포함하는, 키트를 제공한다.

[0285] 일부 실시 형태에서, 용기는 어플리케이터의 일부이다.

[0286] 조성물의 점조도는, 예를 들어, 조성물을 출혈 부위 상에 직접 스프레딩하거나 또는 점착시킴으로써 조성물이 도포될 수 있도록 하는 것으로 이해된다. 따라서, 조성물은 출혈 부위에 도포하기에 적절한 형태가 되도록 고체 표면, 물체, 또는 다른 고체 매체, 예컨대 스트립 또는 필름 상에 추가로 스프레딩되거나 도포될 필요가 없다. 그럼에도 불구하고, 용이한 접근 및 취급을 위해, 예를 들어 주사기와 같은 적합한 어플리케이터가 조성물을 출혈 부위 상에 도포, 스프레딩 또는 점착시키기 위해 사용될 수 있다.

[0287] 용어 "포함한다", "포함하는", "포함된다", "포함되는", "갖는" 및 이들의 동근어(conjugate)는 "포함하지만 이로 한정되지 않는"을 의미한다. 용어 "~로 이루어진"은 "~를 포함하며 이로 한정되는"을 의미한다. 용어 "~로 본질적으로 이루어진"은 조성물, 방법 또는 구조체가 추가적인 성분, 단계 및/또는 부품을 포함할 수 있지만, 추가적인 성분, 단계 및/또는 부품이 청구된 조성물, 방법 또는 구조체의 기본적이고 신규한 특성을 실질적으로 변화시키지 않는 경우에만 그러함을 의미한다.

[0288] 단어 "예시적인"은 본 명세서에서 "예, 사례, 또는 실례로서의 역할을 하는"을 의미하도록 사용된다. "예시적인"으로 기술되는 임의의 실시 형태는 반드시 다른 실시 형태에 비해 바람직하거나 유리한 것으로 및/또는 다른 실시 형태로부터의 특징의 포함을 배제하는 것으로 해석되어야 하는 것은 아니다.

[0289] 단어 "선택적으로"는 "일부 실시 형태에서 제공되며 다른 실시 형태에서는 제공되지 않음"을 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용된다. 본 발명의 임의의 특정 실시 형태는 복수의 "선택적인" 특징을 그러한 특징들이 상충하지 않는 한 포함할 수 있다.

[0290] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 단수형("a," "an," 및 "the")은 문맥상 명백히 다르게 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 예를 들어, 용어 "화합물" 또는 "하나 이상의 화합물"은 복수의 화합물(이들의 혼합물을 포함함)을 포함할 수 있다.

[0291] 본 출원 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 실시 형태가 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 기재는 단지 편의 및 간결함을 위한 것이며 본 발명의 범주에 대한 유연성 없는 제한으로서 해석되어서는 안 된다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 범위의 기재는 모든 가능한 하위범위뿐만 아니라 그 범위 내의 개별적인 수치를 구체적으로 개시하는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 기재는 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 구체적으로 개시된 하위범위뿐만 아니라 그 범위 내의 개별적인 수, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5 및 6을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.

[0292] 수 범위가 본 명세서에 지시될 때마다, 이는 지시된 범위 내의 임의의 인용된 수(분수 또는 정수)를 포함하는 것을 의미한다. 첫 번째 표시 수(indicate number)와 두 번째 표시 수 "사이에 걸친/그 사이의 범위" 및 첫 번째 표시 수"로부터" 두 번째 표시 수"까지에 걸친/그까지의 범위"라는 어구는 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용되며, 첫 번째 표시 수와 두 번째 표시 수 및 그들 사이의 모든 분수 및 정수를 포함하는 것을 의미한다.

[0293] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "방법"은 화학, 약리학, 생물학, 생화학 및 의학 분야의 실무자에게 알

려져 있거나 이들에 의해 공지된 방식, 수단, 기술 및 절차로부터 용이하게 개발되는 방식, 수단, 기술 및 절차를 포함하지만 이로 한정되지 않는 주어진 과제를 달성하기 위한 방식, 수단, 기술 및 절차를 지칭한다.

[0294] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는"은 병태의 진행을 저지하거나 실질적으로 억제하거나 늦추거나 역전시키는 것, 병태의 임상적 또는 심미적 증상을 실질적으로 개선하는 것, 또는 병태의 임상적 또는 심미적 증상의 출현을 실질적으로 방지하는 것을 포함한다.

[0295] "A, B 및 C 중 하나 이상 등"과 유사한 관례가 사용되는 그러한 경우에, 일반적으로 그러한 구성은 당업자가 그 관례를 이해할 의미로 의도된다(예컨대, "A, B 및 C 중 하나 이상을 갖는 시스템"은 A만을, B만을, C만을, A와 B를 함께, A와 C를 함께, B와 C를 함께, 그리고/또는 A, B 및 C를 함께 등을 갖는 시스템을 포함할 것이지만 이로 제한되지 않는다). 명세서에서든, 청구범위에서든, 또는 도면에서든, 2개 이상의 대안적인 용어를 제공하는 사실상 임의의 분리 단어 및/또는 문구는, 용어들 중 하나, 용어들 중 어느 하나, 또는 둘 모두의 용어를 포함할 가능성을 고려하는 것으로 이해되어야 한다는 것이 또한 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 문구 "A 또는 B"는 "A" 또는 "B" 또는 "A 및 B"의 가능성을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0296] 명확성을 위해서 개별 실시 형태와 관련하여 설명된 본 발명의 소정의 특징부는 또한 단일 실시 형태와 조합하여 제공될 수 있다는 것이 인지된다. 반대로, 간결성을 위해서 단일 실시 형태와 관련하여 설명된 본 발명의 다양한 특징부는 또한 본 발명의 임의의 다른 기재된 실시 형태와 별개로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 또는 적합하게 제공될 수 있다. 다양한 실시 형태와 관련하여 기재된 소정의 특징부는, 실시 형태가 이들 부재 없이 사용될 수 있는 한, 이들 실시 형태의 본질적인 특징부가 아니다.

[0297] 달리 지시되지 않는 한, 예를 들어 비, 중량, 몰/몰, 양, 점도, 온도 등을 표현하는 것과 같은 모든 수는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 지시되지 않는 한, 이러한 설명 및 첨부된 청구범위에 기술된 수치 파라미터는 근사치로, 이는 본 발명에 의해 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 +/- 10%까지 변동될 수 있다.

[0298] 상기에 기술된 바와 같은 그리고 하기 청구범위 섹션에서 청구된 바와 같은 본 발명의 다양한 실시 형태 및 태양은 하기 실시예에서 실험적으로 뒷받침된다.

[0299] 실시예

[0300] 이제 하기의 실시예를 참조하며, 이는 상기 설명과 함께 본 발명의 일부 실시 형태를 비제한적인 방식으로 예시한다.

[0301] ***재료 및 방법***

[0302] *재료*

[0303] 글리세롤은 제이.티. 베이커(J.T. Baker)로부터 입수하였고(Cat. 2136-01), 서지셀(등록상표)(ORC)는 에티콘으로부터 입수하였고(Cat. PBM05152017 Mil12), 인터시드(등록상표)(ORC)는 에티콘으로부터 입수하였다(Cat. IBULK X319 Mil12).

[0304] *지혈 활성의 시험을 위한 생체 내 돼지 펀치 생검 모델*: 사용한 동물 절차는 문헌[MacDonald et al. 2017, Medical Devices: Evidence and Research 10: 273-279]에서 이전에 보고된 프로토콜과 유사하지만 몇 가지 변경을 갖는다:

[0305] 예시적인 절차에서, 4 mm로 설정된 정지부를 갖는 8 mm의 일회용 생검 펀치를 사용하였다.

[0306] 시험 물품 적용 후 30초 동안 탐폰 삽입(tamponade)을 적용하고, 자유-유동 혈액의 존재를 2분 동안 모니터링하고, 자유-유동 혈액을 없애기 위해 적용된 탐폰 삽입의 횟수를 기록하였다.

[0307] 간단히 말해, 복측 정중선 복부 절개를 수행하였고, 정중선 절개부의 머리쪽 부분을 연장시켜 간의 노출을 개선하였다. 시험 표면 가용성을 최대화하도록 필요한 대로 간을 위치시켰다. 절차 전반에 걸쳐 염수 및 염수 침지된 개복술용 스펀지로 복부 기관을 촉촉하게 유지하였다. 깊이 정지부가 4 mm로 설정된 일회용 8 mm 생검 펀치를 사용하여 좌측, 우측 및 네모엽의 접근가능한 영역의 횡격막 표면 상에 간실질 결함을 생성하였다. 생검의 코어 부분을 파지하고 기저 표면으로부터 자유로이 예리하게 해부하여 경한 정도 내지 중간 정도의 출혈(mild to moderate hemorrhage)을 야기하였다.

[0308] 얻어지는 출혈의 특성화를 가능하게 하기 위해 제품 적용 전에 결함 부위를 수 초 동안 출혈되게 두었다. 각

결함 부위에서의 출혈을 상처 생성 시점에 그리고 치료 전에 0 내지 5의 범위로 분류하였다. 1 이하로 분류된 결함은 제외하였고, 그에 대해서는 시험을 수행하지 않았다. 시험 부위를 거즈로 닦아내고, 이어서 시험 물품 중 하나를 적용하였다. 본 연구의 목적상, 유효 지혈은 자유 유동 출혈의 중단으로서 정의되었다. 나타났지만 성장하지 않은 소량 또는 점상 출혈은 자유 유동 출혈인 것으로 간주되지 않았다.

[0309] "건조 ORC" 조성물의 경우, 재료를 결함 상에 직접 부음으로써; ORC + 글리세롤 조성물의 경우, 주사기를 사용함으로써; 또는 대조군 물품의 경우 서지플로(Surgiflo) 어플리케이터를 사용함으로써 결함(출혈 부위) 상에 시험 물품을 분배하였다. 초기 탐폰 삽입을 손가락 압력을 이용하여 거즈 상에 대략 30초 동안 적용하였다. 초기 30초의 탐폰 삽입 후에, 드레싱을 제거하였다. 120초 후에 지혈이 달성되지 않았다면, 탐폰 삽입을 재적용하고 추가 30초 동안 유지하였고, 이어서 다른 관찰 기간이 뒤따랐다. 효과적인 지혈이 달성될 때까지 이 과정을 반복하였고, 적용된 탐폰 삽입의 횟수를 기록하였다.

[0310] *뼈 출혈에서의 지혈 활성의 시험을 위한 생체 내 돼지 흉골절개 모델:* 돼지 펀치 모델을 끝마친 후, 흉골을 노출시키고, 뼈톱 및 흉골 견인기를 사용하여 정중 흉골절개술을 수행하여 이등분된 흉골을 분리하였다.

[0311] 이등분된 흉골로부터의 생성된 지속적인 출혈을 탐폰 삽입의 적용 없이 글리세롤 + ORC(약 0.5:1 v/w) 조성물의 수동 도포에 의해 대처하였다. 초기 출혈 부위를 자유-유동 혈액의 존재에 대해 2분 동안 모니터링하였다. 2개의 출혈 부위를 ORC + 글리세롤 조성물(약 1:0.5 w/v)로 대처하였고, 모니터링 단계 후에 출혈이 관찰되지 않았다. 또한, 초기 출혈 부위로부터 여분의 ORC + 글리세롤을 긁어내어 제거하는 것이 추가적인 출혈을 야기하지 않았음이 주목되었다.

[0312] *유착 방지 활성의 시험을 위한 생체 내 래트 맹장 찰과상 모델:* 간략하게는, 케타민(Ketamine) HCl 80 mg/kg(호주 소재의 포트 닷지 피티와이. 엘티디.(Fort Dodge Pty. Ltd.))과 자일라진(Xylazine) HCl 10 mg/kg(벨기에 소재의 VMD)의 혼합물의 단일 근육내 주사를 사용하여 동물 마취제를 투여하였다. (수술 절차를 복막강에서 수행하였기 때문에, 복강내가 아니라 근육내로 마취제를 투여하였다).

[0313] 복측 정중선 상에서 선(linea) 위에 놓인 피부 상에 6 cm의 절개 표시를 하였다. 복측 피부를 면도하고, 요오도포르 용액으로 준비하고, 절개하였다. 절차 종료 시 봉합을 용이하게 하기 위해 피부를 오므리고 다소 언더마이닝하였다(undermined). 근육 벽이 노출된 상태에서, 복막강 전체를 통해 선을 따라 근육에 5 cm 절개를 행하였다. 우측 복벽을 반전시켰다. 복막의 1 × 2 cm 층 및 근육의 일부를 제거하였다. 이러한 결함의 내측 에지를 정중선 절개부로부터 측방향 1 cm에 그리고 이 절개부에 평행하게 위치시켰다. 복벽 결함을 모니터링하여 임의의 출혈을 관찰하였다. 1 × 2 cm 면적에 걸쳐 점상 출혈의 균질한 표면이 형성되도록 메스(scalpel)로 긁어냄으로써, 상응하는 결함을 맹장에 만들어 냈다. 찰과상 전에, 맹장을 들어올리고, 폐쇄 시에 맹장이 복벽 결함과 접촉하여 국소 유착을 유도하도록 위치시켰다. 2개의 표면을 10분 동안 공기 건조시켰다. 각각의 시험 물품에 대해, 시험 물품의 얇은 층으로 맹장을 완전히 덮도록 소정의 양을 맹장 위에 스프레딩하였다. "미처리" 그룹은 손대지 않은 채로 두었다. 그룹 할당 및 적용 후에, 맹장 및 복벽 결함을 폐쇄 전 1분 동안 함께 유지하였다. 기관을 해부학적으로 제자리에 놓고, 2개의 봉합사를 결함의 각각의 단부에 배치하여 장기의 근접성을 유지하였다. 치료 동안, 동물을 조심스럽게 관찰하여 마취제 처리에 대해 예기치 않은 반응을 갖는 임의의 동물을 제외하였다.

[0314] 절차 후에, 통증을 감소시키기 위해 동물에게 체중 1 kg당 단일 용량의 부토르파놀 타르트레이트(Butorphanol Tartrate)(Torbugestic) 0.5 내지 2.0 mg을 제공하였다. 동물을 매일 모니터링하였고, 임상 징후 또는 거동 변화가 관찰된 경우, 동물의 활동성에 따라, 통증을 제어하기 위해 필요한 대로 4시간마다 동물에게 체중 1 kg당 부토르파놀 0.5 내지 2.0 mg을 피하 투여하였다. 수술 14일 후에, CO_2 질식에 의해 동물을 안락사시켰다. 복부를 개방하고, 수술 부위를 검사하였다. 맹검 관찰자에 의해 유착에 등급을 매겼다.

[0315] 다양한 복부 장기에 대한 유착 강도를 하기 체계에 따라 평가하였다(문헌[Poehnert et al., 2015, International journal of medical sciences 12(1):1-6]): 등급 0 - 유착 없음; 등급 1 - 용이하게 제거되는 얇은 유착; 등급 2 - 둔적 박리(blunt dissection)에 의해 제거될 수 있음; 등급 3 - 예적 박리를 필요로 함; 등급 4 - 상이한 조직들의 에지를 구별하는 데 어려움이 있어 고도로 분리불가능함. 유착 강도에 더하여, 자를 사용하여 유착 커버리지(coverage)를 측정하였다. 유착 강도 × 유착 커버리지 (mm)로서 유착 세기를 계산하였다.

[0316] **실시예 1: 산화 재생 셀룰로오스(ORC)-글리세롤 조합된 페이스트의 저항력을 시험함.**

[0317] 측정은 침투 동안 가해지는 힘을 모니터링하기 위해 LF 플러스 인장 시험기(로이드 인스트루먼츠)를 사용하여

수행하였다. 인장 시험기는 미리 선택된 거리에 걸쳐 금속 프로브를 샘플 내로 연장시키고, 샘플에 의해 나타나는 저항력 또는 하중(뉴턴 단위)을 기록한다. 시험기에 장착된 프로브는 1.27 cm 직경을 갖는 편평한 에지를 갖는 원통형 프로브였다. 가해진 힘을 모니터링하는 센서인 로드 셀은 샘플 저항력에 따라 10 N(최대 10 N의 힘을 감지할 수 있음) 또는 100 N(최대 100 N의 힘을 감지할 수 있음) 중 어느 하나였다. 0.1 N의 규정된 예비하중으로부터 시작하여 8 mm 침투를 모니터링하도록 인장 시험기 설정을 조정하였다. 0.1 N의 예비하중은, 0.1 N의 저항력이 모니터링되고 프로브가 샘플 내에 있는 경우에만, 8 mm 침투 기록이 시작되도록 보장한다. 프로브의 속도를 30 mm/min으로 설정하였다. 각각의 시험 전에, 샘플을 프로브 아래로 중심에 위치시켰다.

[0318] **표 1**로부터의 각각의 부피의 무수 글리세롤을 4 그램(g)의 건조 밀링된 ORC에 첨가하여 글리세롤 대 ORC의 비가 다양한 몇몇 제형을 제조하였다. 3 cm 직경의 유리 바이알에서 제형을 제조하고, 이어서 60 내지 80℃ 오븐에서 하룻밤 인큐베이션하고 다시 실온으로 되게 두었다. 인큐베이션 후, 제형을 직접 사용하거나, 또는 사용 전에 추가로 혼합하였다.

[0319] [표 1]

4 g의 건조 ORC에 첨가된 글리세롤 부피

페이스트 주도	글리세롤/ORC 비 (w/w*)	글리세롤 부피
비유동성	3.15:1	10 ml
유동성	3.78:1	12 ml
유동성	4.09:1	13 ml
유동성	4.41:1	14 ml

[0320] * 1.26 g/ml의 글리세롤 밀도를 기준으로 함

[0321] 수동 혼합을 사용하여 그리고 수동 혼합 없이 제형을 상기에 기재된 바와 같은 침투 저항력에 대해 시험하였다. 얻어진 낮은 저항력이 시험기의 예비부하 설정보다 낮았기 때문에, 4.09:1 및 4.41:1의 글리세롤 대 ORC (w/w) 비의 혼합 제형에 대해서는 정확한 데이터를 얻을 수 없었다.

[0322] **도 1 및 도 2**는 다양한 페이스트 점조도의 침투 저항력을 나타낸다. 도면으로부터 알 수 있는 바와 같이, 퍼티 점조도는 더 유동성인 점조도보다 더 높은 침투 저항력을 가졌다. 혼합되지 않은 조성물(도 1)의 저항력은 혼합된 조성물(도 2)의 저항력보다 높았다. 유동성 조성물에 있어서, 저항력은 혼합된 조성물의 경우 3 N 초과이고 혼합되지 않은 조성물의 경우 6 N 초과만큼 높은 반면, 퍼티 점조도에 있어서, 저항력은 혼합된 조성물의 경우 9 N 초과이고 혼합되지 않은 조성물의 경우 16 N 초과였다.

[0323] **실시예 2: 다양한 비의 글리세롤:산화 재생 셀룰로오스(ORC) 혼합물의 역학 점도**

[0324] 낮은 습도(<20%) 조건 하에 제습기 내부에서, 밀링된 ORC(미국 특허 제9539358호에 기재된 공정에 의해 제조됨)(서지셀(등록상표) 또는 인터시드(등록상표))를 **표 2**에 나타나 있는 바와 같은 다양한 비(중량/부피: 1:1.5, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:3.5, 1:4)로 100% 글리세롤과 혼합함으로써 샘플을 제조하였다. 수동으로 혼합한 후에, 샘플을 6 ml 유리 바이알(22 mm 직경을 갖는, 피오랙스 클리어(Fiolax clear), 로트/#6102981482)에 넣고, 실온에서 대략 16 내지 20시간 동안 롤러(스튜어트 사이언티픽(Stuart Scientific), 롤러 믹서(Roller Mixer) SRT2) 상에서 균질화하였다. 글리세롤:인터시드(등록상표) ORC v/w 비가 3:1인 샘플을 20 내지 40 KGray에서 감마선-조사하여 바이오버든을 감소시켰다.

[0325] 브룩필드 헬리패스 스핀들(Brookfield HELIPATH Spindle) - TF(직경이 10.9임)를 갖는 브룩필드 점도계, 모델 LVDV-II+Pro 엑스트라(EXTRA)를 사용하여 예시적인 제형의 점도를 측정하였다. 측정 전에 모든 샘플을 16 내지 20시간 동안 대략 20 내지 22℃로 평형화되게 두었다. 각각의 샘플을 샘플의 점도에 따라 20 내지 200 RPM(분당 회전수)의 3가지 상이한 회전 속도를 사용하여 분석하였다. 각각의 샘플에 5개의 판독치가 있었고, 평균을 센티푸아즈(cP) 단위로 계산하였다. 샘플의 평균 판독치에 기초하여, 0.99 초과의 R 제곱값(R square)으로 로그 차트를 생성하고, 추세선 방정식을 계산하여 미측정 값을 외삽하였다. 외삽을 위해, 글리세롤 백그라운드가 없는 결과를 사용하였다. 다양한 조성물의 점도 결과가 하기 및 **도 3** 내지 **도 8**에 제시되어 있다. R 제곱값(R^2)은 회귀 모델에서 독립 변수 또는 변수들에 의해 설명되는 종속 변수에 대한 분산의 비율을 나타낸다.

[0326] [표 2]

ORC - 글리세롤 비

ORC/글리세롤 w/v 비	글리세롤/ORC w/w 비	서지셀 (등록상표) (g)	글리세롤 (g)		인터시드 (등록상표) (g)	글리세롤 (g)
1 : 4 (0.25)	5.04:1	1	5.04		1	5.04
1 : 3.5 (0.29)	4.41:1	2	8.82		1	4.41
1 : 3 (0.33)	3.78:1	1	3.78		2	7.56
1 : 2.5 (0.4)	3.15:1	2	6.3		2	6.3
1 : 2 (0.5)	2.52:1		NA		2	5.04
1 : 1.5 (0.67)	1.89:1	2	3.78			NA

[0327]

[0328] [표 3]

인터시드(등록상표)-ORC/글리세롤의 검사된 점도 (백그라운드를 포함함)

글리세롤/ ORC v/w	글리세롤/ ORC v/w	ORC/ 글리세롤 w/v	역학 점도 (cP)
글리세롤 100%			1504.68
4:1	5.04:1	0.25	2056.12
3.5:1	4.41:1	0.29	2334.50
3:1	3.78:1	0.33	3199.94
2.5:1	3.15:1	0.40	4592.46
2:1	2.52:1	0.50	10517.29

[0329]

[0330] [표 4]

인터시드(등록상표)-ORC/글리세롤의 계산된 점도 (백그라운드를 제외함)

글리세롤/ ORC v/w	글리세롤/ ORC w/w	ORC/ 글리세롤 w/v	계산된 역학 점도 (cP)
4:1	5.04:1	0.25	583
3.5:1	4.41:1	0.29	867
3:1	3.78:1	0.33	1473
2.5:1	3.15:1	0.40	3089
2:1	2.52:1	0.50	9386
1.5:1	1.89:1	0.67	59821
1:1	1.26:1	1.00	2430091
0.5:1	0.63:1	2.00	1629060320 94

[0331]

[0332] [표 5]

인터시드(등록상표)-ORC/글리세롤의 계산된 점도 (백그라운드를 포함함)

글리세롤/ ORC v/w	글리세롤/ ORC w/w	ORC/ 글리세롤 w/v	계산된 역학 점도 (cP)
글리세롤 100%			1504.68
4:1	5.04:1	0.25	2088
3.5:1	4.41:1	0.29	2372
3:1	3.78:1	0.33	2977
2.5:1	3.15:1	0.40	4594
2:1	2.52:1	0.50	10890
1.5:1	1.89:1	0.67	61325
1:1	1.26:1	1.00	2431596
0.5:1	0.63:1	2.00	162906033599
3:1 (조사됨 (Irradiated))	3.78:1	0.33	2339

[0333]

[0334] [표 6]

서지셀(등록상표)-ORC/글리세롤의 검사된 점도(백그라운드를 제외함)

글리세롤/ ORC v/w	글리세롤/ ORC w/w 비	ORC/ 글리세롤 w/v	역학 점도 (cP)	페이스트 주도
글리세롤 100%			1504.68	
4:1	5.04:1	0.25	507.39	유동성
3.5:1	4.41:1	0.29	520.51	유동성
3:1	3.78:1	0.33	867.94	유동성
2.5:1	3.15:1	0.40	1483.75	비유동성
1.5:1	2.52:1	0.67	18283.29	비유동성

[0335]

[0336] [표 7]

서지셀(등록상표)-ORC/글리세롤의 계산된 점도(백그라운드를 제외함)

글리세롤/ ORC v/w	글리세롤/ ORC w/w 비	ORC/ 글리세롤 w/v	계산된 역학 점도 (cP)	예상된 페이스트 주도
4:1	5.04:1	0.25	424	유동성
3.5:1	4.41:1	0.29	583	유동성
3:1	3.78:1	0.33	892	유동성
2.5:1	3.15:1	0.40	1616	비유동성
2:1	2.52:1	0.50	3946	비유동성
1.5:1	1.89:1	0.67	17463	비유동성
1:1	1.26:1	1.00	342006	비유동성
0.5:1	0.63:1	2.00	2569259575	비유동성

[0337]

[0338] [표 8]

서지셀(등록상표)-ORC/글리세롤의 계산된 점도(백그라운드를 포함함)

글리세롤/ ORC v/w	글리세롤/ ORC w/w 비	ORC/ 글리세롤 w/v	계산된 역학 점도 (cP)	예상된 페이스트 주도
글리세롤 100%			1504	
4:1	5.04:1	0.25	1929	유동성
3.5:1	4.41:1	0.29	2088	유동성
3:1	3.78:1	0.33	2396	유동성
2.5:1	3.15:1	0.40	3121	비유동성
2:1	2.52:1	0.50	5451	비유동성
1.5:1	1.89:1	0.67	18967	비유동성
1:1	1.26:1	1.00	343511	비유동성
0.5:1	0.63:1	2.00	2569261080	비유동성

[0339]

[0340] **실시예 3: 연조직에서의 출혈을 중단시키기 위한 1:1 w/v의 ORC/글리세롤 비를 갖는 서지셀(등록상표)-ORC 페이스트**

[0341] **표 9**에 상세히 기재된 바와 같이 조성물을 제조하였다.

[0342] [표 9]

서지셀(등록상표)-ORC 조성물의 제조

조성물	ORC	글리세롤	$CaCl_2$	트롬빈
건조 ORC	5 g			
ORC/글리세롤	5 g	5 ml		
ORC/글리세롤 + $CaCl_2$	5 g	5 ml	0.5 g	
ORC/글리세롤 + 트롬빈	5 g	5 ml		800 내지 1200 IU/ml

[0343]

[0344] 조성물을 다음 방식으로 제조하였다:

[0345] 건조 ORC: 5 g의 서지셀(등록상표)-밀링된 ORC(에티콘, AC3X112916-1)를 바이알 내로 칭량하고 밀봉하였다; ORC + 글리세롤: 5 g의 밀링된 ORC를 바이알 내로 칭량하고, 주사기(요엘 나임(Yoel Naim), 배치(Batch) 번호 20130815)를 사용하여 5 ml의 글리세롤(제이.티. 베이커, 배치 번호 0000136697)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하

고 24시간 동안 롤러 상에 두었다;

[0346] ORC + 글리세롤 + $CaCl_2$: 5 g의 서지셀(등록상표)-밀링된 ORC를 바이알 내로 칭량하였다; 0.5 g의 $CaCl_2$(시그마 알드리치(Sigma Aldrich), Cat#21097-50G)를 동일한 바이알에 첨가하고, 주사기를 사용하여 5 ml의 글리세롤을 바이알에 첨가하였다. 다음으로, 바이알을 밀봉하고 24시간 동안 롤러 상에 두었다;

[0347] ORC + 글리세롤 + 트롬빈: 5 g의 서지셀(등록상표)-밀링된 ORC를 바이알 내로 칭량하고, 3개의 동결건조된 트롬빈(옴릭스(Omrix), W46T410SD) 바이알을 글리세롤(각각의 바이알에 대해 2 ml)로 충전하고, 롤러 상에 놓고, 일단 트롬빈이 용해되면, 5 ml의 글리세롤 + 트롬빈을 취하고 5 g의 밀링된 ORC를 함유하는 바이알에 첨가하였다. 다음으로, 바이알을 밀봉하고 24시간 동안 롤러 상에 두었다.

[0348] 유사한 표시(indication)를 공유하는 2개의 대조군 물품을 이 시험에 사용하였다.

[0349] 젤라틴 페이스트: 페이스트를 2 ml의 물과 혼합하라는 서지플로(등록상표)(에티콘, 로트: 248177) 제조사 사용 설명서에 따라 8 ml의 젤라틴 페이스트를 제조하였다.

[0350] 젤라틴 페이스트 + 트롬빈: 800 내지 1200 IU(International Unit)의 트롬빈을 2 ml의 물로 재구성하고 젤라틴 페이스트와 혼합하라는 서지플로(등록상표)(에티콘, 로트: 248177) 제조사 사용 설명서에 따라 8 ml의 젤라틴 페이스트를 제조하였다.

[0351] 서지셀(등록상표) ORC 및 글리세롤을 포함하는 조성물을 용이한 도포를 위해 몇 개의 1 ml 주사기에 로딩하고 돼지 펀치 생검 모델에서 사용하였다.

[0352] 다양한 조성물에 대한 지혈 활성 결과가 **도 9**에 제시되어 있다.

[0353] 도 9로부터 알 수 있는 바와 같이, 시험한 모든 ORC/글리세롤 조성물은 건조 서지셀(등록상표)-ORC(밀링된 ORC)보다 우수하거나 트롬빈이 없는 젤라틴 페이스트보다 우수한 유효 지혈 활성을 나타내었다.

[0354] **실시예 4: 골조직에서의 출혈을 중단시키기 위한 약 0.5:1 v/w의 글리세롤/ORC 비를 갖는 서지셀(등록상표)-ORC 비유동성 페이스트**

[0355] 표 10에 상세히 기재된 바와 같이 조성물들을 제조하였다.

[0356] [표 10]

[0357]

ORC 조성물의 제조

조성물	ORC	글리세롤
건조 ORC	5 g	
ORC/글리세롤	5 g	2.5 ml

[0358] 조성물을 다음 방식으로 생성하였다:

[0359] 건조 ORC: 5 g의 서지셀(등록상표)-카르복실 함량이 18 내지 21%인 밀링된 ORC(에티콘, AC3X112916-1)을 바이알 내로 칭량하고 밀봉하였다.

[0360] ORC + 글리세롤: 5 g의 서지셀(등록상표)-밀링된 ORC를 바이알 내로 칭량하고, 주사기(요엘 나임, 배치 번호 20130815)를 사용하여 2.5 ml의 글리세롤(제이.티. 베이커, 배치 번호 0000136697)을 바이알에 첨가하고, 바이알을 밀봉하고 24시간 동안 롤러 상에 두었다.

[0361] 대조군 물품을 **실시예 3**에서와 같이 제조하였다.

[0362] ORC/글리세롤 조성물은 앞선 실시예에 기재된 펀치 생검 모델에서 젤라틴 페이스트 또는 건조 ORC보다 우수한 지혈 효과를 나타내었다(**도 9 참조**). ORC/글리세롤 조성물은 또한 흉골절개 모델에서 시험된 바와 같이, 골조직에서 완전한 지혈을 달성할 수 있었다(데이터는 나타나 있지 않음).

[0363] **실시예 5: 래트 맹장 찰과상 모델에서의 유착 방지 효력**

[0364] 유착은 만성 통증, 불임을 유발할 수 있으며 사망으로 이어질 수 있는 장폐색과 관련이 있는 심각한 의학적 문제이다. 이러한 유착의 대부분은 복막에 대한 외과적 외상에 기인한다. 유착을 감소시키는 본 발명의 조성물의 능력을 검사하기 위하여, 이들을 동물 모델에서 시험하였다. 선택된 모델은 맹장 찰과상 및 복부 측벽 결함을 포함하는 래트 모델이다. 이 모델은 대체로 문헌[Poehnert et al., 2015, International Journal of

Medical Sciences 12(1):1-6]에 기재되어 있는데, 몇 가지 사소한 변경이 있다.

[0365] 시험 물품을 하기와 같이 제조하였다:

[0366] 미처리 그룹: 미처리.

[0367] 인터시드 그룹: 구매가능한 인터시드(등록상표) 시트(에티콘)를, 맹장을 덮도록 적용될 크기로 절단하였다.

[0368] 인터시드(등록상표) 분말 그룹은 응집체의 형태이며, 미국 특허 제9539358호의 실시예에 기재된 공정에 의해 생성하였는데, 사용된 기본 재료가 서지셀(등록상표) 시트(에티콘) 대신에 인터시드(등록상표) 시트(에티콘)였다는 차이가 있었다. 응집체 형태의 인터시드 분말은 또한 본 명세서에서, 응집된 형태의 밀링된/분쇄된 인터시드, 작은 과립으로 압축된, 밀링된/분쇄된 인터시드(등록상표), 압착된 인터시드 분말, 응집체 형태로 압착된 인터시드로 명명된다.

[0369] 3:1 및 2:1 글리세롤:인터시드 v/w 그룹: 제형을 상기 **표 2**에 기재된 바와 같이 제조하고, 추가로 (소르반 래디에이션 리미티드에 의한) 20 내지 45 킬로그레이의 감마 방사선에 노출시켜 멸균성을 제공하였다.

[0370] 글리세롤 그룹: 순수한 글리세롤(제이.티. 베이커, 2136-01)을 사용하였다.

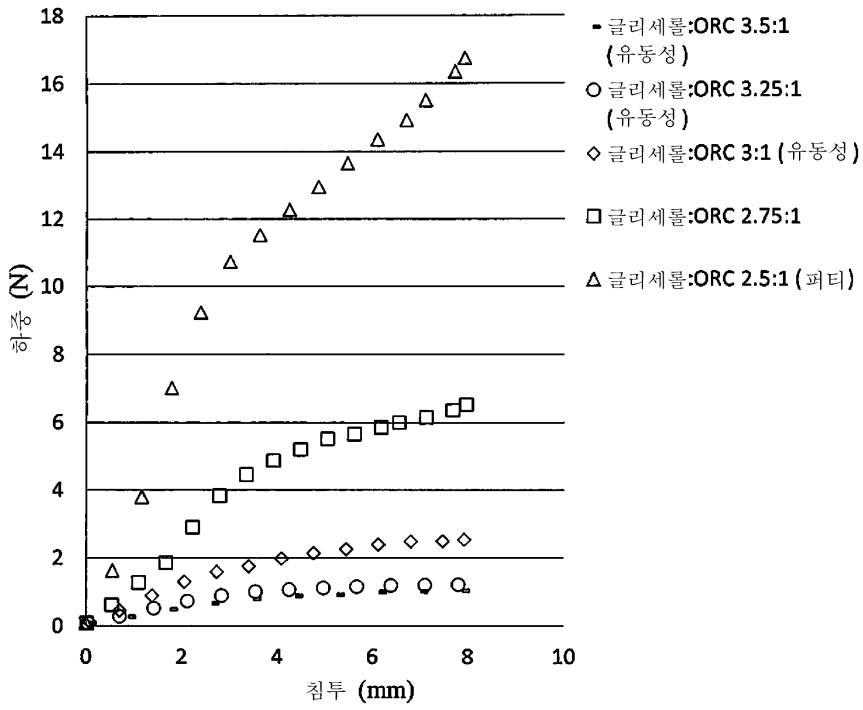
[0371] 시험 물품을 상기 방법 섹션에 설명된 바와 같이 래트 맹장 찰과상 모델에 적용하였다(6회 반복). **도 10**으로부터 알 수 있는 바와 같이, 3:1 글리세롤:인터시드 그룹이 가장 낮은 유착 방지 세기를 가졌고 2:1 글리세롤:인터시드 그룹은 인터시드 밀링된 ORC 그룹에 필적하는 세기를 가졌다.

[0372] 감마선 조사된 인터시드 분말 ORC는 ORC 직물과 비교할 때 약 135%의 유착 방지 효력을 나타내었다는 것이 주목할 만하다.

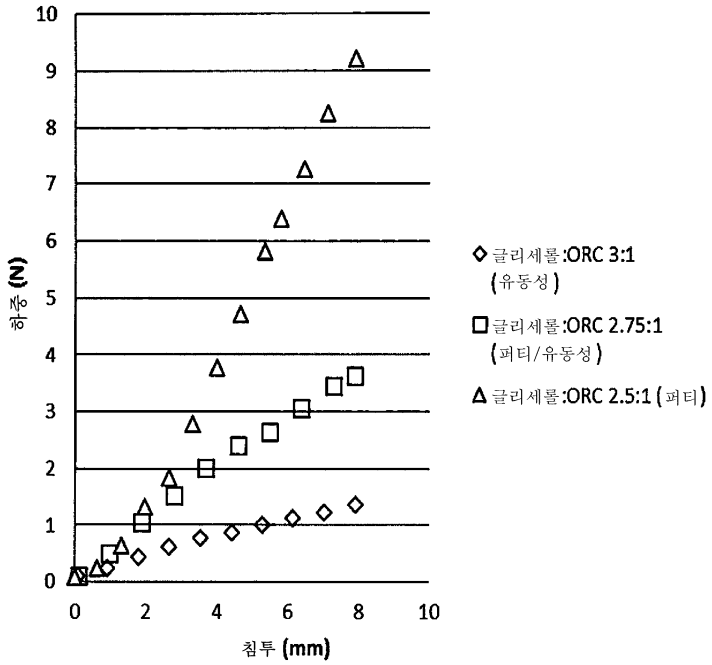
[0373] 본 발명은 이의 구체적인 실시 형태와 관련하여 설명되었지만, 다수의 대안, 수정 및 변형이 당업자에게 자명함이 분명하다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구범위의 사상 및 넓은 범주 내에 있는 모든 이러한 대안, 수정 및 변형을 포함하는 것으로 의도된다.

도면

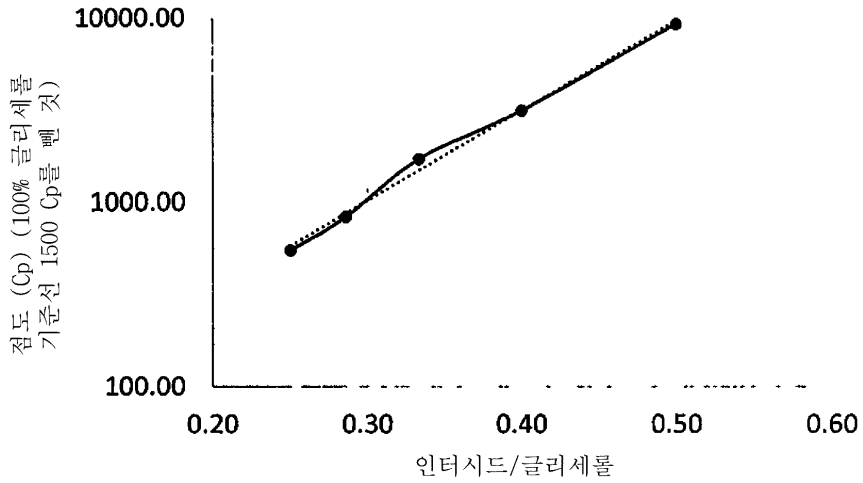
도면1



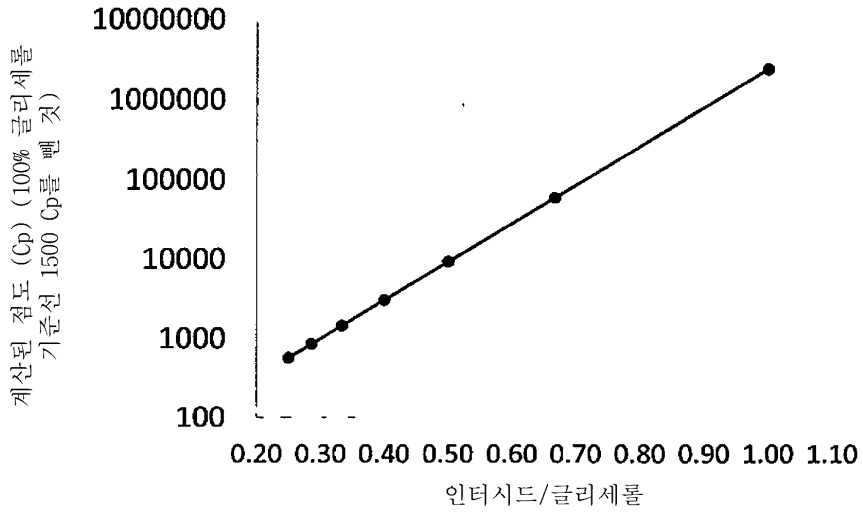
도면2


10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
하중 (N)
0
2
4
6
8
10
침투 (mm)
◇ 글리세롤:ORC 3:1 (유동성)
□ 글리세롤:ORC 2.75:1 (퍼티/유동성)
△ 글리세롤:ORC 2.5:1 (퍼티)

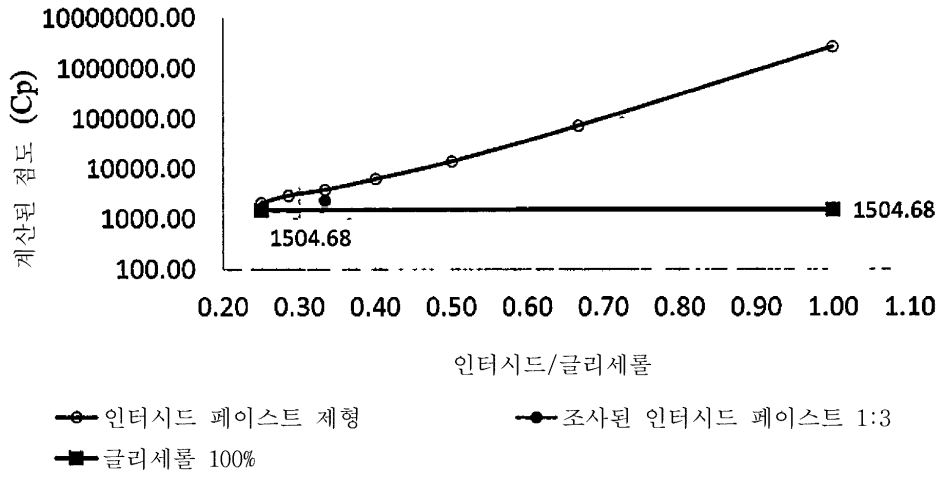
도면3


10000.00
1000.00
100.00
점도 (Cp) (100% 글리세롤 기준선 1500 Cp를 뺀 것)
0.20
0.30
0.40
0.50
0.60
인터시드/글리세롤

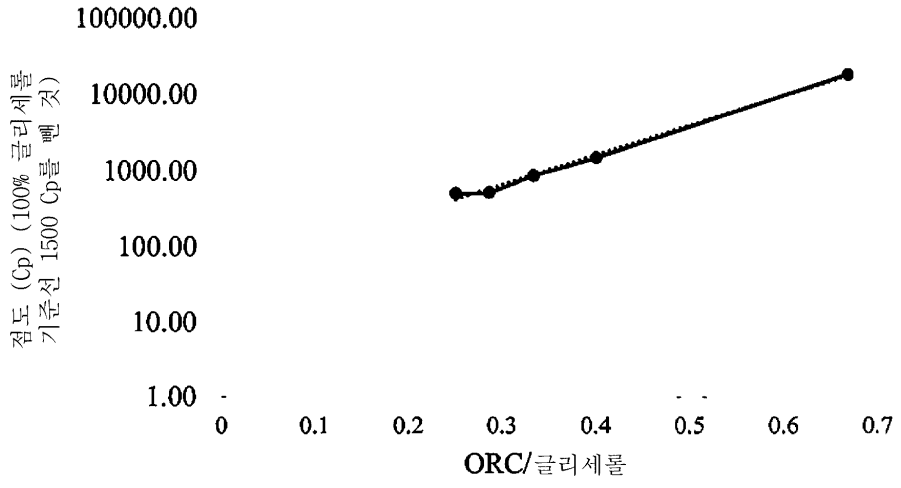
도면4


10000000
1000000
100000
10000
1000
100
계산된 점도 (Cp) (100% 글리세롤 기준선 1500 Cp를 뺀 것)
0.20 0.30 0.40 0.50 0.60 0.70 0.80 0.90 1.00 1.10
인터시드/글리세롤

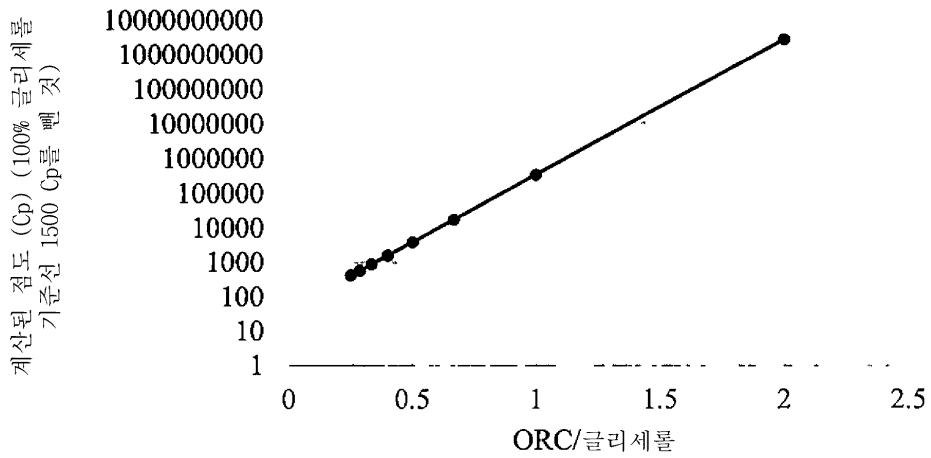
도면5


10000000.00
1000000.00
100000.00
10000.00
1000.00
100.00
계산된 점도 (Cp)
1504.68
1504.68
0.20 0.30 0.40 0.50 0.60 0.70 0.80 0.90 1.00 1.10
인터시드/글리세롤
인터시드 페이스트 제형
조사된 인터시드 페이스트 1:3
글리세롤 100%

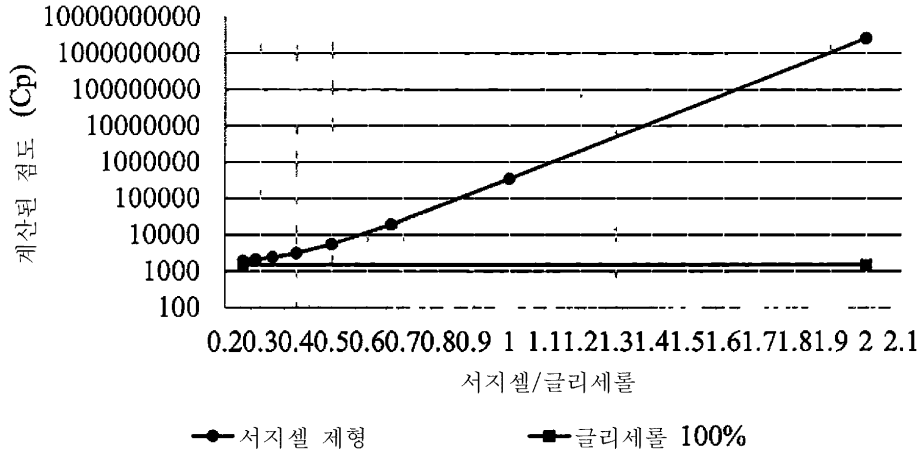
도면6


100000.00
10000.00
1000.00
100.00
10.00
1.00
점도 (Cp) (100% 글리세롤 기준선 1500 Cp를 뺀 것)
0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7
ORC/글리세롤

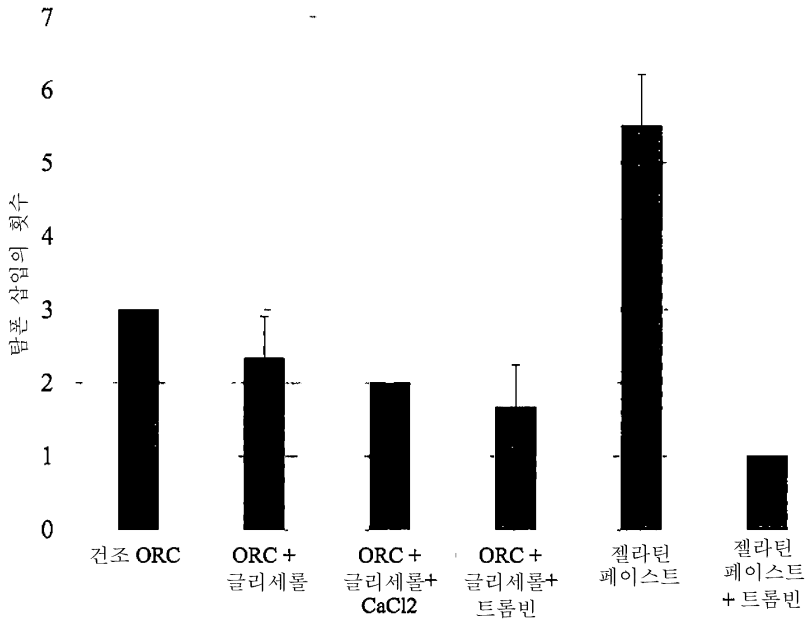
도면7


계산된 점도 (Cp) (100% 글리세롤 기준선 1500 Cp를 뺀 것)
10000000000
1000000000
100000000
10000000
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
0
0.5
1
1.5
2
2.5
ORC/글리세롤

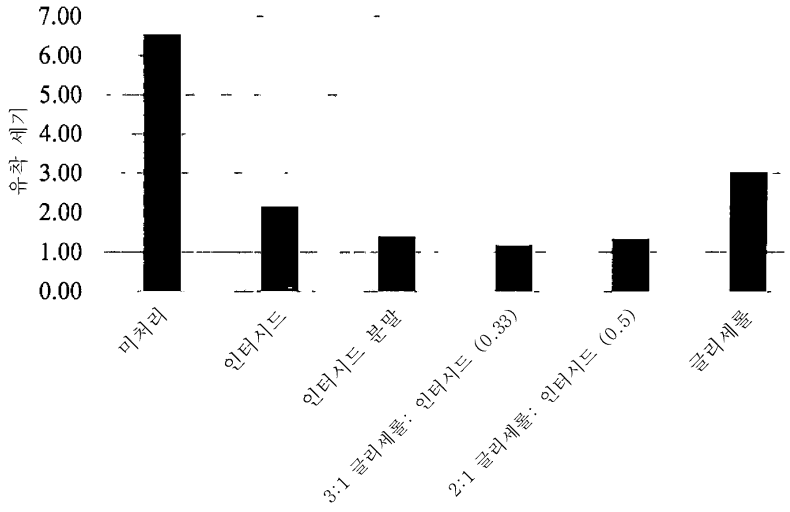
도면8


계산된 점도 (Cp)
10000000000
1000000000
100000000
10000000
1000000
100000
10000
1000
100
0.20.30.40.50.60.70.80.9 1 1.11.21.31.41.51.61.71.81.9 2 2.1
서지셀/글리세롤
서지셀 제형
글리세롤 100%

도면9


탐폰 삽입의 횟수
7
6
5
4
3
2
1
0
건조 ORC
ORC + 글리세롤
ORC + 글리세롤+ CaCl2
ORC + 글리세롤+ 트롬빈
젤라틴 페이스트
젤라틴 페이스트 + 트롬빈

도면10


7.00
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
유착 세기
미처리
인터시드
인터시드 분말
3:1 글리세롤: 인터시드 (0.33)
2:1 글리세롤: 인터시드 (0.5)
글리세롤