



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0126394
(43) 공개일자 2015년11월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/00 (2006.01) *A61B 17/00* (2006.01)
A61K 47/42 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61L 24/00* (2006.01)
A61L 24/10 (2006.01) *A61M 5/31* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/00 (2013.01)
A61K 47/42 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7027514
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월06일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년10월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2014/059496
- (87) 국제공개번호 WO 2014/136081
 국제공개일자 2014년09월12일
- (30) 우선권주장
 61/773,359 2013년03월06일 미국(US)

- (71) 출원인
 가부시끼가이샤 쓰리디 매트릭스
 일본 1020083 도쿄도 치요다구 코지마찌 3-2-4
- (72) 발명자
 노하라 마사히로
 일본 도쿄도 151-0071 시부야 혼마치 2-33-2-409
 고바야시 사토루
 일본 가나가와켄 253-0085 치가사키 야바타
 412-19
 마쓰다 노리아키
 일본 도쿄도 114-0014 기타쿠 다바타 3-23-15-603
- (74) 대리인
 장훈

전체 청구항 수 : 총 88 항

(54) 발명의 명칭 **정제된 양친매성 펩타이드 조성물을 이용하는 수술 방법**

(57) 요약

수술 절차 동안의 출혈을 제어하기 위한 조성물, 방법 및 전달 디바이스(예: 사전충전형 주사기)가 제공되며, 여기서 상기 조성물은 환자의 체액 및/또는 혈액(즉, 생리학적 조건)과 접촉시 겔화 상태를 채택할 수 있는 수성 제형을 가짐을 특징으로 한다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

A61L 24/001 (2013.01)

A61L 24/0031 (2013.01)

A61L 24/108 (2013.01)

A61B 2017/00004 (2013.01)

A61B 2017/0065 (2013.01)

A61B 2017/00893 (2013.01)

A61M 2005/3139 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

절개가, a) 내부 장기 또는 조직의 손상된 부분을 포함하는 부위로의 접근이 제1 기간 동안 제공되고, b) 상기 손상된 부분의 일부 또는 전부의 제거, 복구 또는 대체가 상기 제1 기간 동안 수행되고, c) 절개가 상기 제1 기간의 종결시 폐쇄되도록 신체 내에서 이루어지는 환자에서 신체내(intrabody) 수술 절차를 수행하는 방법에 있어서,

개선이, 상기 제1 기간 내에 0.1 내지 10% 펩타이드 용액을 포함하는 조성물을 상기 부위 내에 적어도 1회 적용하고, 이때 상기 펩타이드는 RADA 반복부의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 용액은 두 상태, 즉 하나 이상의 특정 이온이 실질적으로 부재일 때 채택되는 비겔화 상태 및 하나 이상의 이온이 역치 수준 이상으로 존재할 때 채택되는 겔화 상태 사이를 전이할 수 있는 능력을 특징으로 하고, 상기 하나 이상의 이온은 위치에 존재하거나 존재하게 되고; 상기 조성물이 이 조성물 중의 펩타이드가 겔화 상태로 전이되기에 충분한 제2 기간 동안 상기 부위 내에서 유지되도록 함을 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 개선이 상기 제2 기간 내에 적어도 하나의 다른 의료 절차를 상기 부위에서 수행함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제2 기간이 5분 미만인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 기간이 5분 초과인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 이온이 칼륨(K^+) 및 나트륨(Na^+)으로부터 선택되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 이온이 칼륨(K^+) 및 나트륨(Na^+)인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신체내 수술 절차가 간의 적어도 일부분의 절제인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개선이 제1 기간 내에 간 절제를 완료함을 추가로 포함하고, 상기 제1 기간이 4시간 미만이므로 이러한 개선이 없는 5시간 내지 6시간의 범위 내인 표준 제1 기간과 비교하여 감소된, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개선이 제1 기간 동안 상기 부위 내에 피브린 글루 또는 SURGICEL[®] 또는 이들의 조합을 적용하지 않음을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개선이 상기 제1 기간 동안 상기 부위 내에, 피브린 글루 또는

SURGICEL[®] 또는 이들의 조합 이외에, 펩타이드 용액을 포함하는 조성물을 적용함을 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1회의 첫번째 적용이 상기 부위 내에서 임의의 다른 수술 행위 전에 완료되는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 신체내 수술 절차가 관상동맥 우회로조성술인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 수술 전에 항응혈제가 투약되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신체내 수술 절차가 관상동맥 우회로조성술이고, 이때 상기 개선이, 이러한 개선이 없는 상기 표준 제1 기간에 비해 짧은 이식편당 적어도 20분인 제1 기간 내에 수술 절차를 완료하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 용액이 1 내지 3%의 농도를 갖는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 2개, 3개 또는 4개의 RADA 반복부를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 펩타이드가 4개의 RADA 반복부를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 18

제1 기간 동안 내부 장기 또는 조직의 적어도 일부분을 제거, 복구 또는 대체하기 위해, 상기 제1 기간 동안 환자의 체내 위치를 노출시켜 상기 장기 또는 조직의 손상된 부분에 접근하고;

상기 위치 내의 부위에 0.1 내지 10% 펩타이드 용액을 포함하는 조성물을 적용하고, 이때 상기 펩타이드는 RADA 반복부의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 용액은 두 상태, 즉 하나 이상의 특정 이온이 실질적으로 부재일 때 채택되는 비겔화 상태 및 하나 이상의 이온이 역치 수준 이상으로 존재할 때 채택되는 겔화 상태 사이를 전이할 수 있는 능력을 특징으로 하고, 상기 하나 이상의 이온은 상기 위치에 존재하거나 존재하게 되고;

상기 조성물을 제2 기간 동안 상기 위치에서 유지시키고, 이때 상기 조성물의 펩타이드는 겔화 상태로 전이됨을 포함하는, 환자에서 신체내 수술 절차를 수행하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 제2 기간 동안 상기 위치에서 적어도 하나의 다른 의료 절차를 수행함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 제2 기간이 5분 미만인, 방법.

청구항 21

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 제2 기간이 5분 초과인, 방법.

청구항 22

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 이온이 칼륨(K⁺) 및 나트륨(Na⁺)으로부터 선택되는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 하나 이상의 이온이 칼륨(K⁺) 및 나트륨(Na⁺)인, 방법.

청구항 24

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수술 절차가 간 절제이고, 상기 방법이, 4시간 미만이므로 상기 적용이 없는 5시간 내지 6시간의 범위 내인 표준 제1 기간과 비교하여 감소된 제1 기간 내에 완료되는, 방법.

청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 상기 제1 기간 동안 상기 부위 내에 피브린 글루 또는 SURGICEL[®] 또는 이들의 조합을 적용을 배제하는, 방법.

청구항 26

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 상기 제1 기간 동안 상기 부위 내에, 피브린 글루 또는 SURGICEL[®] 또는 이들의 조합 이외에, 상기 펩타이드 용액을 포함하는 조성물을 적용함을 포함하는, 방법.

청구항 27

제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1회의 첫번째 적용이 상기 부위 내에서 임의의 다른 수술 행위 전에 완료되는, 방법.

청구항 28

제18항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 수술 전에 항응혈제가 투약되는, 방법.

청구항 29

제18항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 용액이 1 내지 3%의 농도를 갖는, 방법.

청구항 30

제18항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 2개, 3개 또는 4개의 RADA 반복부를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 펩타이드가 4개의 RADA 반복부를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 32

(a) 피험자에서 삼출성 출혈 위치에 0.1 내지 10% 펩타이드 용액을 포함하는 조성물을 적용하고, 이때 상기 펩타이드는 RADA 반복부의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 용액은 두 상태, 즉 하나 이상의 특정 이온이 실질적으로 부재일 때 채택되는 비겔화 상태 및 하나 이상의 이온이 역치 수준 이상으로 존재할 때 채택되는 겔화 상태 사이를 전이할 수 있는 능력을 특징으로 하고, 상기 하나 이상의 이온은 상기 위치에 존재하거나 존재하게 되는 단계,

(b) 상기 적용된 조성물을, 이 조성물이 겔화되기에 충분한 기간 동안 상기 하나 이상의 이온과 함께 상기 위치에서 유지시키는 단계 및

(c) 먼저 상기 조성물을 제거하지 않고, 상기 위치에서 하나 이상의 간 수술 작업을 수행하는 단계를 포함하는, 환자에서 간 수술 동안의 삼출성 출혈을 치료하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 삼출성 출혈이 전기소작술에 의해 야기되는, 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, 상기 피험자에게 상기 간 수술을 시작하기 전에 항응혈제가 투약되는, 방법.

청구항 35

제32항에 있어서, 상기 펩타이드 용액을 포함하는 조성물이 내시경에 의해 적용되는, 방법.

청구항 36

제32항 또는 제35항에 있어서, 상기 하나 이상의 간 수술 작업이 내시경에 의해 수행되는, 방법.

청구항 37

제32항에 있어서, 상기 하나 이상의 간 수술 작업이 복강경에 의해 수행되는, 방법.

청구항 38

제32항에 있어서, 상기 하나 이상의 간 수술 작업이 간 분리를 포함하는, 방법.

청구항 39

제32항에 있어서, 상기 하나 이상의 간 수술 작업이 혈관 박리(vascular exfoliation)를 포함하는, 방법.

청구항 40

제32항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 용액이 1 내지 3%의 농도를 갖는, 방법.

청구항 41

제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 2개, 3개 또는 4개의 RADA 반복부를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 펩타이드가 4개의 RADA 반복부를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 43

제32항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 이온이 칼륨(K^+) 및 나트륨(Na^+)으로부터 선택되는, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 하나 이상의 이온이 칼륨(K^+) 및 나트륨(Na^+)인, 방법.

청구항 45

(a) 이식편 수집 부위에 0.1 내지 10% 펩타이드 용액을 포함하는 조성물을 적용하고, 이때 상기 펩타이드는 RADA 반복부의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 용액은 두 상태, 즉 하나 이상의 특정 이온이 실질적으로 부재일 때 채택되는 비겔화 상태 및 하나 이상의 이온이 역치 수준 이상으로 존재할 때 채택되는 겔화 상태 사이를 전이할 수 있는 능력을 특징으로 하고, 상기 하나 이상의 이온은 위치에 존재하거나 존재하게 되고,

(b) 상기 조성물을, 이 조성물이 겔화되기에 충분한 기간 동안 상기 하나 이상의 이온과 함께 상기 위치에서 유지시킴을 포함하는, 환자에서 관상동맥 우회로조성 수술 동안 이식편 수집 동안의 출혈을 치료하는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 출혈이 전기소작술에 의해 야기되는, 방법.

청구항 47

제45항에 있어서, 상기 조성물의 적용이 이식편 수집의 개시 전에 수행되는, 방법.

청구항 48

제45항에 있어서, 상기 조성물의 적용이 이식편 수집의 개시 후 그러나 완료 전에 수행되는, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 조성물의 유지를 적어도 한 단계의 이식편 수집 단계를 수행하는 동안 내내 유지시킴을 포함하는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 조성물의 유지를 이식편 수집 단계의 완료 동안 내내 유지시킴을 포함하는, 방법.

청구항 51

제45항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 용액이 1 내지 3%의 농도를 갖는, 방법.

청구항 52

제44항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 2개, 3개 또는 4개의 RADA 반복부를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 펩타이드가 4개의 RADA 반복부를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 54

제45항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 이온이 칼륨(K^+) 및 나트륨(Na^+)으로부터 선택되는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 하나 이상의 이온이 칼륨(K^+) 및 나트륨(Na^+)인, 방법.

청구항 56

(a) 0.1 내지 10% 펩타이드 용액을 포함하는 조성물을 환자의 심장 위치에 적용하고, 이때 상기 펩타이드는 RADA 반복부의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 용액은 두 상태, 즉 하나 이상의 특정 이온이 실질적으로 부재일 때 채택되는 비겔화 상태 및 하나 이상의 이온이 역치 수준 이상으로 존재할 때 채택되는 겔화 상태 사이를 전이할 수 있는 능력을 특징으로 하고, 상기 하나 이상의 이온은 상기 위치에 존재하거나 존재하게 되는 것을 포함하는, 환자에서 관상동맥 우회로조성술 절차를 수행하는 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 위치가 관상동맥상의 해부 부위인, 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 상기 위치가 이식 혈관상의 해부 부위인, 방법.

청구항 59

제56항에 있어서, 상기 위치가 산소공급기에 대한 케플라 연결 부위인, 방법.

청구항 60

제56항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 추가 압력 없이 적용되는, 방법.

청구항 61

제56항에 있어서, 상기 조성물의 적용이 이식편 수집의 개시 전에 수행되는, 방법.

청구항 62

제56항에 있어서, 상기 조성물의 적용이 이식편 수집의 개시 후 그러나 완료 전에 수행되는, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 조성물의 유지를 적어도 한 단계의 이식편 수집 단계를 수행하는 동안 내내 유지시킴을 포함하는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 조성물의 유지를 이식편 수집 단계의 완료 동안 내내 유지시킴을 포함하는, 방법.

청구항 65

제56항에 있어서, 상기 방법이 상기 부위 내에 피브린 글루 또는 SURGICEL[®]의 적용을 배제하는, 방법.

청구항 66

제56항에 있어서, 상기 방법이 상기 부위 내에, 피브린 글루 또는 SURGICEL[®]의 적용 이외에, 펩타이드 용액의 적용을 포함하는, 방법.

청구항 67

제56항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 용액이 1 내지 3%의 농도를 갖는, 방법.

청구항 68

제56항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 2개, 3개 또는 4개의 RADA 반복부를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 펩타이드가 4개의 RADA 반복부를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 70

제56항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온이 칼륨(K⁺) 및 나트륨(Na⁺)으로부터 선택되는, 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 하나 이상의 이온이 칼륨(K⁺) 및 나트륨(Na⁺)인, 방법.

청구항 72

수술 절차에서 사용하기 위한 사전충전형 주사기로서, 0.1 내지 10% 펩타이드 용액을 포함하는 배럴 및 비금속 노즐을 포함하고, 상기 배럴 및 상기 비금속 노즐이 액밀 방식으로 안전한 연결부를 형성할 수 있으며,

상기 펩타이드가 RADA 반복부의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 펩타이드 용액이 두 상태, 즉 하나 이상의 특정 이온이 실질적으로 부재일 때 채택되는 비겔화 상태 및 하나 이상의 이온이 역치 수준 이상으로 존재할 때 채택되는 겔화 상태 사이를 전이할 수 있는 능력을 가지며, 상기 하나 이상의 이온은 그 위치에 존재하거나 존재하게 됨을 특징으로 하는, 사전충전형 주사기.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 수술 절차가 관상동맥 우회로조성술(CABG), 간절제술, 순수 복강경 간절제술(PLH), 내시경 점막 절제술(EMR), 내시경 점막하 박리술(ESD), 흉강경 부분 폐 절제술, 림프절 박리술, 개방 부분 신장절제술, 복강경 부분 신장절제술, 대동맥 대체술 및 정형외과 골 수술로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 사전충전형 주사기.

청구항 74

제72항에 있어서, 상기 비금속 노즐이 강성인, 사전충전형 주사기.

청구항 75

제72항에 있어서, 상기 비금속 노즐이 가요성인, 사전충전형 주사기.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 비금속 노즐이 내시경 수술 절차에서 사용할 수 있을 정도로 가요성인, 사전충전형 주사기.

청구항 77

제75항에 있어서, 상기 비금속 노즐이 복강경 수술 절차에서 사용할 수 있을 정도로 가요성인, 사전충전형 주사기.

청구항 78

제72항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용액이 약 1 내지 50mL 범위 내의 용적을 갖는, 사전충전형 주사기.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 용액이 약 1mL의 용적을 갖는, 사전충전형 주사기.

청구항 80

제78항에 있어서, 상기 용액이 약 3mL의 용적을 갖는, 사전충전형 주사기.

청구항 81

제78항에 있어서, 상기 용액이 약 5mL의 용적을 갖는, 사전충전형 주사기.

청구항 82

제78항에 있어서, 상기 용액이 약 30mL의 용적을 갖는, 사전충전형 주사기.

청구항 83

제72항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용액이 약 0.1% 내지 약 10.0%의 범위 내의 펩타이드 농도를 갖는, 사전충전형 주사기.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 용액이 약 1%의 펩타이드 농도를 갖는, 사전충전형 주사기.

청구항 85

제83항에 있어서, 상기 용액이 약 2%의 펩타이드 농도를 갖는, 사전충전형 주사기.

청구항 86

제83항에 있어서, 상기 용액이 약 3%의 펩타이드 농도를 갖는, 사전충전형 주사기.

청구항 87

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 사전충전형 주사기를 포함하는 키트.

청구항 88

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 따른 사전충전형 주사기 및 이러한 사전충전형 주사기를 수용하기 위해 특수하게 형성된 블리스터 팩을 포함하는 약제학적 패키지.

발명의 설명

배경 기술

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2013년 3월 6일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/773,359호의 35 U.S.C. § 119(e)하의 이익을 주장하며, 이의 전문은 본원에서 참조로 인용된다.

[0003]

서열목록

[0004]

본 출원은 2014년 3월 6일자로 "2004837-0033_ST"란 명칭의 ascii .txt 파일로서 전자양식으로 제출된 서열목록을 참조한다. 상기 .txt 파일은 2014년 2월 27일자로 생성되었으며 13kb 크기이다.

[0005]

배경

[0006]

수술 절차는 환자가 직면하는 다양한 의학적 문제들을 교정하기 위해 수행된다. 전형적으로, 환자의 체내 수술 부위에 접근하기 위해 절개가 이루어진다. 혈관은 출혈을 방지하고/하거나 최소화하기 위해 클램핑할 수 있고; 견인기를 사용하여 수술 부위를 노출시키거나, 수술 부위가 개방된 상태로 유지되도록 함으로써 외과외가 절차와 연관된 하나 이상의 작업을 수행할 수 있도록 한다. 수행될 작업에 따라서, 수술 부위까지 관통하기 위해 수 차례의 절개 및/또는 박리가 필수적일 수 있다. 예를 들면, 복부내 위치까지 접근하기 위해, 피부, 피하 조직, 근육층 및/또는 복막을 절개하는 것이 필요할 수 있다. 일부 수술 절차에서 흔히 있는 경우이지만, 외과외가 뼈까지 절단하는 것도 필요할 수 있다. 예를 들면, 일부 수술 절차는 뇌까지 접근하기 위해 두개골을 절단하거나 심장까지 접근하기 위해 흉부를 절단하는 것을 수반할 수 있다. 출혈은 이러한 절차들 중 어느 하나 또는 모두의 수행시 다수의 시점에서 발생할 수 있으며 전형적으로 발생한다.

[0007]

수술 동안 약간의 출혈은 예상된다. 그러나, 대규모 출혈(즉, 정해진 수술 절차에서 전형적으로 접하게 되는 것 이상의 출혈)은 위험할 수 있고 심지어 생명을 위협할 수 있다. 일부 경우에, 심각한 출혈은 수술 절차가 중단되게 할 수 있다. 일부 경우에, 수혈이 필요할 수 있다. 실혈을 보충하기 위해 수술 절차 동안 혈액 또는 혈액 증량제가 전형적으로 사용된다. 일부 경우에, 실혈을 시정하기 위해 취해진 단계는 수술 절차에 상당한 시간이 더 소요되게 할 수 있고/있거나 더욱 긴 환자의 회복 시간을 초래할 수 있다.

[0008]

수술 절차 동안의 출혈을 제어하기 위한 관리 표준은 필요에 따른 방식으로 또는 확립된 방법에 의해 국소 투여되는 합성 생성물, 동물로부터 유래된 물질 또는 사람 혈액 성분의 사용을 포함한다. 이러한 생성물 및 물질은 주로 조직-형성 단백질로 이루어지며, 이들은 생체적합성이고 효능을 나타내기 때문에 수술 용도로 매우 적합하다. 그러나, 이러한 생성물 및 물질에는 제약이 있다. 예를 들면, 이들 생성물은 감염 물질, 예를 들면, 바이러스의 존재를 통해 감염의 위험이 있을 수 있다. 게다가, 동물 유래의 생성물은, 환자의 신체가 이 생성물 중의 외부 항원과 반응하는 경우 아나필락시스 쇼크를 잠재적으로 포함하는 불리한 면역반응을 유발할 수 있다는 그 자체의 위험을 나타낸다.

[0009]

본 발명은 특히, 예를 들면 수술 작업을 수행하는 동안 외과외가 직면하는 출혈을 제어하고 정지시키는데 있어 안전하고 보다 효과적인 물질을 이용하는 개선된 수술 절차를 제공한다. 또한, 본 발명은 보다 단시간 내에 수행되고/되거나 표준 절차에서 일반적으로 발생하는 것보다 적은 출혈을 수반하는 수술 절차를 제공한다.

발명의 내용

[0010]

요약

[0011]

본 발명은 특히, 수술 동안 출혈(예: 삼출성 출혈)을 치료하고/하거나 중지시키기 위한 개선된 수술 방법을 제공한다. 본 발명에 의해 제공된 펩타이드 조성물은 관상동맥 우회로조성술 및 전체적 또는 부분적 간 절제술과

같은 출혈을 중지시키는데 이용되는 수술 방법에 사용하기에 특히 유용한 것으로 고려된다. 일부 실시형태에서, 수술 방법에서 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물의 이용은 수술 절차(예: 신체내 (intrabody)) 동안의 출혈을 중지시키고/시키거나 제어하는데 있어 개선을 제공한다.

[0012] 일부 실시형태에서, 본 발명은, 절개가, a) 내부 장기 또는 조직의 손상된 부분을 포함하는 부위로의 접근이 제 1 기간 동안 제공되고, b) 손상된 부분의 일부 또는 전부의 제거, 복구 또는 대체가 제1 기간 동안 수행되고, c) 절개가 제1 기간의 종결시 폐쇄되도록 신체 내에서 이루어지는, 환자 또는 피험자에 대한 신체내 수술 절차를 수행하는 방법에 있어서, 상기 제1 기간 내에, 상기 부위 내에 0.1 내지 10% 펩타이드 용액을 포함하는 조성물을 적어도 1회 적용하고, 이때 상기 펩타이드는 RADA 반복부의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 용액은 두 상태, 즉 하나 이상의 특정 이온이 실질적으로 부재일 때 채택되는 비겔화 상태 및 하나 이상의 이온이 역치 수준 이상으로 존재할 때 채택되는 겔화 상태 사이를 전이할 수 있는 능력을 특징으로 하고, 상기 하나 이상의 이온은 상기 위치에 존재하거나 존재하게 되고; 상기 조성물이 이 조성물 중의 펩타이드가 겔화 상태로 전이되기에 충분한 제2 기간 동안 상기 부위 내에서 유지되도록 함을 포함하는 개선을 제공한다.

[0013] 일부 실시형태에서, 제1 기간은 5분 초과이고, 일부 실시형태에서는 10, 20, 30, 40, 50 또는 60분 초과이다. 일부 실시형태에서, 제1 기간은 약 1시간이다. 일부 실시형태에서, 제1 기간은 5분 미만이고, 일부 실시형태에서는 10, 20, 30, 40, 50 또는 60분 미만이다. 일부 실시형태에서, 제1 기간은 1시간 미만이다.

[0014] 일부 실시형태에서, 본 발명은 제2 기간 내에 적어도 하나의 다른 의료 절차를 부위에서 수행한다는 개선을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 기간은 5분 미만이고, 일부 실시형태에서는 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1분 미만이다. 일부 실시형태에서, 제2 기간은 약 5분이다. 일부 실시형태에서, 제2 기간은 5분 초과이고, 일부 실시형태에서, 제2 기간은 6, 7, 8, 9, 10분 이상을 초과한다. 일부 실시형태에서, 제2 기간은 약 10분이다.

[0015] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 이온은 칼륨(K⁺) 및 나트륨(Na⁺)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 이온은 칼륨(K⁺) 및 나트륨(Na⁺)이다. 다양한 실시형태에서, 역치 수준은 환자 또는 피험자의 수술 부위 내에 존재하는 생리학적 조건을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 역치 수준은 환자 또는 피험자의 수술 부위 내에서 체액, 혈액, 조직 및/또는 이들의 조합과 접촉함으로써 제공된다.

[0016] 다양한 실시형태에서, 환자 또는 피험자는 사람 또는 비-사람이다. 일부 특정 실시형태에서, 비-사람 피험자는 포유동물을 포함한다. 일부 특정 실시형태에서, 포유동물은 설치류(예: 마우스 또는 래트), 개, 고양이, 말, 돼지, 소, 양, 염소, 알파카, 반탱, 들소, 낙타, 사슴, 당나귀, 가알, 기니피그, 라마, 노새, 토끼, 순록, 물소 및 야크를 포함한다.

[0017] 일부 실시형태에서, 본 발명의 신체내 수술 절차는 간 또는 간의 적어도 일부분의 절제이다. 일부 실시형태에서, 전체적 또는 부분적 간 절제가 수행된다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 제1 기간 내에 간 절제를 완료한다는 개선을 추가로 포함하고, 상기 제1 기간은 4시간 미만(예를 들면, 3.75, 3.50, 3.00, 2.75, 2.00, 1.75, 1.50 또는 1.00시간 미만)이므로 이러한 개선이 없는 5시간 내지 6시간의 범위(예: 약 5시간 내지 6시간의 범위; 일부 실시형태에서는 약 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0시간) 내인 표준 제1 기간과 비교하여 감소된 것이다.

[0018] 일부 실시형태에서, 본 발명은 제1 기간 동안 부위 내에 피브린 글루 또는 SURGICEL[®] 또는 이들의 조합을 적용하지 않는다는 개선을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 제1 기간 동안 부위 내에, 피브린 글루 또는 SURGICEL[®] 또는 이들의 조합 이외에, 펩타이드 용액을 포함하는 조성물을 적용한다는 개선을 포함한다.

[0019] 일부 실시형태에서, 적어도 1회의 첫번째 적용은 부위 내에서 임의의 다른 수술 행위 전에 완료된다.

[0020] 일부 실시형태에서, 본 발명의 신체내 수술 절차는 관상동맥 우회로조성술이다.

[0021] 일부 실시형태에서, 환자 또는 피험자에게 수술 전에 항응혈제가 투약된다.

[0022] 일부 실시형태에서, 본 발명의 신체내 수술 절차는 개선이 제1 기간 내에 수술 절차를 완료하는 것을 추가로 포함하는 관상동맥 우회로조성술이며, 상기 제1 기간은 이러한 개선이 없는 표준 제1 기간에 비해 짧은 이식편당 적어도 20분(예: 적어도 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30분)이며, 일부 실시형태에서 약 20분이다.

- [0023] 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 용액은 약 0.1% 내지 약 10%(예: 약 0.1 - 10%; 0.2 - 9.9%, 0.3 - 9.8%, 0.4 - 9.7%, 0.5 - 9.6%, 0.6 - 9.5%, 0.7 - 9.4%, 0.8 - 9.3%, 0.9 - 9.2%, 1.0 - 9.1%, 1.1 - 9.0%, 1.2 - 8.9%, 1.3 - 8.8%, 1.4 - 8.7%, 1.5 - 8.6%, 1.6 - 8.5%, 1.7 - 8.4%, 1.8 - 8.3%, 1.9 - 8.2%, 2.0 - 8.1%, 2.1 - 8.0%, 2.2 - 7.9%, 2.3 - 7.8%, 2.4 - 7.7%, 2.5 - 7.6%, 2.6 - 7.5%, 2.7 - 7.4%, 2.8 - 7.3%, 2.9 - 7.2%, 3.0 - 7.1%, 3.1 - 7.0%, 3.2 - 6.9%, 3.3 - 6.8%, 3.4 - 6.7%, 3.5 - 6.6%, 3.6 - 6.5%, 3.7 - 6.4%, 3.8 - 6.3%, 3.9 - 6.2%, 4.0 - 6.1%, 4.1 - 6.0%, 4.2 - 5.9%, 4.3 - 5.8%, 4.4 - 5.4%, 4.6 - 5.3%, 4.7 - 5.2%, 4.8 - 5.1% 또는 4.9 - 5.0%)의 범위 내의 농도를 갖는다. 다양한 실시형태에서, 농도는 0.1 - 5%, 0.25 - 4.75%, 0.5 - 4.5%, 0.75 - 4.25%, 1.0 - 4.0%, 1.25 - 3.75%, 1.5 - 3.5%, 1.75 - 3.25%, 2.0 - 3.0% 또는 2.25 - 2.75%의 범위 내에 있다. 다양한 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 용액은 1 내지 3% 범위 내의 농도를 갖고, 일부 특정 실시형태에서 약 1.0%이고, 일부 실시형태에서 약 1.5%이고, 일부 실시형태에서 약 2.0%이고, 일부 실시형태에서 약 2.5%이고, 일부 실시형태에서 약 3%이다.
- [0024] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 2개, 3개 또는 4개의 RADA(서열번호 1) 반복부를 포함하는 아미노산 서열; 일부 실시형태에서, 2개 RADA 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADA; 서열번호 2); 일부 실시형태에서, 3개 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADARADA; 서열번호 3); 일부 실시형태에서, 4개 RADA 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADARADARADA; 서열번호 4)을 포함한다.
- [0025] 일부 실시형태에서, 본 발명은, 제1 기간 동안 내부 장기 또는 조직의 적어도 일부분을 제거, 복구 또는 대체하기 위해, 제1 기간 동안 환자의 체내 위치를 노출시켜 장기 또는 조직의 손상된 부분에 접근하고, 상기 위치 내의 부위에 0.1 내지 10% 펩타이드 용액을 포함하는 조성물을 적용하고, 이때 상기 펩타이드는 RADA 반복부의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 용액은 두 상태, 즉 하나 이상의 특정 이온이 실질적으로 부재일 때 채택되는 비겔화 상태 및 하나 이상의 이온이 역치 수준 이상으로 존재할 때 채택되는 겔화 상태 사이를 전이할 수 있는 능력을 특징으로 하고, 상기 하나 이상의 이온은 상기 위치에 존재하거나 존재하게 되고; 상기 조성물을 제2 기간 동안 상기 위치에서 유지시키고, 이때 상기 조성물의 펩타이드는 겔화 상태로 전이됨을 포함하는, 환자 또는 피험자에서 신체내 수술 절차를 수행하는 방법을 제공한다.
- [0026] 일부 실시형태에서, 제1 기간은 5분 초과이고, 일부 실시형태에서는 10, 20, 30, 40, 50 또는 60분 초과이다. 일부 실시형태에서, 제1 기간은 약 1시간이다. 일부 실시형태에서, 제1 기간은 5분 미만이고, 일부 실시형태에서는 10, 20, 30, 40, 50 또는 60분 미만이다. 일부 실시형태에서, 제1 기간은 1시간 미만이다.
- [0027] 일부 실시형태에서, 본 발명은 제2 기간 동안 상기 위치에서 적어도 하나의 다른 의료 절차를 수행한다는 개선을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 기간은 5분 미만이고, 일부 실시형태에서는 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1분 미만이다. 일부 실시형태에서, 제2 기간은 약 5분이다. 일부 실시형태에서, 제2 기간은 5분 초과이고, 일부 실시형태에서, 제2 기간은 6, 7, 8, 9, 10분 이상이다. 일부 실시형태에서, 제2 기간은 약 10분이다.
- [0028] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 이온은 칼륨(K^+) 및 나트륨(Na^+)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 이온은 칼륨(K^+) 및 나트륨(Na^+)이다. 다양한 실시형태에서, 역치 수준은 환자 또는 피험자의 수술 부위 내에 존재하는 생리학적 조건을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 역치 수준은 환자 또는 피험자의 수술 부위 내에서 체액, 혈액, 조직 및/또는 이들의 조합과 접촉함으로써 제공된다.
- [0029] 다양한 실시형태에서, 환자 또는 피험자는 사람 또는 비-사람이다. 일부 특정 실시형태에서, 비-사람 피험자는 포유동물을 포함한다. 일부 특정 실시형태에서, 포유동물은 설치류(예: 마우스 또는 래트), 개, 고양이, 말, 돼지, 소, 양, 염소, 알파카, 반탱, 들소, 낙타, 사슴, 당나귀, 가알, 기니피그, 라마, 노새, 토끼, 순록, 물소 및 야크를 포함한다.
- [0030] 일부 실시형태에서, 본 발명의 신체내 수술 절차는 간 절제이고 제1 기간 내에 완료되고, 상기 제1 기간은 4시간 미만(예: 3.75, 3.50, 3.00, 2.75, 2.00, 1.75, 1.50 또는 1.00시간 미만)이므로 이러한 적용이 없는 5시간 내지 6시간의 범위(예: 약 5시간 내지 6시간의 범위; 일부 실시형태에서는 약 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0시간) 내인 표준 제1 기간과 비교하여 감소된 것이다.
- [0031] 일부 실시형태에서, 본 발명은 추가로 제1 기간 동안 부위 내에 피브린 글루 또는 SURGICEL[®] 또는 이들의 조합의 적용을 배제하는 방법의 개선을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 제1 기간 동안 부위 내에 피브린 글루 또는 SURGICEL[®] 또는 이들의 조합 이외에 펩타이드 용액을 포함하는 조성물을 적용한다는 개선을 추가로

포함한다.

- [0032] 일부 실시형태에서, 적어도 1회의 첫번째 적용은 부위 내에서 임의의 다른 수술 행위 전에 완료된다. 일부 실시형태에서, 환자에게 수술 전에 항응혈제가 투약된다.
- [0033] 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 용액은 약 0.1% 내지 약 10%(예: 약 0.1 - 10%; 0.2 - 9.9%, 0.3 - 9.8%, 0.4 - 9.7%, 0.5 - 9.6%, 0.6 - 9.5%, 0.7 - 9.4%, 0.8 - 9.3%, 0.9 - 9.2%, 1.0 - 9.1%, 1.1 - 9.0%, 1.2 - 8.9%, 1.3 - 8.8%, 1.4 - 8.7%, 1.5 - 8.6%, 1.6 - 8.5%, 1.7 - 8.4%, 1.8 - 8.3%, 1.9 - 8.2%, 2.0 - 8.1%, 2.1 - 8.0%, 2.2 - 7.9%, 2.3 - 7.8%, 2.4 - 7.7%, 2.5 - 7.6%, 2.6 - 7.5%, 2.7 - 7.4%, 2.8 - 7.3%, 2.9 - 7.2%, 3.0 - 7.1%, 3.1 - 7.0%, 3.2 - 6.9%, 3.3 - 6.8%, 3.4 - 6.7%, 3.5 - 6.6%, 3.6 - 6.5%, 3.7 - 6.4%, 3.8 - 6.3%, 3.9 - 6.2%, 4.0 - 6.1%, 4.1 - 6.0%, 4.2 - 5.9%, 4.3 - 5.8%, 4.4 - 5.4%, 4.6 - 5.3%, 4.7 - 5.2%, 4.8 - 5.1% 또는 4.9 - 5.0%)의 범위 내의 농도를 갖는다. 다양한 실시형태에서, 농도는 0.1 - 5%, 0.25 - 4.75%, 0.5 - 4.5%, 0.75 - 4.25%, 1.0 - 4.0%, 1.25 - 3.75%, 1.5 - 3.5%, 1.75 - 3.25%, 2.0 - 3.0% 또는 2.25 - 2.75%의 범위 내에 있다.
- [0034] 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 용액은 1 내지 3%의 범위 내의 농도를 갖는다. 일부 특정 실시형태에서, 약 1.0%이고, 일부 실시형태에서, 약 1.5%이고, 일부 실시형태에서, 약 2.0%이고, 일부 실시형태에서, 약 2.5%이고, 일부 실시형태에서, 약 3%이다.
- [0035] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 2개, 3개 또는 4개의 RADA(서열번호 1) 반복부를 포함하는 아미노산 서열; 일부 실시형태에서, 2개 RADA 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADA; 서열번호 2); 일부 실시형태에서, 3개 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADARADA; 서열번호 3); 일부 실시형태에서, 4개 RADA 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADARADARADA; 서열번호 4)을 포함한다.
- [0036] 일부 실시형태에서, 본 발명은 (a) 환자 또는 피험자의 삼출성 출혈 위치에 0.1 내지 10% 펩타이드 용액을 포함하는 조성물을 적용하고, 이때 상기 펩타이드는 RADA 반복부의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 용액은 두 상태, 즉 하나 이상의 특정 이온이 실질적으로 부재일 때 채택되는 비겔화 상태 및 하나 이상의 이온이 역치 수준 이상으로 존재할 때 채택되는 겔화 상태 사이를 전이할 수 있는 능력을 특징으로 하고, 상기 하나 이상의 이온은 상기 위치에 존재하거나 존재하게 되는 단계, (b) 적용된 조성물을, 이 조성물이 겔화되기에 충분한 기간 동안 상기 하나 이상의 이온과 함께 상기 위치에서 유지시키는 단계 및 (c) 먼저 상기 조성물을 제거하지 않고, 상기 위치에서 하나 이상의 간 수술 작업을 수행하는 단계를 포함하는, 환자 또는 피험자에서 간 수술 동안의 삼출성 출혈의 치료 방법을 제공한다.
- [0037] 일부 실시형태에서, 삼출성 출혈은 전기소작술에 의해 야기된다.
- [0038] 일부 실시형태에서, 환자 또는 피험자에게 간 수술을 시작하기 전에 항응혈제가 투약된다.
- [0039] 일부 실시형태에서, 용액을 포함하는 본 발명의 펩타이드 조성물은 내시경에 의해 적용된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 간 수술 작업은 내시경에 의해 실시된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 간 수술 작업은 복강경에 의해 실시된다. 일부 특정 실시형태에서, 하나 이상의 간 수술 작업은 간 분리를 포함한다. 일부 특정 실시형태에서, 하나 이상의 간 수술 작업은 혈관 박리(vascular exfoliation)를 포함한다.
- [0040] 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 용액은 약 0.1% 내지 약 10%(예: 0.1 - 10%; 0.2 - 9.9%, 0.3 - 9.8%, 0.4 - 9.7%, 0.5 - 9.6%, 0.6 - 9.5%, 0.7 - 9.4%, 0.8 - 9.3%, 0.9 - 9.2%, 1.0 - 9.1%, 1.1 - 9.0%, 1.2 - 8.9%, 1.3 - 8.8%, 1.4 - 8.7%, 1.5 - 8.6%, 1.6 - 8.5%, 1.7 - 8.4%, 1.8 - 8.3%, 1.9 - 8.2%, 2.0 - 8.1%, 2.1 - 8.0%, 2.2 - 7.9%, 2.3 - 7.8%, 2.4 - 7.7%, 2.5 - 7.6%, 2.6 - 7.5%, 2.7 - 7.4%, 2.8 - 7.3%, 2.9 - 7.2%, 3.0 - 7.1%, 3.1 - 7.0%, 3.2 - 6.9%, 3.3 - 6.8%, 3.4 - 6.7%, 3.5 - 6.6%, 3.6 - 6.5%, 3.7 - 6.4%, 3.8 - 6.3%, 3.9 - 6.2%, 4.0 - 6.1%, 4.1 - 6.0%, 4.2 - 5.9%, 4.3 - 5.8%, 4.4 - 5.4%, 4.6 - 5.3%, 4.7 - 5.2%, 4.8 - 5.1% 또는 4.9 - 5.0%)의 범위 내의 농도를 갖는다. 다양한 실시형태에서, 농도는 0.1 - 5%, 0.25 - 4.75%, 0.5 - 4.5%, 0.75 - 4.25%, 1.0 - 4.0%, 1.25 - 3.75%, 1.5 - 3.5%, 1.75 - 3.25%, 2.0 - 3.0% 또는 2.25 - 2.75%의 범위 내에 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 용액은 1 내지 3%의 범위 내의 농도를 갖는다. 일부 특정 실시형태에서, 약 1.0%이고, 일부 실시형태에서, 약 1.5%이고, 일부 실시형태에서, 약 2.0%이고, 일부 실시형태에서, 약 2.5%이고, 일부 실시형태에서, 약 3%이다.
- [0041] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 2개, 3개 또는 4개의 RADA(서열번호 1) 반복부를 포함하는 아미노산 서열; 일부 실시형태에서, 2개 RADA 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADA; 서열번호 2); 일부 실시형태에서, 3개 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADARADA; 서열번호 3); 일부 실시형태에서, 4개 RADA 반복

부의 아미노산 서열(예: RADARADARADARA; 서열번호 4)을 포함한다.

- [0042] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 이온은 칼륨(K^+) 및 나트륨(Na^+)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 이온은 칼륨(K^+) 및 나트륨(Na^+)이다. 다양한 실시형태에서, 역치 수준은 환자 또는 피험자의 수술 부위 내에 존재하는 생리학적 조건을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 역치 수준은 환자 또는 피험자의 수술 부위 내에서 체액, 혈액, 조직 및/또는 이들의 조합과 접촉함으로써 제공된다.
- [0043] 다양한 실시형태에서, 환자 또는 피험자는 사람 또는 비-사람이다. 일부 특정 실시형태에서, 비-사람 환자 또는 피험자는 포유동물을 포함한다. 일부 특정 실시형태에서, 포유동물은 설치류(예: 마우스 또는 래트), 개, 고양이, 말, 돼지, 소, 양, 염소, 알파카, 반탱, 들소, 낙타, 사슴, 당나귀, 가알, 기니피그, 라마, 노새, 토끼, 순록, 물소 및 야크를 포함한다.
- [0044] 일부 실시형태에서, 본 발명은 (a) 이식편 수집 부위에 0.1 내지 10% 펩타이드 용액(여기서, 펩타이드는 RADA 반복부의 아미노산 서열을 포함하고 용액은 두 상태, 즉 하나 이상의 특정 이온이 실질적으로 부재일 때 채택되는 비겔화 상태 및 하나 이상의 이온이 역치 수준 이상으로 존재할 때 채택되는 겔화 상태 사이를 전이할 수 있는 능력을 특징으로 한다)을 포함하는 조성물을 적용하고, 이때 하나 이상의 이온은 상기 위치에 존재하거나 존재하게 되는 단계 및 (b) 상기 조성물을 이 조성물이 겔화되기에 충분한 기간 동안 상기 하나 이상의 이온과 함께 상기 위치에서 유지시키는 단계를 포함하는, 환자 또는 피험자에서 관상동맥 우회로조성술 동안 이식편 수집 동안의 출혈을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0045] 일부 실시형태에서, 출혈은 전기소작술에 의해 야기된다.
- [0046] 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 조성물의 적용은 이식편 수집의 개시 전에 수행된다. 일부 특정 실시형태에서, 이식편 수집은 겔화 상태로 존재하는 적용된 펩타이드 조성물을 제거하지 않고 수행된다.
- [0047] 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 조성물의 적용은 이식편 수집의 개시 후 그러나 완료 전에 수행된다. 일부 특정 실시형태에서, 이식편 수집은 겔화 상태로 존재하는 적용된 펩타이드 조성물을 제거하지 않고 수행된다.
- [0048] 일부 실시형태에서, 위치 내 본 발명의 펩타이드 조성물의 유지는 적어도 1단계의 이식편 수집 단계를 수행하는 동안 내내 유지시킴을 포함한다. 일부 실시형태에서, 위치 내에서 본 발명의 펩타이드 조성물의 유지는 이식편 수집 단계의 완료 동안 내내 유지시킴을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 이식편 수집은 적용된 본 발명의 펩타이드 조성물을 제거하지 않고 수행되고/되거나 완료된다.
- [0049] 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 용액은 약 0.1% 내지 약 10%(예: 0.1 - 10%; 0.2 - 9.9%, 0.3 - 9.8%, 0.4 - 9.7%, 0.5 - 9.6%, 0.6 - 9.5%, 0.7 - 9.4%, 0.8 - 9.3%, 0.9 - 9.2%, 1.0 - 9.1%, 1.1 - 9.0%, 1.2 - 8.9%, 1.3 - 8.8%, 1.4 - 8.7%, 1.5 - 8.6%, 1.6 - 8.5%, 1.7 - 8.4%, 1.8 - 8.3%, 1.9 - 8.2%, 2.0 - 8.1%, 2.1 - 8.0%, 2.2 - 7.9%, 2.3 - 7.8%, 2.4 - 7.7%, 2.5 - 7.6%, 2.6 - 7.5%, 2.7 - 7.4%, 2.8 - 7.3%, 2.9 - 7.2%, 3.0 - 7.1%, 3.1 - 7.0%, 3.2 - 6.9%, 3.3 - 6.8%, 3.4 - 6.7%, 3.5 - 6.6%, 3.6 - 6.5%, 3.7 - 6.4%, 3.8 - 6.3%, 3.9 - 6.2%, 4.0 - 6.1%, 4.1 - 6.0%, 4.2 - 5.9%, 4.3 - 5.8%, 4.4 - 5.4%, 4.6 - 5.3%, 4.7 - 5.2%, 4.8 - 5.1% 또는 4.9 - 5.0%)의 범위 내의 농도를 갖는다. 다양한 실시형태에서, 농도는 0.1 - 5%, 0.25 - 4.75%, 0.5 - 4.5%, 0.75 - 4.25%, 1.0 - 4.0%, 1.25 - 3.75%, 1.5 - 3.5%, 1.75 - 3.25%, 2.0 - 3.0% 또는 2.25 - 2.75% 범위 내의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 용액은 1 내지 3% 범위 내의 농도를 갖는다. 일부 특정 실시형태에서, 약 1.0%이고, 일부 실시형태에서, 약 1.5%이고, 일부 실시형태에서, 약 2.0%이고, 일부 실시형태에서, 약 2.5%이고, 일부 실시형태에서, 약 3%이다.
- [0050] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 2개, 3개 또는 4개의 RADA(서열번호 1) 반복부를 포함하는 아미노산 서열; 일부 실시형태에서, 2개 RADA 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADA; 서열번호 2); 일부 실시형태에서, 3개 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADARADA; 서열번호 3); 일부 실시형태에서, 4개 RADA 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADARADARADA; 서열번호 4)을 포함한다.
- [0051] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 이온은 칼륨(K^+) 및 나트륨(Na^+)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 이온은 칼륨(K^+) 및 나트륨(Na^+)이다. 다양한 실시형태에서, 역치 수준은 환자 또는 피험자의 수술 부위 내에 존재하는 생리학적 조건을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 역치 수준은 환자 또는 피험자의 수술 부위 내에서 체액, 혈액, 조직 및/또는 이들의 조합과 접촉함으로써 제공된다.

- [0052] 다양한 실시형태에서, 환자 또는 피험자는 사람 또는 비-사람이다. 일부 특정 실시형태에서, 비-사람 환자는 또는 피험자는 포유동물을 포함한다. 일부 특정 실시형태에서, 포유동물은 설치류(예: 마우스 또는 래트), 개, 고양이, 말, 돼지, 소, 양, 염소, 알파카, 반탱, 들소, 낙타, 사슴, 당나귀, 가알, 기니피그, 라마, 노새, 토끼, 순록, 물소 및 야크를 포함한다.
- [0053] 일부 실시형태에서, 본 발명은 (a) 0.1 내지 10% 펩타이드 용액을 포함하는 조성물을 환자의 심장 위치에 적용하고, 이때 상기 펩타이드는 RADA 반복부의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 용액은 두 상태, 즉 하나 이상의 특정 이온이 실질적으로 부재일 때 채택되는 비겔화 상태 및 하나 이상의 이온이 역치 수준 이상으로 존재할 때 채택되는 겔화 상태 사이를 전이할 수 있는 능력을 특징으로 하고, 상기 하나 이상의 이온은 상기 위치에 존재하거나 존재하게 되는 것을 포함하는, 환자 또는 피험자에서 관상동맥 우회로조성술 절차를 수행하는 방법을 제공한다.
- [0054] 일부 실시형태에서, 심장 위치는 관상동맥 상의 해부 부위이다. 일부 실시형태에서, 심장 위치는 이식 혈관 상의 해부 부위이다. 일부 실시형태에서, 심장 위치는 산소공급기에 대한 캐놀라 연결 부위이다.
- [0055] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 조성물은 추가 압력 없이 심장 위치에 적용된다.
- [0056] 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 조성물의 적용은 이식편 수집의 개시 후 그러나 완료 전에 수행된다. 일부 특정 실시형태에서, 이식편 수집은 겔화 상태로 존재하는 적용된 펩타이드 조성물을 제거하지 않고 실시된다.
- [0057] 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 조성물의 적용은 이식편 수집의 개시 후 그러나 완료 전에 실시된다. 일부 특정 실시형태에서, 이식편 수집은 겔화 상태로 존재하는 적용된 펩타이드 조성물을 제거하지 않고 실시된다.
- [0058] 일부 실시형태에서, 적용된 본 발명의 펩타이드 조성물은 적어도 1단계의 이식편 수집 단계의 수행 동안 내내 부위에서 유지된다. 일부 실시형태에서, 적용된 본 발명의 펩타이드 조성물은 이식편 수집 단계의 완료 동안 내내 부위에서 유지된다. 다양한 실시형태에서, 이식편 수집은 적용된 본 발명의 펩타이드 조성물을 제거하지 않고 수행되고/되거나 완료된다.
- [0059] 일부 실시형태에서, 환자 또는 피험자에서 관상동맥 우회로조성술 절차를 수행하는 방법에 있어서, 부위 내에 피브린 글루 또는 SURGICEL[®]의 적용을 배제하는 것을 포함하는 개선이 제공된다.
- [0060] 일부 실시형태에서, 환자 또는 피험자에서 관상동맥 우회로조성술 절차를 수행하는 방법에 있어서, 부위 내에 피브린 글루 또는 SURGICEL[®]의 적용 이외에 본 발명의 펩타이드 조성물을 적용하는 것을 포함하는 개선이 제공된다.
- [0061] 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 용액은 약 0.1% 내지 약 10%(예: 0.1 - 10%; 0.2 - 9.9%, 0.3 - 9.8%, 0.4 - 9.7%, 0.5 - 9.6%, 0.6 - 9.5%, 0.7 - 9.4%, 0.8 - 9.3%, 0.9 - 9.2%, 1.0 - 9.1%, 1.1 - 9.0%, 1.2 - 8.9%, 1.3 - 8.8%, 1.4 - 8.7%, 1.5 - 8.6%, 1.6 - 8.5%, 1.7 - 8.4%, 1.8 - 8.3%, 1.9 - 8.2%, 2.0 - 8.1%, 2.1 - 8.0%, 2.2 - 7.9%, 2.3 - 7.8%, 2.4 - 7.7%, 2.5 - 7.6%, 2.6 - 7.5%, 2.7 - 7.4%, 2.8 - 7.3%, 2.9 - 7.2%, 3.0 - 7.1%, 3.1 - 7.0%, 3.2 - 6.9%, 3.3 - 6.8%, 3.4 - 6.7%, 3.5 - 6.6%, 3.6 - 6.5%, 3.7 - 6.4%, 3.8 - 6.3%, 3.9 - 6.2%, 4.0 - 6.1%, 4.1 - 6.0%, 4.2 - 5.9%, 4.3 - 5.8%, 4.4 - 5.4%, 4.6 - 5.3%, 4.7 - 5.2%, 4.8 - 5.1% 또는 4.9 - 5.0%)의 범위 내의 농도를 갖는다. 다양한 실시형태에서, 농도는 0.1 - 5%, 0.25 - 4.75%, 0.5 - 4.5%, 0.75 - 4.25%, 1.0 - 4.0%, 1.25 - 3.75%, 1.5 - 3.5%, 1.75 - 3.25%, 2.0 - 3.0% 또는 2.25 - 2.75%의 범위 내에 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 용액은 1 내지 3% 범위 내의 농도를 갖는다. 일부 특정 실시형태에서, 농도는 약 1.0%이고, 일부 실시형태에서, 약 1.5%이고, 일부 실시형태에서, 약 2.0%이고, 일부 실시형태에서, 약 2.5%이고, 일부 실시형태에서, 약 3%이다.
- [0062] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 2개, 3개 또는 4개의 RADA(서열번호 1) 반복부를 포함하는 아미노산 서열; 일부 실시형태에서, 2개 RADA 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADA; 서열번호 2); 일부 실시형태에서, 3개 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADARADA; 서열번호 3); 일부 실시형태에서, 4개 RADA 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADARADARADA; 서열번호 4)을 포함한다.
- [0063] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 이온은 칼륨(K⁺) 및 나트륨(Na⁺)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 이온은 칼륨(K⁺) 및 나트륨(Na⁺)이다. 다양한 실시형태에서, 역치 수준은 환자 또는 피험자의 수술 부위

내에 존재하는 생리학적 조건을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 역치 수준은 환자 또는 피험자의 수술 부위 내에서 체액, 혈액, 조직 및/또는 이들의 조합과 접촉함으로써 제공된다.

[0064] 다양한 실시형태에서, 환자 또는 피험자는 사람 또는 비-사람이다. 일부 특정 실시형태에서, 비-사람 환자 또는 피험자는 포유동물을 포함한다. 일부 특정 실시형태에서, 포유동물은 설치류(예: 마우스 또는 래트), 개, 고양이, 말, 돼지, 소, 양, 염소, 알파카, 반탱, 들소, 낙타, 사슴, 당나귀, 가알, 기니피그, 라마, 노새, 토끼, 순록, 물소 및 야크를 포함한다.

[0065] 일부 실시형태에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 펩타이드 조성물을 포함하는, 수술 절차에서 사용하기 위한 사전충전형 주사기를 제공한다.

[0066] 일부 실시형태에서, 0.1 내지 10% 펩타이드 용액(여기서, 상기 펩타이드는 RADA 반복부의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 펩타이드 용액은 두 상태, 즉 하나 이상의 특정 이온이 실질적으로 부재일 때 채택되는 비겔화 상태 및 하나 이상의 이온이 역치 수준 이상으로 존재할 때 채택되는 겔화 상태 사이를 전이할 수 있는 능력을 특징으로 하고, 상기 하나 이상의 이온이 상기 위치에 존재하거나 존재하게 된다)을 포함하는 배럴; 및 비금속 노즐을 포함하고, 상기 배럴 및 비금속 노즐은 액밀 방식으로 안전한 연결부를 형성할 수 있는, 수술 절차에서 사용하기 위한 사전충전형 주사기가 제공된다.

[0067] 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 용액은 약 0.1% 내지 약 10%(예: 0.1 - 10%; 0.2 - 9.9%, 0.3 - 9.8%, 0.4 - 9.7%, 0.5 - 9.6%, 0.6 - 9.5%, 0.7 - 9.4%, 0.8 - 9.3%, 0.9 - 9.2%, 1.0 - 9.1%, 1.1 - 9.0%, 1.2 - 8.9%, 1.3 - 8.8%, 1.4 - 8.7%, 1.5 - 8.6%, 1.6 - 8.5%, 1.7 - 8.4%, 1.8 - 8.3%, 1.9 - 8.2%, 2.0 - 8.1%, 2.1 - 8.0%, 2.2 - 7.9%, 2.3 - 7.8%, 2.4 - 7.7%, 2.5 - 7.6%, 2.6 - 7.5%, 2.7 - 7.4%, 2.8 - 7.3%, 2.9 - 7.2%, 3.0 - 7.1%, 3.1 - 7.0%, 3.2 - 6.9%, 3.3 - 6.8%, 3.4 - 6.7%, 3.5 - 6.6%, 3.6 - 6.5%, 3.7 - 6.4%, 3.8 - 6.3%, 3.9 - 6.2%, 4.0 - 6.1%, 4.1 - 6.0%, 4.2 - 5.9%, 4.3 - 5.8%, 4.4 - 5.4%, 4.6 - 5.3%, 4.7 - 5.2%, 4.8 - 5.1% 또는 4.9 - 5.0%)의 범위 내의 농도를 갖는다. 다양한 실시형태에서, 농도는 0.1 - 5%, 0.25 - 4.75%, 0.5 - 4.5%, 0.75 - 4.25%, 1.0 - 4.0%, 1.25 - 3.75%, 1.5 - 3.5%, 1.75 - 3.25%, 2.0 - 3.0% 또는 2.25 - 2.75% 범위 내에 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드 용액은 1 내지 3% 범위 내의 농도를 갖는다. 일부 특정 실시형태에서, 농도는 약 1.0%이고, 일부 실시형태에서, 약 1.5%이고, 일부 실시형태에서, 약 2.0%이고, 일부 실시형태에서, 약 2.5%이고, 일부 실시형태에서, 약 3%이다.

[0068] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 2개, 3개 또는 4개의 RADA(서열번호 1) 반복부를 포함하는 아미노산 서열; 일부 실시형태에서, 2개 RADA 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADA; 서열번호 2); 일부 실시형태에서, 3개 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADARADA; 서열번호 3); 일부 실시형태에서, 4개 RADA 반복부의 아미노산 서열(예: RADARADARADARADA; 서열번호 4)을 포함한다.

[0069] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 이온은 칼륨(K⁺) 및 나트륨(Na⁺)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 이온은 칼륨(K⁺) 및 나트륨(Na⁺)이다. 다양한 실시형태에서, 역치 수준은 환자 또는 피험자의 수술 부위 내에 존재하는 생리학적 조건을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 역치 수준은 환자 또는 피험자의 수술 부위 내에서 체액, 혈액, 조직 및/또는 이들의 조합과 접촉함으로써 제공된다.

[0070] 다양한 실시형태에서, 환자 또는 피험자는 사람 또는 비-사람이다. 일부 특정 실시형태에서, 비-사람 환자 또는 피험자는 포유동물을 포함한다. 일부 특정 실시형태에서, 포유동물은 설치류(예: 마우스 또는 래트), 개, 고양이, 말, 돼지, 소, 양, 염소, 알파카, 반탱, 들소, 낙타, 사슴, 당나귀, 가알, 기니피그, 라마, 노새, 토끼, 순록, 물소 및 야크를 포함한다.

[0071] 일부 실시형태에서, 본 발명의 사전충전형 주사기는 관상동맥 우회로조성술(CABG), 간절제술, 순수 복강경 간절제술(PLH), 내시경 점막 절제술(EMR), 내시경 점막하 박리술(ESD), 흉강경 부분 폐 절제술, 림프절 박리술, 개방 부분 신장절제술, 복강경 부분 신장절제술, 대동맥 대체술 및 정형외과 골 수술로 이루어진 그룹으로부터 선택된 수술 절차에서 사용된다.

[0072] 일부 실시형태에서, 본 발명의 사전충전형 주사기는 강성인 비금속 노즐을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 사전충전형 주사기는 가요성인 비금속 노즐을 포함한다. 일부 특정 실시형태에서, 비금속 노즐은 내시경 수술 절차에서 사용할 수 있을 정도로 가요성이다. 일부 특정 실시형태에서, 비금속 노즐은 복강경 수술 절차에서 사용할 수 있을 정도로 가요성이다.

[0073] 일부 실시형태에서, 본 발명의 사전충전형 주사기는 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 용액을 약 1 내지 50mL

(예: 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50mL)의 범위 내의 용적으로 포함한다. 일부 실시형태에서, 용적은 약 1 내지 약 10mL 범위 내의 용적이고, 일부 특정 실시형태에서, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10mL이다. 일부 실시형태에서, 용적은 약 1mL이다. 일부 실시형태에서, 용적은 약 3mL이다. 일부 실시형태에서, 용적은 약 5mL이고, 일부 실시형태에서, 약 10mL이다. 일부 실시형태에서, 약 20mL 내지 약 30mL 범위 내의 용적이다. 일부 실시형태에서, 용적은 약 30mL 내지 약 40mL 범위 내에 있다. 일부 실시형태에서, 용적은 약 40mL 내지 약 50mL 범위 내에 있고, 일부 실시형태에서, 약 30mL이다.

[0074] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 사전충전형 주사기를 포함하는 키트가 제공된다. 일부 특정 실시형태에서, 키트는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 사전충전형 주사기를 포함한다.

[0075] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 사전충전형 주사기 및 이러한 사전충전형 주사기를 수용하기 위해 특수하게 형성된 블리스터 팩을 포함하는 약제학적 패키지가 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0076] 본원에 포함된 도면은 예시하기 위함이지 한정하기 위함이 아닌 하기 도면들로 이루어진다.

도 1은 펩타이드 스캐폴드 내의 펩타이드들 간의 상호작용의 도식적 예시이다. 교호되는 소수성 및 친수성 잔기의 아미노산 서열을 갖는 다양한 펩타이드는 생리학적으로 동등한 전해질 용액에 노출되는 경우에 자가-조립되어 베타 시트의 안정한 스캐폴드를 형성한다(미국 특허 제5,955,343호 및 제5,670,483호). 펩타이드 스캐폴드는 펩타이드들 간의 수많은 상호작용에 의해 안정화된다. 예를 들면, 인접 펩타이드로부터의 양하전된 아미노산 측쇄와 음하전된 아미노산 측쇄는 상보적 이온쌍을 형성하고, 아스파라긴 및 글루타민과 같은 기타 소수성 잔기는 수소-결합 상호작용에 참여한다. 인접 펩타이드 상의 소수성 그룹은 반데르발스 상호작용에 참여한다. 펩타이드 골격 상의 아미노 그룹 및 카보닐 그룹도 또한 분자간 수소-결합 상호작용에 참여한다.

도 2는 펩타이드 용액의 구성성분, 및 펩타이드 용액이 섬유형 망상을 형성하여 용액이 겔이 되도록 하는 조건의 예시를 도시한 것이다. RADA 반복부의 펩타이드 쇄(상단 좌측) 및 이에 따른 생리학적 조건에 노출 후 섬유형 망상의 형성(상단 우측)이 도시되어 있다. 채택된 겔화 상태(하단 좌측) 이외에 섬유형 망상의 전자현미경 사진(하단 우측)이 도시되어 있다.

도 3은 전형적 관상동맥 우회로조성술(CABG) 수술에서 심장에 대해 외과적으로 수행된 이식편 위치의 도식적 예시(축적에 따르지 않음)를 도시한 것이다. CABG 수술에서 실시된 전형적 단계는 우측에 상세히 설명되어 있다.

도 4는 전자간 골절을 복구하기 위한 수술 절차에서 금속 네일 플레이트(좌측), 감마 네일(중간) 및 엔더 핀(우측)의 배치의 도식적 예시(축적에 따르지 않음)를 도시한 것이다.

도 5는 복강경을 사용한 흉강경 부분 폐 절제의 수술 부위의 도식적 예시(축적에 따르지 않음)를 도시한 것이다.

도 6은 펩타이드 용액을 수술 및/또는 출혈 부위로 전달하기 위해 사용될 수 있는 주사기의 사진을 도시한 것이다. 플런저, 피어그립, 가스킷, 배럴 및 헤드캡이 표시되어 있다.

도 7은 수술 및/또는 출혈 부위로 펩타이드 용액의 전달을 위해 특수화된 노즐/캐놀라가 부착되었을 때 및 부착되지 않았을 때의 사전충전형 주사기를 도시한 것이다.

도 8은 카테터를 통해 투여되는 수술 및/또는 출혈 부위로 펩타이드 용액을 전달하기 위한 특수화된 연결기가 부착되었을 때 및 부착되지 않았을 때의 사전충전형 주사기를 도시한 것이다.

도 9는 멸균된 블리스터 팩 내에 개별적으로 공급된 사전충전형 주사기 및 특수화된 노즐/캐놀라를 함유하는 약제학적 패키지를 도시한 것이다.

도 10은 3가지 예시적 수술 절차(간 절제술, 혈관문합술, 내시경술)에 따라서 출혈을 중지시키기 위한 조작 동안의 시간(분)(x축) 및 적용 부위의 수(y축)의 막대 그래프를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0077] 본 발명은 기술된 특정 방법 및 실험 조건으로 한정되지 않으며, 이러한 방법 및 조건은 달라질 수 있다.

또한, 본 발명의 범주는 오직 첨부된 청구범위에 의해서만 한정되기 때문에, 본원에서 사용된 전문용어는 단지 특정 실시형태를 설명하기 위한 것이며, 달리 지시되지 않는 한, 한정하고자 의도된 것이 아님이 이해되어야 한다.

[0078] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어와 어구는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0079] 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 어떠한 방법 및 물질이라도 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질을 이제 기술하고자 한다. 언급된 모든 간행물은 본원에서 참조로 인용된다.

[0080] 정의

[0081] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수형 부정관사 및 정관사는 문맥상 달리 명확히 정의하지 않는 한 복수의 의미를 포함한다. 따라서, 예를 들면, "방법"에 관한 언급은 본원에 기술되었고/되었거나 본 명세서의 검토시 등 당업자에게 자명한 유형의 하나 이상의 방법 및/또는 단계를 포함한다.

[0082] "담체"란 용어는 조성물과 함께 투여되는 희석제, 어쥬번트, 부형제 또는 비히클을 말한다. 담체는 예를 들면, 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름 등과 같은 식유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 오일을 포함하는, 예를 들면, 물 및 오일과 같은 멸균 액체를 포함할 수 있다.

[0083] "상보적"이란 용어는 그 내부에서 인접한 펩타이드로부터의 소수성 잔기들 간에 이온결합 또는 수소결합 상호작용이 일어나는 스캐폴드로 자가-조립되는 펩타이드를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 많은 실시형태에서, 도 1에 예시된 바와 같이, 펩타이드 내의 각각의 친수성 잔기는 인접 펩타이드 상의 친수성 잔기와 상호작용(예: 수소결합 또는 이온쌍 형성)하거나 용매에 노출된다.

[0084] "부형제"란 용어는 원하는 일관성 또는 안정화 효과를 제공하기 위해 약제학적 조성물에 첨가되는 비치료제를 말한다. 적합한 약제학적 부형제는 예를 들면, 전분, 글루코즈, 락토즈, 슈크로즈, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 탈지분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다.

[0085] "생리학적 조건"이란 어구는 유기체 또는 세포계에 대해 천연적으로 발생할 수 있는 외부 또는 내부 환경의 조건을 말한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 생리학적 조건은 사람 또는 비사람 동물의 체내에 존재하는 조건, 특히 수술 부위에 또는 수술 부위 내에 존재하는 조건이다. 예시적 생리학적 조건은 비교적 인공적인 것으로 해석되는 실험실 환경에서의 조건과 대조된다. 생리학적 조건은 전형적으로, 예를 들면, 20 내지 40°C의 온도 범위, 1의 대기압 6 내지 8의 pH, 1 내지 20mM의 글루코즈 농도, 대기 수준의 산소 농도 및 지상에서 접하게 되는 바와 같은 중력을 포함한다.

[0086] "순수한"이란 용어는 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 해당 펩타이드의 결실 부가물 및 상이한 길이의 펩타이드를 포함하는 펩타이드의 다른 화학 종을 함유하지 않는 정도를 나타내기 위해 사용된다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 펩타이드 조성물은 이러한 조성물 중의 실질적으로 모든 펩타이드가 특정 서열 또는 이의 절두형(truncation)(예: 이의 말단 절두형, 예를 들면, 이의 카복시-말단 절두형)과 동일한 아미노산 서열을 갖는 경우에 특정 펩타이드(즉, 특정 아미노산 서열을 갖는 펩타이드)의 "순수한" 조성물인 것으로 고려된다. 일부 실시형태에서, 특정 펩타이드(즉, 특정 아미노산 서열을 갖는 펩타이드)의 순수한 조성물 중의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 펩타이드는 특정 서열 또는 이의 절두형(예: 이의 말단 절두형, 예를 들면, 이의 아미노-말단 절두형)과 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 특정 펩타이드(즉, 특정 아미노산 서열을 갖는 펩타이드)의 순수한 조성물 중의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 펩타이드는 전체 길이이다.

[0087] "치료학적 유효량"이란 어구는 투여되어 원하는 효과를 산출하는 양을 의미한다. 일부 실시형태에서, 상기 용어는 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있는 또는 이에 감수성인 집단에게 치료학적 투약 용법에 따라서 투여되는 경우에 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하기에 충분한 양을 말한다. 일부 실시형태에서, 치료학적 유효량은 질환, 장애 및/또는 병태의 발생률 및/또는 중증도를 감소시키고/시키거나 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상의 개시를 지연시키는 양이다. 당업자라면 "치료학적 유효량"이란 용어가 사실상 특정 개체에서 성공적 치료가 달성되는 것을 요구하지 않음을 인식할 것이다. 오히려, 치료학적 유효량은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되는 경우에 충분한 수의 피험자에서 특정한 원하는 약리학적 반응을 제공하는 양일 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료학적 유효량에 관한 언급은 하나 이상의 특정 조직(예: 질환, 장애 또는 병태에 의해 영향을 받은 조직) 또는 체액(예: 혈액, 타액, 혈청, 땀, 눈물, 소변 등)에서 측정되는 양에 관한 언급일

수 있다. 당업자라면, 일부 실시형태에서 특정 제제 또는 치료요법의 치료학적 유효량이 단일 용량으로 제형화 되고/되거나 투여될 수 있음을 인지할 것이다. 일부 실시형태에서, 치료학적 유효 제제는, 예를 들면, 투약 용법의 부분으로서 다수의 용량으로 제형화되고/되거나 투여될 수 있다.

[0088] 본원에서 사용되는 바와 같이, "국소"란 용어는 조성물의 적용을 기술하기 위해 사용되는 경우에, 예를 들면, 크림, 발포제, 겔, 로션 및 연고와 같은 유사한 방식으로 사용되는 공지된 조성물의 상황에서는 전형적인 경우 이듯 조성물이 피부 또는 점막과 같은 체표면에 적용되는 경우의 상황을 기술하고자 한다. 국소 투여는 피부(epicutaneous) 투여인 것으로 이해되며, 이는 조성물이 피부에 직접 적용됨을 의미한다. 국소 투여는 또한, 결막에 적용되는 점안제 또는 귀 속에 위치되는 점이제, 또는 치아 표면에 적용되는 치료와 같은 피부가 아닌 조직의 표면에 적용될 수 있는 다른 제형을 포함하고자 한다. 투여 경로로서 국소 투여는 장관(소화관 내) 및 비경구 투여(순환계로 주사)와 대조적이다.

[0089] 본원에서 사용되는 바와 같이, "저장 및/또는 약물 전달 시스템"이란 어구는 본원에 기술된 펩타이드 조성물을 저장하고/하거나 전달하기 위한 시스템을 말한다. 본원에 기술된 펩타이드 조성물에 적합한 예시적 저장 및/또는 전달 시스템은 바이알, 병, 비이커, 백, 주사기, 앰플, 카트리지, 저장소 또는 LYO-JECTS[®]이다. 저장 및/또는 전달 시스템은 동일한 하나의 것일 필요는 없고 서로 분리된 것일 수 있다.

[0090] 본원에서 사용되는 바와 같이, "노즐"이란 용어는 일반적으로, 흔히 좁은 말단과 넓은 말단을 갖는 얇은 원통형 물체로서, 본원에 기술된 전달 디바이스에 고정시키기에 적합한 물체를 말한다. 일부 실시형태에서, "노즐" 및 "캐놀라"란 용어는 상호교환적으로 사용된다. 노즐은 2개의 연결 지점 또는 말단, 즉 전달 시스템(예: 주사기)에 연결하기 위한 제1 연결 지점 또는 말단 및 약제학적 조성물의 전달이 투여되는 지점 또는 제2 디바이스(예: 카테터)에 연결하기 위한 지점으로서 작용할 수 있는 제2 연결 지점으로 구성된다.

[0091] "구경(bore)"이란 용어는 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 펩타이드 조성물을 함유하는 전달 및/또는 저장 시스템(예: 주사기)과 연결하여 사용되는 노즐, 캐놀라 및/또는 카테터의 개구를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 전형적으로, 구경은 다양한 치수 또는 게이지, 예를 들면, 내벽 직경 두께, 외벽 직경 및 벽 두께를 특징으로 한다. 본 발명의 펩타이드 조성물을 함유하는 전달 및/또는 저장 시스템(예: 주사기)과 연결하여 사용하기 위한 노즐, 캐놀라 및/또는 카테터의 구경의 예시적 치수 또는 게이지(예: 직경, 두께 등)는 임의의 바늘 게이지 시스템(예: 프렌치 스케일(French scale) 또는 프렌치 게이지 시스템(French gauge system), 버밍햄 와이어 게이지(Birmingham Wire Gauge)로도 공지된 스텐브스 아이언 와이어 게이지 시스템(Stubs Iron Wire Gauge system))에서 확인할 수 있다.

[0092] "구조적으로 양립가능한"이란 용어는 본원에서 스케폴드 형성을 허용하기에 충분히 일정한 펩타이드내 거리를 유지할 수 있는 펩타이드를 지칭하기 위해 사용된다. 본 발명의 특정한 실시형태에서, 펩타이드내 거리의 변화는 4, 3, 2 또는 1Å 미만이다. 또한, 펩타이드내 거리의 보다 큰 변화는 충분한 안정화 힘이 존재하는 경우 스케폴드 형성을 방지할 수 있는 것으로 고려된다. 펩타이드내 거리는 분자 모델링을 기반으로 또는 당업계에 공지된 단순화된 절차를 기반으로 계산할 수 있다[참조: 예를 들면, 미국 특허 제5,670,483호]. 하나의 예시적 방법에서, 펩타이드내 거리는 쌍 내의 각 아미노산의 측쇄 상의 비분지된 원자 수의 합을 구함으로써 계산된다. 예를 들면, 라이신-글루탐산 이온쌍의 펩타이드내 거리는 5+4=9 원자이고, 글루타민-글루타민 수소결합 쌍의 거리는 4+4=8원자이다. 원자당 3Å의 환산계수를 사용하였을 때, 라이신-글루탐산 쌍 및 글루타민-글루타민 쌍(예: 9개 원자 대 8개 원자)을 갖는 펩타이드들의 펩타이드내 거리의 차이는 3Å이다.

[0093] 본원에서 사용되는 바와 같이, "피험자"란 용어는 사람을 포함하는 임의의 포유동물을 의미한다. 본 발명의 특정 실시형태에서, 피험자는 성인, 청소년 또는 유아이다. 일부 실시형태에서, "개체" 또는 "환자"란 용어가 사용되며 "피험자"와 상호교환적으로 사용할 수 있는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명에 의해서, 약제학적 조성물의 투여 및/또는 자궁내 치료방법의 수행이 고려된다.

[0094] **자가-겔화 펩타이드 조성물**

[0095] 본 명세서는 본원에 기술된 바와 같은 특정한 멸균 자가-겔화 펩타이드 조성물의 사용을 통해 개선된 수술 방법을 제공한다. 본 명세서는 추가로 특정한 수술 절차 동안의 투여를 위해 특별히 제조된 이러한 조성물을 제공한다. 예를 들면, 본 명세서는 이러한 자가-겔화 펩타이드 조성물을 함유하는 특별히 디자인된 전달 시스템(예: 사전충전형 주사기 및/또는 캐놀라)을 제공한다.

[0096] 본원에 개시된 조성물, 수술 방법 및 디바이스는 기존의 방법의 다양한 개선을 제공한다.

[0097]

본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물에서 사용하기에 적절한 예시적인 특정 펩타이드는 미국 특허 제 5,670,483호 및/또는 제5,955,343호 및/또는 미국 특허원 제09/778,200호(각각은 본원에서 참조로 인용된다)에 보고된 서열을 갖는 펩타이드를 포함한다. 이러한 펩타이드는 교호되는 친수성 아미노산 및 소수성 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열을 갖고, 전해질(예: 1가 양이온)의 존재하에 안정한 베타-시트 거시적 구조로 자가-조립하는 능력을 특징으로 한다. 예시적 전해질은 Na⁺ 및 K⁺이다. 이들 펩타이드 쇠는 자가-상보적이고 구조적으로 양립가능하다. 베타-시트 구조로 조립되는 경우, 펩타이드 내 잔기의 아미노산 측쇄는 두 면, 즉 하전된 이온 측쇄를 갖는 극성 면 및 알라닌 또는 기타 소수성 그룹을 갖는 비극성 면 중 하나로 나뉜다.

[0098]

많은 실시형태에서, 사용되는 펩타이드는 교호되는 양하전된 아미노산 및 음하전된 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열을 갖는다. 이러한 펩타이드는 양하전된 아미노산 및 음하전된 아미노산 잔기가 상보적 이온쌍을 형성할 수 있는 경우에 자가-상보적인 것으로 고려된다. 이러한 펩타이드 쇠는 이온성 자가-상보적 펩타이드 또는 I형 자가-조립 펩타이드로서 지칭된다. 이온성 잔기가 하나의 양하전된 잔기와 하나의 음하전된 잔기로 교호되는 경우(-+--+), 펩타이드 쇠는 "모듈러스 I"로서 기술되고; 이온성 잔기가 2개의 양하전된 잔기와 2개의 음하전된 잔기로 교호되는 경우(--+--+), 펩타이드 쇠는 "모듈러스 II"로서 기술된다. 본 발명에서 사용하기 위한 예시적 펩타이드는 서열이 표 1에 제시되어 있는 펩타이드를 포함한다.(N/A: 해당없음, *: 이들 펩타이드는 NaCl을 함유하는 용액 중에서 항온처리되는 경우 베타-시트를 형성하지만, 자가-조립되어 거시적 스캐폴드를 형성하는 것으로 관찰되지 않았다).

표 1

대표적 자가-조립 펩타이드

명칭	서열 (n->c)	모듈러스	서열번호 :
RAD16-I	n-RADARADARADARADA-c	I	4
RGDA16-I	n-RADARGDARADARGDA-c	I	5
RADA8-I	n-RADARADA-c	I	2
RAD16-II	n-RARADADARARADADA-c	II	6
RAD8-II	n-RARADADA-c	II	7
EAKA16-I	n-AEAKAEAKAEAKAEAK-c	I	8
EAKA8-I	n-AEAKAEAK-c	I	9
RAEA16-I	n-RAEARAEARAEARAEA-c	I	10
RAEA8-I	n-RAEARAEA-c	I	11

[0099]

KADA16-I	n-KADAKADAKADAKADA-c	I	12
KADA8-I	n-KADAKADA-c	I	13
KLD12	n-KLCLKLCLKLKL-c		14
EAH16-II	n-AEAEAHAAEAEAAH-c	II	15
EAH8-II	n-AEAEAAH-c	II	16
EFK16-II	n-FEFKFKFKFEFKFK-c	II	17
EFK8-II	n-FEFKFEFK-c	I	18
KFE12	n-FKFEFKFEFKFE-c		19
KFE8	n-FKFEFKFE-c		20
KFE16	n-FKFEFKFEFKFEFKFE-c		21
KFQ12	n-FKFQFKFQFKFQ-c		22
KIE12	n-IEIKIEIKIEIKIE-c		23
KVE12	n-VKVEVKVEVKVE-c		24
IEIK9	n-IEIKIEIKI-c		25
IEIK13	n-IEIKIEIKIEIKI-c		26
IEIK17	n-IEIKIEIKIEIKIEIKI-c		27
ELK16-II	n-LELELKLKLELELKLK-c	II	28
ELK8-II	n-LELELKLK-c	II	29
EAK16-II	n-AEAEAKAKAEAEAKAK-c	II	30
EAK12	n-AEAEAEAEAKAK-c	IV/II	31
EAK8-II	n-AEAEAKAK-c	II	32
KAE16-IV	n-KAKAKAKAEAEAEAE-c	IV	33
EAK16-IV	n-AEAEAEAEAKAKAKAK-c	IV	34
RAD16-IV	n-RARARADADADADA-c	IV	35
DAR16-IV	n-ADADADADARARARAR-c	IV	36
DAR16-IV*	n-DADADADARARARARA-c	IV	37
DAR32-IV	n-(ADADADADARARARAR) ² -c	IV	38
EHK16	n-HEHEHKHKHEHEHKHK-c	N/A	39
EHK8-I	n-HEHEHKHK-c	N/A	40
VE20*	n-VEVEVEVEVEVEVEVEVE-c	N/A	41
RF20*	n-RFRFRFRFRFRFRFRFRF-c	N/A	42

[0100]

[0101]

이전의 연구는 표 1의 펩타이드 내의 하전된 잔기가 자가-조립에 부정적 영향을 주지 않으면서 동일한 하전의 다른 잔기로 치환(예: 양하전된 라이신의 양하전된 아르기닌으로의 치환 및/또는 음하전된 글루타메이트의 음하전된 아스파르트레이트로의 치환)될 수 있음을 입증하였다. 그러나, 반대 하전의 잔기로의 치환(예: 양하전된 라

이신 및/또는 아르기닌의 아스파르테이트 및 글루타메이트와 같은 음하전된 잔기로의 전환)은 자가-조립을 방해한다.

[0102] 대안적으로 또는 추가적으로, 하전된 잔기 대신에 또는 이외에, 수소결합을 형성하는 아스파라긴 및 글루타민과 같은 다른 친수성 잔기가 펩타이드 쇠 내로 혼입될 수 있다. 펩타이드 쇠 내의 알라닌이 류신, 이소류신, 페닐알라닌 또는 티로신과 같은 보다 소수성인 잔기로 변화되는 경우, 이들 펩타이드 쇠는 자가-조립되고 증진된 강도를 갖는 펩타이드 매트릭스를 형성하는 경향이 크다. 전술한 펩타이드 쇠와 유사한 조성 및 길이를 갖는 일부 펩타이드는 베타-시트보다는 알파-헬릭스 및 무작위-코일을 형성하고 거시적 구조를 형성하지 않는다. 따라서, 자가-상보성 이외에, 쇠 길이, 분자간 상호작용 정도 및 엇갈린 배열(staggered arrays)을 형성하는 능력과 같은 다른 요인들이 거시적 스캐폴드의 형성에 중요할 수 있다.

[0103] 예를 들면, 임의의 자가-조립 펩타이드 쇠의 아미노산 서열과 단일 아미노산 잔기 또는 다수의 아미노산 잔기만큼 상이한 아미노산 서열을 갖는 다른 자가-조립 펩타이드 쇠가 생성될 수 있다. 추가로, RGD 또는 RAD와 같은 특이적 세포 인식 리간드의 자가-조립 펩타이드 내로의 혼입은 스캐폴드에서의 세포 증식을 촉진할 수 있고/있거나 세포를 스캐폴드로 유인할 수 있다.

[0104] 일부 실시형태에서, 시스테인을 자가-조립형 펩타이드에 포함시켜, 예를 들면, 이황화 결합이 형성되도록 한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 방향족 환을 갖는 잔기를 자가-조립형 펩타이드 내로 혼입시켜 펩타이드 쇠 사이의 가교결합이 UV 광 노출에 의해 생성되도록 할 수 있다. 표 2에는 UV 가교결합에 민감한 펩타이드의 아미노산 서열의 예가 제시되어 있다. 가교결합 정도는 UV 광에 대한 미리 결정된 노출 길이 및 미리 결정된 펩타이드 쇠 농도에 의해 정확하게 제어할 수 있다. 가교결합 정도는 예를 들면, 표준 방법을 이용하여 광 산란, 겔 여과 또는 주사 전자 현미경에 의해 측정할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 가교결합 정도는 매트릭스 메탈로프로테아제와 같은 프로테아제로 분해시킨 후 자가-조립된 펩타이드 구조체의 HPLC 및/또는 질량분광 분석에 의해 검사할 수 있다. 스캐폴드의 재료강도는 본원에 기술된 바와 같이 가교결합 전과 후에 측정할 수 있다.

표 2

대표적 가교결합가능한 펩타이드의 서열

명칭	서열 (n->c)	서열번호:
RGDY16	RGDYRYDYRYDYRGDY	43
RGDF16	RGDFRDFRDFRDFRGDF	44
RGDW16	RGDWRWDWRWDWRGDW	45
RADY16	RADYRYEYRYEYRADY	46
RADF16	RADFRDFRDFRADF	47
RADW16	RADWRWDWRWDWRADW	48

[0105]

[0106] 어떠한 관심대상의 특정 자가-조립 펩타이드라도 본원에 기술된 어떠한 서열 또는 변경의 조합이 이루어질 수 있다.

[0107] 일부 실시형태에서, 펩타이드 서열은 펩타이드의 자가-조립에 의해 형성된 구조에서 원하는 강성 및/또는 탄성 수준을 달성하도록 선택된다. 어떠한 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 낮은 탄성은 세포가 조립된 구조체 내로 이동하고/하거나 구조체 내에 체류 후에 서로 의사소통하도록 도울 수 있다.

[0108] 일부 실시형태에서, 펩타이드 서열은 예를 들면 표준 콘-플레이트 레오미터로 측정된 경우에 1-10 kPa 범위의 낮은 탄성 모듈러스를 갖는 구조체 내로 조립되도록 선택한다. 이러한 낮은 값은 세포 수축의 결과로서 스캐폴드가 변형되도록 하고, 이러한 변형은 세포-세포 의사소통을 위한 수단을 제공할 수 있다. 또한, 이러한 모듈러스는 스캐폴드가 그 안에서 이동하고 있는 세포에 생리학적 응력을 전달할 수 있게 하여, 세포가 흉터보다 본래 조직에 가까운 미세구조로 조직을 생성하도록 자극한다.

[0109] 스캐폴드 강성은 예를 들면, 펩타이드 서열의 변화, 펩타이드 농도의 변화, 펩타이드 길이의 변화 및 이들의 조합을 포함하는 다양한 수단에 의해 제어될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 펩타이드(예: 아미노 말단, 카르복시 말단 또는 측쇄와 같은 내부 부위)에 하나 이상의 가교결합가능한 모이어티(예: 바이오틴)를 부착시켜 펩타이드가 예를 들면 자가-조립된 구조체 내에서 가교결합될 수 있도록 하는 것과 같은 강성을 증가시키는 다른 방법도 사용할 수 있다.

[0110] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아그레칸(aggrecan) 프로세싱 부위(예를 들면, 표 3에 밑줄로 표시된 바와 같

음)와 같은 분해 부위, 콜라게나제 부위에 대한 절단 부위와 같은 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 절단 부위 등을 이의 아미노 말단에서, 이의 카복시 말단에서 또는 이의 서열 내의 다른 곳에서 동일 방식으로 펩타이드 내로 도입시킬 수 있다. 이러한 분해-부위-함유 펩타이드로부터 형성된 펩타이드 구조는 단독으로 또는 가교결합될 수 있는 펩타이드와 함께, 당업자가 이해하는 적절한 조건(노출 시간을 포함) 하에 적절한 프로테아제에 노출시켜 분해시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 조립된 펩타이드에 의해 형성된 구조체의 생체내 반감기는 하나 이상의 분해 부위를 사용된 펩타이드 내로 혼입시켜, 예를 들면, 구조체가 효소적으로 분해될 수 있게 함으로써 조절할 수 있다.

[0111] 펩타이드 구조체의 분해 속도는 예를 들면, 방출된 펩타이드 성분의 HPLC, 질량분광분석 및/또는 NMR 분석에 의해 측정할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 방사성 표지된 펩타이드가 사용되는 경우, 방출된 방사성의 양은 예를 들면, 선풍 계수에 의해 측정할 수 있다. 일부 실시형태의 경우, 조립된 펩타이드 쇠의 베타-시트 구조는, 조립을 위해 사용된 펩타이드 내로 절단 부위를 혼입시킬 필요가 없을 정도로 충분히 신속하게 분해된다.

표 3

아그레간 프로세싱 부위를 갖는 대표적 펩타이드 서열

명칭	서열(N->C)	서열번호 :
REEE	RGDYRYDYTFREEE-GLGSRVDYRGDY	49
KEEE	RGDYRYDYTFKEEE-GLGSRVDYRGDY	50
SELE	RGDYRYDYTASELE-GRGTRYDYRGDY	51
TAQE	RGDYRYDYAPTAQE-AGEGPRYDY-RGDY	52
ISQE	RGDYRYDYPTISQE-LGQRPRYDYRGDY	53
VSQE	RGDYRYDYPTVSQE-LGQRPRYDYRGDY	54

[0112]

[0113] 일부 실시형태에서, 사용되는 펩타이드는 소수성 아미노산 알라닌(A) 및 친수성 아미노산 아르기닌(R)과 아스파르테이트(D)의 교호되는 구조를 지니고, 여기서 각각의 양전하 및 음전하는 인접 분자들의 상대적인 위치를 결정한다. 어떠한 특정 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 자가-조립은 중성 아미노산 측쇄 간의 소수성 결합 및 펩타이드 골격 간의 수소 결합에 의해 완료될 수 있다. 일부 이러한 실시형태에서, 사용되는 펩타이드는 아르기닌-알라닌-아스파르테이트-알라닌(RADA)의 반복부를 포함하거나, 일부 실시형태에서는 이것으로 이루어지는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 사용되는 펩타이드는 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 RADA(서열번호 1) 반복부를 갖는다. 일부 실시형태에서, 사용되는 펩타이드는 4개의 RADA 반복부를 갖는다(예를 들면, 서열 RADARADARADARADA(서열번호 4)를 갖는다).

[0114] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물에서 사용된 펩타이드는 적어도 12개 또는 16개 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물에서 사용된 펩타이드는 정확히 12개 또는 16개 아미노산 길이이다.

[0115] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물에서 사용된 펩타이드는 적어도 8개 또는 12개 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물에서 사용된 펩타이드는 정확히 8개 또는 12개 아미노산 길이이다.

[0116] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물에서 사용된 펩타이드는 천연 아미노산을 포함하거나 이것으로 이루어지고, 일부 실시형태에서 상기 펩타이드는 하나 이상의 비천연 및/또는 변형된 아미노산을 포함한다.

[0117] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물에서 사용된 펩타이드는 D-아미노산을 포함하거나 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물에서 사용된 펩타이드는 L-아미노산을 포함하거나 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물에서 사용된 펩타이드는 D-아미노산과 L-아미노산 둘 다를 포함한다.

[0118] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물에서 사용된 펩타이드는 예를 들면, 표준 f-moc 화학을 사용하여 합성하고 고압 액체 크로마토그래피를 사용하여 정제한다.

[0119] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 펩타이드 조성물은 주요 구성성분으로서 펩타이드를 갖는 생체흡수성 수용액이거나 이러한 생체흡수성 수용액을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 용액은 두 상태, 즉 예를 들면 특정 pH에서 및/또는 하나 이상의 특정 이온이 실질적으로 부재일 때 채택되는 비겔화 상태 및 특정

pH에서 및/또는 하나 이상의 이온이 역치 수준 이상으로 존재할 때 채택되는 겔화 상태 사이를 전이할 수 있는 능력을 특징으로 한다.

- [0120] 일부 실시형태에서, (예를 들면, 펩타이드 자가-조립을 통한) 비겔화 상태에서 겔화 상태로의 전이는 펩타이드 용액이 등전점 부근의 pH에 노출될 때 일어나고, 일부 이러한 실시형태에서 등전점은 약 pH 7이다. 일부 실시형태에서, (예를 들면, 펩타이드 자가-조립을 통한) 이러한 전이는 펩타이드 용액이 약 pH 6 내지 약 pH 8 범위 내의 pH, 예를 들면, 약 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9 또는 8.0의 pH에 노출될 때 일어나고, 일부 실시형태에서, 이러한 pH는 약 6.5 내지 약 7.5의 범위 내에 있고, 일부 실시형태에서 약 6.8 내지 약 7.2의 범위 내에 있고, 일부 실시형태에서 약 7.0이다.
- [0121] 일부 실시형태에서, (예를 들면, 펩타이드 자가-조립을 통한) 비겔화 상태에서 겔화 상태로의 전이는 펩타이드 용액이 저농도(예: 대략 수 밀리몰, 예를 들면, 약 1밀리몰 내지 약 10밀리몰의 범위 내)의 1가 알칼리 금속 이온(예: Na^+ , K^+)의 존재에 노출될 때 일어난다. 일부 실시형태에서, 이러한 1가 알칼리 금속 이온의 농도는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 약 10밀리몰이다. 일부 실시형태에서, 이러한 농도는 1밀리몰 초과이다.
- [0122] 일부 실시형태에서, 이러한 전이(및/또는 펩타이드 자가-조립)는 생리학적 조건(즉, Na^+ 및 K^+ 과 같은 염의 존재 하에 약 7의 pH) 하에 일어난다. 일부 실시형태에서, 이러한 전이(및/또는 펩타이드 자가-조립)는 적절한 pH 및 금속 이온에 노출시 신속하게(예를 들면, 약 5분 미만의 기간 내) 일어나고, 일부 실시형태에서, 이러한 전이는 약 1분 내지 약 5분의 시간, 예를 들면, 약 1, 2, 3, 4 또는 5분 내에 일어나고, 일부 실시형태에서, 이러한 전이는 약 5분 내에 일어나고, 일부 실시형태에서 이러한 전이는 약 4분 내에 일어나고, 일부 실시형태에서, 이러한 전이는 약 3분 내에 일어나고, 일부 실시형태에서, 이러한 전이는 약 2분 내에 일어나고, 일부 실시형태에서, 이러한 전이는 약 1분 내에 일어난다.
- [0123] 일부 실시형태에서, 생리학적 조건은 피험자의 체내, 예를 들면, 피험자 내 또는 피험자 상의 수술 부위에 존재하는 조건이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 생리학적 조건은 체액, 혈액, 조직 및/또는 이들의 조합의 존재에 의해 달성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 생리학적 조건은 이온을 포함하는 완충액 첨가에 의해, 예를 들면, 하나 또는 예시적 이온을 겔화 상태의 형성을 유도하는 수준으로 외부에서 첨가함으로써, 생체내 또는 생체외에서 달성된다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 펩타이드는 예를 들면 수술 절차 전 또는 수술 절차 동안 생체외에서 적절한 생리학적 조건에 노출시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 노출은 피험자의 신체 내에서(예를 들면, 신체내 수술 동안) 또는 피험자의 신체 상에서(예: 예를 들면, 복강경 또는 생검으로 인해 남겨진 개구부에 국소 전용되는 경우) 일어난다.
- [0124] 일부 실시형태에서, 용액 중의 사용되는 펩타이드는 적절한 pH 및 이온 조건에 노출될 때, 예를 들면 섬유 망상으로 구성된 구조체로 자가-조립된다. 일부 실시형태에서, 사용되는 펩타이드는 섬유와 기공을 포함하는 망상 구조체로 자가-조립된다. 일부 실시형태에서, 이러한 섬유는 약 10 내지 약 20 nm 범위 내의 직경을 가지며, 일부 실시형태에서, 이러한 기공은 약 50 내지 약 200 nm 범위 내의 직경을 갖는다. 일부 특정 실시형태에서, 사용되는 펩타이드는 천연 콜라겐의 구조와 유사하게 구조화된 망상으로 자가-조립된다(도 1).
- [0125] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 펩타이드 조성물은 용액 중에 펩타이드를 약 0.1% 내지 약 10%의 범위 내의 농도로 함유한다. 다양한 실시형태에서, 농도는 0.1 - 10%; 0.2 - 9.9%, 0.3 - 9.8%, 0.4 - 9.7%, 0.5 - 9.6%, 0.6 - 9.5%, 0.7 - 9.4%, 0.8 - 9.3%, 0.9 - 9.2%, 1.0 - 9.1%, 1.1 - 9.0%, 1.2 - 8.9%, 1.3 - 8.8%, 1.4 - 8.7%, 1.5 - 8.6%, 1.6 - 8.5%, 1.7 - 8.4%, 1.8 - 8.3%, 1.9 - 8.2%, 2.0 - 8.1%, 2.1 - 8.0%, 2.2 - 7.9%, 2.3 - 7.8%, 2.4 - 7.7%, 2.5 - 7.6%, 2.6 - 7.5%, 2.7 - 7.4%, 2.8 - 7.3%, 2.9 - 7.2%, 3.0 - 7.1%, 3.1 - 7.0%, 3.2 - 6.9%, 3.3 - 6.8%, 3.4 - 6.7%, 3.5 - 6.6%, 3.6 - 6.5%, 3.7 - 6.4%, 3.8 - 6.3%, 3.9 - 6.2%, 4.0 - 6.1%, 4.1 - 6.0%, 4.2 - 5.9%, 4.3 - 5.8%, 4.4 - 5.4%, 4.6 - 5.3%, 4.7 - 5.2%, 4.8 - 5.1% 또는 4.9 - 5.0%의 범위 내에 있다.
- [0126] 다양한 실시형태에서, 농도는 0.1 - 5%, 0.25 - 4.75%, 0.5 - 4.5%, 0.75 - 4.25%, 1.0 - 4.0%, 1.25 - 3.75%, 1.5 - 3.5%, 1.75 - 3.25%, 2.0 - 3.0%, 2.25 - 2.75%의 범위, 구체적 실시형태에서 1.0 - 3.0%의 범위 내에 있고, 구체적 실시형태에서, 농도는 약 1%이고, 구체적 실시형태에서, 농도는 약 1.5%이고, 구체적 실시형태에서, 농도는 약 2%이고, 구체적 실시형태에서, 농도는 약 2.5%이고, 구체적 실시형태에서, 농도는 약 3%이다.
- [0127] 일부 실시형태에서, 펩타이드 조성물은 용액 중에 펩타이드를 약 0.5% 내지 약 5%의 범위 내의 농도로 함유한다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 펩타이드 조성물은 용액 중에 펩타이드를 약

0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5% 또는 그 이상의 농도로 함유한다.

[0128] 본 발명은, 특히 수술 절차의 수행 방법에서, 본원에 기술된 펩타이드 용액을 포함하는 조성물을 이용하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 수술 절차는 신체내 수술 절차일 수 있다. 일부 실시형태에서, 수술 절차는 표피(superficial) 또는 국소 절차일 수 있다.

[0129] **수술 방법**

[0130] 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 수술 작업을 수행하면서 외과가가 직면하는 출혈을 보다 효과적이고 효율적인 방식으로 제어하고 중지시키기 위해 다양한 수술 절차에서 사용될 수 있다. 본원에 기술된 펩타이드 조성물을 사용함으로써, 보다 단시간 내에 실시되고/되거나 표준 절차에서 일반적으로 발생하는 것보다 적은 출혈을 수반하는 예시적 수술 절차가 제공된다.

[0131] 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물이 특정 수술 절차에서 특히 유용하고/하거나 특정 수술 절차에서 이용되는 경우 특정한 장점들을 제공한다는 통찰력을 제공한다. 예를 들면, 본 발명은 특히, 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 각종 수술 절차 동안 지혈하는데 있어 효과적 장점을 제공한다는 인식을 포함한다. 예시적 장점은 수술 절차 동안 하나 이상의 수술 작업의 신속한 완료 및 그 결과로서, 전체 수술 절차 기간의 감소이다. 특히, 다양한 예들이 펩타이드 용액을 포함하는 조성물의 효능 및 안전성을 기술하고 있으며, 여기서 상기 펩타이드는 RADA 반복부의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 용액은 두 상태, 즉 하나 이상의 특정 이온이 실질적으로 부재일 때 채택되는 비겔화(또는 수성) 상태 및 하나 이상의 이온이 역치 수준 이상으로 존재할 때 채택되는 겔화 상태 사이를 전이할 수 있는 능력을 특징으로 하고, 상기 하나 이상의 이온은 투여 부위(또는 위치)에 존재하거나 존재하게 된다.

[0132] 일부 실시형태에서, 본 발명은 특히, 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 수술 절차 동안 지혈시키기 위해 유사한 방식으로 사용되는 기존의 물질과 비교해 임상적 장점을 제공한다는 인식을 포함한다.

[0133] 일부 실시형태에서, 본 발명은 특히, 펩타이드 조성물이 어떠한 동물 유래의 생성물도 사용하지 않고 인공 합성으로부터 제조될 수 있어, 어떠한 감염 위험이라도 없앨 수 있다는 인식을 제공한다.

[0134] 일부 실시형태에서, 본 발명은, 기존의 물질과 비교해, 본원에 기술된 펩타이드 조성물을 적용함을 포함하는 피험자에서 수술 절차를 수행하는 방법이 준비 및 조작을 최소한으로 필요로 하거나 실질적으로 필요로 하지 않으므로써 적용시 장점을 제공한다는 인식을 제공한다.

[0135] 일부 실시형태에서, 본 발명은 기존의 물질(예: 피브린 글루)이, 본원에 기술된 펩타이드 조성물과 대조적으로, 경화 후 적용 부위로부터 제거되기가 어렵다는 인식을 제공한다. 예를 들면, 펩타이드 조성물은 염수로 세척될 수 있어 수술 동안 반복 사용할 수 있다.

[0136] 일부 실시형태에서, 본 발명은 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 무색이고 일단 적용 동안 겔화 상태가 채택되면 투명한 상태를 유지함으로써 선명한 수술부(surgical field) 시야를 유지한다는 인식을 제공한다. 이것은 수술 부위로부터의 출혈의 효과적 제어 및/또는 정지를 확인하기 위해 필수적이다.

[0137] 일부 실시형태에서, 본 발명은 수술 절차 동안 출혈의 중지 또는 일단 수술 절차와 연관된 모든 또는 실질적으로 모든 작업이 완료되면, 과량의 본원에 기술된 펩타이드 조성물을 물로 세척하여 간단히 제거할 수 있다는 인식을 제공한다. 구체적 실시형태에서, 하나 이상의 부위에 또는 수술 부위 내에 적용된 펩타이드 조성물의 제거 후, 2차 출혈은 피험자의 응혈계에 의해 지연, 저해 및/또는 개선된다.

[0138] 일부 실시형태에서, 본 발명은, 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 전달 디바이스(예: 사전충전형 주사기에 부착된 노즐) 내에서 고형화되는 대신에 적용 부위에서 또는 적용 부위 상에서 혈액과 접촉한 후 겔화되는 것은 특수한 수술 절차, 예를 들면, 내시경술 및 복강경술을 사용할 수 있게 함으로써, 고형화되어 문제를 초래할 수 있는 기존의 물질 사용에 의한 어려움을 제거한다는 인식을 제공한다.

[0139] 일부 실시형태에서, 본 발명은, 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 대조적 작용 기작을 제공한다는 인식을 제공한다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 출혈 부위에 대한 본원에 기술된 펩타이드 조성물의 적용은 하나 이상의 출혈 부위 상에서 표면압을 제공한다. 이러한 표면압은 겔화 상태가 채택되면 적용된 펩타이드 조성물의 층 아래에서 일어나는 정상적 응혈을 제공함으로써 출혈 부위를 폐쇄하고 출혈을 중지시킨다. 기존의 물질은 압축을 위해 추가의 수동 압력을 필요로 한다.

[0140] 일부 실시형태에서, 본 발명은 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 수술 절차와 연관된 하나 이상의 작업을 수행

하는 시간을 감소시킨다는 인식을 제공한다.

- [0141] 따라서, 그 중에서도, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물을 이용하는 개선된 수술 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 제공된 수술 방법은 보다 짧은 기간 내에 수행된다는 점에서 참고 또는 표준 관리 방법과 비교해 개선된 것이다. 일부 실시형태에서, 제공된 수술 방법은 환자의 회복이 본원에 기술된 펩타이드 조성물의 이용 없이 동일한 수술 방법이 수행된 환자와 비교해 개선된다는 점에서 참고 또는 표준 관리 방법과 비교해 개선된 것이다.
- [0142] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 피험자 신체의 외부 또는 내부에서 수행되는 수술 방법에서 이용된다. 특정 실시형태에서, 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 피험자의 혈관계, 내부 장기 및/또는 뼈(들)에 대해 수행되는 수술 방법에서 이용된다.
- [0143] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 수술 부위 내에 혈관을 이식하는 수술 방법에서 이용된다. 특정 실시형태에서, 혈관 수술 방법은 우회로조성술(예: 관상동맥 우회로조성술)을 포함한다.
- [0144] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 장기의 전부 또는 일부를 절제 또는 박리하기 위해 수행되는 수술 방법에서 이용된다. 이론에 결부되지 않고, 예시적 장기는 예를 들면 간, 비장, 신장, 췌장, 위 또는 폐를 포함할 수 있지만, 사실상 하나의 장기가 정해진 수술 절차에서 후보가 될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 양성 또는 그 외의 악성 조직을 장기로부터 전체적으로 또는 부분적으로 제거하기 위해 수행되는 수술 방법에서 이용된다. 특정 실시형태에서, 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 장기의 양성 조직을 전체적으로 또는 부분적으로 제거하기 위해 수행되는 수술 방법에서 이용된다.
- [0145] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 피험자의 하나 이상의 뼈(들)의 골질을 복구하기 위해 수행되는 수술 방법에서 이용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 펩타이드 조성물은 피험자의 하나 이상의 뼈의 골질 부위로 주사되어 이용된다. 특정 실시형태에서, 펩타이드 조성물은 피험자의 하나 이상의 뼈의 골질 부위에 적용되어 이용된다.
- [0146] 일부 실시형태에서, 수술 부위에 대한 본원에 기술된 펩타이드 조성물의 적용은 예를 들면 적용 부위, 환자-특이적 요인, 수술 절차, 적용 부위 상태, 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 피험자에서의 신체내 수술을 포함하는 정해진 수술 절차와 연관된 다양한 출혈 부위를 치료하기 위해 사용되는 경우, 보통 지혈하는데 필요한 양(예: 치료학적 유효량)으로 직접 투여하는 것이 유리하다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물의 투여 빈도 및 투여 기간은 병태(들)의 중증도 또는 적용 부위에 따라 조정할 수 있다.
- [0147] 일부 실시형태에서, 수술 방법에서 이용되는 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 주사가 가능한 제제로 제공된다. 이러한 수술 절차 동안 지혈시키는데 사용하기 위한 펩타이드 조성물의 제공 수단은 투여자 또는 외과의에 의한 혼합 또는 그 밖의 기계적 조작을 필요로 할 수 있는 기존의 물질보다 유리하다. 주사가 가능한 제제는 치료가 필요한 피험자(사람 또는 비-사람)의 출혈 부위에 대한 어떠한 유형의 적용을 위해서라도 사용될 수 있다. 본원에 기술된 펩타이드 조성물을 포함하는 약제학적 조성물은 주사기 및 노즐을 사용하여 출혈 부위 또는 수술 부위로 전달할 수 있다.
- [0148] 일부 실시형태에서, 신체내 수술 절차 또는 다른 수술 절차 중에 있는 피험자는 사전충전형 주사기를 사용하여 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물의 치료학적 유효량이 출혈 부위에 투여될 수 있다. 예시적 기술은 사전충전형 주사기에 고정된 노즐을 원하는 대로 하나 이상의 출혈 부위에 매우 인접하게 위치시킴을 포함한다.
- [0149] **약제학적 조성물**
- [0150] 본 발명에 따라 사용하기 위한 펩타이드 조성물은 임의로 하나 이상의 적합한 담체, 부형제 및/또는 제형 내로 혼입되는 다른 제제와 함께 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드를 포함하고, 일부 실시형태에서, 사용되는 조성물의 성분은 개선된 전이, 전달, 내약성, 성능 등을 제공하도록 선택된다.
- [0151] 많은 실시형태에서, 본 발명에서 사용하기 위한 펩타이드 조성물은 수용액(즉, 수계 및/또는 수혼화성 담체) 중에 펩타이드를 포함한다. 이러한 조성물을 위한 예시적 수성 담체는, 예를 들면, 약제 등급 물, 슈크로즈(예: 슈크로즈 물) 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 특정 실시형태에서, 본 발명에서 사용하기 위한 펩타이드 조성물은 담체를 포함하는 수용액 중에 펩타이드를 포함하며, 상기 담체는 수용액 중의 펩타이드에 용해도 및/또는 증량효과(bodying effect)를 부여하는 능력을 특징으로 하는 유기 화합물이다.

- [0152] 많은 실시형태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 펩타이드 조성물은 멸균되고/되거나 무균적으로 제조된다.
- [0153] 일부 실시형태에서, 수성 제형을 포함하는 본 발명에 따라 사용하기 위한 펩타이드 조성물은 산소-결핍 환경에서 저장할 수 있다. 산소-결핍 환경은, 예를 들면, 수용액을 불활성 가스(예: 질소 또는 아르곤)하에 저장함으로써 생성시킬 수 있다.
- [0154] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 펩타이드 조성물은 예를 들면 동결건조에 의해 달성되는 바와 같은 건조 형태, 예를 들면, 건조 분말 형태로 저장할 수 있다.
- [0155] 일부 실시형태에서, 구체적으로 수성 제형을 포함하는 본 발명에 따라 사용하기 위한 펩타이드 조성물은 적합하게는 약 0°C 내지 약 10°C의 범위 내의 온도, 예를 들면 약 0.5°C, 1.0°C, 1.5°C, 2.0°C, 2.5°C, 3.0°C, 3.5°C, 4.0°C, 4.5°C, 5.0°C, 5.5°C, 6.0°C, 6.5°C, 7.0°C, 7.5°C, 8.0°C, 8.5°C, 9.0°C, 9.5°C 또는 10.0°C의 온도에서 저장되고, 일부 실시형태에서, 이러한 온도는 약 2.0°C 내지 약 8.0°C 범위 내에 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 온도는 0°C 초과 및 10°C 미만이다.
- [0156] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 펩타이드 조성물은 예를 들면, 전달 시스템과 함께 단위 용량형으로 제공된다.
- [0157] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 펩타이드 조성물의 적절한 단위 용량은 펩타이드의 약 0.1% 내지 약 10% (w/v) 범위 내의 펩타이드 양, 예를 들면, 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.1%, 3.2%, 3.3%, 3.4%, 3.5%, 3.6%, 3.7%, 3.8%, 3.9%, 4.0%, 4.1%, 4.2%, 4.3%, 4.4%, 4.5%, 4.6%, 4.7%, 4.8%, 4.9%, 5.0%, 5.1%, 5.2%, 5.3%, 5.4%, 5.5%, 5.6%, 5.7%, 5.8%, 5.9%, 6.0%, 6.1%, 6.2%, 6.3%, 6.4%, 6.5%, 6.6%, 6.7%, 6.8%, 6.9%, 7.0%, 7.1%, 7.2%, 7.3%, 7.4%, 7.5%, 7.6%, 7.7%, 7.8%, 7.9%, 8.0%, 8.1%, 8.2%, 8.3%, 8.4%, 8.5%, 8.6%, 8.7%, 8.8%, 8.9%, 9.0%, 9.1%, 9.2%, 9.3%, 9.4%, 9.5%, 9.6%, 9.7%, 9.8%, 9.9% 또는 10.0%의 펩타이드 양을 전달한다. 일부 실시형태에서, 단위 용량은 약 1.0% 내지 약 5.0%의 범위 내의 펩타이드 양을 전달한다. 일부 실시형태에서, 단위 용량은 약 1.0% 내지 약 3%의 범위 내의 펩타이드 양을 전달한다. 일부 실시형태에서, 단위 용량은 약 1.0%이고, 일부 실시형태에서, 약 1.5%이고, 일부 실시형태에서, 약 2.0%이고, 일부 실시형태에서, 약 2.5%이고, 일부 실시형태에서, 약 3.0%이다. 일부 실시형태에서, 용액인 펩타이드 조성물의 적절한 단위 용량은 약 1.0mL 내지 약 50.0mL 범위 내에 있고, 예를 들면 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50mL이다. 일부 실시형태에서, 용액인 펩타이드 조성물의 적절한 단위 용량은 약 1.0mL 내지 약 10mL의 범위 내에 있다. 일부 실시형태에서, 단위 용량은 약 20mL 내지 약 30mL의 범위 내에 있다. 일부 실시형태에서, 단위 용량은 약 30mL 내지 약 40mL의 범위 내에 있다. 일부 실시형태에서, 단위 용량은 약 40mL 내지 약 50mL의 범위 내에 있다. 일부 실시형태에서, 단위 용량은 약 5mL이고, 일부 실시형태에서, 약 10mL이고, 일부 실시형태에서 약 30mL이다.
- [0158] 일부 실시형태에서, 펩타이드 용액의 적절한 단위 용량은 본원에 기술된 바와 같이 약 0.1% 내지 약 10%(w/v)의 범위 내의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 적절한 단위 용량은 1.0% 내지 3.0%(w/v) 수용액 약 1mL 내지 약 5mL 또는 1.0% 내지 3.0%(w/v) 수용액 약 30mL이다.
- [0159] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물은, 예를 들면, 바이알, 병, 비커, 백, 주사기, 앰플, 카트리지, 저장소 또는 LYO-JECTS[®]와 같은 적절한 저장 또는 전달 용기와 함께(예를 들면, 용기 내에) 제공된다. 일부 실시형태에서, 이러한 적절한 저장 또는 전달 용기에 포함되는 펩타이드 조성물의 양은 적어도 펩타이드 조성물의 단위 용량이다. 일부 실시형태에서, 그 양은 단위 용량 또는 이의 배수이다. 저장 또는 전달 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로부터 형성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 펩타이드 조성물은 사전충전형 주사기 내에 임의로 이러한 사전충전형 주사기 또는 다른 저장 용기로부터 펩타이드 용액의 전달을 위한 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 노즐과 함께 제공된다.
- [0160] 적합한 사전충전형 주사기는 베이킹된 실리콘 코팅을 갖는 붕규산 유리 주사기, 분무된 실리콘을 갖는 붕규산 유리 주사기, 실리콘 비함유 플라스틱 수지 주사기 또는 사이클로-올레핀-중합체 주사기, 폴리프로필렌 주사기 및 폴리에틸렌 주사기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0161] 일부 실시형태에서, 적절한 저장 또는 전달 용기와 함께(예를 들면, 용기 내에) 제공되는 펩타이드 조성물의 형태는 본원에 기술된 바와 같은 용액이고, 일부 실시형태에서, 그 형태는 본원에 기술된 바와 같은 건조

형태(예: 건조 분말 형태)이다.

[0162] 다양한 실시형태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 펩타이드 조성물은 수술 절차 동안 피험자에게 투여하기에 적합하다. 다양한 실시형태에서, 수술 절차는 피험자의 체내에서 수행되며, 예를 들면, 신체내 절차이다. 예시적 신체내 수술 절차는 혈관 이상의 교정(예: 우회로), 절제 또는 박리(예를 들면, 장기로부터 손상된 또는 질환에 걸린 조직을 전부 또는 일부분 제거하기 위해) 또는 손상된 장기, 조직 또는 뼈의 복구(예를 들면, 찢긴 비장의 복구, 골절의 복구, 찢어진 근육 또는 인대의 복구 등)를 위한 절차이다. 다양한 실시형태에서, 수술 절차는 피험자의 신체의 외부에서 수행되며, 예를 들면, 국소적 절차이다. 예시적 국소 수술 절차는 피험자의 피부의 개구를 복구하기 위한 절차(예: 천자 또는 다른 돌출부에 의해 생긴 피부의 개구를 폐쇄하기 위한 봉합)이다. 일부 실시형태에서, 피험자는 사람이다. 일부 실시형태에서, 피험자는 비-사람 동물(예: 말, 개, 고양이 등)이다.

[0163] **저장 및/또는 전달 시스템**

[0164] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 개선된 수술 방법을 제공하는 것 이외에도, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물의 전달에 특히 적합한 저장 및/또는 전달 시스템을 제공한다. 일부 실시형태에서, 저장 시스템은 본원에 기술된 펩타이드 조성물을 위한 전달 시스템과 분리되어 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 펩타이드 조성물의 저장은 전달 시스템 내에 제공된다. 예를 들면, 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 수술 방법 동안 적용할 때까지 전달 시스템, 예를 들면, 사전충전형 주사기 내에 저장될 수 있다.

[0165] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 저장 및/또는 전달 시스템은 하나 이상의 수술 방법에서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 저장 및/또는 전달 시스템은 피험자에서 수행되는 수술 방법의 기간을 감소시키기 위해 지혈 방법에서 사용될 수 있다.

[0166] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 펩타이드 조성물을 예를 들면 수술 부위를 포함하는 신체내 부위로의 전달을 위해 특히 적합한 저장 및/또는 전달 시스템이 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 이러한 펩타이드 조성물과 같은 조성물을 전달하기 위한 노즐 및/또는 캐놀라를 제공한다.

[0167] 일부 실시형태에서, 이러한 노즐 및/또는 캐놀라는 주사기 또는 기타 저장 또는 전달 용기에 부착시키기에 적합하고, 상기 용기는 예를 들면, 전달을 위한 조성물이 사전 부하될 수 있다. 이러한 노즐 및/또는 캐놀라의 예는 도 7 및 8에 도시되어 있다.

[0168] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다양한 특징에 있어 종래의 바늘과 상이한 노즐이 제공된다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 예시적 노즐은 표준 금속 바늘과 대조적으로 비금속 물질로 제조된다.

[0169] 일부 실시형태에서, 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 가소성 물질(예: 폴리프로필렌)으로부터 형성된다. 특정 실시형태에서, 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 가요성 물질로부터 형성된다. 일부 실시형태에서, 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 강성(예: 비-가요성) 물질로부터 형성된다. 일부 실시형태에서, 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 예를 들면 오토클레이빙에 의한 멸균에 민감한 물질로부터 형성된다.

[0170] 일부 실시형태에서, 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 뾰족한 말단을 갖는 많은 표준 바늘과 대조적으로 무딘 말단을 갖는다. 예를 들면, 표준 피하 또는 봉합 바늘은 전형적으로 경사면을 추가 특징으로 할 수 있는 뾰족한 말단을 갖는다. 경사면의 예시적 유형은 표준, 짧은 또는 진성의 짧은 경사면을 포함한다.

[0171] 일부 실시형태에서, 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 많은 표준 바늘에 비해 비교적 넓은 구경을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 노즐 및/또는 캐놀라는 내구경, 외구경 및 구경 벽 두께를 갖는다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 약 4.00mm 내지 약 0.05mm의 범위 내의 내구경, 예를 들면, 약 4.00mm, 3.90mm, 3.80mm, 3.70mm, 3.60mm, 3.50mm, 3.40mm, 3.30mm, 3.20mm, 3.10mm, 3.00mm, 2.90mm, 2.80mm, 2.70mm, 2.60mm, 2.50mm, 2.40mm, 2.30mm, 2.20mm, 2.10mm, 2.00mm, 1.90mm, 1.80mm, 1.70mm, 1.60mm, 1.50mm, 1.40mm, 1.30mm, 1.20mm, 1.10mm, 1.00mm, 0.90mm, 0.80mm, 0.70mm, 0.60mm, 0.50mm, 0.40mm, 0.30mm, 0.20mm, 0.10mm, 0.09mm, 0.08mm, 0.07mm, 0.06mm 또는 0.05mm이고, 일부 실시형태에서, 이러한 내구경은 약 3.810mm, 3.429mm, 2.997mm, 2.692mm, 2.388mm, 2.159mm, 1.803mm, 1.600mm, 1.372mm, 1.194mm, 1.067mm, 0.838mm, 0.686mm, 0.603mm, 0.514mm, 0.413mm, 0.152mm, 0.337mm, 0.311mm, 0.260mm, 0.127mm, 0.210mm, 0.184mm, 0.159mm, 0.133mm, 0.108mm 또는 0.0826mm이고, 일부 실시형태에서, 이러한 내구경은 약 1.200mm 내지 약 0.400mm의 범위 내에 있으며, 일부 실시형태에서, 약 1.194mm이고, 일부 실시형태에서, 약 1.067mm이고, 일부 실시형태에서, 약 0.838mm이고, 일부 실시형태에서, 약 0.686mm이고, 일부

실시형태에서, 약 0.603mm이고, 일부 실시형태에서, 약 0.514mm이다.

[0172] 일부 실시형태에서, 이러한 외구경은 약 5.00mm 내지 약 0.15mm의 범위 내에 있으며, 예를 들면, 약 5.00mm, 4.90mm, 4.80mm, 4.70mm, 4.60mm, 4.50mm, 4.40mm, 4.30mm, 4.20mm, 4.10mm, 4.00mm, 3.90mm, 3.80mm, 3.70mm, 3.60mm, 3.50mm, 3.40mm, 3.30mm, 3.20mm, 3.10mm, 3.00mm, 2.90mm, 2.80mm, 2.70mm, 2.60mm, 2.50mm, 2.40mm, 2.30mm, 2.20mm, 2.10mm, 2.00mm, 1.90mm, 1.80mm, 1.70mm, 1.60mm, 1.50mm, 1.40mm, 1.30mm, 1.20mm, 1.10mm, 1.00mm, 0.90mm, 0.80mm, 0.70mm, 0.60mm, 0.50mm, 0.40mm, 0.30mm, 0.20mm 또는 0.10mm이고; 일부 실시형태에서, 이러한 내구경은 약 4.572mm, 4.191mm, 3.759mm, 3.404mm, 3.048mm, 2.769mm, 2.413mm, 2.108mm, 1.829mm, 1.651mm, 1.473mm, 1.270mm, 1.067mm, 0.9081mm, 0.8192mm, 0.7176mm, 0.6414mm, 0.5652mm, 0.5144mm, 0.4636mm, 0.4737mm, 0.4128mm, 0.3620mm, 0.3366mm, 0.3112mm, 0.2604mm, 0.2350mm, 0.2096mm 또는 0.1842mm이고; 일부 실시형태에서, 이러한 외구경은 약 1.650mm 내지 약 0.750mm의 범위 내에 있으며; 일부 실시형태에서, 약 1.651이고; 일부 실시형태에서, 약 1.473이고; 일부 실시형태에서, 약 1.270mm 이고; 일부 실시형태에서, 약 1.067mm이고; 일부 실시형태에서, 약 0.9081mm이고; 일부 실시형태에서, 약 0.8192이다.

[0173] 일부 실시형태에서, 이러한 구경 벽 두께는 약 0.400mm 내지 약 0.025mm의 범위 내에 있으며, 예를 들면, 약 0.400mm, 0.375mm, 0.350mm, 0.325mm, 0.300mm, 0.0275mm, 0.250mm, 0.225mm, 0.200mm, 0.175mm, 0.150mm, 0.125mm, 0.100mm, 0.075, 0.050mm 또는 0.025mm이고; 일부 실시형태에서, 이러한 구경 벽 두께는 약 0.381mm, 0.356mm, 0.330mm, 0.305mm, 0.254mm, 0.229mm, 0.203mm, 0.216mm, 0.191mm, 0.1524mm, 0.2826mm, 0.1524mm, 0.1270mm, 0.1016mm, 0.1734mm, 0.1016mm, 0.0889mm, 0.0762mm, 0.0635mm 또는 0.0508mm이고, 일부 실시형태에서, 이러한 구경 벽 두께는 약 0.250mm 내지 약 0.150mm의 범위 내에 있으며, 일부 실시형태에서, 약 0.229mm이고, 일부 실시형태에서, 약 0.216mm이고, 일부 실시형태에서, 약 0.203mm이고, 일부 실시형태에서, 약 0.191mm 이고, 일부 실시형태에서, 약 0.1524mm이다.

[0174] 일부 실시형태에서, 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 테이퍼링된(tapered) 구경을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 이의 대구경 부분과 소구경 부분 사이에 실질적으로 균등하게 테이퍼링된다. 일부 실시형태에서, 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 본원에 기술한 바와 같이 예를 들면 무딘 말단일 수 있는 이의 전달 말단에서 소구경 부분까지 테이퍼링된다.

[0175] 일부 실시형태에서, 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 약 6인치 내지 약 0.25인치의 범위 내의 길이, 예를 들면, 약 6.0인치, 5.9인치, 5.8인치, 5.7인치, 5.6인치, 5.5인치, 5.4인치, 5.3인치, 5.2인치, 5.1인치, 5.0인치, 4.9인치, 4.8인치, 4.7인치, 4.6인치, 4.5인치, 4.4인치, 4.3인치, 4.2인치, 4.1인치, 4.0인치, 3.9인치, 3.8인치, 3.7인치, 3.6인치, 3.5인치, 3.4인치, 3.3인치, 3.2인치, 3.1인치, 3.0인치, 2.9인치, 2.8인치, 2.7인치, 2.6인치, 2.5인치, 2.4인치, 2.3인치, 2.2인치, 2.1인치, 2.0인치, 1.9인치, 1.8인치, 1.7인치, 1.6인치, 1.5인치, 1.4인치, 1.3인치, 1.2인치, 1.1인치, 1.0인치, 0.9인치, 0.8인치, 0.7인치, 0.6인치, 0.5인치, 0.4인치, 0.3인치 또는 0.2인치의 길이를 갖고, 일부 실시형태에서, 약 0.50인치 내지 약 1.5인치이다.

[0176] 일부 실시형태에서, 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 특정한 수술 절차에서 적용하기에 특별히 적합하다. 예를 들면, 노즐은 이것이 이용되는 수술 유형(예: 내시경, 복강경 등)에 기초하여 조작될 수 있고, 다른 고려 요인은 크기, 길이 및 가요성(예: 작동 범위에 맞게 조정됨, 주변 조직이 파열되거나 손상되지 않도록 사용하는 능력), 기하학 및 다른 포맷이다. 추가로, 적절할 수 있는 경우, 광학 시스템 및/또는 광 시스템을 부가하거나 이러한 시스템과 커플링시켜, 외과의의 시야에서 가려진 부위에 대한 적용을 시각적으로 확인할 수 있다. 일부 실시형태에서, 카테터에 커플링시키기에 적합한 노즐 및/또는 캐놀라가 제공된다. 이러한 어댑터의 예가 도 8에 제공되어 있다.

[0177] 일부 실시형태에서, 카테터에의 커플링을 위해 적합한 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 카테터에 연결시키기 위한 제1 연결 말단을 갖고, 상기 말단은 약 1mm 내지 약 4mm의 범위 내의 직경을 갖는다. 일부 실시형태에서, 직경은 약 1mm 내지 약 2mm의 범위 내에 있다. 특정 실시형태에서, 직경은 약 1.5mm이다.

[0178] 일부 실시형태에서, 카테터에의 커플링을 위해 적합한 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 저장 및/또는 전달 디바이스, 예를 들면, 사전충전형 주사기에 연결시키기 위한 제2 연결 말단을 갖고, 상기 말단은 약 4mm 내지 약 8mm의 범위 내의 직경을 갖는다. 일부 실시형태에서, 직경은 약 5mm 내지 약 7mm의 범위 내에 있다. 특정 실시형태에서, 직경은 약 5mm이다. 구체적 실시형태에서, 직경은 약 5.21mm이다. 특정 실시형태에서, 직경은 약 7mm이다. 구체적 실시형태에서, 직경은 약 6.9mm이다.

- [0179] 대안적으로 또는 추가로, 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 주사기로부터 조성물을 적용할 때의 압력의 맥락에서 디자인될 수 있다.
- [0180] 일부 실시형태에서, 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는, 예를 들면, 제1 저장 및/또는 전달 비히클로부터 제거되고 (예를 들면, 저장 및/또는 전달 비히클로부터 조성물의 전달 후) 제2 (및/또는 후속적) 저장 및/또는 전달 비히클에 부착되기에 적합하다면, 재사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 노즐 및/또는 캐놀라는 1회용이다.
- [0181] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 저장 및/또는 전달 시스템을 함유하는 약제학적 패키지가 제공된다. 적합한 약제학적 패키지는 멸균되며 수술 상황에서 사용하는 것이 허용된다. 약제학적 패키지의 예에는 블리스터 팩, 버블 팩 또는 클램셸 패키지(clamshell package)가 있다. 약제학적으로 허용되는 패키지는 예를 들면 포장을 수행할 수 있고, 예를 들면 사이클릭 올레핀 공중합체(), 폴리클로로트리플루오로에틸렌 또는 폴리비닐 클로라이드와 같은 다양한 물질로부터 제조될 수 있다. 본원에 기술된 펩타이드 조성물을 포함하는 저장 및/또는 전달 디바이스(예: 사전충전형 주사기) 및 노즐/캐놀라를 포함하는 약제학적 패키지(예: 블리스터 팩)의 예가 도 9에 제공되어 있다.
- [0182] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 펩타이드 조성물을 포함하는 저장 및/또는 전달 디바이스를 수용하기 위한 맞춤형 성형가능한 위치를 제공하는 공동 또는 포켓을 함유하는 블리스터 팩이 제공된다. 추가로 또는 임의로, 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 노즐 또는 캐놀라를 수용하기 위한 맞춤형 성형가능한 위치를 제공하는 공동 또는 포켓을 함유하는 블리스터 팩이 제공된다. 추가로 또는 임의로, 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 어댑터를 수용하기 위한 맞춤형 성형가능한 위치를 제공하는 공동 또는 포켓을 함유하는 블리스터 팩이 제공된다. 다양한 실시형태에서, 개개의 블리스터 팩은 멸균 조건을 유지하기 위해 공동 또는 포켓에 고정된 덮개(예: 타이벡(tyvek) 시트)를 함유한다.
- [0183] 다양한 실시형태에서, 제공된 약제학적 패키지, 예를 들면, 블리스터 팩은 멸균된다. 멸균(즉, 본원에 기술된 저장 및/또는 전달 디바이스의 무균 처리)은 당업계에 공지되어 있고 약제학적 제품 및/또는 패키지용으로 허용되는 방법으로 달성할 수 있다. 본원에 기술된 약제학적 패키지용 멸균 기술의 예는 가압 스팀, 열풍, 이온화 방사선(예: 감마 및/또는 전자 빔) 및 가스(예: 에틸렌 옥사이드 또는 포름알데히드)이다.
- [0184] 일부 실시형태에서, 다수의 저장 및/또는 전달 디바이스가 단일 약제학적 패키지 내에 제공될 수 있다. 예를 들면, 사전충전형 주사기에 제공된 단위 또는 다수의 용량은 다수의 블리스터 팩 또는 임의로 다수의 주사기를 포장하기에 적합한 클램셸형 용기 내에 포장될 수 있다. 일부 실시형태에서, 단위 용량 또는 다수의 용량을 포함하는 사전충전형 주사기는 블리스터 팩 내에 제공된다. 일부 실시형태에서, 다수의 사전충전형 주사기는 클램셸형 패키지 내에 제공되고 수술 상황(즉, 멸균)에서의 사용이 허용된다. 멸균된 약제학적 제품이 다양한 수술 상황에 제공되는 것을 보장하기 위해 전술한 바와 같은 적합한 멸균 기술이 사용된다.
- [0185] **실시예**
- [0186] 하기 실시예는 당업자에게 본 발명의 방법 및 조성물의 생성 및 사용 방법에 관한 실례를 제공하기 위해 제시되며 본 발명의 범주를 제한하지 않고자 한다. 사용된 수치(예: 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력하였지만, 당업자에게 공지된 바와 같이 약간의 실험 편차가 예상된다. 달리 나타내지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량이 평균 분자량이고, 온도는 섭씨온도이고, 압력은 대기압이거나 거의 대기압이다.
- [0187] **실시예 1. RADA-16 용액**
- [0188] 본 발명자들은 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 수술 동안 출혈을 제어하고/하거나 중지시키기 위해 사용되는 기존의 물질과 완전히 상이한 기작으로 수술 절차에서의 출혈을 정지시킨다는 것을 발견하였다. 전형적으로, 응혈 인자가 사용된다. 그러나, 생리학적 조건하에 상당히 신속한 겔화를 통해서, 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 응혈 인자의 사용 없이 출혈 부위를 차단하고 약리학적 작용 없이 출혈을 중지시킬 수 있다. 본 발명자들은 사람 및 비-사람 피험자에 대한 다양한 수술 절차에서 본원에 기술된 펩타이드 조성물을 사용하였고, 펩타이드 겔이 혈관의 표피 부분에서 소정의 출혈 부위에 있는 혈액 세포와 뒤엉킴으로써 혈액 응고가 겔의 상부층 아래에서 일어나도록 한다는 것을 발견하였다. 다른 물질, 예를 들면, 피브린 글루는 응혈 인자들을 동원시켜 혈액응고 시스템을 활성화시킴으로써 소정의 부위로부터 출혈을 차단함으로써 작용한다. 본원에 기술된 펩타이드 조성물의 예시적 특성은 어떠한 동물 유래의 물질을 포함하지 않고 인공 합성 펩타이드 및 주사용수의 출발 물질을 포함한다. 이는 수술 절차에서 본원에 기술된 펩타이드 조성물을 사용함으로써, 감염 위험을 완전히 제거할 수 없다면, 대폭 감소시킨다. 게다가, 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 수용액으로 제공되기 때문에, 사

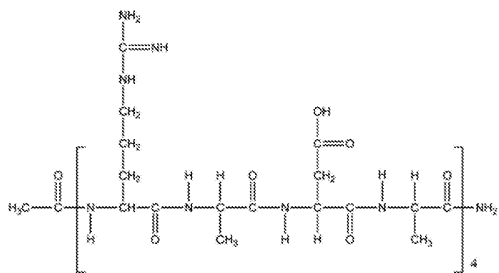
전충전형 주사기로 공급될 수 있고 수술 부위 상에서 또는 수술 부위 내에서 바로 사용될 수 있다. 다른 물질, 예를 들면, 피브린 글루가 일반적으로 직면하는 바와 같은 적용 전의 특별한 준비가 필요하지 않다. 또한, 수용액의 주 성분은 물이고, 이로써 다른 물질, 특히 접착제 기반 물질과 달리 거의 무제한적으로 반복 사용할 수 있다.

[0189] 본 실시예는 본원에 기술된 바와 같은 다양한 수술 방법에서 이용되는, 본원에서 "조성물 1"로서 지칭되는 특정 펩타이드 조성물을 기술한다. 조성물 1은 수중에 2 내지 2.5%의 RADA-16를 함유하는 생체흡수성 수용액이다.

[0190] 조성물 1은, 고체상 합성을 사용하여 화학적으로 합성된 아미노산으로 이루어진 펩타이드를 제조하고, 상기 펩타이드를 주사용수에 용해시키고, 상기 용액을 세균 필터(0.2mm)로 여과하고, 수득된 여과액을 멸균 방식으로 주사기 내로 충전시킴으로써 제조한다. 이와 같이, 제조는 어떠한 동물 유래의 물질도 사용하지 않고 완료되며 생물학적 물질에 의한 어떠한 감염 위험이라도 제거한다.

[0191] 조성물 1은 청정한 무색 액체이며, 펩타이드 용액이 하이드로겔 형성에 의해 겔화 상태를 채택한 후 수술 부위에 적용시 투명한 성질을 유지하며 수술 절차의 수행 동안 출혈을 중지시키는 능력을 갖는다. 이러한 투명한 성질로 인해, 조성물 1은 사용 용이성 및 선명한 수술부를 유지하는 능력의 측면에서 다른 물질보다 수술 절차에서 사용하기에 특별히 적합하다. 조성물 1은 사전충전형 주사기 내에 제공될 수 있으며, 따라서 별개의 액체로부터 제조 및 혼합될 필요가 있는 다른 물질, 예를 들면, 피브린 글루와 비교해서 독특한 것이다. 조성물 1은 펩타이드로부터 제조되고 세척에 의해 완전히 분해될 수 있기 때문에, 조성물 1에 대해서는 이러한 요건이 없다. 본 발명자들은 수술 절차에서 조성물 1의 사용시의 수많은 장점들, 즉 사실상 무한정의 적용 빈도, 출혈의 보다 빠르고 보다 효율적인 제어 및 중지, 투명한 성질로 인한 선명한 수술부 및 출혈 부위의 유지, 세정(irrigation)에 의한 용이한 제거, 수술 동안 출혈 제어 조치 기간의 단축, 수술 절차를 완료하는데 필요한 시간의 전반적 단축 및 수술 동안 실혈의 전반적 감소에 기여함으로써 환자의 회복 속도를 개선시킬 수 있음을 인식하였다.

[0192] 세포 배양 실험은 조성물 1의 주요 구성성분 펩타이드(CH₃CO-(Arg-Ala-Asp-Ala)₄-NH₂, 하기 참조)가 살아있는 유기체의 신호전달 시스템에 작용하여 생활성을 나타내지 않는다는 것을 입증하였다(데이터는 제시하지 않음). 주요 구성성분 펩타이드가 절단에 의해 생성될 수 있는 모든 아미노산 서열에 대한 단백질 서열 모티프에 대해서 유럽 분자생물학 실험실(European Molecular Biology Laboratory; EMBL) 및 교토 대학의 게놈넷 데이터베이스 자원(GenomeNet Database Resources)을 검색한 결과, 공지된 모티프와 고도의 상동성을 나타내는 어떠한 서열도 밝혀지지 않았다. 일단 조성물 1이 겔을 형성하면, 펩타이드는 트립신, α-키모트립신, 파파인, 프로테아제 K 및 프로나제와 같은 분해 효소에 노출되는 경우이라도 분해에 대해 내성이다.



[0193] 화학물명: 아세틸-(아르기닐-알라닐-아스파르틸-알라니닐)₄-아미드

[0195] 분자식: C₆₆H₁₁₃N₂₉O₂₅

[0196] 분자량: 1712.8

[0197] 수술 동안 출혈을 제어하고/하거나 중지시키기 위한 다른 조치, 예를 들면, 혈괴를 형성함으로써 혈류를 막는 산화 셀룰로즈 또는 전분-기반 흡수성 국소 제제와 달리, 조성물 1의 작용 기작은 pH 변화시 물리적 특성을 변경하여 출혈 지점을 봉쇄함으로써 구현된다.

[0198] **실시예 2. 조성물 1을 이용하는 비-사람 동물에서의 수술 절차**

[0199] 본 실시예는 수술 동안 출혈 제어용으로 승인된 물질의 효능 확인 연구 결과에 근거한 특정 동물 연구를 기술한다. 비글견에서 인공 혈관 이식편 이식의 삼출성 바늘구멍 출혈 모델을 자가 혈관에서 문합 부위로부터의 삼출

성 바늘구멍 출혈을 모사하도록 디자인하였다.

- [0200] 모든 동물들은 의학연구협회(National Society for Medical Research)에 의해 작성된 실험실 동물 관리 원칙 (*Principles of Laboratory Animal Care*) 및 National Academies Press(1996)에 의해 출판된 실험실 동물 조사 연구소(Institute of Laboratory Animal Research; ILAR)에 의해 기술된 실험실 동물의 관리 및 이용에 관한 안내(*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*)에 따라서 인도적 관리를 받았다.
- [0201] **토끼 복부대동맥 천자.** 개복술을 수행하여 각 토끼의 복부대동맥의 약 10cm를 노출시켰다. 헤파린 나트륨(500 IU)을 정맥내 투여하였다. 출혈 모델은 주사 바늘(23-26G)을 사용하여 복부대동맥을 천자하여 확립하였다. 출혈이 확인된 후, 말초혈류 및 중추혈류를 클램프로 중지시키고, 조성물 1을 주사기를 사용하여 상처 부위에 즉시 적용하였다. 1 내지 2분 후 혈류가 재개되도록 하고, 천자 부위를 출혈 여부에 대해 시각적으로 검사하였다. 본 연구에서 사용된 토끼 복부대동맥을 포르말린 속에 고정시켰고, 조성물 1-처리된 부위 및 미처리 부위(대조군)의 혈관 횡단면을 사용하여 병리학 검체를 제조하고, 이어서 이를 현미경 하에 관찰하였다.
- [0202] 본 결과는 2% 이상의 펩타이드 농도의 조성물 1을 투여한 후, 2% 펩타이드 농도의 조성물 1로 처리한 한마리 동물을 제외한 모든 동물에서 총 출혈 중단이 관찰되었음을 입증하였다. 무구조의 호산성 젤라틴화된 조성물 1은 용기 천자 부위 및 표면에서 관찰되었다. 또한, 젤라틴화된 조성물 1은 조직 표면에 피막을 형성한 것으로 관찰되었으며, 이는 물리적으로 천자를 폐쇄하였다.
- [0203] **비글 복부대동맥 이식편 대체.** 체중이 13.1kg 및 11.4kg인 수컷 비글(n=2)을 조성물 1을 이용한 대동맥 이식편 대체 수술 절차를 위해 사용하였다. 복부대동맥을 전신마취하에 개복술을 통해 노출시켰다. 헤파린 나트륨을 1000 IU로 정맥내 주입하였다. 활성 응혈 시간(ACT)이 200초를 초과한 것을 확인한 후, 복부대동맥을 클램핑시키고, 단대단(end-to-end) 이식편 대체 절차를 수행하였다. 이식편 문합 및 바늘 구멍으로 인한 삼출성 출혈(삼출형 출혈)이 관찰되었다. 조성물 1을 바늘 구멍에 적용하여 효능 및 출혈 중단을 평가하였다.
- [0204] 본 결과는 문합 부위로부터의 삼출형 출혈이 중단되었음을 입증하였고, 약 2mL의 2.5% 조성물 1을 적용한 후 약 1분만에 문합성 삼출의 중단이 확인되었다. 추가로, 바늘 구멍으로부터의 삼출형 출혈도 또한 정지되었다. 복부대동맥 천자 출혈 모델을 토끼에서 사용된 것(전술한 바와 같음)과 동일한 크기의 26-G 주사 바늘을 사용하여 인공 혈관 이식편에 구멍을 뚫어서 준비하고, 이에 따른 혈액 분출을 관찰하였다. 말초 및 중추 혈류가 중지되었고, 약 1mL의 2.5% 조성물 1을 적용하였다. 약 1분 후에 혈류가 재개되었다. 상처 부위에서 완벽한 지혈이 확인되었다. 이러한 절차를 절편상의 3곳의 별개 부위에서 3회 반복하였다. 최대 3일 동안 수술후 관찰을 수행하였다.
- [0205] **마우스 정맥내 투여.** 조성물 1은 출혈 부위로부터의 혈액과 접촉하자마자 겔을 형성한다. 출혈 부위에 대한 적용을 통해, 상당량의 젤라틴화된 조성물 1이 혈류로 진입할 수 있다[[고객을 위한 메모: 우리가 이것에서 무엇을 얻을 수 있나: "젤라틴화된 조성물 1이 잘못된 혈관내 투여의 결과로서 혈류로 진입할 불가피한 위험성도 있다. 이러한 위험성을 평가하기 위해, 본 발명자들은 조성물 1의 우발적 IV 투여를 모의하는 마우스 및 토끼에 대한 시험을 실시하였다"]]. 본 실시예에서는 조성물 1의 정맥내 투여의 안전성을 마우스를 이용하여 입증하였다.
- [0206] 간략하게 설명하면, 현탁액 중의 젤라틴화된 조성물 1을 유해 생물학적 효과를 갖는 것으로 추정되는 농도로 투약하였다. 그 결과는 마우스 피험자의 사망이 40배 희석율까지 관찰되었음을 입증하였다. 직접적 원인은 밝혀지지 않았으나, 사망은 폐색전증 때문인 것으로 의심되었다. 마우스에 대한 부검은 수행하지 않았다. 그러나, 다음의 이상 행동은 폐색전증을 나타낸다: 자발적 행동의 감소, 웅크린 자세 및 빨라진 호흡. 이상 소견(무활동 및 빈호흡)이 관찰되었지만 80배 희석율까지 사망은 관찰되지 않았다. 160배 희석율에서 이상은 관찰되지 않았다.
- [0207] 유사한 실험에서, 기니피그에게 160배 희석된 현탁액 중의 조성물 1 0.2mL를 투여하였다. 어떠한 동물에서도 이상 행동은 관찰되지 않았다.
- [0208] 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 다음 조건들을 가정하면 이러한 결과들을 사람에게 적용할 수 있다: 피험자는 총 혈액 용적이 4.6L인 체중 60kg의 성인이다. 이러한 기준을 가정하고 마우스(약 40g의 체중 및 약 3mL의 총 혈액 용적)를 이용하여 관찰된 데이터를 사용하는 경우, 마우스에서 관찰된 것과 유사하게 사망을 야기할 가능성이 있는 것으로 예상되는, 정맥내 주사를 통해 투여된 조성물 1 겔의 양은 조성물 1의 약 770mL의 4배 내지 40배 희석액 또는 조성물 1의 약 19.3 내지 193mL일 것이다. 이러한 용적은 수술 절차에서 이용된 용적보다 훨씬 더 큰 것이다. 본 실시예에서 보여진 바와 같이, 조성물 1은 다양한 동물의 수술 모델에서 출혈을

제어하는데 있어 안전하고 효과적인 용액이다.

[0209] 본 실시예에서 보여진 바와 같이, 조성물 1의 적용은 전술된 예시적 동물 수술 절차에서 지혈하는데 있어 효능을 나타냈다. 게다가, 정맥내 투여 실험으로부터, 주사기를 통한 5mL 조성물 1의 단일 용량은 직접 혈관으로 잘못 투여된 경우에도 폐색전증 또는 사망을 초래하는 다른 유해 사례를 유발할 가능성이 없다.

[0210] **실시예 3. 관상동맥 우회로 조성술(CABG)**

[0211] 본 실시예는 본원에 기술된 펩타이드 조성물 및 특히 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 적용될 수 있는 수술 방법의 단계를 이용하는 관상동맥 우회로 조성술을 기술한다. 제공된 예시적 펩타이드 조성물은 조성물 1(전술한 바와 같음)이다.

[0212] 관상동맥 우회로 조성술 또는 CABG는 내흉동맥을 박리시키고 이식편으로서 사용될 대복재정맥을 수집하는 것으로 시작한다. 내흉동맥을 폐색된 관상동맥에서 멀리 떨어진 심장의 외부 영역까지 문합시킨다. 수집된 대복재정맥을 관상동맥의 기저 및 병변(폐색된) 관상동맥까지 그리고 멀리 떨어진 심장의 외부 영역까지 문합시킨다.

[0213] 전형적으로 CABG 수술에서, 내흉동맥은 과거의 성공률 때문에 이식편으로서의 첫번째 선택이 될 수 있다. 임의로, 보다 많은 이식편이 필요한 사례에서 대복재정맥이 사용될 수 있다. 출혈은 CABG 수술의 다수의 단계, 예를 들면, 내흉동맥의 박리 또는 이식편으로서 사용되는 대복재정맥의 수집, 폐파린화로 인한 상기 영역에서의 재출혈, 다양한 심장 동맥과 이식편의 문합 부위 및 심장과 산소공급기의 캐놀라(튜브)의 연결 부위에서의 재출혈 동안 일어날 수 있다(도 3).

[0214] **박리 또는 이식편 수집 부위에서의 출혈.** 박리 또는 이식편 수집은 표준 수술 기구 또는 외과용 전기나이프를 이용하여 수행한다. 수집 부위로부터의 출혈은 통상적으로 외과용 전기나이프 사용의 결과이며, 이러한 수술을 받는 환자는, 산소공급기를 연결하기 위한 준비시 혈액이 응고되는 것을 방지하기 위해 이러한 절차 후에 폐파린화시킨다. 폐파린화 후, 삼출형의 재출혈이 수집 부위에서 흔히 일어나고, 이때 이러한 재출혈을 중지시키기 위해 외과용 전기나이프가 통상적으로 이용된다. 이로 인해 추가 시간이 소요될 수 있고, 이는 CABG 절차를 연장시키고 조직에 손상을 유발한다. 이는 치유 과정을 연장시켜 절차 후 회복을 더디게 만든다. 수술의 목표가 절편을 수집하는 것이 아니라 우회로조성이므로, 외과의는 수술을 수행하는데 요구되는 전체 수술 시간 뿐만 아니라 수술 동안의 출혈을 최소화하기 위한 단계를 최소화하기를 원한다. 기존의 수술 방법은 출혈을 제어하는데 있어 부적절하고, 이러한 절차 동안 출혈을 제어하기 위해 일반적으로 광범위하게 사용되지 않고 있다. 대신에, 외과용 전기나이프가 사용되고 조직은 조각되어 임의의 출혈이 중지된다.

[0215] CABG 수술에서, 조성물 1은 출혈을 제어하고 수술을 완료하는데 필요한 전체 시간을 감소시키기 위해 수술 동안 다수의 단계에서 적용될 수 있다. 조성물 1은 출혈을 효과적으로 예방하기 위해 수집 부위에 적용될 수 있다. 이러한 사용 용이성으로 인해, 조성물 1은 수집 절차 전 및 수집 절차 동안 적용될 수 있다. 추가로, 조성물 1은 폐파린화 전에 적용될 수도 있다. 수술 절차 동안의 출혈 및 폐파린화 후의 재출혈을 방지함으로써, 외과의는 총 출혈량을 감소시키고 수술을 완료하는데 필요한 전체 시간을 단축시킬 수 있다. 게다가, 이러한 시간 절약은 마취에 필요한 시간에서도 인정된다.

[0216] CABG 수술이 필요한 환자의 한가지 CABG 수술 절차에 있어, 성공적 우회로 조성을 수행하기 위해 4개의 이식편이 필요하다. 이식편당 시간은 5 내지 20분 감소되고, 수술을 수행되는 전체 시간은 20 내지 80분 감소된다. 이러한 시간 감소는 부분적으로는 절차에서 외과용 전기나이프의 필요성이 제거되거나 감소되기 때문이다. 추가로, 감염 위험의 감소가 관찰된다. CABG 절차의 수행 시간이 감소된 결과로서, 총 입원 시간의 감소도 예상된다. 예를 들면, 24시간의 기간이다. 외과의가 절차 동안 곤란한 재출혈에 직면하는 일부 경우에, 추가로 2일 또는 3일의 입원이 요구된다.

[0217] 조성물 1과 같은 펩타이드 조성물은 표적 출혈 부위 주변의 광범위한 영역에서 박리 또는 이식편 수집 동안 및 후에 출혈 부위에 적용되고 상기 영역이 본래 그대로의 상태로 남아있을 수 있다. 이로 인해 용액은 표적 부위 상에서 겔화 상태가 된다. 예를 들면, 손가락으로 문지르는 것에 의한 펩타이드 조성물의 수동 조작은 겔의 분해를 초래하기 때문에 권고되지 않는다. 펩타이드 조성물은 용액에서 겔로의 상태 변화에도 불구하고 투명함을 유지한다. 이러한 독특성 특성은 선명한 수술부를 유지할 수 있게 할 뿐만 아니라 절차 동안 다수의 부위로부터의 출혈의 개선되고 우수한 제어를 가능케 한다. 상기 용액을 함유하는 사전충전형 주사기 및 이러한 절차에서 사용하기에 적합한 특수화된 노즐의 이용은 절차의 다양한 단계 뿐만 아니라 절차 전체를 수행하기 위한 시간의 감소에 기여한다. 펩타이드 조성물은 CABG 절차의 종결시 상기 영역으로부터 세척될 수 있다.

- [0218] SURGICEL[®]은 낮은 pH를 갖는 산화 셀룰로즈 중합체로 이루어지며 혈액의 응고를 유도하여 수술후 출혈을 제어하는데 사용된다. 이것은 신경독성의 발생과 연관되었다. 예를 들면, SURGICEL[®]은 하치조동맥으로부터 신체내 동맥 출혈을 제어하기 위해 구강악안면 수술에서 널리 사용된다. 하치조신경이 노출된 하악관 내에 위치시키는 경우, 신경독성 효과가 보고되었다.
- [0219] CABG 수술에서 SURGICEL[®]이 출혈 부위에 적용될 수 있으나, 외과의들은 일반적으로 외과용 전기나이프를 선호한다. 외과용 전기나이프 사용이 선호되는 이유는, SURGICEL[®]이 코튼-울 또는 시트형 특성을 갖고 외과의가 겹자를 사용하여 이를 절단하고 이어서 혈액 제거 후 이를 출혈 부위에 적용해야만 하기 때문에, 부분적으로는 SURGICEL[®]을 사용하는데 필요한 시간에 기인한다. 이것은 SURGICEL[®]이 겹자에 달라붙기가 쉽기 때문에 어려운 작업이다. SURGICEL[®]이 혈액을 흡수하여 점착성이 됨으로써 출혈을 제어하는 것이 필요하다. 게다가, 가압이 필요하거나 SURGICEL[®]을 적소에서 유지시켜 혈액이 흡수되도록 하기 위한 시간이 필요할 수 있다. 이러한 경우에, 이식 영역이 이러한 수술의 주요 표적이 아니기 때문에, 외과의는 전형적으로 수술 마지막까지 이를 적용된 상태 그대로 남겨둔다. SURGICEL[®]은 검은색으로 변하고, 그 결과 표적 부위 내의 동맥을 검은색이 되게 만든다. 이는 수술 부위의 가시도를 감소시킨다. SURGICEL[®]은 약간의 점착 특성을 갖기 때문에 적용 후 겹자로 제거되어야 한다. 이러한 단계는 절차를 완료하기 위한 시간을 증가시키고, 때때로 제거될 때, 주변 조직의 손상은 재출혈을 초래할 수 있다. 또한, 외과의는 SURGICEL[®]이 제거될 때까지 출혈이 제어되고 모든 영역으로부터 중지되었는지를 확인할 수 없다.
- [0220] 피브린 글루가 SURGICEL[®]과 동일한 방식으로 적용될 수 있으나, 상기 언급한 바와 같이 외과의들은 외과용 전기나이프의 사용을 선호한다. 피브린 글루가 CABG 수술에서 적용되는 경우, 이는 전형적으로 분무기 노즐에 부착시켜 분무한다. 표적 영역상의 혈액을 제거한 후, 이를 보다 큰 압력을 가하거나 압축 공기를 사용함으로써 분무한다. 피브린 글루는 해당 위치에서 유지되고 임의의 출혈을 중지시키기에 충분한 정도로 점착성이 되기 위해 5분 내지 10분을 필요로 한다. 때때로, 피브린 글루는 거즈 등을 사용하여 가압하는 것을 필요로 한다. 피브린 글루는 혈액을 해파린화시키는 효능을 갖지 않고 출혈보다 앞서 적용될 수 없다. 피브린 글루가 적용되어 출혈을 충분히 제어하지 못하는 경우, 피브린 글루는 재적용을 위해 제거되어야만 한다. 이는 피브린 글루가 적용되는 절차 및 단계에 있어 더 많은 시간을 초래한다. 이는 또한 재출혈을 초래할 수 있다. SURGICEL[®]을 사용할 때와 마찬가지로, 외과의는 피브린 글루가 제거될 때까지 출혈이 제어되고 모든 영역으로부터 중지되었는지를 확인할 수 없다.
- [0221] **체순환 후 관상동맥으로부터의 출혈.** 내흉동맥의 박리 후, 한쪽 말단을 폐색된 관상동맥의 주변 말단에 문합시킨다. 이를 달성하기 위해, 표적으로 하는 관상동맥을 심장의 표면으로부터 확인할 필요가 있다. 그러나, 심장은 지방 조직으로 덮여있고, 외과의는 관상동맥을 찾기 위해 지방 조직을 파내야 한다. 이는 출혈을 초래할 수 있다. 출혈 지점을 확인할 수 있는 경우에는 헤모클립을 적용하고, 그렇지 않은 경우에는 출혈을 거즈로 광범위하게 압박지혈하고(astrict), 이는 약 1분 동안 가압되어야 하고, 출혈이 제어된다. 이 시간 동안 절차는 중단되어야 한다. 대안적으로, 본원에 기술된 웹타이드 조성물은, 이 조성물이 투명하고 적용된 영역이 수술 기구에 의해 조작될 수 있기 때문에, 관상동맥의 영역에 출혈을 방지하기 위해 미리 적용하거나 임의의 출혈이 상기 영역에서 발견될 때 적용할 수 있다. SURGICEL[®] 및 피브린 글루는 일단 적용되면 영역에 대한 추가의 수술 절차를 허용하지 않기 때문에 미리 적용될 수 없다. SURGICEL[®] 및 피브린 글루가 출혈이 확인된 후에 적용되는 경우, 적용을 위해 절차를 중단하는 것이 필요하기 때문에 추가 시간이 요구된다.
- [0222] **문합된 동맥으로부터의 출혈.** 대복재정맥을 관상동맥에 문합시키는 경우, 이는 실과 바늘에 의해 또는 자동문합 디바이스에 의해 수행하고, 전형적으로 출혈에 직면하게 된다. 소작이 문합된 동맥을 손상시킬 수 있기 때문에, 외과용 전기나이프는 이러한 유형의 출혈을 제어하는데 사용될 수 없다. 출혈이 사실상 분출성인 경우, 적절한 영역까지 추가로 봉합한다. 필요하다면, 피브린 글루, SURGICEL[®] 또는 거즈를 사용한 압박지혈을 적용한다. SURGICEL[®]은 일반적으로 피브린 글루보다 작은 출혈 부위에 적용된다. 이러한 경우에, 동맥은 둥근 모양을 갖기 때문에, 먼저 동맥의 한쪽 면에 적용한 다음, 동맥을 돌려서 다른쪽 면에 적용한다. 피브린 글루에 압력을 가함으로써 효능을 향상시킬 수 있다. 그러나, 피브린 글루의 기작은 혈액 응고 그 자체에 의존하며, 이

는 가압하에서도 10분 초과를 필요로 할 수 있다.

- [0223] 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 문합된 동맥에 용이하게 적용된다. 본 조성물은 손가락 또는 거즈에 일단 적용되면, 문합된 동맥의 눈에 보이지 않는 영역에 접촉될 수 있다. 이러한 경우, 피브린 글루와 달리 즉각적 압박지혈이 가능하고, 적용 후 혈압에 의한 재출혈이 방지된다. 이는 압박지혈하의 시간을 (2 내지 5분까지) 최소화시키고 출혈 제어 과정을 향상시킨다.
- [0224] **심장과 산소공급기의 캐놀라/튜브의 연결 부위에서의 출혈.** CABG 수술에서, 심장이 박동하는 것을 방지할 필요가 있는 경우, 혈액이 환자의 신체의 나머지 부분으로 순환하도록 산소호흡기를 캐놀라/튜브를 통해 동맥 및 심장에 연결시킨다. 캐놀라를 직접 삽입하고 봉합에 의해 고정시킨다. 출혈은 때때로 순환 동안 봉합 부위에서 또는 캐놀라가 제거된 후 캐놀라의 제거 부위에서 확인된다. 피브린 글루는 부위를 고정시키고 캐놀라가 제거되기 어렵게 만들기 때문에 일반적으로 적용되지 않는다. 게다가, SURGICEL[®]은 이의 시트-유사 특징으로 인해 적용하기가 어렵다. 일반적으로, 거즈는 가압하여 출혈 지점에 위치시킨다. 출혈이 유지되거나 더욱 강해지는 경우, 추가의 문합을 수행한다. 본원에 기술된 펩타이드 조성물의 독특한 비-글루/비-시트 특성은 이 펩타이드 조성물을 이러한 상황 및 수술 동안 직면하는 이러한 출혈 유형들에 특별히 적용할 수 있게 한다.
- [0225] **사람 심혈관 수술에서 조성물 1의 임상 연구.** 연구 프로토콜은 도호 대학교 의학센터 사쿠라 병원 및 오모리 병원의 임상연구심의위원회(Institutional Review Board)에 의해 승인되었다. 모든 환자로부터 사전동의서를 입수하였다. 본 임상 연구에서, 25명 환자(22명 남성, 3명 여성)에서 33곳의 적용 부위가 조성물 1의 적용의 표적이 되었다. 특정한 기준을 만족시키고 2010년 1월과 2011년 4월 사이에 CABG, 복부대동맥 동맥류(AAA) 또는 폐쇄성 죽상동맥경화증(ASO)에 대한 혈관 수술을 받은 환자.
- [0226] 다음의 제외 기준이 사용되었다: (1) 펩타이드 약물 또는 단백질 제제에 대한 과민성의 과거 병력이 있는 개체, (2) 본 연구를 방해할 수 있는, 수술이 필요한 질환 이외의 중증 합병증을 앓는 개체, (3) 수술 절차에서 조성물 1의 사용에 영향을 줄 수 있는 약물, 예를 들면, 혈액응고 약물(혈액응고 촉진제, 즉 헤모코아гу라제) 및 항섬유소용해제(예: 항섬유소 작용을 갖는 약물; ε 아미노카프로산, 트라넥삼산, 아프로티닌 제제 등)를 중단할 수 없는 개체, (4) B 또는 C의 차일드 분류(child's classification)를 갖는 개체 및 (5) 그 밖에 조사자에 의해 본 연구에 부적합한 것으로 간주된 개체.
- [0227] 모든 절차는 환자가 전신 마취하에 있는 동안 수행하였다. CABG는 심폐 우회로조성술 없이 수행하였다. 헤파린 나트륨을 절차 동안 200 IU/kg으로 투여하고, 200초의 표적 ACT를 달성하기 위해 절차 후 프로타민 설페이트를 투여하였다. AAA를 치료하기 위해 인공 혈관 이식편 대체 수술을 직조된 다크론(Dacron) 이식편(J-이식편; Japan Lifeline, 일본 도쿄 소재)으로 수행하였다. ASO를 치료하기 위한 우회로조성 수술 또는 자가 정맥 패치 성형술을 각각 ePTFE 환이 끼워진 고어텍스(Gore-Tex) 혈관 이식편(WL Gore & Associates; Flagstaff, 미국 애리조나주 소재) 및 복재정맥을 이용하여 수행하였다. 수술 절차 동안 헤파린 나트륨을 5000 IU로 투여하였지만, 프로타민 설페이트는 전형적으로 수술 절차 후에는 이용하지 않았다.
- [0228] CABG 절차에서, 조성물 1의 적용을 위해 지정된 표적 부위는 혈관-대-혈관 문합 부위였다. AAA 및 ASO를 치료하기 위한 수술 절차의 경우, 조성물 1 적용을 위한 표적 부위는 이식편 문합 부위 및 자가 정맥 패치 성형술 부위를 포함하였다. 적용의 표적이 되는 출혈의 유형은 (1) 전형적으로 피브린 글루 및 콜라겐 물질로 정지될 것인 혈액 삼출 및 (2) 효과적이지 못하였거나 수행될 수 없는 결찰(ligation), 클립 및 응혈과 같은 다른 방법을 사용하는 전형적 치료 동안의 혈액 삼출이었다. 다량의 혈액 분출(spurting) 또는 용출성(gushing) 출혈에 직면하는 경우, 일반적으로 결찰, 클립 또는 응혈을 포함하는 다른 치료 방법을 수행하였다. 조성물 1은 이러한 상황에서는 적용하지 않았다.
- [0229] 문합부 혈액을 거즈로 제거한 후, 조성물 1을, 프로타민 설페이트 투여 전에, 겔화된 조성물 1이 분해되지 않도록 조심스럽게 균일하게 적용시키고 각 표적 부위에 도달하였다. 구체적으로는, 약 1mL의 2.5% 조성물 1을 관상 문합 부위에 적용하고, 약 2mL를 대동맥 문합 부위에 적용하고, 약 1mL를 다른 말초혈관 문합 부위에 적용하였다.
- [0230] 평가된 조성물 1의 1차 평가변수(primary endpoint)는 수술중 출혈이었다. 이는 다음과 같이 측정하였다: 완전 반응(CR), 표적 부위에서 전체 지혈; 부분 반응(PR), 일시적 전체 지혈이 확인되었지만, 치료를 요하는 수술중 2차 출혈로 인해 조성물 1을 적용 부위에 재적용한 후에만 영구적 지혈이 관찰되었음; 경미한 반응(MR), 일시적 지혈이 확인되었지만, 치료를 요하는 적용 부위로부터의 수술중 2차 출혈로 인해 영구적 지혈은 조성물 1 이외의 절차를 사용한 후에만 관찰되었음; 반응 없음(NR), 표적 부위로부터의 출혈이 감소되지 않았고 지혈이 달성

되지 않았음.

[0231] 2차 평가변수(secondary endpoint)로서 수술후 출혈을 기록하였고 다음과 같이 측정하였다: CR, 수술후 검사 동안 수술후 출혈이 관찰되지 않았음; PR, 재수술을 필요로 하지 않는, 수술후 검사로부터 추론된 조성물 1 적용 부위로부터의 수술후 출혈; 및 NR, 재수술을 필요로 하는, 수술후 검사 동안 관찰된 조성물 1 적용 부위로부터 기인하는 수술후 출혈.

[0232] 임의의 이상 소견 또는 유해 반응을 포함하는 유해 사례를 증상, 중증도, 지속기간, 치료 과정 및 결과에 관해 기록하고 연구 약물과의 연관성(뿐만 아니라 임의의 연관성을 결정하기 위한 이론적 근거)을 기록하였다.

[0233] **결과.** 피험자는 연령 범위가 54세 내지 80세인 25명의 환자(23명 남성, 2명 여성)를 포함하였다. 환자가운데, 9명은 CABG 수술을 받았고, 4명은 AAA 수술을 받았고, 12명은 ASO에 대한 수술을 받았다. 조성물 1을 구체적으로는 내흉동맥-관상동맥 문합(n = 1), 복재정맥-관상동맥 문합(n = 4), 상행대동맥-복재정맥 문합(n = 4), 이식편 문합(n = 15) 및 자가 정맥 패치 성형술(n = 9)의 영역에 있는 33곳의 부위에서 사용하였다. 평균 적용 면적은 3.03cm²(0.25 내지 10cm²의 범위)이었다. 조성물 1의 평균 적용량은 1.5mL(0.5 내지 3mL의 범위)이었다. 관찰된 유효율(efficacy rate)은 1차 평가변수(수술중 출혈)에 대해 87.9%였고 2차 평가변수(출혈 후 수술후 발생: 표 4)에 대해 100%였다. 해파린 처리의 경우, 유효율은 85.2%(23/27)였고, 출혈 중단을 위한 시간은 153.6 ± 38.7초(평균 ± S.E.)였다. 프로타민 처리의 경우, 유효율은 100%(6/6)였고, 출혈 중지를 위한 시간은 195.0 ± 130.1초(평균 ± SE)였다. 조성물 1의 적용과 인과관계를 갖는 유해 사례(중증 유해 사례를 포함)는 관찰되지 않았다.

표 4

적용 부위	횟수	1차 평가변수	2차 평가변수
내흉동맥-관상동맥 문합술	1	1	1
복재정맥-관상동맥 문합술	4	3	4
상행대동맥-복재정맥 문합술	4	4	4
이식 문합	15	14	15
패치 문합	9	7	9
총합	33	29 (87.9%)	33 (100%)

[0234]

[0235] 전술한 임상 연구에서 조성물 1의 효능의 평가를 스타크(Stark) 등[참조: Stark J et al. 1984, Ann Thorac Surg 38:411-413]에 의해 제시된 바와 같이 실시하였다. 이전의 연구는 삼출성 출혈에 있어 23.1% 내지 100%의 전체 출혈 중지율을 보고한 바 있다. 본 실시예에서 보여지는 바와 같이, 조성물 1은 상기 범위의 최고치로 작용을 한다. 게다가, 이러한 수치에서 평가되지 않은 것은 동물 유래의 생성물 또는 사람 혈액 성분을 포함하지 않는 무감염 물질의 사용시의 추가적 이득이다. 조성물 1은 전적으로 합성된 것이기 때문에, 이는 감염 위험이 없는 대안 물질을 제공한다.

[0236] 본 실시예에서 보여지는 바와 같이, 조성물 1은 25명 환자의 33곳 부위에 적용되었고 87.9%(29/33; 표 1)의 효능안전율(efficacy and safety rate)을 나타냈다. 해파린 처리된 개체 및 프로타민 처리된 개체에서 조성물 1의 효능의 차이는 관찰되지 않았다(데이터는 제시하지 않음). 수술후 출혈 또는 어떠한 종류의 기타 유해 사례도 관찰되지 않았다. 이러한 발견을 근거로 하여, 조성물 1은 심혈관 수술 동안의 삼출성 출혈에서 우수한 국소 출혈 중지를 나타내는 안전하고 유용한 대안 물질을 제공한다.

[0237] **실시예 4. 흉부대동맥 대체술**

[0238] 본 실시예는 본원에 기술된 펩타이드 조성물 및 특히, 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 적용될 수 있는 수술 방법의 단계들을 이용하는 전체 대체 수술에 의해 아치(arch)부터 대동맥 동맥류의 원위 영역까지 대동맥 동맥류의 영역을 대체하는 수술 절차를 예시한다. 제공된 예시적 펩타이드 조성물은 (전술한) 조성물 1이다.

[0239] 간략하게 언급하면, 수술 절차는 5단계를 포함한다:(1) 대동맥 교차-클램핑 및 심폐 우회로(대뇌 보호성 역류를 포함)의 확립, (2) 하행대동맥(주변부쪽)의 문합, (3) 상행대동맥(중심부쪽)의 문합, (4) 좌측 쇄골하동맥, 좌측 총경동맥 및 무명동맥의 문합 및 (5) 심폐 우회로의 회수.

[0240] **대동맥 폐색 및 심장-폐 기계(대뇌 보호성 역류를 포함)의 확립.** 정중흉골절개술 및 심장막절개술을 수행하고 이어서 상행대동맥 및 심장의 적출을 수행한다. 이어서, 해파린을 투여한다. 심장-폐 기계와 환자 사이에 혈

액이 역류되도록 튜브를 우측 액와동맥, 무명동맥, 좌측 총동맥, 좌측 쇄골하동맥 및 하행대동맥에 삽입하였다. 그 후, 심장-폐 기계에 의한 혈액 역류가 각 혈관의 폐색 동안 시작된다. 심근 보호액을 주사하여 심장을 중지시킨다.

[0241] **하행대동맥 문합(주변부쪽).** 하행대동맥을 전기 메스로 절단하고 3-0 또는 4-0 프로라인(Proline) 실로 혈관 이식편과 문합시킨다. 시야가 심부 영역에서는 제한되고 역류 시작 후에 출혈을 중지시키는 것이 어렵기 때문에 문합의 확실성이 요구된다.

[0242] **상행대동맥 문합(중심부쪽).** 상행대동맥을 전기 메스로 절단하고 3-0 또는 4-0 프로라인 실로 혈관 이식편과 문합시킨다. 혈액 역류의 재시작 전 기포를 제거하기 위해 통기 튜브를 혈관 이식편에 삽입한다. 클램프 해제(declamping) 전에 전체 문합 영역상에 피브린 글루를 적용하는 것은 삼출성 및 용출성 출혈의 위험을 감소시킬 수 있지만, 이러한 절차는 피브린 글루와 문합된 영역 사이의 출혈을 유발할 수 있다. 이러한 경우에, 출혈이 증가될 위험이 있기 때문에 피브린 글루를 스트리핑(stripping)하는 대신에 피브린 글루의 재적용이 요구될 것이다. 문합된 영역과 피브린 글루가 이미 적용된 영역 사이에 피브린 글루를 적용하는 것은 어렵다. 이러한 상황에서 SURGICEL[®]의 반복 적용은 출혈을 중지하기에 충분하지 않을 수 있고, 최종 단계는 연장된 기간, 장시간 동안의 압박지혈일 것이다. 액체 피브린 글루가 출혈을 중지할 수 없는 경우에, 시트 유형의 피브린 글루가 사용된다. 추가 출혈이 있는 경우, 피브린 글루를 스트리핑한 다음, 바늘과 실로 2차 문합을 수행한다. 수술 절차에서 이러한 단계들은 피브린 글루가 제거된 문합된 영역의 어긋남(disturbance)으로 인해 출혈 용적을 증가시킬 뿐만 아니라, 문합술이 나머지 피브린 글루에 의해 까다로워지기 때문에 수술 시간을 더욱 증가시킨다(약 20분 내지 90분).

[0243] 대안적으로, 본원에 기술된 펩타이드 조성물(예: 조성물 1)은 피브린 글루로 출혈이 중지되지 않은 영역 또는 특정한 문합 부위에 면봉 및/또는 주사에 의해 적용할 수 있다. 예를 들면, 클램프 전 조성물 1의 적용은 조성물이 1이 문합 부위상의 혈관의 표층(shallow layer)으로 혼합될 수 있게 한다. 적합한 용적의 조성물 1을 적용하고, 중력으로 인해 탈락되거나 클램프 해제 후 혈압으로 인해 상기 부위로부터 밀려나지 않도록 상기 부위에서 유지시킨다. 클램프 해제 동안, 겹자를 서서히 제거하고 약 30초 내지 60초가 경과하여 조성물 1이 혈액과 젤라틴화 되도록 한다. 조성물 1이 용액 상태 및 젤라틴화 상태 둘 다에서 투명한 물질이기 때문에 아래쪽 부위의 혈관의 유동은 가시적이다. 조성물 1이 세척되거나 혈압으로 인해 밀려나는 경우, 조성물 1을 클램프를 유지시키면서 출혈이 중지될 때까지 반복적 방식으로 재적용할 수 있다. 출혈이 완벽하게 중지되면, 클램프 해제를 수행한다.

[0244] **무명동맥, 좌측 총동맥 및 좌측 쇄골하동맥의 문합.** 무명동맥, 좌측 총동맥 및 좌측 쇄골하동맥을 전기 메스로 절단하고 5-0 프로라인 실로 혈관 이식편에 문합시킨 다음, 프로타민을 투여한다. 전술한 바와 같은 이러한 절차 동안 조성물 1을 사용할 수 있다.

[0245] **심장-폐 기계로부터 회수(심박동에 의해 재시작된 순환).** 심장-폐 기계와 환자를 연결시키는 튜브의 삽입 부위를 6-0 프로라인 실로 봉합한다. 무명동맥, 좌측 총동맥 및 좌측 쇄골하동맥의 혈액 순환이 재시작되고 체순환이 재개된다.

[0246] **실시예 5. 림프절 박리**

[0247] 본 실시예는 본원에 기술된 펩타이드 조성물 및 특히, 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 사용될 수 있는 수술 방법의 단계들을 이용하는 림프절 박리를 기술한다. 제공된 예시적 펩타이드 조성물은 (전술한) 조성물 1이다.

[0248] 폐문 및 종격의 림프절 박리는 폐암의 표준 치료인 것으로 공지되어 있으며 해부학적 부위 내의 림프절 및 주변 조직의 박리를 필요로 한다.

[0249] **좌측 대동맥주변 림프절 박리.** 종격흉막을 전기 메스를 이용하여 좌측 주 폐동맥 부위에서 대동맥 아치의 상부까지 절개한다. 종격흉막과 주변 조직을 전기 메스, 가위 및 겹자와 거즈볼을 사용하여 스트리핑한다. 림프절을 대동맥얼공의 상부 부위부터 박리시킨다. 아래쪽에서, 폐동맥을 밖으로 꺼내면서 조직 주변의 림프절을 박리시킨다. 전체 림프절을 앨리스(Alice) 겹자로 램핑하고 밖으로 빼냈다. 그 다음, 주변 혈관 및 연결 조직을 전기 메스, 가위 및 겹자와 거즈볼을 사용하여 스트리핑한다. 이어서, 림프절을 절개하고 전기 메스로 적출한다. 림프절이 혈관벽에 부착되어 있거나 혈관벽에 침습적으로 통합되어 있는 경우, 표준 박리 절차에 따르는 것은 여전히 어렵다. 따라서, 림프절은 삼출성 및 용출성 출혈이 있는 상황 하에서는 5분 내지 15분 동안 압박지혈 및 결찰 봉합 후 박리되어야 한다. 그렇지 않으면, 림프절을 혈관을 클램핑하여 적출하고, 이는 혈관의 재건을 필요로 할 것이다. 최악의 경우, 수술 절차는 전체 폐 적출과 같은 경우를 위해 전환되어야 한다. 이러

한 수술 절차의 전환은 수술 시간을 증가시킬 뿐만 아니라 수술후 출혈 위험을 증가시킬 것이다. 따라서, 표준 박리 절차를 따르는 것이 이상적이다.

[0250] 스트리핑된 표면상의 출혈을 방지하기 위해 본원에 기술된 펩타이드 조성물(예: 조성물 1)을 적용할 수 있다. 조성물 1은 중력이 이를 천천히 아래쪽으로 끌어당기는 물리적 특수성을 갖고, 따라서 조성물 1을 스트리핑된 표면 뿐만 아니라 특별히 전체 림프질에 적용하는 것이 가능하다. 경우에 따라, 다량을 사용할 수 있다. 고정화되는 피브린 글루를 사용하는 것은 적합하지 않다. 마찬가지로, 박리에 앞서 전체 스트리핑된 표면을 덮는 SURGICEL[®]은 최적이지 않다.

[0251] 사전에 출혈에 대한 처리를 하지 않는 박리의 경우, 박리는 조성물 1의 적용 직후에 시작할 수 있다. 피브린 글루를 영역에 적용하는 경우, 박리하기가 어렵고 스트리핑할 때 출혈을 촉진할 수 있다. SURGICEL[®]은 적용 부위를 차폐하므로 박리를 수행할 수 없기 때문에, SURGICEL[®]을 이러한 상황에서 사용할 수 없다. SURGICEL[®]은 출혈을 완벽하게 중지시키기 위해 연장된 시간을 필요로 한다.

[0252] 충분한 기간 후에도 출혈이 중단되지 않고 SURGICEL[®]이 제거될 가능성이 있다. 이는 SURGICEL[®]이 적용될 때 출혈 중지가 확인될 수 없다는 사실 때문이다. 이러한 경우, 재적용이 필요하다. 출혈은 경미할 수 있지만, 대량 출혈이 다시 시작될 수 있고, 따라서 수술 시간이 연장될 수 있다.

[0253] **실시예 6. 정형외과 수술에서 본원에 기술된 펩타이드 조성물의 적용**

[0254] 하기 실시예는 전자간 둔부골절을 복구하기 위한 수술(도 4)에서 본원에 기술된 펩타이드 조성물, 예를 들면, 조성물 1의 적용을 예시한다. 골절 부위를 중량의 3배 내지 5배를 지탱할 수 있는 금속 네일 플레이트 또는 감마 네일로 고정시킨다. 최근에는, 수술 기술 및 금속 고정 디바이스가 현대화됨에 따라, 평면상의 골절 부위가 미끄러지는 것을 방지하기 위해 골절된 뼈에 도입되는 스크류 및 플레이트(삼각형 네일)에 의해 골절 부위에 압축력이 가해진다.

[0255] **전자간 골절용 감마 네일과 조성물 1의 적용.** 먼저, 골절 부위에서 피부를 절개한다. 대퇴근막을 통해서 외항근을 분열시키면서 표적으로 하는 대퇴골에 도달하도록 깊게 작은 절개를 실시한다. 절개 동안 출혈에 직면하는 경우, 통상적으로 거즈에 의한 압박지혈을 수행한다. 출혈을 중지시키기 위해 5분 내지 10분이 필요하고, 절차는 정지되어야 한다. 또한, 고주파 전자 디바이스에 의한 추가 응혈을 통한 출혈 제어는 수차례 적용을 위한 상당한 절차 시간이 필요하다. 대안적으로, 조성물 1은 다수의 출혈 지점을 포함할 수 있는 광범위한 출혈 영역에 걸쳐 적용됨으로써 출혈을 보다 빠르게 제어한다는 장점을 나타낸다. 추가로, 조성물 1의 투명한 성질로 인해, 수술부에 장애물 또는 장애가 없고 따라서 절차는 어떠한 지연도 없이 정상적으로 진행될 수 있다.

[0256] 근육을 절개하여 대퇴골을 노출시킨 후, 감마 네일을 적절한 위치에 도입시키기 전에, 가이드 와이어(guide wire)를 대전자의 상부로부터 대퇴관 내로 도입시킨다. 이어서, 네일 도입을 위해 적합한 직경을 갖는 가이드 와이어를 따라서 확공기로 구멍을 만든다. 절차의 이 시점에서, 대퇴관으로부터의 임의의 출혈을 제어하기 위해 전형적으로 골 왁스를 사용한다. 골 왁스는 사용 전에 반죽 및/또는 가운을 필요로 하는 클레이-유사 물질이다. 전형적으로, 이는 외과의의 손가락에 의해 수동으로 달성될 수 있다. 대안적으로, 조성물 1은 골 왁스 대신에 사용될 수 있다. 골 왁스와 같은 적용 전 준비가 조성물 1의 경우에는 필요하지 않으며, 보다 신속한 출혈 제어가 달성된다. 구체적으로는, 조성물 1은 골절 또는 뼈에 실시된 복구의 유형에 따라 뼈의 구멍 또는 골절에 적합한 노즐을 갖는 사전충전형 주사기로 적용할 수 있다. 게다가, 조성물 1은 선명한 수술부를 유지하는데 있어 이의 투명한 성질로 인해 절차를 중지시키지 않고 세정에 의해 용이하게 제거된다는 추가적 이득을 제공한다.

[0257] 골 왁스 및 조성물 1 둘다의 적용이 소정의 뼈 또는 골절 부위에 대한 적용과 관련하여 유사하지만, 골 왁스는 골유합을 지연시키는 경향이 있는 반면, 조성물 1은 골유합을 촉진하고 골 왁스보다 높은 치유 효능을 갖는 것으로 예상된다. 추가로, 골 왁스는 염증을 유발할 수 있는 반면, 조성물 1은 부분적으로는 이의 높은 생체적합성으로 인해 염증을 유발하지 않는다.

[0258] 감마 네일을 확공기에 의해 개방된 대퇴관 내로 도입한다. 이러한 절차 동안 대퇴관으로부터 출혈이 있는 경우 골 왁스가 사용된다. 대안적으로, 조성물 1은 이 시점에서 적용되며, 수술 절차의 중지가 초래되지 않는다. 게다가, 출혈의 제어는 도입 전에 감마 네일의 표면에 조성물 1을 적용함으로써 달성된다.

[0259] 래그 스크류(lag screw)를 대퇴골두 내로 도입하기 전에, 외측 대퇴골에서의 진입점을 전용 기구로 측정한다.

이어서, 이 진입점에서 대퇴근막을 통해서 외향근을 분열시키면서 표적으로 하는 골에 도달하도록 피부 절개를 실시한다. 출혈이 일어나는 경우, 전형적으로 거즈에 의한 압박지혈 또는 응혈이 출혈 부위에 대해 수행된다. 대안적으로, 조성물 1이 출혈의 보다 신속한 제어 및 중지를 달성하기 위해 적용된다. 이러한 적용은 표적으로 하는 적용을 위해 사용될 수 있는 사전충전형 주사기에 적합하다. 이는 수술 절차를 완료하기 위한 전체 시간을 감소시키고 이는 환자의 신속한 회복으로 이어진다.

[0260] 래그 스크류는 골의 크기 및 골절 부위의 위치를 고려하여 선택한다. 이어서, 래그 스크류를 수용하는 구멍에 적절한 직경 및 길이를 결정하고, 대퇴골의 외측면으로부터 대퇴골두의 중심 바로 아래쪽으로 확공시켜 래그 스크류에 대한 구멍을 생성시킨다. 그 다음, 래그 스크류를 상기 구멍에 삽입하고, 네일 및 래그 스크류를 고정시킨다. 이로 인해 전자간 부분의 골절과 대퇴골의 중심 사이가 고정된다. 출혈이 골을 확공시킨 후 래그 스크류의 구멍으로 인해 발생한 경우, 출혈을 제어하기 위해 전형적으로 골 왁스를 구멍 내에 수동으로 위치시킨다. 대안적으로, 조성물 1을 골 왁스와 동일한 방식으로 위치시키거나 주사할 수 있고, 이는 보다 효과적인 골 유합을 제공할 것이다.

[0261] 도입된 네일을 대퇴골로 고정하기 위해, 스크류를 네일의 구멍 및 대퇴골의 중심에 수직으로 삽입한다. 진입점에서 대퇴근막을 통해서 피부 절개를 실시한다. 외향근을 길게 잘라서 표적으로 하는 대퇴골을 노출시키고, 확공기에 의해 대퇴골에 구멍을 생성시킨 후 스크류를 네일에 삽입한다. 이러한 절차 동안, 대퇴관 내로 네일을 도입하는 절차와 마찬가지로 피부, 외향근 및 골수로부터의 출혈에 대해서 거즈에 의한 압박지혈 또는 응혈을 수행한다. 대안적으로, 조성물 1은 거즈에 의한 압박지혈을 대체할 수 있고, 경우에 따라, 예를 들면 원하는 위치로 유동을 제어하는 특수한 노즐을 갖는 사전충전형 주사기를 사용함으로써 표적화된 방식으로 적용될 수 있다. 표준 기술은 부위(예: 피부, 근육 및 골)에 따라 별도로 출혈을 제어하기 위한 방법을 이용한다. 반대로, 조성물 1은 조직에 상관없이 단일 절차 또는 방법을 사용하여 상이한 부위에 적용할 수 있고, 이는 까다로운 절차를 제거하고 수술에 필요한 전체 시간을 감소시킬 수 있다.

[0262] 수술은 외향근, 대퇴근막 및 피부를 봉합하여 폐쇄시킴으로써 완료한다. 이러한 절차에서, 절개 부위로부터 출혈이 발생하는 경우 거즈에 의한 압박지혈 또는 봉합의 수가 증가한다. 대안적으로, 조성물 1을 주사기로 절개 부위상에 직접 적용함으로써 절차의 이 시점에서 효과적으로 사용할 수 있으며, 이는 절차 시간을 단축시키고 요구되는 봉합의 수를 감소시킬 수 있다. 봉합이 이루어지는 수술부는 조성물 1의 투명한 성질로 인해서 차폐되지 않는다. 이러한 적용은 절차에 어떠한 추가 시간도 부가하지 않을 것이며 수술 부위를 적절하게 폐쇄하는 것을 촉진할 수 있다.

[0263] **실시예 7. 간의 외과적 절제(간절제술)**

[0264] 본 실시예는 본원에 기술된 펩타이드 조성물 및 특히, 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 적용될 수 있는 수술 방법의 단계들을 이용하는 간의 외과적 절제를 기술한다. 제공된 예시적 펩타이드 조성물은 (전술한) 조성물 1이다.

[0265] 간절제술은 일반적으로 초음파 수술 흡인장치, 초음파 고형화 절개 장비 및 전기 메스를 사용하여 수행한다. 간 내의 혈액 순환계 및 섬유단 대상물(funicular object)을 초음파 수술 흡인장치로 노출시킨다. 담관 문맥 정맥 또는 비대 정맥으로부터의 출혈은 정상적으로는 결찰되고, 3-0 실보다 가는 섬유단 대상물로부터의 출혈은 초음파 고형화 절개 장비에 의해 정지된다. 출혈량을 감소시키기 위해 간의 혈액 순환계의 클램프 및 이완을 반복하여 간의 허혈-재관류를 수행한다.

[0266] 혈관 손상의 위험으로 인해 간의 혈관 가까이에서, 특히, 글리슨 피막(Glisson's Capsule) 주변에서 전기 메스를 사용하는 것은 여전히 어렵다. 전기 메스에 의해 조각된 부분으로부터 서서히 발생하는 삼출성 출혈은 중단될 수 없다. 게다가, 전기 메스를 출혈이 이미 중지된 부분 가까이에 적용하는 경우, 딱지를 떼어냄으로서 재출혈이 발생할 수 있다. 그러나, 전기 메스는 펩타이드 조성물(본원에 기술된 바와 같음, 예를 들면, 조성물 1)이 적용된 부분에 사용할 수 있다. SURGICEL[®] 및 피브린 글루를 사용할 때의 단점은 적용 부위상에서 추가의 간 분리 또는 혈관 박리를 수행할 수 없다는 것이다. 더욱이, 말초 조직을 손상시키지 않으면서 피브린 글루를 제거하는 것은 어렵다. 그러나, 조성물 1은 예를 들면 적용 부위상에서 추가 치료가 수행될 수 있는 기회를 제공하고, 혈관계가 거의 손상되지 않거나 손상이 없다. 따라서, 총 수술 시간이 감소된다.

[0267] 지혈하기 위한 압력의 사용은 전형적으로 출혈 지점이 명백히 확인되지 않을 때 거즈로 수행한다. SURGICEL[®]도 또한 적용되지만, 환자에서 간 분리시의 응혈성이 일반적으로 낮기 때문에 그 효능이 낮다. 피브린 글루는 출혈 지점 이외의 조직까지 고형화되어 제거하기 어렵기 때문에, 이러한 경우에 피브린 글루는 적용되지 않는다.

예를 들면, 조성물 1은 출혈 효능이 높고 흡인, 거즈 또는 세척에 의해 용이하게 제거되기 때문에 이러한 경우에 망설임 없이 적용할 수 있다. 내시경 또는 복강경 수술의 경우, 출혈 지점의 확인이 훨씬 더 어렵다. 이는 펩타이드 조성물, 예를 들면, 조성물 1의 적용이 보다 유리한 상황임을 나타낸다.

[0268] SURGICEL[®]은 출혈 지점이 명백히 확인되는 경우에 삼출에 적용할 수 있지만, 펩타이드 조성물과 달리, 추가 처리를 수행하기 전에 제거되어야만 한다. 이는 출혈을 충분히 제어하는데 필요한 시간을 증가시킨다. 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 적용 부위에 추가 처리를 수행할 수 있고 수술이 출혈 중지 과정에 의해 중단되지 않기 때문에 우수하다. 피브린 글루는 출혈 중지 후 이의 제거 어려움으로 인해 간 분리 동안 사용될 수 없다.

[0269] 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 완전한 출혈 중지가 달성될 때까지 반복적으로 적용될 수 있다. 간 분리의 경우, 하나의 출혈 부위에 1mL 초과 조성물 1을 적용하는 것이 바람직하다. 습윤 표면상에서, 조성물 1은 수동으로 조각되는 경우, 예를 들면, 손가락으로 문지르는 경우, 조성물 1은 움직이지 않게 유지되지 않고 붕괴될 수 있다. 조성물 1은 출혈 부위 자체보다 큰 영역에 적용된다. 조성물 1은 수술 절차의 완료 후 용이하게 세척되기 때문에 간 분리 동안 과량의 조성물 1이 방치된다.

[0270] 조성물 1의 적용 후 완벽한 출혈 중지가 달성되지 않을 때, 적용된 조성물 1로부터 발생하는 출혈에 대해 추가 적용을 수행할 수 있다. 큰 영역으로부터의 삼출성 출혈도 또한 상기 방법에 의해 효과적으로 중지될 수 있다. 피브린 글루의 경우, 외과의는 피브린 글루를 제거하고 재적용하거나 고형화된 피브린의 주변에 피브린 글루를 과도하게 적용해야만 한다. 주변 영역에 대한 피브린 글루의 적용이 직접 출혈 지점을 중단하지 않기 때문에, 외과의는 과도한 적용을 완전히 피할 수 있다. 때때로 출혈이 피브린 글루 아래로부터 발생한다. 조성물 1은 수술 절차 동안 보다 효과적 출혈 중지를 달성하기 위해 틈새(gap)로 주사될 수 있다. 피브린 글루는 경미한 출혈을 중지시키고 간 분리 절차의 종결시 사후출혈을 방지하기 위해 통상적으로 단면에 분무된다. 조성물 1은 수술 절차에서 이러한 단계에 적합하고 간 분리가 완료된 후 단면에 적용될 수 있다. 전형적으로, SURGICEL[®]은 단면을 떼어내는 효과로 인해 간 분리에서 효과적으로 사용되지 않는다.

[0271] **실시예 8. 순수 복강경 간절제술(PLH)**

[0272] 본 실시예는 본원에 기술된 펩타이드 조성물 및 특히, 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 적용될 수 있는 수술 방법의 단계들을 이용하는 간의 복강경 수술 절차를 기술한다. 제공된 예시적 펩타이드 조성물은 (진술한) 조성물 1이다.

[0273] 순수 복강경 간절제술(PLH)은 전형적으로 병리학적 병변이 간의 표면에 있는 상황에서 수행되지만, 부분 간절제술 및 간 엽절제술의 상황에서도 또한 수행될 수 있다.

[0274] 간략하게 언급하면, 카메라-포트를 제대 영역에 삽입하고 2 내지 3개의 포트를 종양 위치가 확인된 후 종양 가까이 삽입한다. 이어서, 3 내지 4개의 포트를 수술 절차를 위해 이용한다. 종양과 혈관계의 관계는 전형적으로 초음파촬영술로 확인된다. 이는 PLH 절차에서는 종양과의 직접 접촉이 이루어지지 않는다는 사실 때문이다. 그 다음, 절제선을 결정하고 전기 메스로 표시한다. 절제 동안 출혈을 감소시키고자 하는 노력으로, 사전 응혈(예: 마이크로파 응혈 및 고주파 절제)을 수행한다.

[0275] 표층 절제를 초음파에 의해 작동되는 메스로 수행한다. 간의 심부 영역 내의 대형 혈관을 간 실질의 파열 및 흡인에서 사용되는 초음파 외과흡인기에 의해 노출시킨다. 간절제술 동안 명백히 확인될 수 있는 삼출형 출혈은 외과용 전기나이프를 이용하여 부식(cauterization)시킨다. 어떠한 추가적 출혈이라도 결찰에 의해 중단된다. 임의의 삼출형 출혈이 분명한 출혈 지점의 확인 없이 간절제술 동안 일어나는 경우, 다음의 이유로 인해 상당한 시간이 수술에 추가될 것이다: 시야가 개방형 개복술 수술 절차와 비교해 복강경 수술 절차에서는 제한되고, 시야를 보장하기 위해 혈액을 거즈로 제거하는 동안 출혈은 초음파에 의해 작동하는 메스로 응혈되고, SURGICEL[®]은 응혈이 수행되지 않을 때 출혈 영역에 적용되고, 이는, (1) SURGICEL[®]이 면으로부터 제조되므로 복강경 수술에서 표적 영역, 특히 황질단의 후면을 닦아내는 것이 어렵고 (2) 검자가 적소에서 SURGICEL[®]을 클램핑하고 있는 동안 출혈이 확산되고 포트중 하나의 내외부에 들어가고, SURGICEL[®]을 적용하기 위해서는 수술부가 선명하게 보여질 수 있는 것을 보장하기 위해 혈액을 거즈로 제거하거나 식염수로 세척해야하기 때문에, 과도한 추가 시간을 초래할 수 있다.

[0276] 펩타이드 조성물, 예를 들면 조성물 1은 1회 적용으로 튜브를 통해 빠르게 확산될 수 있기 때문에 후면 및 광범위한 출혈 영역에 적용될 수 있다. 이것은 액체로서 적용되어 일단 조직 또는 수술 부위상에 있게 되면 겔화

상태를 채택하는 조성물 1의 독특한 장점이다. 반대로, 피브린 글루는 단면상에서 갖는 이의 경화 효과 때문에 절제 동안 적합하지 않고 또한 외과의가 절제를 수행하기 어렵게 만든다.

[0277] 출혈 지점은 간절제술 후 혈관 및 간 실질의 단면에서 철저하게 확인되어야 한다. 전형적으로, 삼출성 출혈은 초음파에 의해 작동하는 메스를 이용한 응혈에 의해 그리고 피브린 글루로 닦아냄으로써 중단된다. 응혈은 조직의 탄화로 인해 간 재생을 지연시킨다. 피브린 글루를 단면상에서 유지시키는 것은 어렵고, 아래쪽으로 이동하는 경향이 있다. 또한, 피브린 글루는 수술 부위에서 고형화되고 지속되기 때문에, 수술 부위에서 감염 위험의 증가가 일어난다. 대안적으로, 조성물 1의 적용은, 적어도 조성물 1이 출혈 부위에 적용 후 야기되는 경화 상태로 인해 용이하게 세척되기 때문에 이러한 위험을 감소시킨다.

[0278] **실시예 9. 흉강경 부분 폐 절제**

[0279] 본 실시예는 본원에 기술된 펩타이드 조성물 및 특히, 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 적용될 수 있는 수술 방법의 단계들을 이용하는 폐의 신체내 수술 절차를 기술한다. 제공된 예시적 펩타이드 조성물은 (전술한) 조성물 1이다.

[0280] 이러한 절차의 첫번째 단계에서, 외과의는 먼저 절제 부위를 확인하고 작은 절개를 통해 늑골 사이의 흉부에 투관침 및 흉강경을 삽입한다(도 5). 이어서, 외과의는 흉강경을 통해 절제될 영역을 점검하고 자동봉합기 (autosuture)에 대한 방향을 설정한다. 그 다음, 자동봉합기를 작은 절개를 통해 흉부에 삽입한다. 전형적으로, 자동봉합기에 의해 절제될 선을 나타내기 위해, 절제된 영역으로부터 약 1.5 내지 2cm 떨어진 영역을 겹쳐서 움켜잡는다. 폐 조직은 너무 세게 움켜잡고 강하게 끌어당기면 쉽게 찢어질 수 있기 때문에 폐 조직은 조심스럽게 움켜잡을 필요가 있다. 조직이 자동봉합기에 의해 똑바로 절단되지 않는 경우, 절제된 영역을 봉합, 흡수성 메쉬 또는 콜라겐 시트에 의해 보강한다. 봉합을 위해, 2.0 이상 두께의 봉합사가 일반적으로 사용된다. 결찰을 위해, 묶기(tying)를 신체의 외부에서 실시하고 결찰살을 노트 푸셔(knot pusher)를 이용하여 흉부 내부로 보낸다.

[0281] 폐 조직 또는 혈관이 절제 동안 본의 아니게 절단되거나 봉합 바늘에 의해 손상되는 경우, 출혈을 중지시키기 위해 거즈 압박지혈을 먼저 사용한다. 출혈이 거즈 압박지혈에 의해 중지되지 않는 경우, 피브린 글루를 출혈 부위에 적용한다. 액체형 피브린 글루가 적용되는 경우, 피브린 글루가 무색이 아니거나 투명하지 않기 때문에 수술부는 차단될 수 있다. 피브린 글루 및 폴리-글리콜산(PGA) 시트는, 이들 물질의 사용이 추가 시간이 소요되고 외과의에게 부담스러울 수 있지만, 출혈을 제어하고 중지시키기 위한 표준 방법으로서 동시에 사용된다. 이러한 절차 하에서는, PGA 시트를 먼저 출혈 부위에 부착시킨 다음, 피브린 글루를 상기 영역에 도포한다. 이어서, 외과의는 적어도 5분 동안 기다리고 출혈 상황을 점검하는 것이 요구된다.

[0282] 폐 동맥이 수술 동안 손상되는 경우, 수술부는 전적으로 광범위한 출혈로 인해 거의 소실된다. 그러므로, 출혈 부위는 확인하기가 어려울 수 있다. 출혈 부위가 깨끗하지 않다면, 피브린 글루의 적용에 의해 발생하는 출혈 부위 주변의 조직 고형화를 피하기 위해 피브린 글루는 이 시점에서 사용되지 않는 경향이 있다. 출혈을 중지시키기 위해, 외과의는 통상적으로 출혈 부위를 대략적으로 확인하고 압박지혈을 수행하거나 혈관을 차단하려고 시도한다. 이러한 시도가 효과가 없는 경우, 추가 조치를 위해 흉부를 개방한다.

[0283] 수술 절차의 말기에, 출혈 상황을 점검하기 위해 개흉술 튜브를 삽입한다. 출혈이 검출되면, 배출 절차를 먼저 수행하여 흉부 내부에 남아있는 혈액을 제거한다. 이어서, 다른 조치(전술한 바와 같음)를 또한 수행한다. 피브린 글루를 출혈 중지를 위한 첫번째 시도로서 적용한 경우, 조직이 찢어질 수 있고 추가 출혈 부위가 발생할 수 있거나 본래 출혈 부위가 피브린 글루가 제거될 때 확장될 수 있기 때문에, 두번째 적용은 용이하게 수행할 수 없다. 출혈이 배출 및 전술한 다른 방법을 사용하여 흉강경검사하에 회복되지 않을 때, 추가 조치를 위해 흉부를 개방한다.

[0284] 수술 후, 공기 누출을 밝혀내기 위해 봉합 시험을 또한 수행한다. 상기 시험은 5 내지 10cm H₂O의 기도내압을 사용하여 실시한다. 어떠한 주요 공기 누출이라도 봉합으로 중지된다. 공기 누출을 예방하기 위한 주요 보조물은 소 심낭막, 고어텍스 또는 자가 흉막이다. 봉합선의 버팀벽 설치(buttressing)는 공기 누출 기간을 감소시키는 것으로 나타났지만, 버팀벽 설치 관련 봉합기(staple)는 때때로 조직 외상을 야기한다.

[0285] 임의의 폐 조직 또는 혈관이 절제 동안 또는 흉강경술하에 봉합 바늘에 의해 손상되는 경우, 수술부는 단지 소량의 혈액에 의해서 차단될 수 있다. 본원에 기술된 펩타이드 조성물, 예를 들면, 조성물 1의 적용은 이의 투명한 성질로 인해 수술부를 차단하지 않으면서 출혈을 중지시키며, 이는 피브린 글루와 직접적으로 대조된다. 조성물 1은 액체 형태로 투여되기 때문에, 시트형 물질과 달리, 예를 들면, 주사기에 의해 튜브를 통해 용이하

게 출혈 부위로 직접 주사되고 폐의 표면에 잘 적용될 수도 있다. 게다가, 조성물 1의 적용은 압박지혈을 필요로 하지 않을 뿐만 아니라 수술 절차를 방해하지도 않는다. 조성물 1은 또한 적용된 후 방지될 수 있고 외과의가 언제라도 출혈 상황을 점검할 수 있다.

[0286] 폐 동맥이 수술 동안 손상되는 경우, 출혈을 위한 치료가 즉각적으로 요구된다. 그러나, 개방 흉부 수술과 달리, 보통 출혈 부위를 확인하는데 시간이 소요되고 압박지혈을 실시하기가 어렵다. 조성물 1은 압력이 낮은 폐 동맥에 대해 충분한 출혈의 제어 및 정지를 나타낸다. 다시 말하면, 조성물 1은 투명하기 때문에, 과량을 치료 후 배출에 의해 용이하게 제거할 수 있다. 어떠한 용적이라도 수술부를 방해하지 않으면서 언제라도 출혈 부위 주변의 영역에 적용될 수 있어, 외과의가 신속하게 수술 절차를 재개할 수 있다.

[0287] 출혈이 수술 종결시 다시 검출되는 경우, 피브린 글루와 달리, 조성물 1은 출혈 부위로부터 용이하게 제거될 수 있고 동일한 부위에 몇회라도 적용될 수 있다.

[0288] 임의의 공기 누출을 복구하기 위해, 조성물 1은, 시트형 물질과 달리, 튜브를 통해 용이하게 공기 누출 부위에 적용되고 폐의 표면에 잘 적용될 수 있다. 조성물 1의 적용은 버팀벽 설치와 비교해 외과 수술의 시간을 단축시킬 수 있다. 버팀벽 설치와 달리, 조성물 1의 적용은 바늘에 의해 폐 조직을 손상시키지 않는다. 누출 부위가 처리된 후 공기 누출이 다시 검출되는 경우, 조성물 1은 용이하게 제거되고 동일 부위에 몇 회라도 신속하게 적용될 수 있다.

[0289] **실시예 10. 내시경 점막 절제술(EMR)**

[0290] 본 실시예는 본원에 기술된 펩타이드 조성물 및 특히, 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 적용될 수 있는 수술 방법의 단계들을 이용하는 위장관계의 내시경 수술 절차를 기술한다. 제공된 예시적 펩타이드 조성물은 (전술한) 조성물 1이다.

[0291] 일반적으로, 내시경 점막 절제술(EMR)은 림프절 전이 가능성이 낮은 초기 위암 사례를 위한 치료 옵션으로서 인정된다. EMR은 조직학적으로 고분화된 또는 중등 분화된 유형이고 표면 용기형 및/또는 표면 함몰형이지만 궤양 또는 점막하 침습의 확정적 징후가 없는, 직경 25mm까지의 초기 위암을 갖는 환자에게 적용된다. 대부분의 EMR은 다른 곳에서도 기술된 바 있는 비교적 간단한 기술인 "스트립 생검(strip biopsy) 방법"으로 수행된다 보다 최신의 EMR 절차가 개발되었으며 대다수의 사례(하기 기술된 바와 같음)에서 사용되는 절연-팁 투열 나이프(insulation tipped diathermic knife)(IT 나이프)를 이용한다. IT 나이프는 천공 위험을 최소화하기 위해 상부에 세라믹 볼을 갖는 통상의 투열 침형 나이프(KD-1L; Olympus, 일본)로 이루어진다. 추적 내시경술을 EMR 후 3개월 및 6개월째에 수행한다.

[0292] 전형적으로, EMR 절차는 다음과 같이 실시된다: (a) 인디고 카르민 염료를 분무한 후, 표면 용기형 초기 위암을 하부 몸체의 소만에서 확인하고, (b) 사전절단 나이프를 사용하여 표적 병변의 주위에 표시점을 만들어서 가장 자리를 명확히 하고, (c) 염수 또는 히알루론산과 에피네프린(0.025 mg/mL)을 점막하 층에 주사한 후, 통상의 침형 나이프를 이용하여 표시점의 외부에 초기 절단을 실시하고, IT 나이프를 상기 절단부에 삽입하고 병변 주위를 절단하는데 사용하고, (d) 표시된 종양을 주변 정상 점막으로부터 분리시키고, (e) 종양을 단일 절편에서 통용되는 절단 및 응혈과 병용된 표준 폴립절제술에 의해 제거하고, (f) 절제된 검체는 명백한 외측 가장자리를 갖는 고분화된 선암종(20 x 25mm)을 나타낸다.

[0293] 출혈의 제어는 상기 절차에서 매우 중요하다. 출혈이 매우 심각한 경우, 수혈 또는 수술이 고려될 것이다. 특히 IT 나이프 및 폴립절제술에 의한 절제 동안 출혈이 일어날 때, 보통 응혈, 에탄올 주사, 내시경 클립핑, 트롬빈 용액 분무 또는 이들 치료의 조합을 이용한 내시경 치료가 상황이 요구하는 대로 사용된다. 그러나, 이들 치료에는 단점이 있다. 응혈과 관련하여, 이 기술이 폴립절제술 및 출혈 부위에서의 절제를 수행하기 위해 루프 와이어를 사용하기 때문에, 조직 표면의 손상이 출혈을 유발할 수 있다. 이러한 경우 조직이 치유될 시간이 없다. 에탄올 주사와 관련하여, 너무 많은 양이 주사기를 통해 내시경을 거쳐 출혈 부위에 주사되는 경우 낮은 출혈 제어 효능 및 깨어진 면적의 확장 위험이 발생할 수 있다. 클립핑과 관련하여, 외과의에게 충분한 시간과 기술이 요구되며, 수술 절차에 보다 많은 시간을 소비할수록 보이지 않는 보다 많은 오차, 예를 들면, 근육 벽의 파열이 발생할 수 있다. 트롬빈 용액 분무와 관련하여, 특히 이의 불투명도로 인해 치료부의 시야가 불분명한 노출된 혈관에 대해 낮은 출혈 제어 효능이 나타난다. 이는 트롬빈 용액이 카테터를 통해 내시경을 거쳐 출혈 부위에 분무되기 때문이다.

[0294] 조성물 1과 같은 펩타이드 조성물은 병변 주위를 IT 나이프로 초기 절단한 후 먼저 카테터를 통해 적용된다. 이는 폴립절제술에 의한 절제시 출혈이 방지되기 때문이다. 이는 조성물 1이 용액이고 출혈 부위와 접촉시 겔

화되기 때문에 조성물 1에 적합하다. 이러한 적용은 수술 시간을 방해하지 않고 외과의는 부분적으로는 조성물 1의 적용에 의해 생성된 선명한 치료부로 인해 신속하게 진행할 수 있다. 게다가, 일단 적용되면 결핵 상태를 채택하는 능력으로 인해, 조성물 1은 병변 부위 주위에 남아서 출혈을 방지한다. 따라서, 절제 전 조성물 1의 적용은 출혈 위험을 크게 감소시킬 수 있고, 이는 절제 동안 응혈의 사용을 제거할 수 있도록 한다.

[0295] 출혈이 절제 동안, 예를 들면, 예상한 것보다 깊은 절개에 의해 발생하는 경우, 조성물 1은 세정 후 출혈 부위에 자유롭게 적용된다. 이는 출혈을 중지시키기 위한 것일 뿐만 아니라, 출혈 부위를 확인하기 위해 수술부를 깨끗하게 유지하기 위한 것이다. 조성물 1의 적용은 에탄올 주사, 내시경 클립핑 또는 트롬빈 용액 분무와 같은 통상의 방법에 대한 필요성을 제거한다. 수술 절차 동안 이러한 방법들에 의한 출혈의 제어는 다수의 지점에 적용하기 위해 상당한 절차 시간을 필요로 한다. 반대로, 본원에 기술된 수술 절차에서 조성물 1의 적용은 다수의 출혈 부위를 포함하는 광범위한 영역에 걸쳐 보다 우수한 지혈 및 출혈 제어를 제공한다.

[0296] 그러나, 출혈이 삼출성, 분출성, 용출성 출혈 또는 노출된 혈관과 같이 심각한 경우, 보통 클립핑 또는 응혈이 사용된다. 조성물 1은 출혈을 추가 방지하고 이러한 상황을 다루는 외과의가 소비하는 시간을 감소시키기에 효과적인 방식으로 이들 방법을 보완할 수 있다.

[0297] 조성물 1은 절제 부위에서의 수술 후 출혈을 방지하기 위해 종양의 제거 직후에 적용된다. 이러한 절차는 클립핑에 대한 필요성을 제거하고 약 10분 동안의 절차 시간을 단축시킨다.

[0298] 본 실시예에서 보여진 바와 같이, 조성물 1의 적용은 상기 언급한 바와 같은 절제 전, 동안 및 후에 종양 절제 동안의 출혈을 제어하기 위한 전술한 절차들의 조합 필요성을 제거하고, 총 절차 시간을 단축시킬 수 있다. 종양 절제가 평균적으로 적어도 20분 감소될 수 있을 것으로 예상된다. 또한, 절차 전체에 걸쳐서 출혈 및 주변 조직의 손상의 감소로 인해, 환자 안정성이 다른 기술과 비교해서 증가된다. 따라서, 보다 빠른 환자 회복이 예상된다.

[0299] **실시에 11. 결장에 대한 내시경 점막하 박리술(ESD)**

[0300] 본 실시예는 본원에 기술된 펩타이드 조성물 및 특히, 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 적용될 수 있는 수술 방법의 단계들을 이용하는 결장의 내시경 수술 절차를 기술한다. 제공된 예시적 펩타이드 조성물은 (전술한) 조성물 1이다.

[0301] 일반적으로, ESD는 EMR에 의해서는 거의 절제될 수 없는 직경이 20mm 초과인 초기 위암을 갖는 환자에게 적용된다. 외과의와 보조원의 팀은 다른 수술 장비 이외에 결장경(PCF-Q260AI; Olympus, 일본 도쿄 소재)을 사용하여 절차를 수행한다. ESD를 위한 전형적 절차는 다음과 같다:

[0302] 인디고 카르민 염료를 분무하여 결장의 병변 가장자리를 확인한 후, 점막하에 주사하여 병변을 들어올린다. 0.5% 인디고 카르민 및 0.1% 에피네프린을 함유하는 10% 글리세린과 히알루론산의 혼합물이 주사액으로서 사용된다. 그 다음, 전기 수술장비에 연결된 침형 나이프, 절연-팁 나이프(KD-610L, 611L; Olympus, 일본 도쿄 소재) 또는 플러시(flush) 나이프(DK2618JN20; Fujinon, 일본 도쿄 소재)와 같은 기구를 외과의 선호에 따라서 사용하여 주변 절개를 수행한다. 상기 언급한 기구 중 하나를 사용하여 표적 병변의 주변을 따라서 연속적 점막하 박리를 수행한다. 출혈은 절차 동안 특수화된 겹자 또는 절연-팁 나이프에 의해 제어된다. 일단 ESD가 완료되면, 지연성 출혈을 방지하기 위해, 박리 영역 내의 가시적 혈관의 응혈을 특수화된 겹자 또는 절연-팁 나이프를 사용하여 또한 수행한다. 이러한 조치에도 불구하고, ESD 후 출혈은 전형적으로 효과적 방식으로 제어될 수 없다. 혈액의 토출 또는 방출이 수술 후 일어나는 경우, 출혈을 제어하기 위한 긴급한 내시경 활동을 특수화된 겹자 또는 절연-팁을 사용하여 수행한다. 일반적으로, 수술 후 출혈은 비교적 경미하지만, 과도한 응혈에 의해 유발된 조직 괴사에 의한 출혈은 수술 절차 동안 흔하게 직면하게 된다.

[0303] 대안적으로, 조성물 1과 같은 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 가장자리가 절개된 후 카테터를 통해 표적 병변의 주변에 먼저 적용된다. 이러한 경우, 조성물 1을 절개의 주변으로부터의 내부 조직으로 붓거나 (예를 들면, 주사기에 의해) 주사한다. 이는 절연-팁 나이프 또는 플러시 나이프의 사용에 의해 전형적으로 직면하게 되는 박리시의 출혈을 방지하기 위한 것이다. 이러한 조성물 1의 적용은 이의 투명한 성질 때문에 선명한 수술부를 확립하고 외과의가 절차의 다음 단계로 보다 신속하게 진행할 수 있도록 한다. 게다가, 조직 및 체액과의 접촉으로 인해 야기된 결핵 상태로 인해, 조성물 1은 절개부의 주변에 남아서 출혈이 일어나는 것을 방지한다. 따라서, 박리 전의 조성물 1 적용은 출혈 위험을 감소시킬 수 있다. 그 결과, 이는 박리 동안의 응혈을 위한 특수화된 겹자의 사용 빈도를 더욱 감소시킨다.

[0304] 출혈이 박리 동안, 예를 들면, 예상한 것보다 깊은 절개에 의해 발생하는 경우, 조성물 1은 혈액의 세정 후 출

혈 부위에 자유롭게 적용된다. 이는 출혈을 중지시킬 뿐만 아니라, 출혈 지점을 확인하기 위해 수술부를 깨끗하게 유지시킨다. 조성물 1의 적용은 특수화된 겸자 또는 절연-팁 나이프에 의한 응혈 처리를 제거한다. 수술 절차 동안 이러한 기구에 의한 출혈 증지는 다수의 지점에 적용하기 위해 상당한 절차 시간을 필요로 한다. 반대로, 조성물 1에 의한 출혈 제어는, 다수의 출혈 지점을 포함하는 광범위한 면적에 걸친 적용이 가능하여 보다 효과적 방식으로 출혈을 제어함으로써 보다 우수한 대안을 제공하고 동시에 선명한 수술부를 유지하여 외과의가 보다 효과적으로 수술 절차를 완료하도록 한다.

[0305] 출혈이 분출성, 용출성과 같이 삼출성보다 더 심각한 경우, 전형적으로 특수화된 겸자 또는 절연-팁 나이프에 의한 응혈이 적용된다. 응혈이 기구에 의해 실시되면, 조성물 1은 추가 출혈을 방지하기 위해 조작부에 적용될 수 있다. 이러한 기구에 의한 치료와 달리, 조성물 1은 조직 표면에 어떠한 손상도 야기하지 않으며, 반면에 특수화된 겸자 또는 절연-팁 나이프는 조직 피사를 초래하고 환자 회복을 어렵게 만드는 경향이 있다. 또한, 과도한 응혈은 추가의 지연성 출혈을 초래하는 심각한 조직 피사를 일으킨다. 이러한 절차에서 조성물 1의 장점은 다음과 같다: 절차 시간을 적어도 약 5분 내지 10분 단축시키는 적용 직후의 빠른 지혈, 이의 투명한 성질로 인해 출혈 지점이 가시화될 수 있는 선명한 수술부, 적용에 의해 조직 표면이 손상되지 않음.

[0306] 조성물 1은 박리 부위에서의 수술 후 출혈을 방지하기 위해 ESD 완료 직후에 적용된다. 이러한 절차는 특수화된 겸자의 사용을 제거한다. 이는 수술 절차 시간의 이러한 부분을 적어도 약 5분 내지 10분 추가 단축시킬 수 있다. 조성물 1은 절차 후 토출 또는 방출에 의한 출혈이 발생하는 경우 병변 부위에 자유롭게 적용된다. 이러한 적용은 특수화된 겸자 또는 절연-팁 나이프에 의한 응혈의 필요성을 제거한다. 이는 다시 절차 시간의 단축 및 환자에의 이익으로 이어진다.

[0307] 본 실시예에서 보여지는 바와 같이, 조성물 1의 적용은 박리 동안 및 박리 후의 기구에 의한 응혈 빈도를 크게 감소시킬 수 있고 수술 절차 시간을 평균적으로 적어도 약 20분 단축시킬 것이다(이는 각 환자가 처한 상황에 근거하여 달라질 수 있다). 추가로, 응혈 기술과 비교하여, 절차 및 박리된 조직의 표면상의 조직을 보존하는 동안 예상되는 출혈이 적고 조직 피사가 없기 때문에 환자 회복은 보다 빠른 것으로 관찰된다.

[0308] **실시예 12. 개방 부분 신장절제술**

[0309] 본 실시예는 본원에 기술된 펩타이드 조성물 및 특히, 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 적용될 수 있는 수술 방법의 단계들을 이용하는 신장의 신체내 수술 절차를 기술한다. 제공된 예시적 펩타이드 조성물은 (전술한) 조성물 1이다.

[0310] 하기 예는 개방 부분 신장절제술의 단계들을 기술한다. 간략하게 설명하면, 환자를 반측와위 체위로 눕히고 피부 절개를 수행한다(개복술). 이어서, 후복막을 스트리핑하고 연장시키고, 외측 근막(lateroconal fascia)을 노출시키고 전기 메스를 사용하여 절개한다. 삼출성 또는 용출성 출혈에 직면하는 경우 거즈 압박지혈을 적용한다. 신장 동맥, 신장 정맥 및 요도는 추가 진행 전에 확인되어야 한다.

[0311] 이후, 신장의 평활 피막인 제로타 근막을 하모닉 스칼펠(harmonic scalpel)을 사용하여 피막 제거한다. 제로타 근막은 수많은 모세혈관으로 이루어져 있기 때문에, 피막 제거는 조심스럽게 수행되며 작은 삼출성 출혈은 전형적으로 소작된다. 거즈 압박지혈도 또한 임의의 대량 출혈에 적용된다. 중앙 위치를 확인하기 위해 때때로 완벽한 피막 제거가 수행된다. 신장의 복막과 전면 사이의 연결 조직도 또한 철저하게 스트리핑된다. 후속적 추적 수술의 경우, 융합 근막이 스트리핑되어야 하며, 이는 대부분 흔히 삼출성 출혈을 촉발하며 이러한 출혈을 중지시키기 위해 소작이 요구된다. 이것은 수술 절차에 상당한 시간을 추가한다. 중앙의 위치는 초음파 프로브를 사용함으로써 확인된다. 그 다음, 동맥 클램핑을 수행하고 30분 이내에 해제해야 한다. 신장 동맥과 요도 주변의 연결 조직을 스트리핑한다. 전형적으로, 스트리핑 영역으로부터의 출혈(삼출성 또는 용출성)을 최소화하기 위해 거즈 압박지혈 또는 SURGICEL[®]이 적용된다. 신장주위조직이 매우 경질인 경우, 연결 조직의 강제적 스트리핑은 중앙 피막의 파열을 야기하기 때문에 연결 조직의 완벽한 스트리핑은 어렵다. 그러나, 이는 중앙 위치의 검출을 저해한다.

[0312] 신장을 허혈-재관류 손상을 피하기 위해 약 5분 동안 얼음으로 냉각시킨다. 때때로 만니톨 용액을 신장 표면에 적용하고, 신장 동맥의 혈류를 클램핑 겸자를 사용하여 정지시킨다. 신배(renal calyx)와 중앙 사이 또는 신장 동과 중앙 사이의 거리가 충분히 먼 경우(1cm보다 먼 경우), 신장 동맥의 클램핑은 수행하지 않는다. 그러나, 이는 보다 다량의 출혈을 유발할 수 있다. 중앙 위치에서 0.5 내지 1cm 밖에 있는 정상 신장 조직을 하모닉 스칼펠 또는 메첸바움(Metzenbaum)에 의한 응고절개술로 박리시킨다. 거즈 압박지혈을 박리된 표면에 적용하고, 삼출성 또는 용출성 출혈을 전기 메스, 아르곤 빔 응고기, 피브린 글루 또는 결찰을 사용하여 중지시킨다. 출

혈의 제어가 절차의 이 시점에서 중요하고, 따라서 손가락에 의한 연속적 압박지혈이 흔히 수행된다. 신배가 개방되는 경우, 결찰 및 Z-봉합을 수행하여 신배를 폐쇄한다. 주요 출혈이 확인되지 않는 경우, 결찰 대신에, 봉합 클립을 이용한 연속적 봉합 또는 오직 신장 실질 봉합만을 수행한다. 이어서, 인디고 카르민 용액을 적용하여 뇨 누출을 점검한다.

[0313] 클램핑 겹자를 해제하여 혈류를 30분 이내에 재관류시킨다. 이시점에서 지혈을 확인한다. 확인되는 경우, 추가 소작, SURGICEL[®], 피브린 글루 또는 트롬빈을 적용한다. 때때로 출혈 부위가 지방 조직 또는 SURGICEL[®]로 덮여있어 전체를 봉합한다(매트리스 봉합).

[0314] 제로타 근막은 수많은 모세혈관으로 이루어져 있기 때문에, (전술한 바와 같이) 혈액 삼출이 일어날 가능성이 있다. 조성물 1과 같은 본원에 기술된 펩타이드 조성물은, 출혈이 일어나기 전 또는 일어난 직후, 응혈되거나 초음파 응혈되는 것이 바람직하지 않은 대혈관에 자유롭게 적용될 수 있다. 이러한 적용은 조성물 1의 투명한 성질로 인해 선명한 수술부를 유지하고 세척될 수 있는 상태를 유지한다.

[0315] 주변 신장주위조직의 완벽한 스트리핑이 종양 위치의 확인을 위해 중요한 것으로 보고되었다. 조성물 1의 자유로운 또는 보존적 적용은 신장주위조직으로부터 출혈의 효과적 제어를 가능케하여 완벽하게 스트리핑될 수 있도록 한다. 융합 근막은 손으로 장력을 가하면서 전기 메스를 사용하여 스트리핑한다. 삼출성 또는 주요 출혈의 위험은 이러한 절차에 의해 증가된다. 출혈의 제어는 조성물 1을 출혈이 일어나기 전 또는 일어난 직후에 원하는 대로 적용하여 달성할 수 있다. 이는 조성물 1의 투명하고 세척가능한 성질로 인해 후속 절차에 영향을 주지 않는다. 조성물 1의 적용은 제한되지 않는다. 피브린 글루 또는 기타 출혈 제어 수단은 초음파 프로브가 전형적으로 사용되는 바와 같은 신장주위조직의 스트리핑 단계에서 전형적으로 적용되지 않는다.

[0316] 조성물 1은 제거시 신장 동맥을 손상시킬 수 있는 피브린 글루와 달리 신장 동맥의 연결 조직에 적용될 수 있다. SURGICEL[®]은 신장 동맥에 적용될 수 있으나, 절차에서 다음 단계로 진행하기 전에 제거되어야 한다. 대안적으로, 조성물 1은 염수로 세척하여 제거할 수 있다. 연결 조직의 철저한 스트리핑은 조성물 1의 자유로운 양을 사전에 적용하여 달성된다. 이로 인해 종양 위치의 정확한 검출이 가능하다. 종양 위치가 불분명한 경우, 종양의 안전한 적출을 위해 보다 큰 가장자리가 박리되어야 한다. 조성물 1의 적용은 이의 투명하고 세척가능한 성질로 인해 종양 위치의 확인을 방해하지 않는다.

[0317] 신장 동맥 클램핑이 수행되지 않는 경우, 상당한 삼출성 출혈이 흔히 일어난다. 조성물 1의 사전 적용은 이러한 출혈을 방지하며, 부수적으로 선명한 수술부를 보장한다. 출혈의 완벽한 제어 및 증지는 복강을 폐쇄하기 전에 과량의 조성물 1을 염수로 세척하여 제거함으로써 확인할 수 있다.

[0318] 30분 이내에 연결 조직의 완벽한 스트리핑을 달성하기 어렵기 때문에, 30분의 허혈 시간 제한은 종양 위치의 검출을 막는 주된 이유가 될 것이다. 조성물 1의 적용은 출혈을 제어하고 동맥 클램핑을 회피하는데 소요되는 수술 시간을 감소시키기 때문에 부분 신장절제술 동안 보다 안전한 수술 환경을 제공한다.

[0319] 조성물 1의 사전 적용에 의한 출혈 제어에 의해 보다 온화한 박리 방법이 선택될 수 있다. 그러나, 조성물 1이 적용되더라도, 하모닉 스칼펠의 사용은 제한되지 않는다. 조성물 1을 삼출성 출혈 부위에 미리 또는 즉시 적용하는 것은 출혈의 방지 및 선명한 시야를 달성할 것이다. 거즈 압박지혈을 조성물 1의 적용으로 대체함으로써 수술 시간이 절약된다. 손가락 가압에 의한 지혈은 많은 경우에 계속되며, 충분한 지혈이 수득되지 않을 경우, 피브린 시트 및 피브린 글루가 사용될 수 있다. 조성물 1이 상기 절차상에서 대체될 수 있고, 외과의가 다른 수술 절차로 전환할 수 있기 때문에, 수술 시간이 현저하게 절약될 것이다.

[0320] 조성물 1을 신배를 봉합한 후 주변에 적용할 기회가 또한 있다. 이는 사후 출혈의 방지에 기여한다. 조성물 1은 세척될 수 있기 때문에, 뇨 누출의 점검을 막지 않는다. 미세한 누출 구멍은 조성물 1에 의해, 아마도 오직 조성물 1에 의해서만 방지될 수 있고, 이는 결찰을 불필요하게 만들고 수술 절차의 수행 시간을 추가로 감소시킨다.

[0321] 30분 미만의 허혈 시간이 바람직하다. 일시적 지혈시에, 피브린 글루 및 SURGICEL[®]은 수술부의 차단된 시야를 초래하고, 따라서 이들 물질을 제거하는 것이 필요하므로 과도한 양의 시간이 추가된다. 조성물 1은 선명한 시야를 유지하기 위해 수술부를 세정하지 않고도 절차를 진행할 수 있다는 장점이 있다.

[0322] 혈류는 조성물 1을 박리 영역에 적용함으로써 출혈이 유지되는 상황에서 잠시 동안 재관류될 수 있다. 혈류 하에 추가의 출혈 제어 조치를 수행할 수 있다. 피브린 글루는 벗겨내어 제거하기 때문에, 여기서 피브린 글루의 적용은 제한되고, 반면에 조성물 1은 세척으로 간단히 제거될 수 있다. 매트리스 봉합 방법이 취해졌지만, 조

성물 1도 대체될 수 있다. 조성물 1은 적용 후 세척될 필요 없이 수술후 출혈 제어를 위한 방지책으로서 사용될 가능성을 갖고 있다. 개방 부분 신장절제술과 연관된 수술후 합병증은 뇨 누출(0 내지 9%) 및 수술후 출혈(1 내지 9%)을 포함하고, 확실한 지혈에 대한 필요성이 높다.

[0323]

실시예 13. 복강경 부분 신장절제술

[0324]

하기 실시예에는 본원에 기술된 펩타이드 조성물 및 특히, 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 적용될 수 있는 수술 방법의 단계들을 이용하는, 일부 단계가 실시예 12에서 전술한 바와 같은, 부분 신장절제술을 위한 복강경 수술 절차를 예시한다. 제공된 예시적 펩타이드 조성물은 (전술한) 조성물 1이다.

[0325]

간략하게 언급하면, 환자를 반측와위 체위로 눕히고 투관침을 위한 구멍(적어도 4개)을 뚫는다. 혈류를 차단할 필요가 있기 때문에, 전형적으로 클램핑 겸자를 위한 연성 포트를 준비한다. 이어서, 후복막을 스트리핑하고 연장시키고, 외측 근막을 노출시키고, 임의의 출혈을 제어하면서 전기 메스를 사용하여 절개한다. 추가 진행을 위해 신장 동맥, 신장 정맥 및 요도의 위치를 확인해야 한다.

[0326]

신장의 평활 피막인 제로타 근막을 하모닉 스칼펠을 사용하여 피막 제거한다. 제로타 근막은 수많은 모세혈관으로 이루어져 있기 때문에, 출혈이 일어나지 않도록 피막 제거를 조심스럽게 수행한다. 완벽한 피막 제거는 종양 위치를 확인하기 위해 때때로 바람직하다. 신장의 복막과 전면 사이의 연결 조직도 또한 철저하게 스트리핑한다. 종양의 위치를 초음파 프로브를 사용하여 확인한다.

[0327]

동맥 클램핑은 30분 이내에 해제되어야 한다. 신장 동맥과 요도 주변의 연결 조직을 스트리핑한다. 일반적으로, 스트리핑 영역으로부터의 출혈(삼출성 또는 용출성)을 최소화하기 위해 SURGICEL[®]이 적용된다. 스트리핑 후, 신장을 약 5분 동안 얼음으로 냉각시키고, 신장 동맥의 혈류를 겸자를 사용한 클램핑에 의해 정지시킨다. 수술부는 흔히 횡절단된 신장 표면으로부터의 출혈로 인해 잘 보이지 않게 되기 때문에, 신장 정맥을 또한 스트리핑하고, 신장 정맥의 혈류를 흔히 복강경 부분 신장절제술로 정지시킨다.

[0328]

종양 위치에서 0.5 내지 1cm 밖에 있는 정상 신장 조직을 하모닉 스칼펠에 의한 응고절개술로 박리시킨다. 주요 출혈을 방지하기 위해, 박리를 수행하면서 동시에 임의의 출혈을 제어한다. 종양을 들어올리면서 뿌리 덩어리의 혈액응고술을 수행한다. 출혈이 발생하는 경우, 전기 메스, 피브린 글루 또는 결찰을 사용하여 지혈한다. 신배가 개방되는 경우, 결찰 및 Z-봉합을 수행하여 신배를 폐쇄한 다음, 인디고 카르민 용액을 적용하여 뇨 누출이 없는지 확인한다.

[0329]

클램핑 겸자를 해제하여 혈류를 30분 이내에 재관류시킨다. 출혈이 없는지 확인한다. 출혈이 확인되는 경우, 소작, SURGICEL[®], 피브린 글루 또는 트롬빈과 같은 추가 절차를 사용한다.

[0330]

제로타 근막은 수많은 모세혈관으로 이루어져 있기 때문에, 삼출형 출혈에 직면할 가능성이 크다. 본원에 기술된 펩타이드 조성물을 사전에 적용함으로써, 출혈을 제어할 수 있고 스트리핑을 수술부를 방해하지 않으면서 진행할 수 있다. 초음파 프로브를 사용하여 종양 위치를 확인하기 때문에, 피브린 글루와 같은 지혈을 위한 종래의 조치는 어려운데, 이러한 조치를 사용하기 전에 출혈 부위의 확인이 필수적이기 때문이다. 본원에 기술된 펩타이드 조성물은 염수로 세척하여 세척 제거될 수 있고, 따라서 스트리핑 동안 직면하는 출혈을 정지시키기 위해 사용될 수 있다.

[0331]

예를 들면, 조성물 1은 피브린 글루와 달리 신장 동맥의 연결 조직에 적용될 수 있다. 이는 피브린 글루가 이를 제거할 때 동맥에 손상을 초래할 수 있기 때문이다. SURGICEL[®]도 신장 동맥에 적용할 수 있지만, 절차에서 다음 단계로 진행하기 전에 제거되어야 한다. 대안적으로, 조성물 1은 전술한 바와 같이 염수로 세척하여 제거할 수 있다.

[0332]

조성물 1은 또한 출혈을 방지하기 위해 적용할 수 있고, 따라서 스트리핑을 효과적이고 연속적 방식으로 수행할 수 있다. 조성물 1은 겔화 상태를 채택하는 경우라도 투명한 물질이고, 따라서 종양 위치의 확인을 방해하지 않는다. 조성물 1의 사전 적용에 의해 삼출성 출혈이 방지될 수 있고 외과의를 위한 선명한 수술부를 유지할 수 있다. 게다가, 조성물 1은 신장 동맥의 클램핑 필요성을 감소시킨다.

[0333]

삼출성 출혈 부위에 대한 조성물 1의 사전 적용 또는 즉각적 적용은 지혈을 달성하고 추가 출혈을 방지할 것이며, 이는 모두 선명한 수술부 시야에 기여한다. 수술 절차 시간은 SURGICEL[®] 및 피브린 글루와 같은 흔히 까다로운 종래의 출혈 제어 조치를 조성물 1로 대체함으로써 감소된다. 여분의 조성물 1을 염수 세척을 사용하여 제거한 후, 출혈 방지를 용이하게 확인할 수 있다. 추가로, 조성물 1을 신배의 봉합 후 주변에 적용함으로써,

출혈후 방지가 달성된다.

[0334] 30분 미만의 허혈 시간이 바람직하다. 일시적 지혈시에, 피브린 글루 및 SURGICEL[®]은 수술 시야의 차단을 초래하고, 따라서 이들 물질을 제거하는 것이 필요하므로 수술 시간을 연장시킨다. 조성물 1은 이의 투명한 성질로 인해 계속 선명한 수술부 시야를 유지하는 한편, 절차 전반에 걸쳐 이를 사용함으로써 절차를 완료하는데 요구되는 전체 시간을 감소시킬 수 있다는 장점을 갖는다.

[0335] 출혈이 복강경술 동안 제어될 수 없는 경우, 외과의는 개방 수술로 전환해야 한다. 그러나, 조성물 1의 적용에 의한 삼출성 출혈 방지는 이러한 위험을 현저하게 감소시킬 수 있다. 복강경술에서 거즈 압박지혈에 의해 출혈을 정지시키는 것이 어렵고, 따라서 조성물 1의 적용은 이러한 수술 절차에 유일하게 적합하다. 복강경 후 부분 신장 절제의 출혈 가능성(3 내지 8%)으로 인해, 출혈을 제어하기 위한 신뢰할만한 수단의 필요성이 높아지고 있다.

[0336] **실시예 14. 다수의 수술 절차에서 조성물 1의 적용의 임상 연구**

[0337] 본 실시예는 본원에 기술된 펩타이드 조성물 및 특히, 본원에 기술된 펩타이드 조성물이 적용될 수 있는 수술 방법의 단계들을 이용하는 각종 신체내 수술 절차를 기술한다.

[0338] 특히, 각종 수술 및 내시경 절차에서의 출혈(특히, 삼출성 출혈)을 조성물 1의 적용에 대한 표적 부위로서 지정하였다. 1차 평가변수는 수술중 출혈이며, 2차 평가변수는 수술후 출혈이었다. 본 연구의 다른 목적은 안정성(유해 사례의 발생)의 검증을 포함했다. 본 연구를 위해 확립된 프로토콜은 개방표지, 비대조, 다기관, 공동 연구로서, 당사의 임상연구심의위원회(Institutional Review Board; IRB)에 의해 승인되었으며 규제 기관인 일본 의약품 등록기관(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA)에 전달되었다. 일단 PMDA에 의해 승인된 프로토콜이 각 연구시설의 IRB에 의해 논의되고 승인된 후, 연구를 개시하였다.

[0339] 조성물 1은 출발 펩타이드 CH₃CO-(Arg-Ala-Asp-Ala)₄-NH₂를 주사용수 중에 2.5%(w/v)의 농도로 용해시켜 제조하였다. 주사기는 무균 방식으로 사전충진시키고 블리스터-포장재로 포장하였다. 포장재 및 주사기 둘 다의 외부를 에틸렌 옥사이드로 멸균시켰다.

[0340] 본 연구에서, 조성물 1의 직접 적용 및 경도관을 통한 적용이 사용되었다. 직접 적용의 경우, 1회용 플라스틱 노즐을 주사기에 부착시키고 조성물 1을 출혈 부위에 적용하는데 사용하였다. 경도관 적용의 경우, 카테터를 주사기 팁에 부착시키고 모니터로 가시적으로 확인하면서 출혈 부위에 적용하였다.

[0341] 본 임상 연구를 위해 선택된 표적 수술 절차는 내시경 점막 절제(EMR), 내시경 점막하 박리(ESD), 혈관문합술(관상동맥 우회로조성술 또는 기타 혈관 수술에서 혈관 대 혈관 문합 또는 혈관 대 인공 혈관 문합) 및 간절제술(간엽절제술, 간 구역절제술 또는 복강경 간절제술 및 복강경 보조 간절제술을 포함하는 부분 간 절제술)이었다. 조성물 1 적용의 표적인 출혈은 삼출성 출혈이었으며, 외과의는 출혈이 이러한 범위 내에 있는지 여부를 육안 검사로 결정하였다. 표적 환자는 입원 환자 또는 이들 수술 절차 중 하나를 받기로 예정된 환자였다. 환자(20세 내지 80세)는 수술 전에 서면동의서에 대해 설명을 들었으며 수술 전에 서면 동의서를 제공하도록 요구되었다.

[0342] 시설당 약 10명의 환자 및 전체 약 100명의 환자가 본 연구의 표적 등록으로서 설정되었다. 동물에서 관찰된 결과에 기초하여, 환자의 표적 수를 100명으로 가정하고 예상되는 조성물 1의 효능을 85%라 가정하면, 예상되는 정확도는 7%이고 조성물 1에 의한 출혈률의 완벽한 정지률의 추정 범위의 하한치는 78%로서 계산될 수 있다[(예상 효능 * (1-예상 지혈 효능)/(추정 정확도/1.96)² = 0.85(1-0.85)/(0.07 / 1.96)² = 99.9]. 따라서, 약 100명 환자의 관찰은 조성물 1의 유효율이 이전에 승인된 물질(AVITENE[®], INTEGRAND[®], BOLHEAL[®] 및 TACHOCOMB[®])의 연구에서의 삼출성 출혈에 대한 출혈률의 평균 완벽 정지율 76.9%를 초과할 수 있는지 여부를 측정할 수 있도록 하는 것으로 사료되었다.

[0343] 본 연구는 10곳의 시설(2곳의 시설은 상부 위장관의 내시경 수술을 수행하고, 4곳의 시설은 심혈관 수술을 수행하고, 4곳의 시설은 위장관 수술을 수행하였다)에서 개방표지, 비대조 연구로서 실시되었다. 본 연구는 조사 단계 및 검증 단계로 나뉘었다; 독립적 자료 모니터링 위원회(Independent Data Monitoring Committee; IDMC)는 타당성조사 단계(feasibility phase) 및 중추 단계(pivotal phase)에서 처음 세 사례의 중간 검토를 수행하였고, 등록된 환자의 표적 수에 도달할 때까지 연구가 지속되었다.

[0344] 효능에 대한 1차 평가변수는 조성물 1의 적용시 완벽한 지혈의 발생, 및 결찰 또는 소작과 같은 표준 수단의

사용 없이 조성물 1의 적용에 적합한 삼출성 출혈에서 이의 수술중 유지였다. 출혈은, 이 출혈이 삼출성 출혈보다 심각하고 첫번째 선택 치료가 일반적으로 결찰, 소작 또는 기타 이러한 수단일 경우, 본 연구의 물질 적용의 표적 부위로부터 제외시켰다.

[0345] 내시경 수술에서, 조성물 1은, 외과외가 표준 EMR 또는 ESD에서 관련 부위의 절제 또는 박리 동안 일어나는 출혈이 조성물 1이 적용되기에 적합한 삼출성 출혈인지를 가지적으로 결정한 후, 상기 출혈에 적용되었다. 마찬가지로, 혈관문합술에서, 조성물 1은, 외과외가 혈관 문합 부위에서 일어나는 출혈이 조성물 1이 적용되기에 적합한 삼출성 출혈인지를 가지적으로 결정한 후, 혈류가 표준 혈관문합술 후 재개될 때 상기 출혈에 적용되었다. 간절제술에서도, 조성물 1은, 외과외가 표준 간절제술(개방 수술 및 복강경 수술 포함) 동안 또는 후 일어나는 출혈이 조성물 1이 적용되기에 적합한 삼출성 출혈인지를 가지적으로 결정한 후 적용되었다. 조성물 1의 적용이 적용 부위(들)에서 평가변수를 달성하였는지 여부를 결정하기 위한 외과외의 육안 검사. 필요하다면, 입수될 수 있는 비디오 또는 사진 영상화 데이터를 효과의 확인 및 평가를 돕기 위해 사용하였다.

[0346] 효능의 평가를 위한 2차 평가변수는 수술후 1일째 및 수술후 5일째 내지 7일째(환자가 5일째 전에 퇴원하는 경우, 퇴원 전날 또는 퇴원 당일)에서의 2차 출혈의 발생이었으며, 이러한 평가변수는 조성물 1 적용의 적용 부위에서의 수술후 유지를 확인시켜 주었다.

[0347] 내시경 수술에서, 2차 출혈의 발생은 수술후 1일째에 내시경 검사로 직접 확인하였고, 2차 출혈의 2차 평가는 혈액 검사로 수행하였다. 혈관문합술에서, 2차 출혈의 발생은 수술후 1일째에, 배출관이 삽입된 환자의 경우에는 배출관 중의 삼출물의 색상으로 확인하였고 배출관이 없는 환자의 경우에는 혈액 시험으로 확인하였고; 혈액 시험은 2차 출혈의 2차 평가를 위해서도 사용되었다. 간절제술에서, 2차 출혈의 발생은 수술후 1일째에 배출관 중의 삼출물의 색상으로 확인하였고, 혈액 시험은 2차 출혈의 2차 평가를 위해 사용하였다.

[0348] 안정성 평가변수로서, 조성물 1 및 본 연구와 인과관계에 있는 환자 관찰기 동안 발생하는 모든 문제 및/또는 유해 사례(실험실 시험 결과의 비정상적 변화를 포함)를 평가하였다. 환자는 필요에 따라 즉시 치료하였다.

[0349] 다른 평가변수는 다음을 포함했다: 조작 시간(출혈 시간의 분포, 평균 값 및 표준 오차를 적용 부위에 대해 계산하였고, 이는 적용 시점부터의 시간 측정에서 출혈의 완전한 정지의 평가를 가능케 했다) 및 조작성(기존 물질 및 약물과 비교한 사용 용이성의 차이를 다음과 같이 수치로 표현하였다: 우수 = 3, 양호 = 2, 허용 = 1 및 비허용 = 0; 평가 결과의 도수 분포, 평균 및 표준편차를 계산하였다).

[0350] 안전성 및 효능 분석을 각각 안전성 분석 대상군(safety analysis set; SAS) 및 전체 분석 대상군(full analysis set; FAS)에서 실시하였다. SAS는 조성물 1이 적용되는 모든 피험자로 이루어졌다. 효능 분석 대상군은 포함 기준을 위반한 본 연구에 등록된 피험자는 제외하는 것으로 정의된 FAS였다. 본 연구는 조성물 1이 다수의 지점에서 적용된 환자를 포함하였기 때문에, 데이터는 표로 작성되었으며 각 출혈 부위에 대해 분석되었다. 일부 출혈 부위에서, 적용은 연구 프로토콜에 따라 부적절한 것으로 간주되었고, 이것은 FAS로부터 제외시켰고 프로토콜 순응 대상군(per protocol set; PPS)으로서 분석하였다. 각 환자를 또한 수술후 2차 출혈에 대해 평가하였고, 2차 출혈 평가에 영향을 줄 수 있는 수술후 치료를 받은 일부 환자도 FAS로부터 제외시켰고 PPS에서 분석하였다. PPS 지정의 타당성을 IDMC으로 확인하였다.

[0351] 본 연구는 사람 피험자를 수반한 모든 의료 조사가 지켜야만 하고 약사법 및 의료기 임상시험 관리기준(Medical Device Good Clinical Practice)(GCP 시행규칙)에 따르는 "세계의사회 헬싱키 선언(World Medical Association Declaration of Helsinki)"(1964년 헬싱키의 18차 WMA 총회에서 입안; 2004년 10월 도쿄의 55차 총회에서 개정; 2008년 10월 서울의 59차 총회에서 최근 개정됨)에 근거한 윤리 원칙에 따라 실시하였다.

[0352] 결과를 효능 평가변수, 안정성 평가변수 및 전술한 기타 평가변수로 분석하였다.

[0353] **효능: 1차 평가변수(표 5).** 결과는, 조합된 모든 3가지 표적 수술 절차에 대한 FAS에서의 조성물 1에 대한 지혈의 유효율이 82.5%(160/194 부위)였고 조합된 모든 3가지 표적 수술 절차에 대한 PPS에서의 유효율이 88.8%(158/178 부위)였음을 입증하였다.

[0354] **효능: 2차 평가변수.** 결과는, FAS에서 조성물 1을 사용했을 때의 2차 출혈에 대한 지혈의 유효율이 수술후 1일째 및 수술후 5일 내지 7일째 둘다에서 조합된 모든 3가지 표적 수술 절차에 대해 100.0%(89/89명 환자)였음을 입증하였다. 조합된 모든 3가지 표적 수술 절차에 대한 PPS에서의 유효율은 수술후 1일째에 100.0%(79/79명 환자)였고 수술후 5일 내지 7일째에 100.0%(78/78명 환자)였다.

[0355] **안전성(표 6).** 연구 기간 동안, 문제, 예를 들면, 제품 불량 발생은 연구 시설에서 관찰되지 않았다. 연구의

관찰기 동안, 53건의 유해 사례가 SAS의 97명 환자 중에서 발생하였으며, 3건의 유해 사례에 대해서는 조성물 1과의 인과관계가 실격될 수 없었다. 이들 3건의 유해 사례 중에서, 2건은 비정상적 실험실 시험 결과(간 기능과 관련된 상승된 시험 값(AST, ALT, AI-P) 및 상승된 요산)였으나, 이들의 비정상 정도는 임상적으로 무의미한 것으로 간주되었다. 나머지 유해 사례는 수석연구원이 임상적으로 무의미한 것으로 간주한 인공 혈관의 변색이었다. 연구의 관찰 단계 동안 발생한 유해 사례는 주로 외과적 침습과 연관되었고, 증상이 확인된 후, 치료를 요하는 유해 사례는 적절하게 치료되었다.

[0356]

조작 시간 및 조작성(도 10). 조성물 1이 155곳의 부위에서 사용될 때 지혈과 연관된 수술 시간의 평균 값은 약 4분 42초(0:04:42)였다. 대부분의 부위에서 완벽한 지혈은 3분 미만으로 달성되었다. 모든 96명의 FAS 환자에 대한 조성물 1 조작성의 평균 값은 2.4였으며, 대부분의 사례에서 조작성은 기존의 물질보다 우수한 것으로 평가되었다(표 7).

표 5

수술 방법	매우 효과적	효과적	다소 효과적	효과없음	적용 부위	효능	95% 신뢰구간
내시경 수술	11	1	0	0	12	100.0% (12/12)	73.5%-100.0%
혈관문합술	66	8	2	1	77	96.1% (74/77)	89.0-99.2%
간절제술	72	0	3	14	89	80.9% (72/89)	71.2-88.5%
총합	149	9	5	15	178	88.8% (158/178)	83.2-93.0%

[0357]

표 6

유해사례	인과관계		
	존재	부재	총합
수술후 통증		9 (9.3%)	9 (9.3%)
구토		4 (4.1%)	4 (4.1%)
발열 개시		4 (4.1%)	4 (4.1%)
오심		3 (3.1%)	3 (3.1%)
CRP 증가		3 (3.1%)	3 (3.1%)
노중 케톤체		2 (2.1%)	2 (2.1%)
부종		2 (2.1%)	2 (2.1%)
피브리노겐 수치 증가		2 (2.1%)	2 (2.1%)
혈구계수 이상		2 (2.1%)	2 (2.1%)
설사		1 (1.0%)	1 (1.0%)
알부민 수치 감소		1 (1.0%)	1 (1.0%)
단백질 이상		1 (1.0%)	1 (1.0%)
S-FDP 증가		1 (1.0%)	1 (1.0%)
ZTT 값 감소		1 (1.0%)	1 (1.0%)
배탈		1 (1.0%)	1 (1.0%)
간 기능 저하	1 (1.0%)		1 (1.0%)
고혈압		1 (1.0%)	1 (1.0%)
인후두 불편		1 (1.0%)	1 (1.0%)
출혈 쇼크		1 (1.0%)	1 (1.0%)
심장압전		1 (1.0%)	1 (1.0%)
인공 혈관의 변색	1 (1.0%)		1 (1.0%)
요산 수준 증가	1 (1.0%)		1 (1.0%)
총 빌리루빈 증가		1 (1.0%)	1 (1.0%)
저칼륨혈증		1 (1.0%)	1 (1.0%)
요당		1 (1.0%)	1 (1.0%)
빈혈		1 (1.0%)	1 (1.0%)
복수		1 (1.0%)	1 (1.0%)
말초순환 불량		1 (1.0%)	1 (1.0%)
어지러움		1 (1.0%)	1 (1.0%)
요통		1 (1.0%)	1 (1.0%)
진행성 심근 부종		1 (1.0%)	1 (1.0%)
총합	3 (3.1%)	50 (51.5%)	53 (54.6%)

[0358]

표 7

평가 (평균)	수술 유형			
	내시경술	혈관문합술	간절제술	총합
우수 (3)	2	37	11	50
양호 (2)	8	7	16	31
허용 (1)	2	2	11	15
비허용 (0)	0	0	0	0
허용되는 피험자의 수	12	46	38	96
평균 점률	2.0	2.8	2.0	2.4
표준편차	0.6	0.5	0.8	0.7

[0359]

[0360]

본 연구는 다양한 수술 상황에서의 조성물 1의 첫번째 임상 평가를 나타낸다. 수술 부위에서 지혈을 위한 조성물 1의 유효율은 FAS에서 82.5%(160/194곳 부위)였다. 효능은 연구 프로토콜에 의해 명시된 적용 절차에 따라 부적합한 것으로 판단된 일부 적용 부위의 포함으로 인해 더 높을 수 있다. 이러한 적용 부위들이 제외된 PPS의 연구에서 유효율은 88.8%(158/178곳 부위)로서, 연구의 표적 유효율 85%를 초과한다.

[0361]

본 연구에서 나타난 바와 같이, 조성물 1의 적용은 각각의 연구된 수술 절차 후 삼출성 출혈에 대한 효과적 대안을 제공한다. 간절제술에서 유효율이 낮은 경향이 나타났지만, 그럼에도 불구하고 결과는 임상적으로 유효하였다. 치료의 표적이 되는 출혈 부위의 범위는 간절제술에서 더 넓었으며 각 부위에서의 출혈 지점의 수는 다른 수술 절차보다 더 컸는데, 이는 간절제술에서의 조성물 1의 적용이 다른 수술 절차와 비교해 더 어려운 수술 상황임을 나타낸다. 본 연구의 초기에서, 간절제술의 일부 사례는 적절한 적용 방법이 적용될 수 없었던 부위를 제시하였다. 따라서, 간절제술은 조성물 1의 적용과 관련된 추가의 훈련을 필요로 할 수 있다.

[0362]

안전성 연구 대상군의 97명의 환자 중에서, 연구의 관찰 단계 동안 53건의 유해 사례가 발생하였다. 이중, 3건의 유해 사례에 대해서는 조성물 1과의 인과관계가 실격될 수 없었다. 이들 유해 사례 중 2건은 비정상적 실험실 시험 결과였고 임상적으로 무의미한 것으로 간주되었다. 나머지 유해 사례는 인공 혈관의 변색이었으며, 역시 임상적으로 무의미한 것으로 간주되었다. 4건의 심각한 유해 사례가 관찰되었지만, 조성물 1의 적용과는 연관성이 없었다. 대체로, 조성물 1-관련 문제들은 연구 동안 주지되지 않았으며, 이는 조성물 1이 각종 수술 절차 동안 수술 부위상에서 또는 수술 부위에서 사용하기에 안전하고 효과적임을 입증했다.

[0363]

종합하면, 이들 데이터는 본 발명에 의해 제공된 펩타이드 조성물이 각종 수술 방법 동안 직면하는 출혈을 효과적으로 억제할 수 있고, 특히 개선된 효능을 제공하고 수술 시간을 감소시킴으로써 기존의 방법을 능가함을 입증한다.

[0364]

본 발명의 적어도 하나의 실시형태의 몇몇 양상을 설명하였지만, 다양한 변경, 변형 및 개선이 당업자에게 쉽게 자명할 것이 이해되어야 한다. 이러한 변경, 변형 및 개선은 본 명세서의 일부인 것으로 의도되며, 본 발명의 취지 및 범주에 속하는 것으로 의도된다. 따라서, 전술한 설명 및 도면은 단지 예일 뿐이며 본 발명은 하기 청구범위에 의해 상세히 설명된다.

[0365]

등가물

[0366]

청구범위에서 청구범위의 구성요소를 변경하기 위한 "제1", "제2", "제3" 등의 순서적인 용어들의 사용은 그 자체로 다른 청구범위의 구성요소에 대한 하나의 청구범위 구성요소의 임의의 우선순위, 선행 또는 순서 혹은 방법의 행위들이 수행되는 일시적인 순서를 암시하지 않지만, 청구범위 구성요소를 구별하기 위해, 단순히 특정 명칭을 갖는 하나의 청구범위 구성요소를 동일한 명칭을 갖는 다른 구성요소로부터 구별하기 위한 표식(서수 용어의 사용이 아니라면)으로서 사용된다.

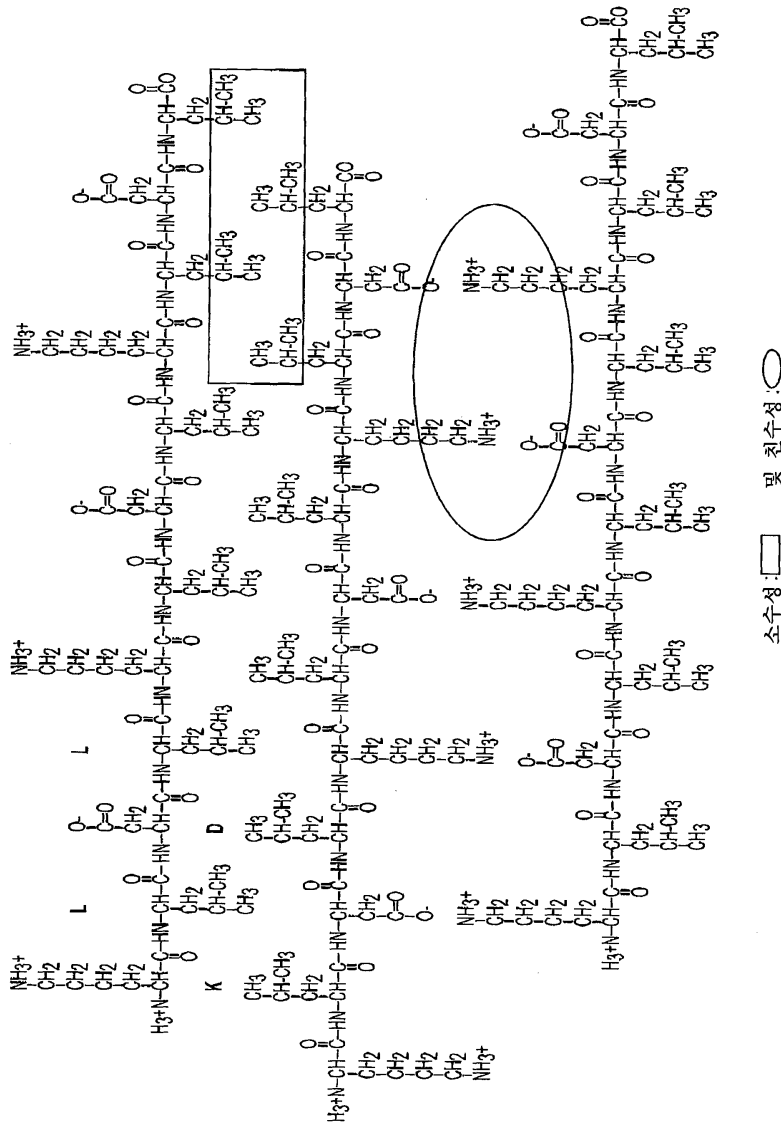
[0367]

본 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수형 관사는 특별히 다른 언급이 없는 한 복수의 의미를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 그룹의 하나 이상의 구성원들 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 상세한 설명은, 달리 언급하지 않는 한 또는 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 그룹 구성원의 하나, 하나 이상 또는 모두가 소정의 제품 또는 방법에서 존재하거나, 사용하거나, 달리 관련되어 있는 경우 만족스러운 것으로 고려된다. 본 발명은 정확히 그룹의 한 구성원이 소정의 제품 또는 방법에서 존재하거나, 사용하거나, 그 밖에 관련되어 있는 실시형태를 포함한다. 본 발명은 또한 그룹 구성원들의 하나 이상 또는 전부가 소정의 제품 또는 방

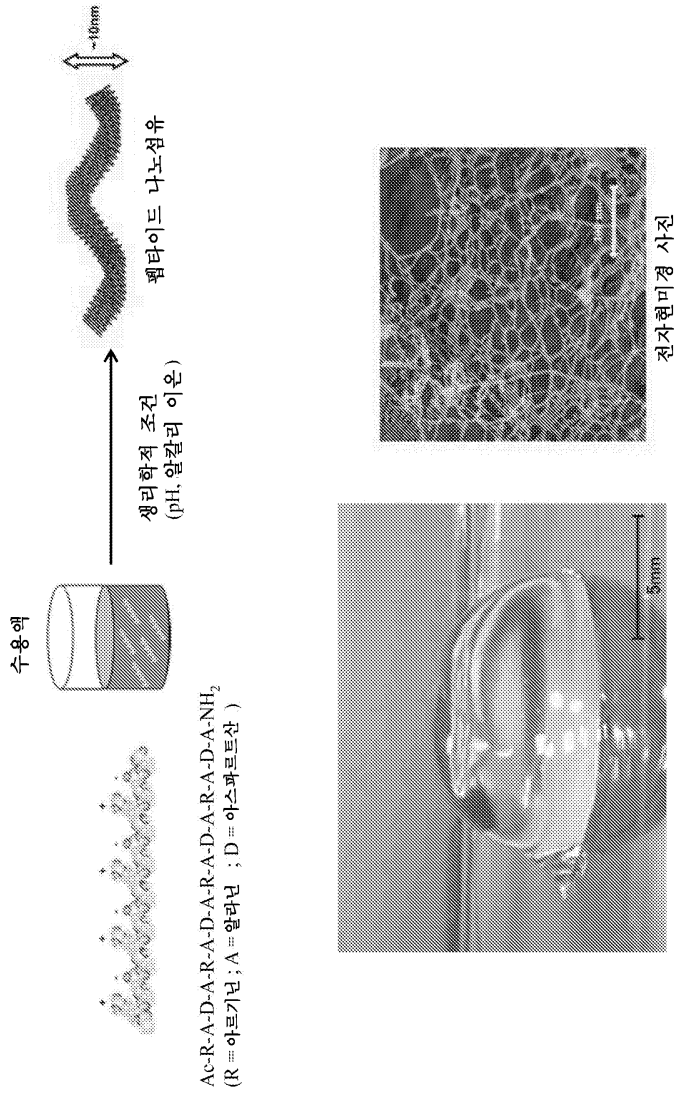
법에서 존재하거나, 사용되거나 또는 그 밖에 관련되어 있는 실시형태를 포함한다. 더욱이, 본 발명은 나열된 청구범위의 한 항 또는 그 이상의 항으로부터 하나 이상의 제한, 구성요소, 구절, 설명적 용어 등이 다른 언급이 없는 한 또는 당업자에게 모순 또는 비일관성이 야기되는 것이 명백하지 않은 한 동일한 독립 청구항에 종속하는 또 다른 청구항(또는 관련되는 임의의 다른 청구항)에 도입되어 있는 모든 변화, 조합 및 치환을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 구성요소들이 목록으로서(예를 들면, 마쿠쉬 그룹으로서 또는 유사한 방식으로) 제시되는 경우, 구성요소들의 각 서브그룹이 또한 개시되며 임의의 구성요소(들)가 그룹으로부터 제거될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 일반적으로 본 발명 또는 본 발명의 양상이 특수한 구성요소, 특징 등을 포함하는 것으로 언급되는 경우, 본 발명의 특정한 실시형태 또는 본 발명의 양상은 이러한 구성요소, 특징 등으로 이루어지거나 필수적으로 이루어지는 것으로 이해되어야 한다. 간략화를 위해, 이들 실시형태는 모든 경우에 본원에서 분명하게 구체적으로 기술되지 않았다. 또한, 구체적 제외사항이 명세서에서 언급되어 있는지 여부와 관계없이, 본 발명의 임의의 실시형태 또는 양상은 청구범위로부터 명백히 제외될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 본원에서 본 발명의 배경기술을 설명하고 본 발명의 실시와 관련하여 추가의 세부사항을 제공하기 위해 언급된 간행물, 웹사이트 및 기타 참고자료는 본원에서 참조로 인용된다.

도면

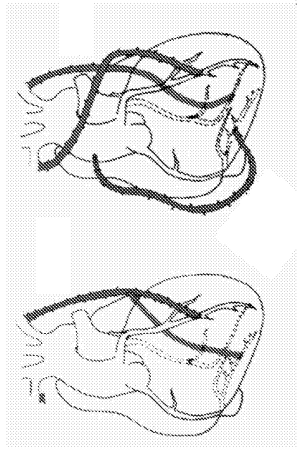
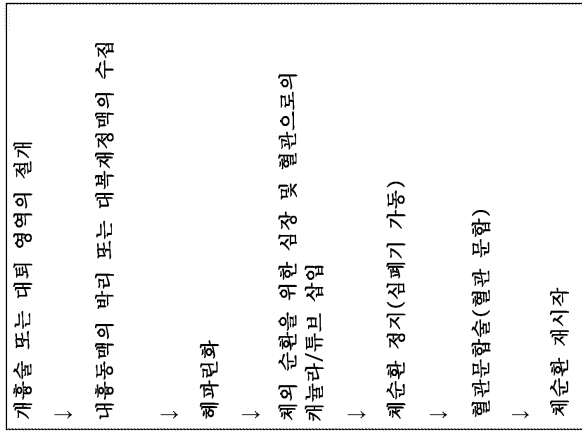
도면1



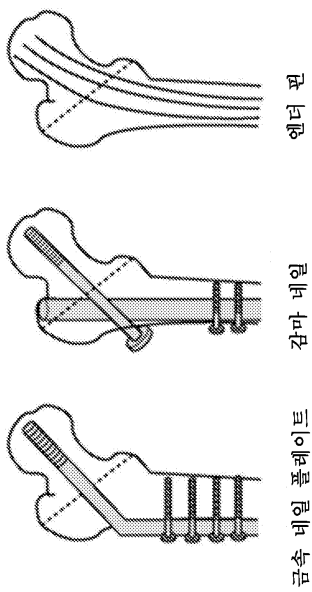
도면2



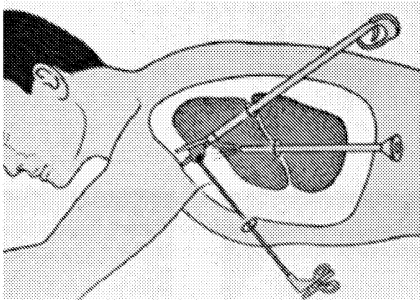
도면3



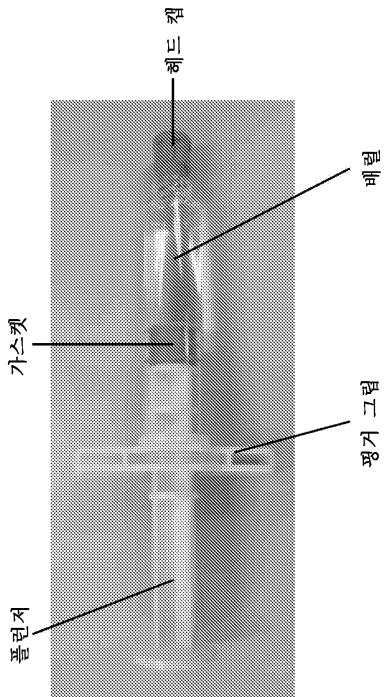
도면4



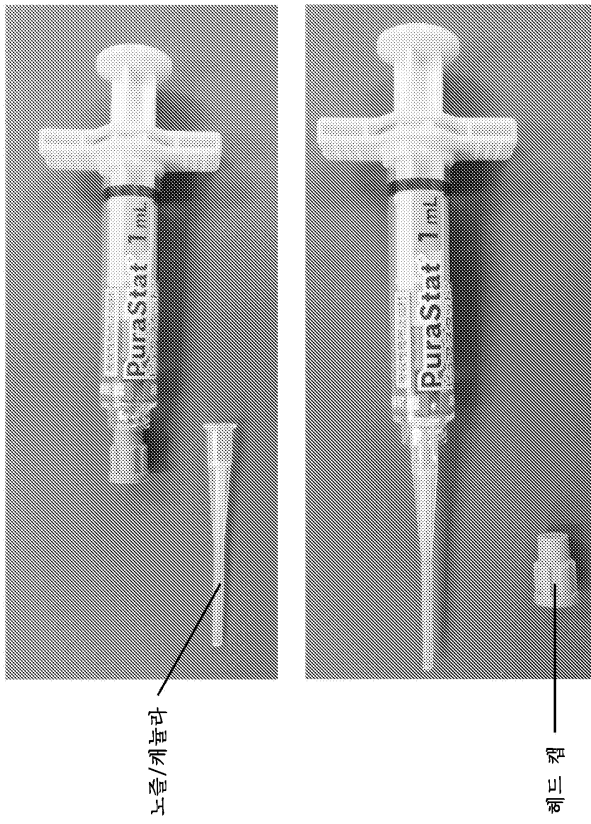
도면5



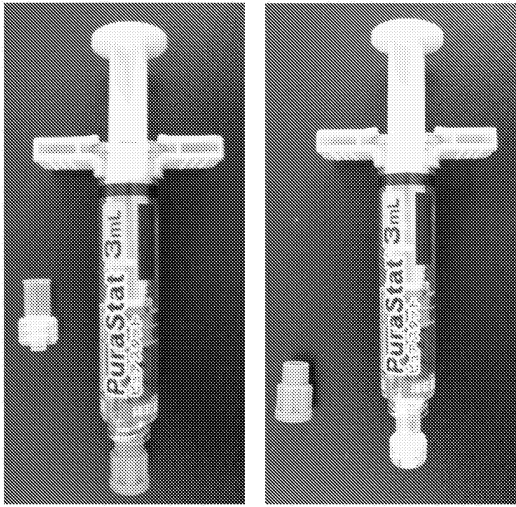
도면6



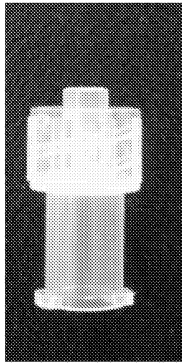
도면7



도면8

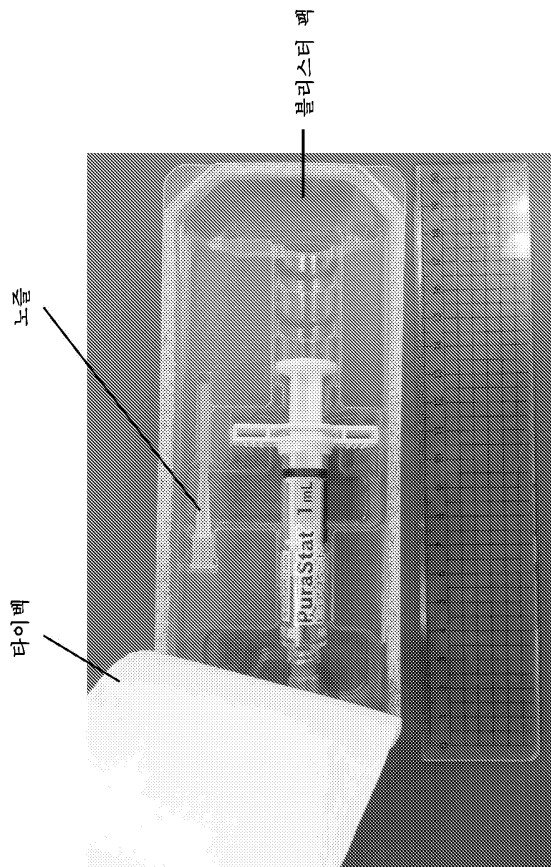


주사기 연결

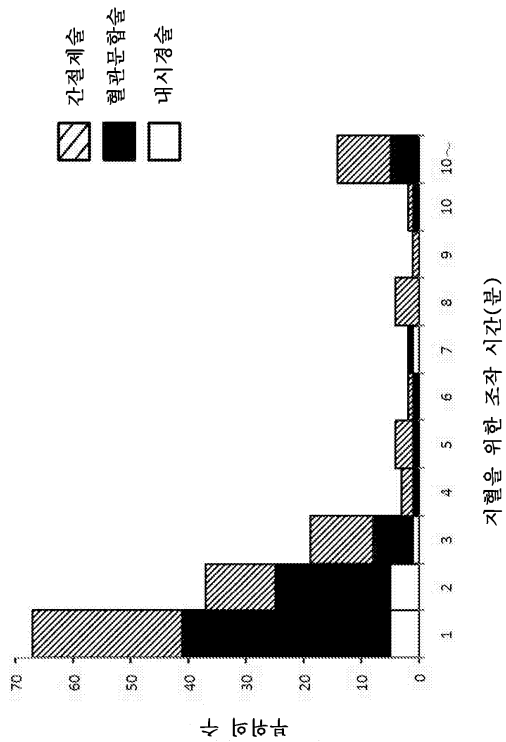


카테터 또는
노즐/캐플라
연결

도면9



도면10



서열목록

<110> 3D-Matrix Ltd.

<120> SURGICAL METHODS EMPLOYING PURIFIED AMPHIPHILIC PEPTIDE COMPOSITIONS

<130> 2004837-0033

<150> 61/773,359

<151> 2013-03-06

<160> 54

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 1

Arg Ala Asp Ala

1

<210> 2

<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic
<400> 2
Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala

1 5

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 3

Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala

1 5 10

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 4

Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala

1 5 10 15

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 5

Arg Ala Asp Ala Arg Gly Asp Ala Arg Ala Asp Ala Arg Gly Asp Ala

1 5 10 15

<210> 6

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 6

Arg Ala Arg Ala Asp Ala Asp Ala Arg Ala Arg Ala Asp Ala Asp Ala

1 5 10 15

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 7

Arg Ala Arg Ala Asp Ala Asp Ala

1 5

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 8

Ala Glu Ala Lys Ala Glu Ala Lys Ala Glu Ala Lys Ala Glu Ala Lys

1 5 10 15

<210> 9

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 9

Ala Glu Ala Lys Ala Glu Ala Lys

1 5

<210> 10

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 10

Arg Ala Glu Ala Arg Ala Glu Ala Arg Ala Glu Ala Arg Ala Glu Ala

1 5 10 15

<210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 11

Arg Ala Glu Ala Arg Ala Glu Ala

1 5

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 12

Lys Ala Asp Ala Lys Ala Asp Ala Lys Ala Asp Ala Lys Ala Asp Ala

1 5 10 15

<210> 13

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 13

Lys Ala Asp Ala Lys Ala Asp Ala

1 5

<210> 14

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 14

Lys Leu Asp Leu Lys Leu Asp Leu Lys Leu Asp Leu

1 5 10

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 15

Ala Glu Ala Glu Ala His Ala His Ala Glu Ala Glu Ala His Ala His

1 5 10 15

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 16

Ala Glu Ala Glu Ala His Ala His

1 5

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 17

Phe Glu Phe Glu Phe Lys Phe Lys Phe Glu Phe Glu Phe Lys Phe Lys

1 5 10 15

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 18

Phe Glu Phe Lys Phe Glu Phe Lys

1 5

<210>

19

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 19

Phe Lys Phe Glu Phe Lys Phe Glu Phe Lys Phe Glu

1 5 10

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 20

Phe Lys Phe Glu Phe Lys Phe Glu

1 5

<210> 21

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 21

Phe Lys Phe Glu Phe Lys Phe Glu Phe Lys Phe Glu Phe Lys Phe Glu

1 5 10 15

<210> 22

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 22

Phe Lys Phe Gln Phe Lys Phe Gln Phe Lys Phe Gln

1 5 10

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 23

Ile Lys Ile Glu Ile Lys Ile Glu Ile Lys Ile Glu

1 5 10

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 24

Val Lys Val Glu Val Lys Val Glu Val Lys Val Glu

1 5 10

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 25

Ile Glu Ile Lys Ile Glu Ile Lys Ile

1 5

<210> 26

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 26

Ile Glu Ile Lys Ile Glu Ile Lys Ile Glu Ile Lys Ile

1 5 10

<210>

27

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 27

Ile Glu Ile Lys Ile Glu Ile Lys Ile Glu Ile Lys Ile Glu Ile Lys

1 5 10 15

Ile

<210> 28

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 28

Leu Glu Leu Glu Leu Lys Leu Lys Leu Glu Leu Glu Leu Lys Leu Lys

1 5 10 15

<210> 29

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 29

Leu Glu Leu Glu Leu Lys Leu Lys

1 5

<210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 30

Ala Glu Ala Glu Ala Lys Ala Lys Ala Glu Ala Glu Ala Lys Ala Lys

1 5 10 15

<210> 31

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 31

Ala Glu Ala Glu Ala Glu Ala Glu Ala Lys Ala Lys

1 5 10

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 32

Ala Glu Ala Glu Ala Lys Ala Lys

1 5

<210> 33

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 33

Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys Ala Glu Ala Glu Ala Glu Ala Glu Ala

1 5 10 15

<210> 34

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 34

Ala Glu Ala Glu Ala Glu Ala Glu Ala Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys

1 5 10 15

<210> 35

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 35

Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala Asp Ala Asp Ala Asp Ala Asp Ala

1 5 10 15

<210> 36

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 36

Ala Asp Ala Asp Ala Asp Ala Asp Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg
1 5 10 15

<210> 37

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 37

Asp Ala Asp Ala Asp Ala Asp Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala
1 5 10 15

<210> 38

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 38

Ala Asp Ala Asp Ala Asp Ala Asp Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg
1 5 10 15

Ala Asp Ala Asp Ala Asp Ala Asp Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg

20 25 30

<210> 39

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 39

His Glu His Glu His Lys His Lys His Glu His Glu His Lys His Lys
1 5 10 15

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 40

His Glu His Glu His Lys His Lys

1 5

<210> 41

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 41

Val Glu Val Glu Val Glu Val Glu Val Glu Val Glu Val Glu Val Glu

1 5 10 15

Val Glu Val Glu

20

<210> 42

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 42

Arg Phe Arg Phe Arg Phe Arg Phe Arg Phe Arg Phe Arg Phe Arg Phe

1 5 10 15

Arg Phe Arg Phe

20

<210> 43

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 43

Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Tyr Arg Tyr Asp Tyr Arg Gly Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 44

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 44

Arg Gly Asp Phe Arg Phe Asp Phe Arg Phe Asp Phe Arg Gly Asp Phe

1 5 10 15

<210> 45

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 45

Arg Gly Asp Trp Arg Trp Asp Trp Arg Trp Asp Trp Arg Gly Asp Trp

1 5 10 15

<210> 46

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 46

Arg Ala Asp Tyr Arg Tyr Glu Tyr Arg Tyr Glu Tyr Arg Ala Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 47

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 47

Arg Ala Asp Phe Arg Phe Asp Phe Arg Phe Asp Phe Arg Ala Asp Phe

1 5 10 15

<210> 48

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 48

Arg Ala Asp Trp Arg Trp Asp Trp Arg Trp Asp Trp Arg Ala Asp Trp

1 5 10 15

<210> 49

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 49

Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Tyr Thr Phe Arg Glu Glu Glu Gly Leu

1 5 10 15

Gly Ser Arg Tyr Asp Tyr Arg Gly Asp Tyr

20 25

<210> 50

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 50

Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Tyr Thr Phe Lys Glu Glu Glu Gly Leu

1 5 10 15

Gly Ser Arg Tyr Asp Tyr Arg Gly Asp Tyr

20 25

<210> 51

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 51

Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Tyr Thr Ala Ser Glu Leu Glu Gly Arg

1 5 10 15

Gly Thr Arg Tyr Asp Tyr Arg Gly Asp Tyr
 20 25

<210> 52

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 52

Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Tyr Ala Pro Thr Ala Gln Glu Ala Gly
1 5 10 15

Glu Gly Pro Arg Tyr Asp Tyr Arg Gly Asp Tyr
 20 25

<210> 53

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 53

Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Tyr Pro Thr Ile Ser Gln Glu Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Pro Arg Tyr Asp Tyr Arg Gly Asp Tyr
 20 25

<210> 54

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 54

Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Tyr Pro Thr Val Ser Gln Glu Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Pro Arg Tyr Asp Tyr Arg Gly Asp Tyr
 20 25

专利名称(译)	使用纯化的两亲性肽组合物的手术方法		
公开(公告)号	KR1020150126394A	公开(公告)日	2015-11-11
申请号	KR1020157027514	申请日	2014-03-06
申请(专利权)人(译)	가부시끼가이샤쓰리디 매트릭스		
当前申请(专利权)人(译)	가부시끼가이샤쓰리디 매트릭스		
[标]发明人	NOHARA MASAHIRO 노하라 마사히로 KOBAYASHI SATORU 고바야시 사토루 MATSUDA NORIAKI 마쓰다 노리아키		
发明人	노하라 마사히로 고바야시 사토루 마쓰다 노리아키		
IPC分类号	A61K38/00 A61B17/00 A61K47/42 A61K9/00 A61K9/08 A61L24/00 A61L24/10 A61M5/31		
CPC分类号	A61K38/00 A61B2017/00004 A61B2017/0065 A61B2017/00893 A61K9/0019 A61K9/08 A61K47/42 A61L24/001 A61L24/0031 A61L24/108 A61L2400/04 A61L2400/06 A61M2005/3139 A61P7/04 A61J1/05 A61L24/0015 A61L2300/42 A61M5/002 A61M5/28 A61M5/285 A61M5/34 A61M2205/19 B65D75/36		
代理人(译)	李昌勋		
优先权	61/773359 2013-03-06 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提供了用于在外科手术过程中控制出血的组合物，方法和递送装置（例如，预填充注射器），其中所述组合物的特征在于具有能够在与体液和/或血液接触时采用凝胶状态的水性制剂。患者（即生理状况）。

