



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014152706, 22.05.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.05.2013

Дата регистрации:
25.08.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.05.2012 US 13/480,842

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2016 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 25.08.2017 Бюл. № 24

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.12.2014

(86) Заявка РСТ:
US 2013/042149 (22.05.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/177242 (28.11.2013)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(51) МПК

A61K 31/717 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61J 3/02 (2006.01)
A61L 26/00 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)

(72) Автор(ы):

ВАН И-Лан (US),
ЧЖАН Гуанхой (US)

(73) Патентообладатель(и):
ЭТИКОН, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2007/0141156 A1, 21.06.2007. US
2006/0233869 A1, 19.10.2006. US 6652840 B1,
25.11.2003. ОКСИЦЕЛОДЕКС. Инструкция
по применению лекарственного препарата,
Регистрационный номер 76/506/8 от
18.05.1976. RU 2146264 C1, 10.03.2000.

RU 2629199 C2

RU 2629199 C2

**(54) ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ПОРОШКИ ОКИСЛЕННОЙ РЕГЕНЕРИРОВАННОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ
И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к гемостатическому материалу, содержащему прессованный порошок окисленной регенерированной целлюлозы (ОРЦ), полученный путем измельчения в шаровой мельнице. Порошок ОРЦ имеет насыпную плотность после уплотнения по меньшей мере 0,45 г/см³, текучесть по меньшей мере 7,5 см/с. Частицы порошка имеют средний размер от 1,75 мкм до 116 мкм с медианным размером 36 мкм и средний

коэффициент пропорциональности от 1 до 18. Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения гемостатического материала, гемостатической пасте и способу лечения раны путем приложения гемостатического порошка на рану пациента и/или в нее. Порошок ОРЦ по изобретению характеризуется хорошей прилегаемостью, текучестью по ткани и обеспечивает удовлетворительное размещение порошка при хирургических вмешательствах. 4 н. и 6 з.п. ф-лы, 8 ил., 5 табл., 9 пр.

R U
C 2
9 1
6 2
9 1
6 9
C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19)

RU

(11)

2 629 199

⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.

A61K 31/717 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61J 3/02 (2006.01)
A61L 26/00 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2014152706, 22.05.2013

(24) Effective date for property rights:
22.05.2013

Registration date:
25.08.2017

Priority:

(30) Convention priority:
25.05.2012 US 13/480,842

(43) Application published: 20.07.2016 Bull. № 20

(45) Date of publication: 25.08.2017 Bull. № 24

(85) Commencement of national phase: 25.12.2014

(86) PCT application:
US 2013/042149 (22.05.2013)

(87) PCT publication:
WO 2013/177242 (28.11.2013)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

VAN I-Lan (US),
CHZHAN Guankhoj (US)

(73) Proprietor(s):

ETIKON, INK. (US)

R U
2 6 2 9 1 9 9
C 2

(54) HEMOSTATIC POWDERS OF OXIDIZED REGENERATED CELLULOSE AND METHODS OF THEIR PRODUCTION

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a hemostatic material containing compressed powder of oxidized regenerated cellulose (ORC) produced by grinding in a ball mill. The ORC powder has a bulk density after compaction of, at least, 0.45 g/cm³, fluidity of, at least, 7.5 cm/s. The powder particles have an average size of 1.75 mcm to 116 mcm with a median size of 36 mcm and an average proportionality factor of 1 to 18. The

present invention further relates to a method for producing the hemostatic material, a hemostatic paste and the method for treating a wound by applying a hemostatic powder to the patient's wound and/or therein.

EFFECT: powder of oxidized regenerated cellulose of the invention is characterized by good adherence, flowability over the tissue and ensures satisfactory placement of powder during surgical procedures.

10 cl, 8 dwg, 5 tbl, 9 ex

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к рассасывающимся гемостатическим порошкам с повышенной эффективностью, особенно к прессованным порошкам, полученным из окисленной регенерированной целлюлозы, а также к способам производства таких порошков.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В самых разных случаях у животных, включая людей, могут возникать кровотечения, связанные с ранами или хирургическими вмешательствами. В некоторых случаях кровотечение является сравнительно слабым, и нормальных функций свертывания крови вместе с применением простых приемов оказания первой помощи оказывается достаточно. В иных случаях может возникать существенное кровотечение. В данных случаях обычно требуется специализированное оборудование и материалы, а также персонал с навыками оказания соответствующей помощи.

Для решения описанных выше проблем были разработаны материалы для контроля

чрезмерного кровотечения. Рассасывающиеся гемостатические средства для местного применения (ТАН) широко используются в хирургической практике. Рассасывающиеся гемостатические средства для местного применения включают в себя продукты на основе окисленной целлюлозы (ОЦ), окисленной регенерированной целлюлозы (ОРЦ), желатина, коллагена, хитина, хитозана и т.п. Для повышения гемостатического воздействия каркасы на основе указанных выше материалов можно комбинировать с биологическими факторами свертывания крови, такими как тромбин и фибриноген.

Контроль кровотечения важен и критичен во время хирургических вмешательств для минимизации кровопотери, снижения риска развития осложнений после операции и сокращения продолжительности операции в операционной. Из-за способности

к биоразложению и своих бактерицидных и гемостатических свойств окисленная целлюлоза, а также окисленная регенерированная целлюлоза, длительное время используется в качестве гемостатической раневой повязки для местного применения в ряде хирургических вмешательств, включая нейрохирургию, брюшную хирургию, сердечно-сосудистую хирургию, торакальную хирургию, хирургию головы и шеи, хирургию органов таза и операции на коже и подкожной ткани. Известен ряд способов для формирования различных типов гемостатических средств на основе материалов окисленной целлюлозы, которые могут быть получены в форме порошка, тканого, нетканого, вязаного материала или в других формах. Используемые в настоящее время гемостатические раневые повязки включают в себя вязаные или нетканые ткани,

содержащие окисленную регенерированную целлюлозу (ОРЦ), которая представляет собой окисленную целлюлозу с повышенной гомогенностью целлюлозного волокна. Примеры таких доступных в продаже гемостатических раневых повязок включают в себя рассасывающееся гемостатическое средство SURGICEL®; рассасывающееся

гемостатическое средство SURGICEL® NU-KNIT®; рассасывающееся гемостатическое средство SURGICEL® FIBRILLAR, и рассасывающееся гемостатическое средство

SURGICEL® SNoW™; производство компании Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, подразделение компании Ethicon, Inc., г. Сомервилл, штат Нью-Джерси, компания Johnson & Johnson. Другие примеры доступных в продаже рассасывающихся

гемостатических средств, содержащих окисленную регенерированную целлюлозу, включают в себя рассасывающуюся целлюлозную хирургическую повязку GelitaCel® производства компании Gelita Medical BV, г. Амстердам, Нидерланды. Доступные в продаже гемостатические средства с содержанием окисленной целлюлозы, указанные

выше, представляют собой вязаные или нетканые ткани, имеющие пористую структуру для обеспечения гемостаза.

В патенте США № 3364200, Ashton и Moser, описано рассасывающееся хирургическое гемостатическое средство в форме тампонов из интегрированных окисленных

5 целлюлозных штапельных волокон.

В опубликованной заявке на патент США 2008/0027365, Huey, описан прибор для содействия гемостазу, использующий окисленную целлюлозу в форме сжимаемой, формируемой массы, которая превращается в лист для размещения на месте кровотечения, и дополнительно имеющий гильзу в форме трубчатого кожуха, размеры которого

10 позволяют принять конечность.

В опубликованной заявке на патент США 2004/0005350, Looney et al., описаны гемостатические раневые повязки с использованием подложки из волокнистой ткани, полученной из карбоксильно-окисленной целлюлозы, и с содержанием пористой

15 полимерной матрицы, однородно распределенной по ткани и полученной из биосовместимого, водорастворимого или водонабухающего целлюлозного полимера, причем ткань содержит приблизительно 3% вес. или более водорастворимых олигосахаридов.

20 В опубликованном патенте WO 2007/076415, Herzberg et al., озаглавленном «КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ УМЕНЬШЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ И ГАСТРОСТАЗА», описано измельчение ОРЦ, в частности, криогенное измельчение при помощи режущего лезвия мельницы с приводом.

25 В статье, озаглавленной The Ball-Milling of Cellulose Fibers and Recrystallization Effects, Journal of Applied Polymer Science, том 1, издание 3, стр. 313-322, (1959 г.), Howsmon и Marchessault, представлены результаты исследования влияния тонкодисперсной структуры на процесс декристаллизации, обусловленный измельчением целлюлозы в шаровой мельнице. Скорость декристаллизации зависит от типа тонкодисперсной структуры и увеличивается при наличии влаги. Степень деструкции цепей была больше в воздушной атмосфере, чем в углекислом газе, что свидетельствует о том, что 30 механически индуцированное разложение свободных радикалов происходит наряду с другими процессами разрушения цепей. Исследование плотности и восстановления влажности образцов после измельчения в течение разных периодов времени показало, что линейная взаимосвязь между восстановлением и плотностью сохранялась во всем исследованном диапазоне. Взаимосвязь была одинаковой для натуральной и 35 регенерированной целлюлозы. Процесс рекристаллизации образцов, измельченных в шаровой мельнице, изучали при различных условиях и сравнивали с гидролитически индуцированной рекристаллизацией гидратцеллюлозного волокна. В ссылке описан эффект тонкодисперсной структуры на процесс декристаллизации, вызванный измельчением целлюлозных волокон в шаровой мельнице.

40 В патенте США № 6627749 описан способ измельчения окисленной целлюлозы при помощи пестика и ступки или в шаровой мельнице, либо в любой другой традиционной лабораторной дробилке. Дополнительно в нем описано, что при использовании в качестве исходного источника целлюлозы полотна хлопкового линтера длина волокон продукта уменьшается по мере увеличения времени реакции. При измельчении в шаровой

45 мельнице длинные волокнистые структуры продукта превращаются в более мелкие волокна, а затем - в неструктурированные сферические агрегаты. Существенных изменений кристалличности данных образцов в результате измельчения в шаровой мельнице не происходит. В ссылке описана длинная волокнистая окисленная целлюлоза,

измельченная в шаровой мельнице с образованием маленьких волокон или неструктурированных сферических агрегатов.

Другие родственные ссылки включают в себя: патент США № 6309454 «Лиофилизированные композитные материалы и способы их производства»; патент

5 США № 5696191; патент США № 6627749; патент США № 6225461, Kyoko et al.; опубликованный патент PCT WO2001/024841 A1 «Композиции для лечения стягивания раны»; и опубликованный европейский патент EP1323436, Dae Sik et al.

10 Другие родственные ссылки включают в себя: статью, озаглавленную The role of oxidized regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action, International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 34 (2002 г.), 1544-1556, Breda Cullen et al.; статью Rangam et al., в которой описаны способы получения шелковых порошков с помощью способов измельчения [Powder Technology, 185 (2008 г.), стр. 87-95]; статью Yasnitskii et al., Oxycelodex, a new hemostatic preparation, Pharmaceutical Chemistry Journal, 18, 506-5; описана паста Oxycelodex, которая состоит из двух компонентов:

15 порошка окисленной целлюлозы и 20% водного раствора декстрана.

В заявке на патент США № 2006/0233869, Looney et al., описано применение способа рубки/резки для получения микроволокон окисленной регенерированной целлюлозы (ОРЦ) из полотна ОРЦ. Волокна палочкообразной формы имели размеры в диапазоне от приблизительно 35 до 4350 микрометров.

20 ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к гемостатическому материалу, содержащему прессованный порошок ОРЦ, который имеет частицы со средним коэффициентом пропорциональности от приблизительно 1 до приблизительно 18. Прессованный порошок ОРЦ предпочтительно получают измельчением в шаровой мельнице. Более конкретно, прессованный порошок ОРЦ может представлять собой порошок ОРЦ, обработанный вальцеванием, или порошок ОРЦ, обработанный молотковой мельницей. Гемостатический материал предпочтительно имеет насыпную плотность после уплотнения по меньшей мере $0,45 \text{ г}/\text{см}^3$ и/или текучесть по меньшей мере $7,5 \text{ см}/\text{с}$; и/или средний размер частиц от 1,75 микрон до 116 микрон с медианным размером 36 микрон.

30 В одном варианте осуществления гемостатический материал представляет собой порошок с частицами, имеющими средний коэффициент пропорциональности от приблизительно 1 до приблизительно 5; насыпную плотность после уплотнения по меньшей мере $0,67 \text{ г}/\text{см}^3$, а текучесть по меньшей мере 70.

35 В одном варианте осуществления гемостатический материал дополнительно включает в себя добавку, такую как карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) или другие полисахарида, соль кальция, противоинфекционный агент, активатор гемостаза, желатин, коллаген или их комбинации.

40 В другом варианте осуществления гемостатический материал представлен в форме пасты, которая содержит гемостатические материалы, описанные выше, и физиологический раствор. Паста предпочтительно имеет вязкость более $10000 \text{ Па}\cdot\text{с}$ при комнатной температуре.

45 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения гемостатических материалов, описанных выше, путем прессования материала на основе ОРЦ в порошок до тех пор, пока коэффициент пропорциональности указанного порошка не достигнет величины от приблизительно 1 до приблизительно 18. Материал на основе ОРЦ может представлять собой ОРЦ в форме ткани, ОРЦ в нетканой форме или материал ОРЦ, измельченный способом резки. В одном варианте осуществления прессование выполняют измельчением в шаровой мельнице. В другом

варианте осуществления прессование выполняют путем вальцевания или измельчения в молотковой мельнице. В другом варианте осуществления материала на основе ОРЦ можно комбинировать с добавкой, такой как КМЦ, соль кальция, противоинфекционный агент, активатор гемостаза, желатин, коллаген, физиологический раствор или их комбинациями.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к способу лечения раны путем приложения гемостатических порошков, описанных выше, на рану пациента и/или в нее.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

10 На Фиг. 1 представлен график распределения размера частиц материала, измельченного в шаровой мельнице, который построен по результатам измерений методом динамического светорассеяния.

15 На Фиг. 2 представлен график распределения размера частиц материала, измельченного в шаровой мельнице, который построен по результатам измерений методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).

На Фиг. 3 представлен график результатов испытаний свертывания крови *in vitro*, показанный в виде зависимости времени свертывания от коэффициента пропорциональности порошков ОРЦ, измельченных способом резки и в шаровой мельнице.

20 На Фиг. 4 представлен график испытаний свертывания крови *in vitro*, показанный в виде зависимости времени свертывания от коэффициента пропорциональности порошков ОРЦ, измельченных способом резки и в шаровой мельнице.

На Фиг. 5 представлен график времени достижения гемостаза для нескольких разных порошков.

25 На Фиг. 6 представлен график, демонстрирующий среднюю вязкость текучих материалов.

На Фиг. 7 представлен график результатов исследования гемостатической эффективности: время достижения гемостаза (ТТН) в модели биопсии селезенки, выполняемой дерматомом ($n=10$), при использовании текучей пасты и порошка Surgicel с добавками.

30 На Фиг. 8 представлен график исследования гемостатической эффективности: времени достижения гемостаза (ТТН) при использовании различных материалов в модели биопсии селезенки, выполняемой дерматомом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

35 Изобретатели открыли способ получения прессованного порошка ОРЦ, имеющего конкретные свойства, из материалов на основе ОРЦ или из предварительно измельченных способом резки материалов на основе ОРЦ, где полученный порошок можно применять для различных хирургических и ранозаживляющих средств для местного применения, таких как противоспаечные барьеры, гемостатические средства,

40 тканевые герметики и т.п. Материалы, включающие в себя окисленную регенерированную целлюлозу и применяемые в качестве исходного материала для получения прессованного порошка ОРЦ настоящего изобретения, хорошо известны и доступны в продаже. Материалы включают в себя рассасывающееся тканое или плетеное полотно либо нетканые материалы, содержащие окисленные полисахариды,

45 в частности, окисленную целлюлозу и ее нейтрализованные производные. Например, целлюлоза может быть карбоксильно-окисленной или альдегидо-окисленной целлюлозой. Более предпочтительны окисленные регенерированные полисахариды, включая, без ограничений, окисленную регенерированную целлюлозу. Окисленная

регенерированная целлюлоза предпочтительна из-за более высокой степени однородности в отличие от нерегенерированной целлюлозы. Регенерированная целлюлоза и подробное описание получения регенерированной окисленной целлюлозы представлено в патентах США №№ 3364200, 5180398 и 4626253, содержание каждого из которых включено в настоящий документ путем ссылки, как если бы оно было представлено в полном объеме. Примеры материалов, которые можно использовать таким образом, включают в себя, без ограничений, рассасывающийся противоспаечный барьер INTERCEED®, рассасывающееся гемостатическое средство SURGICEL®,
 10 рассасывающееся гемостатическое средство SURGICEL® NU-KNIT®, рассасывающееся гемостатическое средство SURGICEL® FIBRILLAR или рассасывающееся гемостатическое средство SURGICEL® SNoW™ (каждое из которых производится компанией Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, подразделением компании Ethicon, Inc., г. Сомервилл, штат Нью-Джерси).

15 Из-за высокой насыпной плотности после уплотнения и низкого коэффициента пропорциональности порошков настоящего изобретения полученные порошки ОРЦ могут функционировать как гемостатические средства либо в форме пасты, либо в форме порошка с отличными гемостатическими свойствами, а также хорошей прилегаемостью и текучестью по ткани. Кроме того, материалы ОРЦ можно физически соединять с другими агентами и биополимерами для улучшения адгезии к тканям, герметизирующих свойств и/или противоспаечных свойств.

20 В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения частиц с низким коэффициентом пропорциональности (1-20, таким как 1,5-19), прессованных в порошки с высокой насыпной плотностью после уплотнения, с насыпной плотностью 25 после уплотнения в диапазоне от приблизительно 0,35 до приблизительно 1 г/см³, более предпочтительно - 0,4-0,9 г/см³, например 0,42-0,78 г/см³. Обладающий признаками изобретения способ применяют для получения измельчением в шаровой мельнице частиц ОРЦ, имеющих данные конкретные коэффициенты пропорциональности, 30 непосредственно из материалов, содержащих ОРЦ, таких как ткань ОРЦ или указанные выше нетканые материалы. Частицы настоящего изобретения имеют полный размер (наибольший размер) менее 500 микрон, такой как менее 300, 200 и менее 100 микрон.

35 Частицы с низким коэффициентом пропорциональности (1-20) должны составлять большинство частиц порошкового материала, т.е. более 50%, например, более 80% или более 90% частиц. Частицы, имеющие полный размер (наибольший размер) менее 500 микрон, такой как менее 300, 200 и менее 100 микрон, должны составлять большинство частиц порошкового материала, т.е. более 50%, например, более 80% или более 90% частиц.

40 В другом аспекте настоящего изобретения продукт, полученный способом измельчения в шаровой мельнице и содержащий частицы ОРЦ с низким коэффициентом пропорциональности и высокой насыпной плотностью после уплотнения, имеет отличные гемостатические или свертывающие свойства.

45 ОРЦ представляет собой рассасывающийся гемостатический материал, известный специалистам в данной области. Известен ряд способов для формирования различных типов гемостатических средств на основе материалов окисленной целлюлозы, которые могут быть получены в форме порошка, тканого, нетканого, вязаного материала и в других формах и их комбинациях. Используемые в настоящее время гемостатические раневые повязки включают в себя вязаные или нетканые ткани, содержащие окисленную

регенерированную целлюлозу (ОРЦ), которая представляет собой окисленную целлюлозу с повышенной гомогенностью целлюлозного волокна. Примеры таких доступных в продаже гемостатических раневых повязок включают в себя

5 рассасывающееся гемостатическое средство SURGICEL®, рассасывающееся

гемостатическое средство SURGICEL® NU-KNIT®, рассасывающееся гемостатическое средство SURGICEL® FIBRILLAR или рассасывающееся гемостатическое средство SURGICEL® SNoW™ производства компании Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, подразделение Ethicon, Inc. (г. Сомервилл, штат Нью-Джерси), Johnson & Johnson Company.

10 В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения частицы ОРЦ, измельченной в шаровой мельнице, можно комбинировать с различными добавками для дополнительного усиления гемостатических свойств, ранозаживляющих свойств и эксплуатационных характеристик, используя добавки, известные специалистам в данной

15 области, включая: гемостатические добавки, такие как желатин, коллаген, целлюлоза, хитозан, полисахариды, крахмал, КМЦ, соли кальция; гемостатические агенты на основе биологических веществ, примеры которых могут включать в себя тромбин, фибриноген и фибрин; дополнительные биологические гемостатические агенты включают в себя, без ограничений, ферменты-прокоагулянты, белки и пептиды; каждый

20 такой агент может быть натуральным, рекомбинантным или синтетическим и может быть дополнительно выбран из группы, состоящей из фибронектина, гепариназы, фактора X/Xa, фактора VII/VIIa, фактора IX/IXa, фактора XI/XIa, фактора XII/XIIa, тканевого фактора, батроксобина, анкрода, экарина, фактора Виллебранда, альбумина, поверхностных гликопротеинов тромбоцитов, вазопрессина и аналогов вазопрессина,

25 эпинефрина, селектина, яда со свойствами прокоагулянта, ингибитора активатора плазминогена, активаторов тромбоцитов, синтетических пептидов, имеющих гемостатическую активность, производных указанных выше веществ и любой их комбинации. Предпочтительными биологическими гемостатическими агентами, которые

30 можно применять в комбинации с частицами ОРЦ, измельченной в шаровой мельнице, являются тромбин, фибриноген и фибрин; противоинфекционные агенты, такие как хлоргексидин глюконат (CHG), триклозан, серебро и аналогичные антибактериальные/антимикробные агенты, известные в данной области; и добавки, которые усиливают клейкость гемостатического средства; разбавители, физиологические растворы и аналогичные добавки, известные в данной области.

35 В целях настоящего описания коэффициент пропорциональности порошка

определяется как средний коэффициент пропорциональности частиц, содержащихся в порошке, где коэффициент пропорциональности частиц устанавливают путем измерения самого длинного размера частицы (длины), разделенного на самый короткий размер частицы (ширину), определяемых визуально при соответствующем увеличении методом

40 СЭМ или с помощью оптического микроскопа. Самый низкий коэффициент пропорциональности (AR), равный 1, соответствует круглой частице, имеющей самый длинный размер, равный самому короткому размеру. Коэффициент пропорциональности, равный приблизительно 20, соответствует волокнистой частице, имеющей длину, в 20 раз превышающую ее диаметр. Коэффициенты

45 пропорциональности экспериментальных образцов определяли методом СЭМ.

Предпочтительные коэффициенты пропорциональности в соответствии с настоящим изобретением составляют от 1 до 20, более конкретно - от приблизительно 1,5 до приблизительно 17,5.

Текущесть частиц гемостатического средства представляет собой параметр, который влияет на размещение порошков при хирургических вмешательствах. При хирургическом вмешательстве предпочтительной является высокая текучесть, так как это облегчает размещение. Насыпная плотность - это отношение массы образца неуплотненного порошка к его объему, включая объем пустот между частицами. Насыпная плотность после уплотнения - это мера увеличения насыпной плотности порошка, полученной путем механического уплотнения контейнера с порошком. Насыпная плотность после уплотнения, по-видимому, коррелирует с текучестью. Высокая насыпная плотность после уплотнения является предпочтительной, так как это облегчает размещение и смешивание. Предпочтительная насыпная плотность после уплотнения составляет от приблизительно 0,35 до приблизительно 1 г/см³, более предпочтительно - 0,4-0,9 г/см³, например, 0,42-0,78 г/см³. В целях описания настоящего изобретения насыпную плотность после уплотнения, за исключением случаев, когда указано иное, измеряют с помощью модифицированного способа USP 616, при котором 1 (один) грамм порошка вводят в сухой мерный цилиндр объемом 10 мл и производят уплотнение вручную, выполняя 100 встряхиваний в течение приблизительно 2 минут.

Усилие выдавливания гемостатических порошков также является важным параметром, связанным с размещением порошков или пасты во время хирургических вмешательств. Усилие, необходимое для выдавливания жидкости из шприца, а также для втягивания жидкости в шприц, называется усилием выдавливания и аспирационным усилием соответственно. Однако мера усилия выдавливания является более критичной для смесительных устройств с двумя шприцами.

Смесительные устройства с двумя шприцами создают по существу гомогенную пастообразную смесь путем комбинирования изначально отдельных жидкого и твердого носителей и дальнейшего пропускания смешанного содержимого туда и обратно между двумя соединенными шприцами посредством сообщающихся выходных отверстий. Следовательно, низкое усилие выдавливания, необходимое для выдачи пасты из шприца, является предпочтительным, так как облегчает смешивание и особенно размещение полученной пасты. Как показано в таблице 3, при аналогичном коэффициенте пропорциональности желательное усилие выдавливания составляет менее 6,72 Н (1,51 фунт-силы), когда 1-я или 2-я порция пасты объемом 0,1 мл выдавливается с помощью стерильного шприца Beckton Dickinson [шприц с конусным люэрзовским наконечником объемом 1 мл].

Неожиданно было обнаружено, что оптимальной комбинации свойств можно достичь измельчением ОРЦ в шаровой мельнице, однако получить их одним измельчением способом резки невозможно. Один из предпочтительных способов измельчения в шаровой мельнице можно описать следующим образом. 50 г предварительно вырезанной ткани SURGICEL (10,2 см × 10,2 см (4 дюйма × 4 дюйма)) измельчили в шаровой мельнице с 12 циркониевыми шарами с высокой плотностью (диоксид циркония ZrO₂, 20 мм в диаметре; производство компании Glen Mills Inc., г. Клифтон, штат Нью-Джерси, США), поместив шары и образцы в дробильный сосуд объемом 500 мл. Сосуд можно закрепить на опорах с зажимами и затем уравновесить на планетарной шаровой мельнице PM100; производство компании Retsch, Inc., г. Ньютаун, штат Пенсильвания, США. Затем измельчение выполняли двунаправленно при 300 об/мин в течение 30 минут и затем мельницу остановили на 1 час для охлаждения при комнатной температуре. При необходимости процесс повторяли.

Образцы ОРЦ можно измельчать в шаровой мельнице с 5-30 и более шарами с

высокой плотностью из ZrO₂, такими как 12 шаров из ZrO₂ (20 мм в диаметре; производство компании Glen Mills Inc., г. Клифтон, штат Нью-Джерси, США), поместив шары и образцы в дробильный сосуд (объемом 250 мл; 500 мл или более). Сосуд можно закрепить на опорах с зажимами и затем уравновесить на мельнице (такой как планетарная шаровая мельница PM100; производство компании Retsch, Inc., г. Ньютаун, штат Пенсильвания, США). Затем можно выполнять измельчение при 150-500 об/мин, например, 300 об/мин в течение 5-60 минут, например, в течение 10-30 минут.

Помимо измельчения в шаровой мельнице можно использовать и другие способы получения прессованных порошков ОРЦ с высокой плотностью и низким коэффициентом пропорциональности. Вальцевание относится к непрерывному прессованию порошков валками. Обычно порошок подают к валкам шнековым конвейером и прессуют под воздействием давления и усилия сдвига. Вальцевание представляет собой процесс агломерации порошка, используемый в различных отраслях промышленности, включая фармацевтическую, горнодобывающую и химическую промышленность. Вальцевание порошковых смесей с низкой текучестью требует подачи порошка шнековым транспортером между двумя валками, врачающимися в противоположные стороны. Данные валки подают порошок в зону прессования и создают высокое давление, формируя полосу прессованного порошка. Затем порошки, прессованные в такие полосы или ленты под давлением между двумя валками, врачающимися в противоположные стороны, дополнительно размалывают в гранулы с низким коэффициентом пропорциональности. В настоящем изобретении тканый или нетканый материал ОРЦ, либо материал ОРЦ, измельченный способом резки или в шаровой мельнице, может дополнительно подвергаться вальцеванию для достижения желательных низких коэффициентов пропорциональности и высокой плотности частиц ОРЦ.

Молотковая мельница представляет собой другой способ, который можно применять для получения частиц ОРЦ, имеющих достаточно низкий коэффициент пропорциональности и высокую насыпную плотность после уплотнения. Работа молотковой мельницы заключается в ударном воздействии и измельчении наиболее сухих, свободно текучих материалов. Материал подают в молотковую мельницу сверху, после чего он попадает в дробильную камеру. Материал вступает в контакт с несколькими молотками из закаленной стали, врачающимися с высокой скоростью. Материал размалывают посредством многократного контакта с указанными молотками, контакта со стенами дробильной камеры и контакта частиц друг с другом. Материал остается в дробильной камере молотковой мельницы до тех пор, пока частицы не станут достаточно маленькими, чтобы пройти через сито со штампованными отверстиями, которое закрывает нижнюю половину дробильной камеры.

Молотковая мельница по существу представляет собой стальной барабан, содержащий вертикальный или горизонтальный вращающийся стержень, либо барабан, на котором закреплены молотки. Молотки могут раскачиваться на концах крестовин или быть прикреплены к центральному ротору. Ротор вращается с высокой скоростью внутри барабана, в то время как материал подают в загрузочную воронку. Материал подвергается воздействию молотков, в результате чего он измельчается и поступает через сито в барабан выбранного размера. Молотковую мельницу можно использовать как первичную, вторичную или третичную дробильную установку, т.е. в молотковой мельнице можно измельчать ОРЦ в виде тканого или нетканого материала ОРЦ или в виде материала ОРЦ, измельченного способом резки или в шаровой мельнице. Основное различие между рассечением (измельчением способом резки) и измельчением в шаровой

мельнице, а также другими способами прессования/измельчения заключается в разрушающем механическом соударении без использования острых лезвий, которое применяют при измельчении в шаровой мельнице и при других способах прессования. Из-за отсутствия острых лезвий частицы приобретают другие свойства с точки зрения 5 формы частиц, поверхности, насыпной плотности после уплотнения и т.п., которые отличаются от свойств частиц, подвергшихся резке (т.е. измельчению лезвиями).

Настоящее изобретение было по существу описано выше. Следующие не имеющие ограничительного характера примеры содержат дополнительную информацию.

ПРИМЕР 1. Приготовление прессованных порошков, содержащих ОРЦ, - порошки, 10 измельченные в шаровой мельнице (ВМР).

Несколько частей заранее вырезанной нестерильной ткани SURGICEL[®] размером 10,2 см × 10,2 см (4 дюйма × 4 дюйма) (производство компании ETHICON, Inc., серия № 7A86S4) перед измельчением сушили в вакууме в течение 24 часов. Полный вес образцов 15 составил 6 грамм. Затем к образцам добавили 12 шаров ZrO₂ с высокой плотностью (20 мм в диаметре; производство компании Glen Mills Inc., г. Клифтон, штат Нью-Джерси, США) и герметизировали в дробильном сосуде объемом 250 мл. Сосуд закрепили на опорах с зажимами и затем уравновесили на шаровой мельнице (планетарная шаровая мельница PM100; производство компании Retsch, Inc., г. Ньютаун, 20 штат Пенсильвания, США). Измельчение выполняли в течение 10 минут при 300 об/мин. Затем измельченный порошок сушили в вакуумной печи (вакуумная печь модели Fisher Scientific 280A Isotemp) с вакуумным насосом (насос LabCare America Pump PV-35) при температуре 65°C в течение 2,5 ч. В конечном итоге измельченный порошок поместили в емкость с азотом.

25 50 грамм нестерильной ткани SURGICEL[®] (производство компании Ethicon, Inc., серия № 7A86S4), которые хранили в емкости с азотом, предварительно разрезали на части размером 10,2 см × 10,2 см (4 дюйма × 4 дюйма) и перед измельчением сушили в вакууме в течение 24 часов. К образцам добавили 12 шаров ZrO₂ с высокой плотностью 30 (20 мм в диаметре; производство компании Glen Mills Inc., г. Клифтон, штат Нью-Джерси, США) и затем герметизировали в дробильном сосуде (емкость: 500 мл). Сосуд (полная масса = ~7,4 кг) закрепили на опорах с зажимами и затем уравновесили на мельнице (планетарная шаровая мельница PM100; производство компании Retsch, Inc., г. Ньютаун, штат Пенсильвания, США, серийный номер: 128081207H). Измельчение выполняли в течение 30 минут при 300 об/мин с одинаковым вращением. Измельченный 35 порошок ОРЦ извлекли из дробильного сосуда и сушили в вакуумной печи (вакуумная печь модели Fisher Scientific 280A Isotemp) с вакуумным насосом (насос LabCare America Pump PV-35) при температуре 65°C в течение 2,5 часов.

Кроме того, при получении порошков настоящего изобретения применяли 40 рассасывающееся гемостатическое средство на основе ОРЦ SURGICEL[®] NU-KNIT[®] с использованием тех же способов, как описано выше.

Анализ изображений, полученных с помощью оптического микроскопа и СЭМ, свидетельствует о том, что при более длительном измельчении в шаровой мельнице полученные частицы ВМР трансформируются из удлиненных структур с высоким коэффициентом пропорциональности (>10) во все более округлые агрегаты, имеющие 45 коэффициенты пропорциональности, близкие к 1.

В таблице 1 представлены температурные данные, собранные в процессе измельчения в шаровой мельнице, с показаниями, которые фиксировали в ходе процесса измельчения в шаровой мельнице. Данные указывают на то, что наблюдалось лишь ограниченное

увеличение температуры, причем максимальная температура 38°C была зафиксирована через 30 минут измельчения в шаровой мельнице, этого было достаточно для получения BMP с низкими коэффициентами пропорциональности.

Таблица 1 Сравнение температуры со временем						
Время измельчения в шаровой мельнице	0 мин	3 мин	6 мин	10 мин	20 мин	30 мин
Температура*	22,2°C	22,3°C	22,3°C	23,0°C	30,5°C	38,0°C

* Температура была получена при помещении ИК-детектора температуры на верхнюю часть открытого дробильного сосуда с образцами и шарами ZrO₂.

Порошок ОРЦ, полученный способом вальцевания

Порошки ОРЦ, измельченные способом резки, получили путем рассечения ткани ОРЦ с помощью мельницы Fitz Mill, оборудованной ситом с сеткой 1726-150. Насыпная плотность сырья и насыпная плотность после уплотнения составили 0,2 г/мл и 0,26 г/мл соответственно при измерении стандартным способом USP 616. Порошки ОРЦ, измельченные способом резки, подавали в роликовый пресс (WP 120×40V, № 900-0071, производство компании Alexanderwerk, Inc, штат Пенсильвания). 5-литровая загрузочная воронка с большим расходом, оборудованная спиралевидным шнековым ленточным транспортером, была установлена горизонтально над входным отверстием шнекового конвейера. Мощный шнековый конвейер с предохранительными элементами для фрикционных штифтов. Одна спираль во входном отверстии загрузочной воронки и двойная спираль в вакуумной зоне были направлены к передней части шнекового конвейера. Для удаления захватываемого воздуха перед валками вокруг шнекового конвейера был установлен трубный фильтр вакуумной деаэрации (<1мкм). Образцы достаточно быстро достигали размера 2,2-2,7 мм. Для разрушения волокон потребовалось более высокое давление, приблизительно 180 бар, 16,2 кН на см ширины валка. Для плавного перемещения образца при транспортировке шнекового конвейера требовалось давление приблизительно 6 кг/ч. Стандартный угол выбега ротора с исходным ситом с размером ячеек 1,25 мм для крупного дробления и с ситом с размером ячеек 0,63 мм для гранулирования. Сначала использовали круглые сите (круглые с размером ячеек 1,25 мм), а затем для более мелкой резки - квадратные сите с размером ячеек 0,80 мм. После прессования образцы в течение 5 минут просеивали через набор сит с сеткой 80, 100, 120, 140, 170, 230 и 270 при помощи амплитудно-модулированного ультразвукового просеивателя АТМ. Частицы распределились следующим образом: 31,1% (сетка >180), 0,7% (сетка >150), 0% (сетка >125), 0,1% (сетка 106), 3,6% (сетка 90), 20,2% (сетка 63), 5% (сетка 53) и 37,6% в нижнем поддоне. За исключением образца (сетка >180), остальные просеянные образцы имели вид волокон. Коэффициент пропорциональности и насыпная плотность после уплотнения образца (сетка >180) составили приблизительно 1,5 и 0,44 г/мл соответственно.

В целях сравнения порошок ОРЦ, измельченный способом резки/рубки, получали из такой же исходной ткани ОРЦ, как описано ниже. Некоторое количество ткани ОРЦ поместили в шредер (FitzMill, производство Fitz Patrick Company, штат Иллинойс, США) и обрабатывали при 6000 об/мин. Порошок ОРЦ, полученный способом резки, получили с помощью сита FitzMill с сеткой 1726-080. Выполненное для сравнения дополнительное просеивание и/или изменение времени резки приводило к получению приготовленных способом резки/рубки порошков ОРЦ с различными коэффициентами пропорциональности.

ПРИМЕР 2. Физические характеристики прессованных порошков ОРЦ или порошков, измельченных в шаровой мельнице (BMP)

Для описания дополнительных характеристик ВМР разрыхляли и перемешивали в ультразвуковом смесителе в течение 3 минут в 99% изопропаноле. После сушки характеристики как ВМР, так и порошка ОРЦ, полученного способом резки (сравнительный пример), описали с помощью СЭМ и динамического светорассеяния

- 5 (ДСР). Анализ данных ДСР указывал на то, что диапазон размеров частиц ВМР составлял от приблизительно 1,75 микрометра до 116 микрометров, причем медианная длина составляла 36 микрометров. Динамические фотографии СЭМ импортировали в графическую программу (производство Horiba Instruments, Inc), после чего измерили длину и ширину 103 частиц. Большинство частиц имело коэффициент
10 пропорциональности (длина/ширина) в диапазоне 1,0-2,5. Сравнение Фиг. 1 и 2 свидетельствует о том, что измерения частиц разными методами по существу характеризуются одинаковыми тенденциями, а также о том, что данные СЭМ согласуются с данными ДСР.

Для сравнения представлен анализ данных СЭМ относительно порошка ОРЦ, 15 полученного способом резки/рубки. Данный порошок аналогичен порошку, описанному в опубликованной заявке на патент США № 2006/0233869, Looney et al., полностью включенной в настоящий документ путем ссылки, который имел средний коэффициент пропорциональности (отношение длины (Д) к ширине (Ш)), приблизительно равное 30 (Ш: 15 мкм; Д: 35-860 мкм). Средний коэффициент пропорциональности порошка 20 Surgicel, измельченного в шаровой мельнице, приблизительно в 20 раз меньше того же показателя для рубленых волокон Surgicel (полученных с помощью сита с сеткой FitzMill 1726-080). Насыпная плотность ВМР после уплотнения (0,78 г/мл) приблизительно в 3 раза превышает насыпную плотность после уплотнения рубленых волокон Surgicel (0,26 г/мл).

25 Сравнительный пример

Порошок ОРЦ, измельченный способом резки, имел по существу такие же коэффициенты пропорциональности, что и обладающие признаками изобретения порошки, измельченные в шаровой мельнице. Порошки ОРЦ, измельченные способом резки, получали измельчением способом резки ткани ОРЦ с помощью мельницы Fitz Mill, оборудованной ситом с сеткой, при 6000 об/мин с дальнейшим просеиванием через набор сит с сетками 45, 80, 120, 400 с помощью встряхивателя для сит (производство W.S. Tyler, штат Огайо, США, модель: RX-29, серийный номер: 10-1046). Коэффициент пропорциональности характеризовали методом оптических измерений, как описано выше.

35 ПРИМЕР 3. Влияние коэффициента пропорциональности частиц на насыпную плотность после уплотнения и текучесть: сравнение ВМР и порошков, измельченных способом резки/рубки

Текучесть частиц измеряли с помощью модифицированного способа USP 1174 - текучесть порошка. Для измерения веса порошка при его перемещении по стеклянной 40 пробирке (внешний диаметр: 0,8 см, внутренний диаметр: 0,6 см длина: 31 см) применяли четырехразрядную шкалу (Mettler Toledo Excellent XS204, ETHICON BA-046). Скорость потока порошка определяли по времени перемещения и полному расстоянию перемещения (40 см).

В таблице 2 представлено сравнение насыпной плотности после уплотнения и 45 текучести порошков ОРЦ, измельченных способом резки, и ВМР. Анализ данных указывает на то, что при по существу таких же или аналогичных коэффициентах пропорциональности ВМР показывает более высокую насыпную плотность после уплотнения и гораздо большую текучесть по сравнению с порошками, измельченными

способом резки. Высокие показатели текучести и насыпной плотности после уплотнения, характерные для BMP при самых низких коэффициентах пропорциональности, невозможно получить для порошков, измельченных способом резки, при любых коэффициентах пропорциональности.

5

Таблица 2

Сравнение насыпной плотности после уплотнения и текучести порошков ОРЦ

10

15

Порошок ОРЦ, измельченный в шаровой мельнице		Порошок ОРЦ, измельченный способом резки			
Коэффициент пропорциональности	Насыпная плотность после уплотнения (г/см ³)	Текучесть (см/с)	Коэффициент пропорциональности	Насыпная плотность после уплотнения (г/см ³)	Текучесть
1,5	0,78	200	1,9	0,65	59,2
4,8	0,67	70,6	3,2	0,58	44,2
8,7	0,53	17,4	9,9	0,41	7,55
17,5	0,46	7,6	17,7	0,3	3,24
20,9	0,42	5,9	23,7	0,24	3,12
36	0,18	1,6	37,4	0,12	1,37

ПРИМЕР 4. Влияние коэффициента пропорциональности частиц на свертывание крови: сравнение BMP и порошков, измельченных способом резки/рубки

20

Обладающий признаками изобретения BMP и измельченные способом резки порошки ОРЦ, полученные для сравнительного примера, каждый из которых имеет разные коэффициенты пропорциональности, приготовили, как описано выше, при более длительном времени измельчения или резки, что способствовало получению более низких коэффициентов пропорциональности. Средний коэффициент пропорциональности для каждого образца определяли методом СЭМ.

25

30

Затем влияние данных порошков на свертывание крови испытывали экспериментально *in vitro* следующим образом. Свежую свиную кровь, полученную от 4-месячной самки свиньи (45 кг), собрали в несколько вакуумных контейнеров BD объемом 4,5 мл с 3,2% буферным раствором цитрата натрия. Затем кровь разбавили физиологическим раствором (0,9% NaCl USP, серия № 082420, производство Baxter Healthcare) в соотношении 1/1 (об/об). Для определения времени свертывания крови *in vitro* использовали коагулограф ST4. В каждую кювету помещали 200 мкл разведенной крови, после чего наносили 2 мг каждого испытуемого материала. Каждый образец испытывали трижды.

35

40

На Фиг. 3 и 4 результаты испытания представлены как сравнение времени свертывания крови от коэффициента пропорциональности порошков ОРЦ, измельченных способом резки, и BMP. На Фиг. 4 представлены те же данные, что и на Фиг. 3, но для узкого диапазона коэффициентов пропорциональности. Представленный анализ данных указывает на то, что при низких коэффициентах пропорциональности, в частности, при коэффициентах пропорциональности от приблизительно 1 до приблизительно 18, BMP показывает гораздо лучшее свертывание крови по сравнению с порошками ОРЦ, измельченными способом резки, о чем свидетельствует уменьшение времени свертывания на величину до 3 раз при одинаковых коэффициентах пропорциональности.

45

ПРИМЕР 5. Влияние коэффициента пропорциональности частиц на усилие выдавливания пасты ОРЦ: сравнение BMP и порошков, измельченных способом резки/рубки

Материалы и способы использовали следующим образом. 0,095 грамм порошка ОРЦ с разными коэффициентами пропорциональности (AR) предварительно помещали в шприц Beckton Dickinson с конусным люэровским наконечником объемом 1 мл. Образец

соединяли с адаптером и предварительно смешивали с содержимым другого шприца Beckton Dickinson с конусным люэровским наконечником, ранее заполненным 0,2 мл физиологического раствора [0,9 NaCl (вод.)], после чего выполняли 20 перемещений туда и обратно с последующим выдерживанием в течение 30 секунд для полной

5 гидратации. Усилие выдавливания пасты определяли с помощью устройства Instron (модель: 5544) и датчика нагрузки (LC-105). Усилие выдавливания регистрировали для первой порции выдавливаемого раствора объемом 0,1 мл, а затем для второй порции выдавливаемого раствора объемом 0,1 мл. Результаты представлены в таблице 3. При низких коэффициентах пропорциональности (от приблизительно 1 до приблизительно 10 5) порошки ОРЦ, измельченные способом резки, были непригодны для смешивания с физиологическим раствором, и их невозможно было выдавить из шприца в диапазоне нагрузки, предусмотренной для устройства. С другой стороны, порошки BMP были пригодны для смешивания и выдавливания из шприца под воздействием усилия менее 6,72 Н (1,51 фунт-силы) при аналогичном коэффициенте пропорциональности.

15

Таблица 3 Значения усилия выдавливания при различных коэффициентах пропорциональности порошков						
Способ получения порошка	Коэффициенты пропорциональности	Усилие выдавливания* (Н (фунт-сила)) 1-й порции объемом 0,1 мл	Усилие выдавливания* (Н (фунт-сила)) 2-й порции объемом 0,1 мл	Коэффициенты пропорциональности	Усилие выдавливания* (Н (фунт-сила)) 1-й порции объемом 0,1 мл	Усилие выдавливания* (Н (фунт-сила)) 2-й порции объемом 0,1 мл
BMP	4,8	1,65 (0,37)	6,72 (1,51)	1,5	1,91 (0,43)	1,33 (0,30)
ОРЦ, измельченная способом резки	3,2	6,54 (1,47)	43,28** (9,73**)	1,9	16,28 (3,66)	40,83** (9,18**)

* Максимальная нагрузка (фунт-сила).

** Измерения были прекращены в связи с увеличением усилия до значений, близких к максимальному пределу датчика нагрузки.
Среднее усилие выдавливания 1-й порции объемом 0,1 мл физиологического раствора: 1,02 Н (0,23 фунт-сила).

25

ПРИМЕР 6. Анализ гемостаза *in vivo*: сравнение BMP и контролей

Описанную ниже модель биопсии селезенки свиньи, выполняемую дерматомом, применяли для оценки времени достижения гемостаза (TTN) как в контролях, включая Surgicel Original, Fibrillar, гемостатическую матрицу SURGIFLO®, смешанную с физиологическим раствором (SURGIFLO/физиологический раствор), и гемостатическую матрицу SURGIFLO®, смешанную с тромбином (SURGIFLO/тромбин), так и в обладающих признаками изобретения материалах, включая BMP, а также BMP Plus (BMP - это порошок, полученный из ткани SURGICEL® способом измельчения в шаровой мельнице, как описано выше. BMP Plus - это порошок, полученный из ткани SURGICEL®, смешанной с карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ) и цитратом кальция при измельчении в шаровой мельнице, как описано выше. Гемостатическая матрица SURGIFLO® доступна в продаже от компании Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, подразделение компании Ethicon, Inc., г. Сомервилл, штат Нью-Джерси, компания Johnson & Johnson.

35

Надрезы для проведения биопсии, выполняемой дерматомом, (длина 6 мм и глубина 3 мм) выполняли на селезенке свиньи. Как показано в таблице 4, семь испытуемых материалов, включая марлю в качестве отрицательного контроля, накладывали на раны (по отдельности), причем каждое испытание повторяли десять раз (N=10). Тампонаду накладывали на 30 секунд, после чего в течение 30 секунд проводили наблюдение. Если гемостаза достичь не удавалось, для остановки кровотечения накладывали дополнительную тампонаду. В качестве отрицательных контролей использовали части хирургической марли.

Таблица 4 Испытуемые материалы для исследования эффективности гемостаза		
Испытуемый материал	Размер/Размеры/Описание	N
BMP	0,15 г; порошок ткани Surgicel, измельченный в шаровой мельнице	10
BMP Plus	0,15 г; ткань SURGICEL/КМЦ/цитрат кальция, измельченные в шаровой мельнице в соотношении 100/10/1% вес.	10
Fibrillar - положительный контроль	0,15 г	10
SURGICEL Original - положительный контроль	0,15 г; четыре части размером 2,5×2,5 см, расположенные друг на друге и накладываемые одновременно	10
SURGIFLO/2 мл физиологического раствора - положительный контроль	1 мл смеси	10
SURGIFLO/2 мл тромбина - положительный контроль	1 мл смеси; SURGIFLO, смешанная с 2 мл человеческого тромбина	10
Марля - отрицательный контроль	Нестерильные части размером 10,2 см ×10,2 см (4 дюйма ×4 дюйма), 8-слойные, свернутые в 3 сложения перед наложением на место раны	10

Результаты исследования гемостаза представлены на Фиг. 5. Значения ТТН для порошков BMP и BMP Plus были меньше значений для Surgicel Original и Fibrillar (положительные контроли). Кроме того, в модели биопсии, выполняемой дерматомом, порошок BMP Plus характеризовался более коротким временем ТТН, чем порошок BMP. Значение ТТН для порошка BMP Plus было таким же хорошим, как и для Surgiflo/тромбина (среднее значение ТТН: в течение 2 минут). Анализ представленных данных указывает на хорошие гемостатические свойства порошков BMP и BMP Plus настоящего изобретения.

ПРИМЕР 7. Характеристики плотности

Порошок BMP приготовили, как описано выше (пример 5), и использовали для получения пасты. В каждый шприц объемом 6 мл добавили 1 грамм BMP. Поршень заранее установили на значении 2,2 мл. Затем содержимое шприца смешали с 2 мл стерильного физиологического раствора, присоединив его к другому шприцу и перемещая смесь BMP/физиологического раствора туда и обратно между шприцами 10 раз до достижения консистенции готового к употреблению препарата. При необходимости выполняли дополнительные перемещения. Оценивали концентрации 1 грамм/1,6 мл, 1 грамм/1,8 мл, 1 грамм/2 мл и 1 грамм/2,2 мл; однако первые две концентрации образцов было очень сложно смешать, в результате чего в шприцах обнаружили гелевые блоки. Концентрация 1 грамм на 2,2 мл была сильно разбавленной по сравнению с концентрацией 1 грамм/2 мл. Представленные данные соответствуют концентрации 1 грамм/2 мл. Доступную в продаже гемостатическую матрицу SURGIFLO® (контроль) смешали с 2 мл физиологического раствора.

Вязкость измеряли по всей длине шприца: начало (0-1 мл). Вязкость измеряли с помощью ротационного вискозиметра с контролируемым сдвигом (ARES, производство TA Instrument Inc.), оборудованного терморегулятором Пельтье. Каждый смешанный образец помещали между 25-миллиметровой параллельной пластиной и поверхностью пластины Пельтье. Зазор между двумя пластинами установили на значение 1,25 мм для всех измерений. При всех измерениях применяли динамическое испытание свип-сигнала со сдвигом 1%, частотой 1 рад/с и температурой 25°C. Первую точку замера указывали в отчете как вязкость образца. Измерения выполняли трижды, и результаты представлены на Фиг. 6. Вязкость текучей пасты на основе BMP более чем в шесть раз превышает вязкость Surgiflo. Повышенная вязкость может быть особенно подходящим средством при лечении определенных типов кровотечения.

ПРИМЕР 8. Анализ гемостаза *in vivo*: сравнение пасты ОРЦ и контролей

Время достижения гемостаза (ТТН) оценивали в следующей модели биопсии селезенки свиньи, выполняемой дерматомом. Надрезы для проведения биопсии, выполняемой

дерматомом, (длина 6 мм и глубина 3 мм) выполняли на селезенке свиньи. Тампонаду накладывали на 30 секунд, после чего в течение 30 секунд проводили наблюдение. Ниже представлены данные по концентрациям испытуемых материалов, приготовленных следующим образом. Девять испытуемых материалов накладывали на рану (по 5 отдельности), причем каждое испытание повторяли десять раз (N=10). Если гемостаза достичь не удавалось, для остановки кровотечения накладывали дополнительную тампонаду. В качестве отрицательных контролей использовали части хирургической марли. Результаты представлены на Фиг. 7. Использованное количество каждого испытуемого материала в виде порошка и в виде пасты составляет 0,2 г и 1 мл (по 10 отдельности). В таблице 5 перечислены все испытуемые материалы.

Таблица 5 Испытуемые материалы для исследования эффективности гемостаза			
	Испытуемый материал	Описание образца	N
	BMP/физиологический раствор	1 г BMP смешали с 2 мл физиологического раствора	10
15	BMP/КМЦ/Ca ²⁺ /физиологический раствор	1 г BMP/КМЦ/цитрата кальция (87:8,7:4,3% вес./вес.) смешали с 2 мл физиологического раствора	10
	BMP/КМЦ/физиологический раствор	1 г BMP/КМЦ (87:8,7% вес./вес.) смешали с 2 мл физиологического раствора	10
	Ca ²⁺ /физиологический раствор	цитрат кальция (4,3% вес.) в 2 мл физиологического раствора	10
	BMP/Ca ²⁺ /физиологический раствор	1 г BMP/цитрата кальция (87:4,3% вес./вес.) смешали с 2 мл физиологического раствора	10
20	BMP	Только BMP	10
	BMP/КМЦ	BMP, смешанный с КМЦ (87:8,7% вес./вес.)	10
	BMP/Ca ²⁺	BMP смешали с цитратом кальция (87:4,3% вес./вес.)	10
	BMP/КМЦ/Ca ²⁺	BMP смешали с КМЦ и цитратом кальция (87:8,7:4,3% вес./вес.)	10
	Марля - отрицательный контроль	Нестерильные части размером 10,2 см × 10,2 см (4 дюйма × 4 дюйма), 8-слойные, свернутые в 3 сложения перед наложением на место раны	10

25 BMP приготовили, как описано в примере 5.

Данные по гемостатической эффективности представлены на Фиг. 7, что указывает на то, что порошки и пасты на основе BMP (смесь BMP с изотоническим физиологическим раствором) обладают хорошими гемостатическими свойствами. BMP/Ca²⁺/физиологический раствор и BMP/КМЦ/Ca²⁺ характеризовались отличной 30 гемостатической эффективностью. Показатель TTH, равный 10 минутам для Ca²⁺, соответствует испытанию, в ходе которого гемостаза достичь не удалось, и ему присвоили значение TTH=10.

ПРИМЕР 9. Анализ гемостаза *in vivo*: сравнение порошка BMP и других порошков

35 Сравнение гемостатической эффективности BMP с разными коэффициентами пропорциональности с порошком окисленной целлюлозы (порошком GelitaCel, измельченным в шаровой мельнице), а также порошком на основе крахмала (Arista) представлено на Фиг. 8. Способ получения данных порошков описан ниже. 6 грамм 40 ткани SURGICEL® (производство компании Ethicon, Inc.) предварительно разрезали на участки размером 10,2 см × 10,2 см (4 дюйма × 4 дюйма) и сушили в вакууме в течение 24 часов перед процедурой измельчения. К образцам добавили 12 шаров с высокой плотностью ZrO₂ (20 мм в диаметре; производство компании Glen Mills Inc., г. Клифтон, штат Нью-Джерси, США) и затем герметизировали в дробильном сосуде (емкость: 250 45 мл). Сосуд (полная масса = ~ 4,6 кг) закрепили на опорах с зажимами и затем уравновесили на мельнице (планетарная шаровая мельница PM100; производство компании Retsch, Inc., г. Ньютаун, штат Пенсильвания, США, серийный номер: 128081207H). Измельчение выполняли при 300 об/мин в течение 3,5~10 минут с одинаковым вращением. Измельченный порошок ОРЦ извлекли из дробильного сосуда

и сушили в вакуумной печи (вакуумная печь модели Fisher Scientific 280A Isotemp, серийный номер: 1507060671168) с вакуумным насосом (насос LabCare America Pump PV-35, серийный номер: 301090011) при температуре 65°C в течение 2,5 часов.

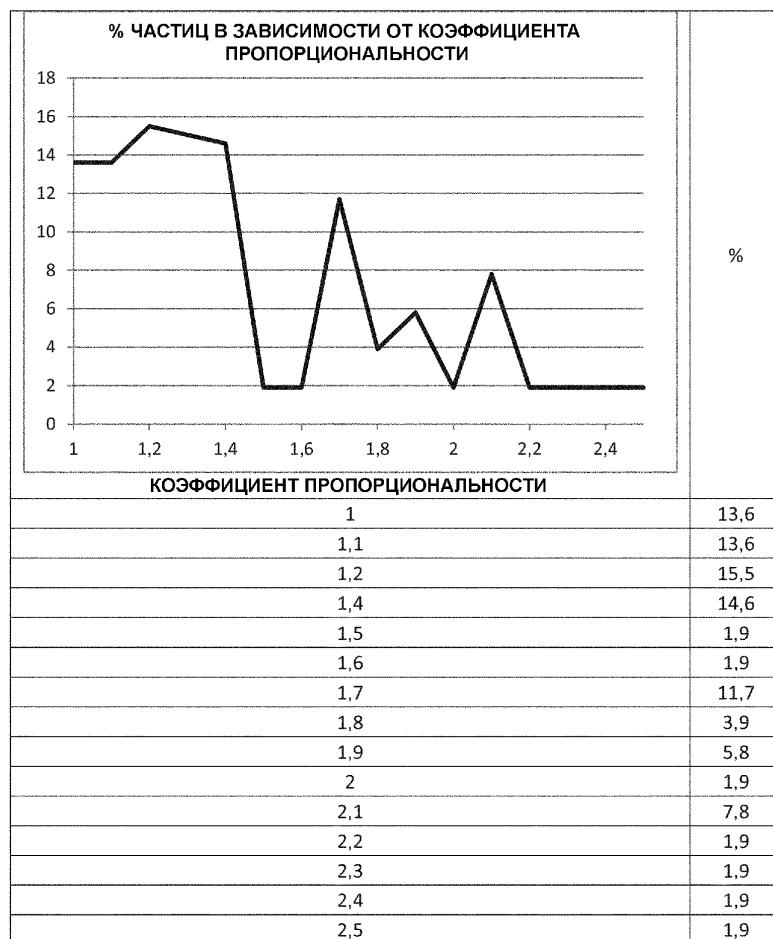
Полученный порошок ВМР поместили в емкость с азотом. Коэффициенты

- 5 пропорциональности образцов определяли методом СЭМ. При использовании тех же параметров дробления для получения измельченного порошка GelitaCel с коэффициентом пропорциональности 1,92 потребовалось проводить дробление в течение 2 часов.
- 10 Анализ данных, представленный на Фиг. 8, указывает на то, что ВМР показал более высокую гемостатическую эффективность по сравнению с другими порошками при таких же коэффициентах пропорциональности порошков. Точка замера AR 20 для порошка SURGICEL® на графике, представленном на Фиг. 8, соответствует порошку ОРЦ, измельченному способом резки (сравнительный пример).

(57) Формула изобретения

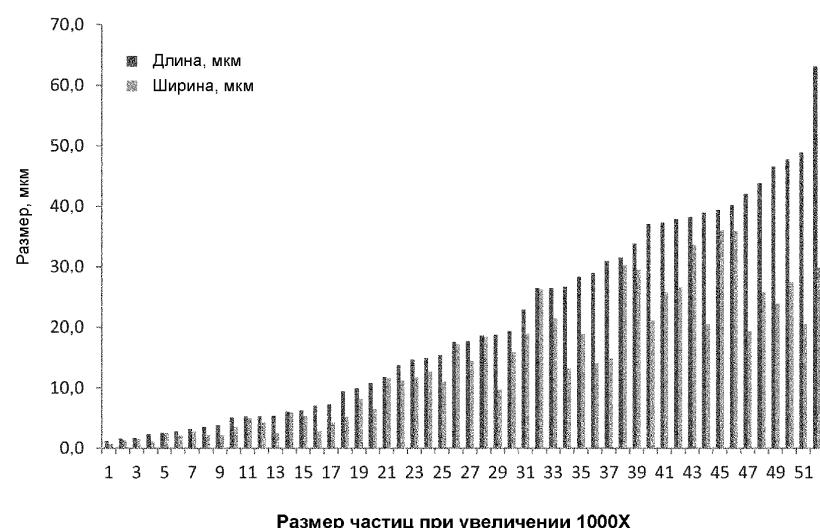
- 15 1. Гемостатический материал, содержащий прессованный порошок окисленной регенерированной целлюлозы (ОРЦ), полученный путем измельчения в шаровой мельнице, где порошок имеет насыпную плотность после уплотнения по меньшей мере 0,45 г/см³, текучесть по меньшей мере 7,5 см/с, при этом частицы порошка имеют средний размер от 1,75 мкм до 116 мкм с медианным размером 36 мкм и средний коэффициент пропорциональности от 1 до 18.
- 20 2. Гемостатический материал по п. 1, причем указанный материал дополнительно содержит добавку, причем указанная добавка представляет собой карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ), соль кальция, противоинфекционный агент, активатор гемостаза, желатин, коллаген или их комбинации.
- 25 3. Гемостатический материал по п. 1, причем указанный порошок содержит частицы, имеющие средний коэффициент пропорциональности от 1 до 5, насыпную плотность после уплотнения по меньшей мере 0,67 г/см³ и текучесть по меньшей мере 70 см/с.
- 30 4. Гемостатическая паста, содержащая гемостатический материал по п. 1 и физиологический раствор.
- 5. Гемостатическая паста по п. 4, причем паста имеет вязкость более 10000 Па^{*}с.
- 6. Способ получения гемостатического материала по п. 1, включающий стадии: помещения материала на основе ОРЦ в прессующее устройство, представляющее собой шаровую мельницу,
- 35 измельчения и прессования материала на основе ОРЦ в порошок до тех пор, пока коэффициент пропорциональности указанного порошка не достигнет значения от 1 до 18.
- 7. Способ по п. 6, причем указанный материал ОРЦ представляет собой ткань ОРЦ, нетканый материал ОРЦ или материал ОРЦ, измельченный способом резки.
- 40 8. Способ по п. 7, причем указанное прессование выполняют путем измельчения в шаровой мельнице.
- 9. Способ по п. 6, дополнительно включающий стадию смешивания материала ОРЦ с добавкой, причем указанная добавка представляет собой КМЦ, соль кальция, противоинфекционный агент, активатор гемостаза, желатин, коллаген, физиологический раствор или их комбинации.
- 45 10. Способ лечения раны, включающий стадии приложения гемостатического порошка по п. 1 на рану пациента и/или в нее.

Фиг. 1



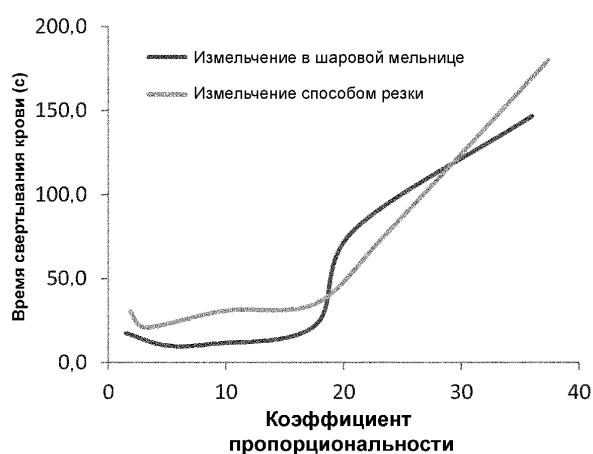
2/8

Фиг. 2



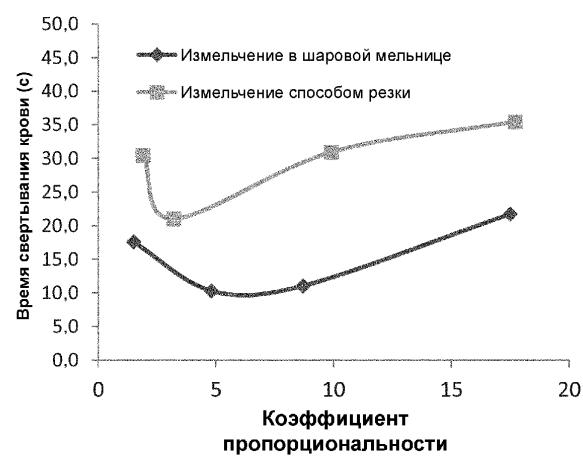
3/8

Фиг. 3



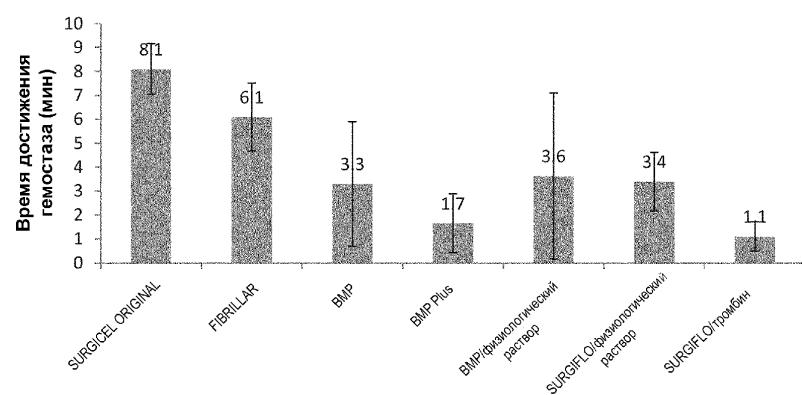
4/8

Фиг. 4



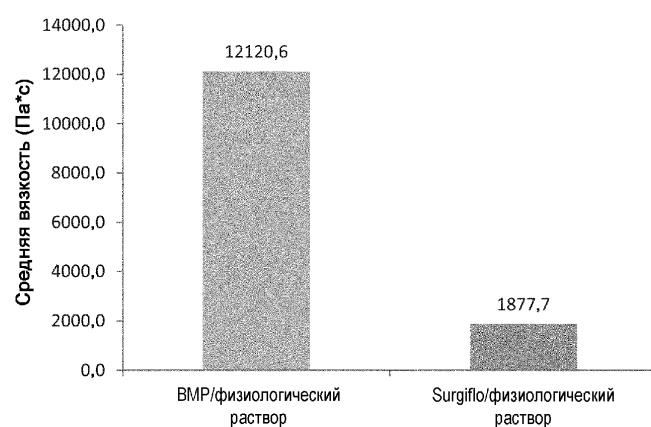
5/8

Фиг. 5



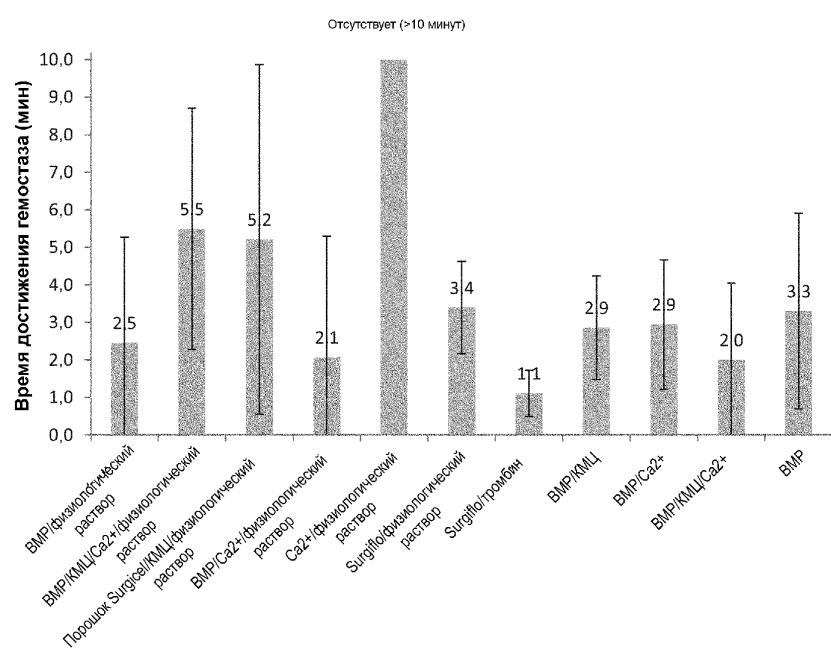
6/8

Фиг. 6



7/8

Фиг. 7



8/8

Фиг. 8

