مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ٣٨٤٠
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٦/٠٣/١٧ هـ
الموافـــق: ٢٠١٥/٠١/٠٨ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: هانز كريستيان هيدريتش، جوريس هويفينجوف

[73] مالك البراءة : ١) باكستر انترناشونال انك.
عنوانه: ون باكستير باركواي، ديرفيلد، الينيوس ٦٠٠١٥، امريكا
جنسيته: امريكية

٢) باكستر هيلثكير اس. ايه.
عنوانه: ثورجاويرستراسي١٣٠ ٨١٥٢ جلاتبارك، اوبفيكون، سويسرا
جنسيته: سويسرية

[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ١١١٣٢٠٣٥٥
[22] تاريخ الإيداع : ١٤٣٢/٠٥/٠٢ هـ
الموافق : ٢٠١١/٠٤/٠٦ م

[30] بيانات الأسبقية:
US ٦١/٣٢١,٦٦١ ٢٠١٠/٠٤/٠٧ م

[51] التصنيف الدولي (IPC[8]) :
A61L 15/22, A61P 17/02

[56] المراجع:
US ٢٠٠٦٢٥٨٥٦٠ ٢٠٠٦/١١/١٦ م
US ٢٠٠٨١٨٧٥٩١ ٢٠٠٨/٠٨/٠٧ م

اسم الفاحص: خالد بن أحمد الحازمي

[54] اسم الاختراع: إسفنجة لإيقاف النزف

Hemostatic sponge

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بإسفنج مركب مسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge يتضمن:

أ) قالب من مادة حيوية matrix of a biomaterial و

ب) مكون بوليمري يألف الماء hydrophilic polymeric component يتضمن مجموعات تفاعلية، حيث تصاحب أ وب بعضها البعض لكي يتم الحفاظ على تفاعلية المكون البوليمري polymeric component، حيث يقصد بكلمة تصاحب أن:

- هذا المكون البوليمري يُطلى به سطح القالب المذكور من المادة الحيوية biomaterial
- هذا القالب مشرب بالمادة البوليمرية المذكورة

عدد عناصر الحماية (٣١)، عدد الأشكال (٩)

إسفنجة لإيقاف النزف

Hemostatic sponge

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمجال الإسفنج الموقف للنزف hemostatic sponges، وطريقة لإنتاج هذا الإسفنج واستخداماته العديدة.

إن أنواع الصمغ البيولوجي المستندة إلى عوامل التخثر من أصل حيواني أو بشري معروفة منذ زمن طويل. وتم وصف طريقة لإنتاج مواد لاصقة من النسيج تستند إلى مولد الليفين fibrinogen والعامل الثامن في البراءات الأمريكية رقم ٤٣٦٢٥٦٧ و٤٢٩٨٥٩٨ و ٤٣٣٧٥٧٢. وتوضع المواد اللاصقة المصنوعة من النسيج عادةً مع عنصر منفصل يشتمل على مادة مخثرة للدم، ذات تأثير انزيمي على مولد الليفين fibrinogen لتكوين ليفين fibrin ، وعلى العامل الثامن لتكوين العامل الفعال الثامن أ، الذي يتشابك مع الليفين fibrin للحصول على جلطة ليفين ثابتة stable fibrin clot.

تُستخدم ضمادات collagen لسنوات طويلة لتحسين التئام الجروح أو إيقاف النزيف. وتستند آلية تأثيرها على إيقاف النزف إلى تكدس الصفيحات وتنشيطها، وتكوين مادة مخثرة للدم على سطح الصفيحات النشطة وتكوين جلطة ليفين موقفة للنزف من خلال التأثير التحفيزي للمادة المخثرة للدم على مولد الليفين. ولغرض تحسين تأثير إيقاف النزيف الذي تحدثه ضمادات أو لوحات collagen ، تم اقتراح ادخال عوامل موقفة للنزيف في تلك الضمادات.

في البراءة الأمريكية رقم ٤٦٠٠ ٥٧٤، تم وصف مادة لاصقة من النسيج تستند إلى collagen مع مولد الليفين fibrinogen والعامل الثامن. وهذه المادة توجد في شكل مجفف بالتبريد، معد للاستخدام. ويندمج مولد الليفين والعامل الثامن مع collagen عن طريق تشريب المادة collagen المسطحة بمحلول يتضمن مولد الليفين والعامل الثامن وتجفيف المادة المذكورة بالتبريد.

تكشف البراءة الدولية رقم ٣٧٦٩٤/٩٧ عن إسفنجة موقفة للنزيف تستند إلى collagen ومادة منشطة أو مادة منتجة للمادة المنشطة لتخثر الدم موزعة بداخلها بشكل متجانس. وتقدم هذه الإسفنجة في شكل جاف، قد يكون مجفف بالهواء أو مجفف بالتبريد. إلا أنها تحتوي أيضاً على محتوى من الماء يكون ٢٪ على الأقل.

تناقش البراءة الأمريكية رقم ٥،٦١٤،٥٨٧ تركيبات المواد اللاصقة الحيوية تتضمن collagen متشابك باستخدام بوليمر يألف الماء hydrophilic اصطناعي منشط ليكون متعدد الوظائف، وطرق لاستخدام تلك التركيبات لتفعيل اللصق بين السطح الأول والسطح الثاني، حيث قد يكون واحد على الأقل من السطح الأول والثاني هو سطح نسيج أصلي native tissue surface .

يصف الطلب الدولي رقم ٢٠٠٤٠٢٨٤٠٤ مانع تسرب نسيجي لـ collagen تخليقي أو gelatin وعامل ارتباط تشابكي cross-linking agent آلف للكهرباء electrophilic يتم توفيره في حالة جافة. وعند ترطيب هذه التركيبة عند رقم هيدروجيني pH مناسب يحدث تفاعل بين مكونين ويتم تشكيل هلام له خواص منع تسرب. ويعمل مانع التسرب المذكور بشكل أساسي على نحو مناظر لمانعي التسرب المكونين الآخرين المعروفين (المؤلفين من مادة كاشفة ذات مجموعات متعددة آلفة للكهرباء ومادة كاشفة ذات مجموعات آلفة للنواة) تكون معروفة في حالة التقنية الفنية أو تكون متوفرة في السوق، على سبيل المثال، Coseal™. وفي نموذج خاص من الاختراع يتم تغليف

مكوني مانع التسرب (الرابط التشابكي الآلف للكهرباء electrophilic و collagen / جيلاتين التخليقي synthetic collagen/gelatin) على مادة حيوية biomaterial .

تم وصف التركيبات المشتملة على collagen التي تم التشويش عليها ميكانيكياً لتحويل خصائصها المادية في البراءات الأمريكية رقم ٥،٤٢٨،٠٢٤ و٥،٣٥٢،٧١٥ و٥،٢٠٤،٣٨٢. وهذه البراءات تتعلق بشكل عام بـ collagen ليفي وغير قابل للذوبان. تم وصف تركيبات collagen يمكن حقنها في البراءة الأمريكية ٤،٨٠٣،٠٧٥. وتم وصف تركيبة غضروف أو عظام قابلة للحقن في البراءة الأمريكية رقم ٥،٥١٦،٥٣٢. تم وصف القالب المستند إلى collagen الذي يتضمن جسيمات جافة يتراوح حجمها من ٥ ميكرومتر إلى ٨٥٠ ميكرومتر الذي قد يعلق في الماء ويكون له كثافة شحنة سطح معينة في البراءة الدولية رقم ٣٩١٥٩/٩٦. تم وصف مستحضر collagen له حجم جسيمي من ١ ميكرومتر إلى ٥٠ ميكرومتر يصلح كبخاخ أيروسول لتكوين ضمادة للجرح في البراءة الأمريكية رقم ٥،١٩٦،١٨٥. ومن البراءات الأخرى التي تصف تركيبات collagen ٥،٦٧٢،٣٣٦ و ٥،٣٥٦،٦١٤.

الوصف العام للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بإسفنج مركب مسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge تتضمن:

قالب من مادة حيوية biomaterial

مكون بوليمري polymeric component يألف الماء hydrophilic يتضمن مجموعات تفاعلية، حيث تصاحب أ وب بعضها البعض لكي يتم الحفاظ على تفاعل المكون البوليمري reactivity of the polymeric component ، حيث يقصد بكلمة تصاحب أن:

هذا المكون البوليمري مطلي على سطح القالب المذكور من المادة الحيوية، هذا القالب مشرب بالمادة البوليمرية المذكورة

كل مما سبق.

لقد وجد أن الضمادات السابقة من المواد الحيوية البوليمرية، وتحديداً ضمادات collagen ، لالتئام الجروح فشلت في حث ايقاف النزيف في حالات ضعف ايقاف النزيف (مثل بعد المعالجة heparin). تحسن الإسفنجة طبقاً للاختراع الحالي وقف النزيف. وعلاوة على ذلك، تظهر الإسفنجة طبقاً للاختراع الحالي التصاق قوي بالنسيج عند وضعها على الجرح. كما تظهر الإسفنجة طبقاً للاختراع الحالي سلوك أفضل مع التورم، أي تورم أقل، بعد وضعها على الجرح.

يتعلق جانب أخر بطريقة لعلاج جرح تتضمن وضع إسفنج مركب مسامي موقف للنزيف على موضع الجرح.

كما يتعلق الاختراع بمجموعة لتحضير تغطية للجرح، تتضمن إسفنج حسبما تم الكشف عنه في هذه البراءة ومحلول منظم. وهذه المجموعة ومكوناتها مخصصة تحديداً لتصنيع إسفنج طبي لمعالجة الجرح.

سيفهم المتمرسون في المجال أن النماذج المفضلة التي تم الكشف عنها في ما يلي هي أمثلة للنماذج المفضلة، ولكن ليس بالضرورة أن تحدد من المفهوم الابتكاري العام.

وعلاوة على ذلك، من الممكن قراءة جميع النماذج الخاصة في جميع النواحي والنماذج الابتكارية في أي توليفة، ما لم تكن خاصة بشكل متبادل.

ويشتمل الاختراع الحالي على جميع البدائل أو التعديلات الواضحة أو التغييرات حسبما يدركها المتمرس في المجال.

الوصف التفصيلي:

على الرغم من موضوع الاختراع هو إسفنجة مركبة مساميه توقف النزيف تتضمن إسفنجة مركبة مسامية توقف النزيف تتضمن:

قالب من مادة حيوية biomaterial

مكون بوليمري polymeric component يألف الماء hydrophilic يتضمن مجموعات تفاعلية، حيث تصاحب أ وب بعضها البعض لكي يتم الحفاظ على تفاعل المكون البوليمري reactivity of the polymeric component ، حيث يقصد بكلمة تصاحب أن:

المكون البوليمري المذكور مطلي على سطح القالب المذكور من المادة الحيوية، على سبيل المثال كطبقة متواصلة أو متقطعة على سطح واحد على الأقل للإسفنج المذكور،

هذا القالب يكون مشرب بالمادة البوليمرية المذكورة.

كل مما سبق.

يتضمن مصطلح مشرب المذكور في هذه البراءة المصطلح امتصاص المادة البوليمرية في قالب من مادة حيوية biomaterial .

وتستخدم مصطلحات إسفنج وضمادة وقطعة النسيج بشكل متبادل في وصف الاختراع الحالي.

وتكون المادة الحيوية بشكل مفضل collagen أو بروتين أو بوليمر حيوي biopolymer أو عديد السكاريد polysaccharide . ويفضل بشكل خاص، أن يتم اختيار المادة الحيوية من المجموعة المكونة من collagen أو gelatin (وبخاصة gelatin المرتبط تشابكياً)، والليفين وعديد السكاريد polysaccharide (وبخاصة chitosan وسليولوز مؤكسد oxidized cellulose و dextrans منشط polyaldehydes مستند إلى نشا (يمكن الحصول عليه بواسطة الأكسدة بفوق يودات periodate oxidation))، ومادة حيوية biomaterial اصطناعية (بخاصة polylactic acid or polyglycolic acid) ومشتقاتها والأكثر تفضيلاً collagen .

طبقا للاختراع الحالي يتم توفير مادة مركبة مسامية تشتمل على قابل غير قابل للذوبان بالماء من مادة حيوية biomaterial ذات خواص إيقاف النزف وعامل ارتباط تشابكي cross-linking agent بوليمري آلف للماء في ارتباط معها.

عند التلامس مع نسيج نازف، يؤدي تفاعل الارتباط التشابكي لعامل الارتباط التشابكي البوليمري الآلف للماء مع بروتينات الدم إلى تكوين هلام له خواص مناعة للتسرب وإيقاف النزف. كما يحدث ارتباط تشابكي لبروتينات سطح النسيج و، بناء على طبيعة المادة الحيوية للقالب غير القابل للذوبان بالماء، يمكن كذلك أن يحدث للمادة الحيوية للقالب. يساهم التفاعل الأخير في التصاق محسن للمادة المركبة لسطح النسيج المجروح.

علاوة على ما سبق، من الأهمية بمكان لفعالية إيقاف النزف للمادة المركبة طبقا للاختراع الحالي أن يتسم قالب المادة الحيوية بقدرات نقع، أي، قادرة على نقع / امتصاص السوائل مثل الدم، والمصل، والبلازما.

تكون قدرات النقع المذكورة متوقفة بشكل خاص على طبيعة بوليمر القالب الآلفة للماء المكون من، والبنية ثلاثية الأبعاد للمسام المفتوحة المتصلة بينيا، للشبكة ثلاثية الأبعاد للألياف الآلفة للماء. ويكون حجم المسام ومرونة القالب هامة أيضا لسعة النقع. وتعني المرونة أنه يمكن كبس القالب في محلول مائي وأن يعود إلى حجمه الأولي بعد تخفيف القوة التي تحدث الكبس. الإسفنج عبارة عن شبكة مسامية من مادة حيوية biomaterial قادرة على امتصاص موائع الجسم عند وضعها على موضع الجرح. وهذا يسمح بدخول الدم الخارج من الجرح (بما في ذلك مكونات الدم مثل خلايا الدم أو بروتين التخثر) في الإسفنجة. ومن ثم، فإن للاسفنجة المسامية طبقاً للاختراع الحالي حجم داخلي يمكن للموائع الخارجية الدخول فيه مثل الدم عندما يستخدمها المريض. على سبيل المثال، من الممكن أن تكون إسفنجة collagen المسامية مصنوعة عن طريق التجفيف بالتبريد من جل collagen أو معلق أو محلول عن طريق التجفيف بالتجميد (حيث يؤدي التجفيف المعتاد بالهواء إلى تكوين شريط من collagen). وبعد ذلك، في حالة collagen ، تتضمن إسفنجة collagen المسامية الناتجة طبقاً للاختراع الحالي بشكل نمطي من ٥ إلى ١٠٠ مجم collagen / سم ^{٣}، بينما تتضمن شرائط collagen من ٦٥٠ إلى ٨٠٠ مجم collagen / سم ^{٣}. في حالة تلامس السوائل الخارجية مثل الدم مع الإسفنجة طبقاً للاختراع الحالي، يتضمن المكون البوليمري الآلف للماء مجموعات تفاعلية قد تتفاعل مع مكونات الدم أو سطح القالب الخاص بالمادة الحيوية لكي تشابك المكونات التي ترتبط مع (اثنين على الأقل من) المجموعات التفاعلية. وعلاوة على ذلك، تكون الإسفنجة في المعتاد مرنة ومناسبة لكي توضع على الأنسجة والمواضع المتعددة بمختلف الأحجام.

من الممكن أن يكون collagen المستخدم في الاختراع الحالي من أي مادة collagen تشتمل على مواد مسحوقة وليفية وعجينة ومسامية التي من الممكن معالجتها لتكون مسامية، وبخاصة قالب

ليفي ومسامي. وتم وصف تحضير جل collagen للحصول على إسفنج في البراءة الأوروبية على سبيل المثال رقم ٠٨٩١١٩٣ (الواردة فيما يلي بشكل مرجعي) وقد تتضمن التحويل إلى حمض حتى يظهر تكوين الجل ويتبع ذلك تحييد الرقم الهيدروجيني pH . ولتحسين امكانات تكوين الجل أو الذوبانية، من الممكن أن يكون collagen (بشكل جزئي) محلل بالماء أو معدل، طالما لم تقل خاصية تكوين إسفنج ثابت عند تجفيفه. يمكن كذلك استخدام أي collagen تخليقي أو ناتج عودة الاتحاد الجيني. يفضل أن يكون collagen أو gelatin بقالب الإسفنج من أصل حيواني، ويفضل بقري أو خيلي. إلا أنه من الممكن أيضاً استخدام collagen البشري في حالة فرط الحساسية لدى المريض نحو البروتينات أجنبية المنشأ.

ويفضل أن تكون المكونات الأخرى للإسفنج ذات أصل بشري، التي تجعل الإسفنج مناسباً بشكل خاص للاستخدام البشري.

في نموذج مفضل، يشتمل إسفنج collagen المسامي على ٥ إلى ٥٠، على سبيل المثال، ١٠ إلى ٣٠، ويفضل ٢٥ مجم collagen / سم ^{٣} من الاسفنج الجاف.

من الممكن أن تكون المادة الحيوية غير متشابكة أو متشابكة ويفضل أن تكون متشابكة.

يكون المكون البوليمري الذي يألف الماء hydrophilic من الإسفنج طبقاً للاختراع الحالي هو مادة متشابكة آلفة للماء قادرة على التفاعل مع المجموعات التفاعلية عند استخدام المريض للإسفنجة (على سبيل المثال، وضعها على جرح المريض أو مكان أخر حيث يحتاج المريض لنشاط وقف النزف). ومن ثم، من المهم للاختراع الحالي أن تكون المجموعات التفاعلية للإسفنج تفاعلية عندما يستخدمها المريض.

ومن ثم، من الأهمية بمكان بالنسبة للاختراع الحالي أن تكون المجموعات التفاعلية للمكون البوليمري متفاعلة فور وضعها على جرح المريض. ولذا فمن الضروري تصنيع الإسفنجة طبقاً للاختراع الحالي بحيث يتم احتجاز المجموعات المتفاعلة للمكون البوليمري التي ينبغي أن تتفاعل فور وضعها على جرح ما أثناء عملية التصنيع. ويتم ذلك بطرق عدة. على سبيل المثال، تتضمن عادة المكونات البوليمرية الآلفة للماء مجموعات تفاعلية تكون عرضة للتحليل بالماء بعد تلامسها مع الماء. وعلى ذلك، يجب منع التلامس المبكر مع الماء أو السوائل المائية قبل وضع الإسفنجة على المريض، وبخاصة أثناء التصنيع. ومع ذلك، يمكن أن تكون معالجة المكون البوليمري الآلف للماء أثناء التصنيع ممكنة أيضا في وسط مائي عند ظروف يتم فيها تثبيط تفاعلات المجموعات المتفاعلة (على سبيل المثال، عند رقم هيدروجيني pH منخفض). وفي حالة إذابة المكونات البوليمرية الآلفة للماء، من الممكن رش المكونات البوليمرية الآلفة للماء الذائبة أو طليها على قالب البوليمر الحيوي. ومن الممكن نثر الشكل الجاف (مثل المسحوق) من المكون البوليمري الآلف للماء على القالب. وإذا اقتضت الضرورة، من الممكن زيادة درجة الحرارة لإذابة المكون البوليمري الآلف للماء على القالب للحصول على طلاء دائم للإسفنج. وفي المقابل، هذه المكونات البوليمرية الآلفة للماء من الممكن وضعها في مذيبات عضوية خاملة (خاملة مقابل المجموعات المتفاعلة للمكونات البوليمرية الآلفة للماء) وتوضع على قالب المادة الحيوية.

ومن أمثلة تلك المذيبات الحيوية ethanol جاف أو acetone جاف أو dichloromethane جاف (التي تكون خاملة على سبيل المثال مع المكونات البوليمرية الآلفة للماء، مثل PEGs بها استبدال عند NHS-ester). وفي نموذج مفضل، يكون المكون البوليمري الآلف للماء عبارة عن مكون بوليمري polymeric component واحد آلف للماء ويكون polyalkylene oxide polymer ، ويفضل على وجه الخصوص، ethyleneglycol يتضمن بوليمر، ويسمى فيما يلي "المادة". وتكون

المجموعات المتفاعلة لتلك المادة بشكل مفضل مجموعات آلفة للإلكترونات.

ومن الممكن أن تكون المادة polyalkylene oxide polymer يتضمن عدة مجموعات آلفة للإلكترونات مثل polyalkylene glycol آلف لعدة الكترونات يتضمن عدة مجموعات آلفة للإلكترونات. ومن الممكن أن تتضمن المادة مجموعتين أو أكثر آلفة للالكترونات مثل - $CON(COCH_2)_2$، و/ أو CHO-، و/ أو N=C=O-، و/ أو $N(COCH_2)_2$-، على سبيل المثال، مكون كما تم الكشف عنه في البراءة الدولية رقم٠١٦٩٨٣/٢٠٠٨ (الوارد فيما يلي بأكمله بشكل مرجعي) وأحد المكونات المتوفرة تجارياً التي تحمل العلامة التجارية CoSeal®.

المجموعات المفضلة الآلفة للماء من المواد المتشابكة البوليمرية طبقاً للاختراع الحالي هي المجموعات المتفاعلة مع مجموعات amino-, carboxy-, thiol- and hydroxy – من البروتينات أو مخلوطات منها.

والمجموعات التفاعلية المخصصة لمجموعة الأمينو المفضلة هي مجموعات:

THPP (beta-[Tris(hydroxymethyl)phosphino] propionic acid)، ويفضل بشكل خاص :

Pentaerythritolpoly(ethyleneglycol)ether tetrasuccinimidyl glutarate (= Pentaerythritol tetrakis[1-1'-oxo-5'-succinimidylpentanoate-2-poly-oxoethyleneglycole]ether (= an NHS-PEG with MW 10,000).

المجموعات التفاعلية المفضلة المخصصة لمجموعة carboxy هي maleiimides أو haloacetyls.

المجموعات التفاعلية المفضلة المخصصة لمجموعة hydroxy هي مجموعة isocyanate .

من الممكن أن تكون المجموعات التفاعلية على المادة المتشابكة التي تألف الماء متطابقة

(متجانسة الوظيفة) أو مختلفة (متباينة الوظيفة). من الممكن أن يكون للمكون البوليمري الذي يألف الماء hydrophilic مجموعتين متفاعليتين (وظيفتين متجانستين أو وظيفتين متباينتين) أو أكثر (ثلاث وظائف أو أكثر متباينة أو متجانسة).

في نماذج خاصة، تكون المادة بوليمر اصطناعي، ويفضل أن تتضمن polyalkylene glycol . ومن الممكن أن يكون البوليمر عبارة عن مشتق من polyalkylene glycol يتضمن مجموعات جانبية فعالة مناسبة للتشابك والالتصاق بالنسيج.

ومن خلال المجموعات التفاعلية يكون للبوليمر الذي يألف الماء hydrophilic القدرة على تشابك بروتين الدم وكذلك بروتين سطح النسيج. ومن الممكن أيضاً التشابك مع المادة الحيوية.

من الممكن أن يتضمن polyalkylene oxide الذي يتضمن عدة مجموعات آلفة للإلكترونات مجموعتين أو أكثر succinimidyl . ومن الممكن أن يتضمن polyalkylene oxide الذي يتضمن عدة مجموعات آلفة للالكترونات مجموعتين أو أكثر maleimidyl .

ويفضل، أن يكون polyalkylene oxide الذي يتضمن عدة مجموعات آلفة للالكترونات هو polyethyleneglycol أو مشتقات منه.

وفي النموذج الأكثر تفضيلاً، يكون المكون البوليمري هو :

pentaerythritolpoly(ethyleneglycol)ether tetrasuccinimidyl glutarate (=COH102, also pentaerythritol tetrakis[1-1'-oxo-5'-succinimidylpentanoate-2-poly-oxoethyleneglycole]ether).

وفي أحد النماذج المفضلة، يتضمن الإسفنج طبقاً للاختراع الحالي collagen كمادة حيوية

biomaterial ويكون المكون البوليمري، مثل COH102، مطلياً على السطح بـ collagen (=شكل مطلي).

ويفضل بصفة خاصة أن يكون التغليف عبارة عن تغليف متقطع، على سبيل المثال، مثل الموضح في الشكل ٦.

في نموذج مفضل آخر يكون التغليف تغليف متواصل رقيق، كالذي يتم الحصول عليه على سبيل المثال، بواسطة رش المكون البوليمري من المصهور على قالب من المادة الحيوية. ويكون التغليف المذكور مقارنا ببنية شبيهة بالغشاء أو شبيهة بالزجاج، على سبيل المثال، مثل تلك الموضحة في الشكل ٧.

وفي نموذج مفضل آخر، يتضمن الإسفنج طبقاً للاختراع الحالي collagen باعتباره مادة حيوية biomaterial ويتشرب المكون البوليمري، مثل COH102، في collagen (= الشكل المشرب).

يكون الوزن الجزيئي للمكون البوليمري بشكل مفضل من ٥٠٠ إلى ٥٠٠٠٠، والأكثر تفضيلاً ١٠٠٠٠.

يفضل أن يتراوح مقدار التغليف من المكون البوليمري على الإسفنجة من المادة الحيوية المذكورة من ١ مجم / سم ^{٢} إلى ٢٠ مجم/ سم ^{٢}، ويفضل أكثر من ٢ مجم / سم ^{٢} إلى ١٤ مجم/ سم ^{٢} للإسفنجة المغلفة. ويفضل أن يتراوح تركيز المكون البوليمري من ٥ مجم / سم ^{٣} إلى ١٠٠ مجم / سم ^{٣}، والأفضل من ١٠ مجم / سم ^{٣} إلى ٧٠ مجم / سم ^{٣} للإسفنج المشرب.

وفي النموذج المفضل الأخر يتضمن الإسفنج طبقاً للاختراع الحالي توليفة من الأشكال المشربة والمطلية. وعلاوة على ذلك، يحتفظ الإسفنج طبقاً للاختراع الحالي بالقدرة على التفاعل للمجموعات

التفاعلية الخاصة بالمكون البوليمري الآلف للماء الذي يتضمن مجموعات تفاعلية عندما تكون جافة، على سبيل المثال، يكون اجمالي محتوى الماء فيها أقل من ١٠٪، وبخاصة أقل من ٢٪، وبخاصة أقل من ١٪ إذا كانت المجموعة البوليمرية تتضمن مجموعات تفاعلية قابلة للتحلل بالماء، مثل NHS-PEG. قد يؤدي أيضاً المحتوى الأعلى للماء (مثلاً أعلى من ١٠ ٪) إلى إسفنج له وظيفة ولكن ثبات الأختزان سيصبح أكثر سوءاً. وعلى ذلك، يفضل محتوى الماء الذي يكون أقل من ٢٪ (وزن/وزن)، والأفضل أقل من ١٪، ويفضل بشكل خاص أقل من ٠,٥٪.

في نموذج مفضل أخر، توجد طبقة أخرى من المادة الحيوية. ومن الممكن أن تكون الطبقة الأخرى من نفس المادة الحيوية مثل القالب أو قد تكون مادة حيوية biomaterial مختلفة، على سبيل المثال، يكون قالب المادة الحيوية عبارة عن collagen والطبقة الأخرى تكون سليولوز مؤكسد oxidized cellulose . ومن الممكن وجود جميع توليفات المواد الحيوية كما هي مذكورة أعلاه.

من الممكن أن تكون الإسفنجة بأكلمها قابلة للتحلل حيوياً، حيث تكون مناسبة للتفكك الحيوي في الجسم الحي، أو اعادة امتصاصها حيوياً، أي يمكن اعادة امتصاصها مرة أخرى في الجسم الحي، مثل التحلل عن طريق بروتياز الموجود في الجسم الحي والمجموعات القابلة للتفكك في الماء داخل الجسم الحي. ويقصد بالارتشاف الكامل أنه لا تبقى أي كسور ملحوظة خارج الخلية. وتختلف المادة القابل للتحلل حيوياً عن المادة غير القابلة للتحلل حيوياً في أن المادة القابلة للتحلل حيوياً من الممكن أن تتفكك حيوياً إلى وحدات قد تتم ازالتها من النظام الحيوي أو قد تدخل كيماوياً في النظام الحيوي. وفي نموذج مفضل، من الممكن أن تتحلل المادة المعينة أو مادة القالب أو الإسفنجة بأكملها بواسطة مستخدم، وعلى وجه التحديد، انسان، في أقل من ٦ أشهر، وأقل من ٣ أشهر وأقل من شهر وأقل من أسبوعين.

من الممكن أن يتضمن الإسفنج أيضاً مادة منشطة أو مادة منتجة للمادة المنشطة لتخثر الدم، بما في ذلك، مولد الفيبرين أو مادة مخثرة للدم أو مادة منتجة للمادة المخثرة للدم، كمكا تم الكشف عنها في البراءة الأمريكية رقم ٥٧١٤٣٧٠ (الواردة فيما يلي بشكل مرجعي). يفهم أن مادة مخثرة للدم أو المادة المنتجة للمادة المخثرة للدم هي البروتين الذي له نشاط مخثر للدم والذي يحث نشاط المادة المخثرة للدم عندما يتلامس مع الدم أو بعد استخدام المريض له، على التوالي. ويتم التعبير عن نشاطه بأنه نشاط مخثر للدم (وحدة المعهد القومي للصحة) أو النشاط الموازي للمادة المخثرة للدم الذي ينتج وحدة وحدة المعهد القومي للصحة المناظرة. من الممكن أن يكون النشاط في الإسفنجة ١٠٠ إلى ١٠٠٠٠، ويفضل ٥٠٠ إلى ٥٠٠٠. ويفهم أنه نشاط المادة المخثرة للدم التالي يتضمن كل من نشاط المادة المخثرة للدم أو أي نشاط مواز. ومن الممكن اختيار البروتين الذي له نشاط مخثر للدم من المجموعة المكونة من alpha-thrombin ، و meizothrombin ومشتق من المادة المخثرة للدم أو مادة مخثرة للدم ناتجة عن معاودة الاتحاد الجيني. والمادة المنتجة المناسبة يتم اختيارها من المجموعة المكونة من prothrombin والعامل العاشر أ بشكل اختياري مع فوسفوليبيد والعامل التاسع أ ومركب prothrombin المنشط وFEIBA وأي مادة منشطة أو مادة منتجة للمادة المنشطة للتخثر الداخلي أو الخارجي أو مخلوطات منها.

من الممكن استخدام الإسفنجة التي توقف النزف طبقاً للاختراع مع مادة فسيولوجية أخرى. على سبيل المثال، تتضمن الإسفنجة بشكل مفضل مواد فعالة دوائياً، منها مضادات حالة لليفين، مثل مثبط- منشط بلازمينوجن plasminogenactivator-inhibitor أو مثبط بلازمين أو منشط المواد الحالة لليفين. ويتم اختيار المادة الحالة لليفين المفضلة من المجموعة المكونة من aprotinin ومشتق aprotinin و alpha2-macroglobulin ومثبط ومادة خاملة للبروتين inhibitor or inactivator of protein ج والبروتين ج المنشط، ومادة خاضعة تحاكي الربط بالبلازمين تؤثر

بشكل منافس مع المواد الخاضعة الطبيعية، وجسم مضاد مثبط للنشاط الحال لليفين antibody inhibiting fibrinolytic activity.

وكمادة فعالة دوائياً أخرى، قد يستخدم الجسم المضاد مثل مضاد البكتريا أو مضاد الفطار مع الإسفنجة طبقاً للاختراع، ويفضل كمكون موزع بشكل متجانس في الإسفنجة. ومن الممكن أن توجد أيضاً مواد فعالة حيوياً أخرى مثل عوامل النمو أو مسكنات الألم في الإسفنجة طبقاً للاختراع. وهذه الإسفنجة تصلح لالتئام الجروح على سبيل المثال.

وتفضل توليفات أخرى مع الإنزيمات المعينة أو مثبطات الانزيمات، التي قد تنظم أي تعجل أو تثبط قدرة الإسفنج على اعادة الامتصاص. ومن بين ذلك collagen از، ومثبطاتها أو معززاتها. ومن الممكن أيضاً استخدام مادة حافظة مناسبة مع الإسفنجة أو قد تدخل في الإسفنجة.

على الرغم من أن أحد النماذج المفضلة بتعلق باستخدام الإسفنج الموقف للنزف hemostatic sponges الذي يشتمل على مادة منشطة أو مادة منتجة للمادة المنشطة لتخثر الدم بوصفها المكون الفعال الوحيد، من الممكن وجود مواد أخرى تؤثر على سرعة تخثر الدم وتوقف النزف وجودة احكام اللصق مثل متانة الشد، ومتانة (المادة اللاصقة adhesive) الداخلية والتحمل.

من الممكن استخدام المواد المعززة للتخثر التي تعزز أو تحسن التخثر الداخلي أو الخارجي، مثل العوامل أو العوامل المساعدة لتخثر الدم، والعامل الثامن وعامل النسيج ومركب prothrombin ومركب prothrombin المنشط، أو أجزاء من المركبات ومركب prothrombinase و phospholipids and calcium ions, protamin. في حالة الاجراء الجراحي حيث يكون احكام الاغلاق الدقيق مطلوباً، من المفضل اطالة فترة العمل بعد وضع إسفنجة وقف النزف على المريض وقبل حدوث التجلط. وهكذا يتم ضمان اطالة تفاعل التجلط، إذا كانت الإسفنجة طبقاً للاختراع الحالي تتضمن أيضاً مثبطات لتخثر الدم في كميات مناسبة. وتفضل المثبطات مثل المادة

المضادة للتخثر الثالثة بشكل اختياري مع heparin أو أي مثبط serine protease أخر.

ومن المفضل وجود تلك الاضافات وبخاصة المادة المخثرة للدم أو المادة المنتجة للمادة المخثرة للدم موزعة بالتساوي في المادة من أجل منع عدم الثبات الداخلي أو فرط التخثر للمادة. وحتى مع محتوى معين من الماء، يكون نشاط المادة المخثرة للدم ثابتاً بشكل مدهش، وقد يرجع ذلك إلى التلامس القريب للمادة المخثرة للدم مع collagen في خليط متجانس. إلا أنه من الممكن استخدام المواد المقرة للمادة المخثرة للدم التي يتم اختيارها بشكل مفضل من المجموعة المكونة من polyol وعديد السكاريد polysaccharide و polyalkylene glycol والأحماض الأمينية ومخلوطات منها طبقاً للاختراع. ويفضل الاستخدام المثالي sorbitol و glycerol و glycol و polyethyleneglycol و polypropylene glycol و mono- or disaccharides مثل جلوكوز أو ساكاروز أو أي سكر أو حامض أميني مسلفن قادر على اقرار نشاط المادة المخثرة للدم.

ومن الأمثلة الأخرى للمواد الاضافية التي قد تستخدم طبقاً للاختراع الحالي مواد مثل المواد المضيقة للأوعية أو المضادات الحيوية أو fucoidans .

من الممكن أن تشتمل أيضاً الاسفنجة طبقاً للاختراع الحالي على صبغة، مثل riboflavin أو صبغة أخرى معروفة بأنها متوافقة حيوياً في الفن السابق.

ومن الممكن أن تدخل الصبغة على سبيل المثال كطبقة أخرى (طلاء) ومن الممكن أن تساعد على وجه الخصوص الجراح لمعرفة أي من الأسطح بالإسفنج المطلي طبقاً للاختراع الحالي هو السطح الفعال وأيهم غير الفعال، على التوالي.

وتكون للإسفنجة طبقاً للاختراع الحالي بشكل مفضل سمك اجمالي أقل من ٣ سم ، ويفضل ١ ملليمتر إلى ٣ سم ، والأفضل ١ ملليمتر إلى ٢ سم ، والأفضل ١ ملليمتر إلى ٢ ملليمتر.

ويكون سمك الطلاء في الإسفنجة طبقاً للاختراع الحالي بشكل مفضل من ٠,٠١ ملليمتر إلى ١ ملليمتر.

٥ وتستخدم الإسفنجة طبقاً للاختراع الحالي بشكل مفضل في الجراحة الصغرى مثل جراحة المناظير.

من الممكن تجفيف الإسفنج وبعد التجفيف قد يكون المحتوى المائي في الإسفنجة ٠,٥ على الأقل (النسب مقدمة هنا بالوزن/ وزن). وفي نماذج معينة من الممكن تجفيف الإسفنجة بالتجميد أو بالهواء. كما يقدم الاختراع الحالي تغطية للجرح تتضمن إسفنجة طبقاً للاختراع. ومن الممكن توفير الإسفنجة وجميع الطبقات الاضافية في شكل غطاء للجرح جاهز للاستخدام بأبعاد مناسبة. من ١٠ الممكن أن تكون الإسفنجة و/ أو الغطاء عبارة عن حشية أو لوحة، ويفضل أن يكون لها سمك يبلغ ١ مم على الأقل أو ٢ مم على الأقل أو ٥ مم على الأقل و/ أو يصل إلى ٢٠ مم، استناداً إلى الدلالة على الاستخدام. عند وضع الإسفنج المرن السميك نسبياً على الجرح من المهم امتصاص الدم ومولد الليفين fibrinogen خلال الإسفنج قبل تكون الليفين الذي قد يعمل كحاجز أمام امتصاص افرازات الحرج.

١٥

يتعلق جانب آخر من الاختراع بطريقة لتصنيع إسفنجة موقفة للنزف (= العملية ١) تتضمن:

أ) توفير إسفنجة تتضمن قالب من مادة حيوية biomaterial في شكل جاف،

ب) توفير مادة بوليمرية متفاعلة في شكل مسحوق جاف،

ج) تلامس أ) وب) بحيث تكون المادة في ب) موجودة على سطح واحد على الأقل من الإسفنج المذكور،

د) تثبيت المادة في ب) على الإسفنج في أ).

من الممكن التثبيت عن طريق صهر المكون البوليمري على الإسفنجة في فرن سابق التسخين، على سبيل المثال، عند درجات حرارة بين ٣٠°م و٨٠°م، ويفضل بين ٦٠°م و٦٥°م، لمدة كافية للتثبيت، على سبيل المثال بين دقيقة و١٠ دقائق، ويفضل ٤ دقائق.

بشكل بديل يمكن تحقيق تثبيت بواسطة سخان يعمل بالأشعة تحت الحمراء أو أي مصدر تسخين آخر. ويتم تضبيط المسافة بين الحشية والسخان، وشدة السخان ووقت التعرض لإشعاع الأشعة تحت الحمراء لتحقيق صهر التغليف عند الحد الأدنى من التعرض للتسخين.

يتعلق جانب أخر من الاختراع بطريقة لتصنيع إسفنجة موقفة للنزف (= العملية ٢) تتضمن:

توفير إسفنجة تتضمن قالباً من مادة حيوية biomaterial في شكل مجفف،

توفير مادة بوليمرية متفاعلة في شكل محلول، مثل محلول مائي له رقم هيدروجيني pH أقل من ٥، ويفضل ٣ أو محلول يستند إلى مذيب عضوي خالي من الماء، على سبيل المثال مستند إلى ethanol, acetone, methylenechloride وما شابه ذلك،

ج) تلامس أ) وب) بحيث تتشرب المادة في أ) بما ورد في ب)،

د) تجفيف المادة المتحصل عليها في ج).

من الممكن أن يتم التلامس لتحقيق التشرب من خلال وضع المحلول البوليمري على قمة الإسفنج

وترك المحلول ليُنقع في الإسفنج المذكور للمدة الكافية للامتصاص المذكور، مثل من دقيقتين إلى ساعتين، ويفضل ٣٠ دقيقة.

من الممكن أن يشتمل التجفيف على التجفيف بالتجميد أو التجفيف بالهواء ويتضمن ازالة المكونات المتطايرة من المائع.

في جانب أخر يقدم الاختراع الحالي إسفنج موقف للنزف من خلال طريقة للتصنيع طبقاً للعملية ١ أو ٢.

يتعلق الاختراع الحالي في جانب أخر باستخدام الإسفنجة طبقاً للاختراع الحالي لعلاج الجرح الذي يتم اختياره من المجموعة المكونة من الجرح أو النزيف أو النسيج المصاب بتلف أو النسيج الذي ينزف. يستخدم الإسفنج طبقاً للاختراع الحالي بشكل مفضل لاغلاق الأنسجة، مثل الرئة والطحال والكبد ولوقف النزيف الدموي.

يمكن كذلك استخدام المادة المركبة من الاختراع الحالي كمادة جاهزة لاستخدامها مع النسيج المانع للتسرب، حيثما يكون تركيز موائع الجسم في البروتينات عالية بدرجة كافية للسماح بتكوين هلام مانع للتسرب طبقا لما تم وصفه فيما سبق.

ينصح بالإسفنج طبقاً للاختراع الحالي في اجراءات الجراحة المفتوحة وجراحة المناظير أو الجراحة التنظيرية أو الجراحة الصغرى كمساعد لوقف النزيف، ولمعالجة النزيف الجراحي من الترشح للنشط، عندما يكون التحكم في النزيف عن طريق الضمادات أو الاجراءات التقليدية غير فعال أو غير عملي.

في النموذج المفضل توضع الإسفنجة طبقاً للاختراع الحالي مع المحلول المنظم، مثل المحلول

المنظم القلوي، مثل محلول بيكربونات، على سبيل المثال على شاش، مثل ٨,٤٪ $NaHCO_3$ ، ورقم هيدروجيني pH ٨,٣، على الشاش.

لقد تبين أنه تتم زيادة سرعة التفاعل بعد الوضع باستخدام شاش منقوع في محلول من ٨,٤٪ $NaHCO_3$ مقارنة بشاش منقوع في محلول ملحي. وتمت ملاحظة هذا من خلال الالتصاق الأعلى للإسفنجة في النسيج بعد دقيقتين في حالة وضع $NaHCO_3$.

كما يقدم الاختراع الحالي مجموعة تتضمن إسفنجاً طبقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٥ ومحلول منظم، مثل محلول منظم قلوي، مثل بيكربونات أو كربونات، مع تعليمات استخدامها. ويفضل أن يكون للمحلول المنظم القلوي رقم هيدروجيني pH ٨ مثل ٨,٣.

يتعلق جانب آخر من الاختراع الحالي بمركب موقف للنزف يتضمن مادة موقفة للنزف غير قابلة للذوبان في الماء (قالب) ومادة متشابكة بوليمرية آلفة للماء مع المجموعات المتفاعلة، يتضمن ذلك المركب مسام تسمح للموائع الخارجية، وبخاصة الدم البشري، بالوصول إلى المركب المذكور. من الممكن أن تكون المادة الموقفة للنزف أي مادة مذكورة أعلاه باعتبارها "قالب المادة الحيوية" التي لها بالفعل خاصية ايقاف النزف. تلك المواد تعرف في الأساس في الفن علاوة على خاصية ايقافها للنزف. تشتمل المادة المركبة طبقاً للاختراع الحالي على مسام تسمح للموائع الخارجية بالوصول إلى الجزء الداخلي من المادة المركبة بحيث أنها على سبيل المثال في حالة وضعها على الجلد، يمكن أن يدخل الدم الخارج من هذا الجرح في المادة المركبة. وتتشرب المادة المركبة بواسطة تلك المسام. ومن بين الأمثلة الهامة بشكل عملي النسيج المغزول وغير المفزول من الليف الموقف للنزيف أو الإسفنج المسامي الموقف للنزيف. وبشكل مفضل، تكون المادة الموقفة للنزيف إسفنج collagen ، ونسيج من السليولوز المؤكسد المتجدد أو أسفنج الليفين أو إسفنج gelatin . ويفضل

بشكل خاص، أن يكون إسفنج collagen عبارة عن collagen أصلي أساسي (أي غير بنية ليفية من collagen الأصلي تكون إلى حد بعيد محفوظة أو متولدة بواسطة تكوين الليفين أثناء المعالجة).

يتم الحفاظ على قدرة المادة المتشابكة البوليمرية الآلفة للماء على التفاعل في المادة المركبة طبقاً للاختراع الحالي. وهذا يعني أن المجموعات المتفاعلة للمادة المتشابكة لم تتفاعل بعد مع (سطح) المادة الموقفة للنزف ولا تكون متحللة بالماء. ويتحقق ذلك من خلال دمج المادة الموقفة للنزف مع المادة المتشابكة بطريقة لا تؤدي إلى تفاعل المجموعات المتفاعلة من المادة المتشابكة مع المادة الموقفة للنزف أو مع الماء، على سبيل المثال كما تم الكشف عنه في هذه البراءة عن طريق الانصهار، أو الرش أو النقع تحت طروف خاملة، إلخ. ويشمل ذلك عادةً الغاء الظروف المائية (أو الابتلال)، وبخاصة ابتلال من دون وجود ظروف حمضية (إذا كانت المواد المتشابكة غير متفاعلة تحت ظروف حمضية). هذا يسمح بتوفير مواد تفاعلية موقفة للنزف. ويفضل، أن تحتوي المادة المركبة الموقفة للنزف طبقا للاختراع الحالي على جليكول polyethylene glycol (PEG) مثل رابط تشابكي بوليمري آلف للماء مع مجموعات متفاعلة، وخصوصا PEG الذي يشتمل على اثنين أو أكثر، ويفضل ٤، من المجموعات المتفاعلة التي يتم انتقاؤها من :

succinimidylesters (-CON($COCH_2$)$_2$), aldehydes (-CHO) and isocyanates (-N=C=O),

especially preferred succinimidylesters

المفضلة، مثل مكون COH102 طبقا لما تم تعريفه فيما يلي لـ CoSeal.

-**-

في أحد النماذج المفضلة تشكل مادة القالب التي تقوم بتكوين شبكة مسامية للإسفنج ما يتراوح من

١ إلى ٥٠ ٪ أو من ١ إلى ١٠ ٪ أو ٣ ٪ تقريبًا من إسفنج مسامي مجفف (بالوزن /-بالوزن ٪).

يعد القالب المكون من مادة حيوية biomaterial ، على وجه الخصوص collagen ، وفقًا للاختراع الحالي بشكل عام قالبًا غير قابل للذوبان، بشكل خاص غير قابل للذوبان في الماء. ومع ذلك، حيث أن الإسفنج يكون مساميًا و/ أو استرطابي، فإنه ينتفخ عندما يتم وضعه مع موائع مائية، خاصة الدم والمصل والبلازما إلخ.، أو موائع أخرى موجودة في الجروح وتمتص تلك الموائع.

يعد إسفنج إيقاف النزف وفقًا للاختراع الحالي ماصاً للموائع. يلزم الأخذ في الاعتبار عملية "امتصاص المائع" كعملية فيزيائية لحجز الموائع عقب تلامسها والتي قد تحدث أو قد لا تحدث انتفاخ للإسفنج.

ومن المفضل أن يحجز الإسفنج كمية ما من المائع، بشكل خاص الدم، لمرة واحدة على الأقل أو مرتين على الأقل أو ٤ مرات على ألأقل أو ١٠ مرات على الأقل و/ أو ما يصل إلى ١٠٠ مرة على الأقل، ما يصل إلى ٢٠ مرة أو ما يصل ١٠ مرات من الوزن الجاف من الإسفنج. وفقًا للاختراع الحالي، يمكن أن تمتص مادة الإسفنج الموائع حتى تحت ضغط.

وفقًا للاختراع الحالي، من الأفضل أن يتراوح حجم المسام في مادة الإسفنج المسامية من ٥ ميكرو متر إلى ٥٠٠ ميكرو متر، ومن الأفضل ١٠ ميكرو متر إلى ٢٠٠ ميكرو متر. يمكن ضبط حجم هذه المسام على نحو صحيح في دورة إنتاج المادة الحيوية للإسفنج، على وجه الخصوص عن طريق توجيه عملية تجفيف في مثل دورة الإنتاج هذه.

وفقًا للاختراع الحالي، من الأفضل أن يتم توفير الإسفنج في هيئة "جاهزة للاستخدام" بحيث يمكن

استخدامها مباشرة مع المريض المحتاج لها، على سبيل المثال على جرح هذا المريض (وبعد ذلك يبدأ الارتباط التشابكي). لذلك، وفقاً للاختراع الحالي يتم حزم الإسفنج في حزمة معقمة تقوم بحماية الإسفنج من التلوث (على سبيل المثال، الوقاية من الرطوبة أو الكائنات الحية الدقيقة) أثناء التخزين. قبل الاستخدام، يمكن فتح الحزمة (ومن الأفضل أن يكون ذلك أيضًا في ظروف معقمة) ويمكن وضع الإسفنج مباشرة على المريض (إسفنج "جاهز للاستخدام").

وكما سبق ذكره، يكون مكون البوليمر الآلف للماء عبارة عن رابط تشابكي آلف للماء. وفقًا لأحد النماذج المفضلة، يوجد بالرابط التشابكي هذا أكثر من مجموعتين متفاعلتين للارتباط التشابكي ("أفرع")، على سبيل المثال ثلاثة أو أربعة أو خمسة أو ستة أو سبعة أو ثمانية أفرع أو أكثر مع مجموعات متفاعلة للارتباط التشابكي. على سبيل المثال، يكون NHS-PEG-NHS عبارة عن رابط تشابكي آلف للماء فعال وفقًا للاختراع الحالي. ومع ذلك، بالنسبة لبعض النماذج، يمكن أن يكون البوليمر ذا الأربعة أفرع (على سبيل المثال ٤ أفرع–p– NP-PEG) أكثر تفضيلاً؛ واستنادًا على نفس المنطق، يمكن أن يكون البوليمر ذا الثمانية أفرع (على سبيل المثال ٨ أفرع–p– NP-PEG) أكثر تفضيلاً لتلك النماذج حيث يكون الارتباط التشابكي المتعدد التفاعلية مفيدًا. علاوة على ذلك، وفقًا للاختراع الحالي يكون الرابط التشابكي الآلف للماء عبارة عن بوليمر، تحديدًا جزيء كبير (جزيء ضخم) مكون من وحدات بنائية متكررة تكون مرتبطة على نحو تقليدي بواسطة روابط كيميائية تساهمية. وفقًا للاختراع الحالي، يجب يكون للبوليمرات وزن جزيئي قدره ١٠٠٠ دالتون على الأقل (ليعمل بشكل صحيح كرابط تشابكي للإسفنج وفقًا للاختراع الحالي)؛ ومن الأفضل وفقًا للاختراع الحالي أن يكون لبوليمرات الارتباط التشابكي وزن جزيئي قدره ٥٠٠٠ دالتون على الأقل، وعلى وجه الخصوص ٨٠٠٠ دالتون على الأقل.

بالنسبة لبعض الروابط التشابكية الآلفة للماء، يتم تفضيل وجود ظروف التفاعل الأساسية (على

سبيل المثال، عند موضع الإعطاء) أو يكون ضروريًا للأداء الوظيفي (على سبيل المثال، للحصول على تفاعل ارتباط تشابكي أسرع عند موضع الإعطاء). على سبيل المثال، يمكن توفير أيونات كربونات أو بيكربونات (على سبيل المثال، كمحلول منظم له رقم هيدروجيني pH ٧,٦ أو أعلى من ذلك، ومن الأفضل ٨,٠ أو أعلى من ذلك، خاصة ٨,٣ أو أعلى من ذلك) عند موضع الإعطاء (على سبيل المثال، كمحلول منظم أو نسيج أو ضمادة منقوعة مع هذا المحلول المنظم المذكور)، بحيث يتيح أداء محسن للإسفنج وفقًا للاختراع الحالي أو يتيح استخدام مكافئ كمادة موقفة للنزف و/ أو ملتصقة بالجرح.

شرح مختصر للرسومات

الشكل ١: فعالية إيقاف النزف لضمادة collagen المطلية بـ NHS-PEG. تم إنتاج ضمادة موقفة للنزف وفقًا للمثال رقم ٢ ومطلية بواسطة ١٤ ملليجرام/ سنتيمتر^{٢} من COH102 (كما هو محدد أدناه). وتم تقييم فعالية وقف النزف طبقاً للحيوان كما هو موضح أدناه. وتوقف النزيف بعد وضع الضمادة بدقيقتين. ولم يلاحظ حدوث نزيف مرة أخرى.

الشكل ٢: فعالية وقف النزيف لضمادة collagen المشربة بـ NHS-PEG. تم إنتاج ضمادة موقفة للنزيف وفقًا للمثال رقم ٣ ومشربة بواسطة ٨ ملليجرام/ سنتيمتر^{٢} من COH102. وتم تقييم فعالية وقف النزف طبقاً للحيوان كما هو موضح أدناه. وتوقف النزيف بعد وضع الضمادة بدقيقتين. ولم يلاحظ حدوث نزيف مرة أخرى.

الشكل ٣: فعالية وقف النزيف لضمادة collagen التي تشتمل على نسيج سليولوز مؤكسد oxidized cellulose مطلي بـ NHS-PEG. تم إنتاج ضمادة موقفة للنزيف وفقًا للمثال رقم ٥ ومطلية بواسطة ١٤ ملليجرام/ سنتيمتر^{٢} من COH102. وتم تقييم فعالية وقف النزف طبقاً للحيوان

كما هو موضح أدناه. وتوقف النزيف بعد وضع الضمادة بدقيقتين. ولم يلاحظ حدوث نزيف مرة أخرى.

الشكل ٤: فعالية وقف النزيف لنسيج سليولوز مؤكسد oxidized cellulose مطلي بـ NHS-PEG. تم إنتاج ضمادة موقفة للنزيف طبقاً للمثال رقم ٦ ومطلية بواسطة ١٤ ملليجرام/ سنتيمتر^{٢} من COH102. وتم تقييم فعالية وقف النزف طبقاً للحيوان كما هو موضح أدناه. وتوقف النزيف بعد وضع الضمادة بدقيقتين. ولم يلاحظ حدوث نزيف مرة أخرى.

الشكل ٥: فعالية وقف النزيف لضمادة collagen التي تشتمل على فوكودان بوصفها مادة معززة مطلية بـ NHS-PEG. تم إنتاج ضمادة موقفة للنزيف وفقًا للمثال رقم ٧ ومطلية بواسطة ١٤ ملليجرام/ سنتيمتر^{٢} من COH102. وتم تقييم فعالية وقف النزف طبقاً للحيوان كما هو موضح أدناه. وتوقف النزيف بعد وضع الضمادة بدقيقتين. ولم يلاحظ حدوث نزيف مرة أخرى.

الشكل ٦: صورة مجهرية لمسح إلكتروني (تكبير: × ٥٠٠) لسطح إسفنج مطلي بالكالوجين على نحو متقطع.

الشكل ٧: صورة مجهرية لمسح إلكتروني (تكبير: × ٥٠٠) لسطح إسفنج مطلي بالكالوجين على نحو متواصل.

الشكل ٨: رغوة هلامية مطلية بواسطة ١٤ ملليجرام/ سنتيمتر^{٢} من COH102 في نموذج تآكل فص الكبد.

الشكل ٩: تشيتوسكين مطلية بواسطة ١٤ ملليجرام/ سنتيمتر^{٢} من COH102 في نموذج تآكل فص الكبد.

الوصف التفصيلي

ويتضح الاختراع الحالي من خلال الأمثلة التالية التي لا تحدده.

في الأقسام اللاحقة تم استخدام المختصرات التالية:

ACT : زمن التخثر المنشط

AcOH : acetic acid

مائي: مائي

AcOH	acetic acid
NaOAc	sodium acetate
aq.	aqueous
COH102	Pentaerythritolpoly(ethyleneglycol)ether tetrasuccinimidyl glutarate = Pentaerythritol tetrakis[1-1'-oxo-5'-succinimidylpentanoate-2-poly-oxoethyleneglycole]ether (= an NHS-PEG with MW 10,000)
EtOH	ethanol
PEG	polyethylene glycol
PET	polyethylene terephthalate
min	minutes
NHS-PEG-NHS	α-[6-[(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)oxy]-6-oxohexyl]-□-[6-[(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)oxy]-6-oxohexyloxy]-polyoxyethylene

8-arms-NHS-PEG	Hexaglycerol octa(succinimidyloxyglutaryl)polyoxyethylene
4-arms-p-NP-PEG	Pentaerythrioltetra(4-nitrophenoxycarbonyl) polyoxyethylene
CHO-PEG-CHO	homobifunctional aldehyd-polyethylenglycole
Epoxy-PEG-Epoxy	homobifunctional epoxy-polyethylenglycole
4-arm-Epoxy-PEG	homomultifunctional epoxy polyethylenglycole
ISC-PEG-ISC	homobifunctional isocyanate-polyethylenglycole
AA-dextran	aldehyde-activate dextran
DSS	Disuccinimidyl suberate
EGS	Ethylene glycol-bis(succinic acid N-hydroxysuccinimide ester)

١٠ الأمثلة:

نموذج ايقاف نزيف لدى حيوانات لاختبار فعالية ضمادات ايقاف النزيف طبقاً للاختراع الحالي (نموذج حك سطح الكبد Liver surface abrasion).

تم اختبار فعالية ضمادات إيقاف النزيف طبقاً للاختراع الحالي في نموذج تآكل سطح الكبد لدى خنازير تناولت heparinized (٢×ACT). باستخدام ألة حاكة مسطحة مستديرة ودوارة تم إحداث ١٥ جرح ينزف (قطره ١,٨ سم) على سطح الكبد. وتم وضع ضمادة طبقاً للاختراع الحالي (حجم= ٣×٣ سم) في حالتها الجافة على جرح ينزف وتم تثبيتها في مكانها من خلال بذل ضغط طفيف باستخدام شاش مبلل بمحلول ملح لمدة دقيقتين. وتم تقييم فعالية ايقاف الزيف.

المثال ١: تحضير معلق collagen بقري

تم نشر باطن جلد بقري في صورة شرائح في ٥٠٠ ملليلتر من ٢ مولار محلول NaOH وتم

التقليب لمدة ٩٠ دقيقة تقريباً عند ٢٥°م. وتم تصفية باطن الجلد وشطفه بواسطة H_2O مقطر حتى يصل H_2O الجار إلى رقم هيدروجيني pH ٨,٠. ويعاد تعليق شرائح باطن الجلد المغسولة في H_2O ويتم ضبط الأس الهيدروجيني بواسطة HCl حتى ٢ تقريباً. ويتم تقليب المعلق طوال الليل عند ٢٥°م ويتم الحصول على محلول collagen . ويتم تبريد المحلول حتى ٥°م ويتم ضبط الأس الهيدروجيني بواسطة NaOH ليكون متعادلاً. ويتم ترسيب collagen طوال الليل عن طريق الحفاظ على المحلول عند ١٨°م من دون تقليب. ويتم فصل collagen المرسب المتحصل عليه عن طريق الترشيح. ويتم تحديد تركيز collagen للمادة المتحصل عليها عن طريق قياس الجاذبية. ومن الممكن بشكل اختياري تنفيذ التشابك الكيماوي بواسطة glutaraldehyde بحيث يتم تحضير معلق collagen مائي ١٪ وتضاف ٥٠٠٠ جزء في المليون من glutaraldehyde عند ١٢°م. ويتم تقليب المعلق طوال الليل. ويتم ترشيح collagen المتشابك المتحصل عليه ويتم غسله بواسطة H_2O. ويتم تحديد تركيز collagen للمادة المتحصل عليها كما وُصف أعلاه.

مثال ٢: ضمادة collagen مطلية بواسطة NHS –PEG

تم توزيع مسحوق COH102 بتجانس على أحد أسطح إسفنج collagen المتوفر تجارياً (Matristypt®, Dr. Suwelack Skin- and Healthcare, Germany ، سمكه ١ ملليمتر أو ٢ ملليمتر). تستخدم كميات COH102 قدرها ٢ مجم / سم ٢ و٧ مجم / سم ٢ و١٠ مجم / سم ٢ و١٤ مجم / سم ٢، و٢٠ مجم / سم ٢ للطلاء. ويثبت مسحوق COH102 على سطح الإسفنج عن طريق الصهر. ويتم ذلك عند ٦٠°م إلى ٦٥°م لمدة ٤ دقائق عن طريق وضع الإسفنج مع خليط مسحوق PEG في فرن تم تسخينة مسبقاً.

ويتم احكام الإسفنجة المجففة المتحصل عليها مع كيس من مادة مجففة في جراب غير منفذ للغاز

ومعقم بأشعة جاما عند ٢٥ كيلو جراي.

المثال ٣: ضمادة collagen المشربة بواسطة PEG –NHS

تم تحضير محاليل مائية (رقم هيدروجيني pH ٣,٠، AcOH) من COH102 بتركيزات قدرها ١٠ مجم / سم ٢ و٣٠ مجم / سم ٢ و٤٠ مجم / سم ٢ وتم ادخالها في صواني PET من حجمها ٩×٦ سم . وتم وضع إسفنج collagen البقري المتوفر تجارياً (Matristypt®) ٩×٧×٠,١ أو ٠,٢ سم ، بنفس الحجم الخاص بمحلولCOH102 المملوء مسبقاً على قمة محاليل للتشريب لمدة ٢٠ دقيقة. ويتم امتصاص محلول COH102 ويتم تجفيف مادة collagen المتحصل عليها بالتبريد. ومن الممكن طلاء الإسفنج المتحصل عليه بشكل اضافي بواسطة COH102 كما وصف في المثال ٢.

وبعد التجفيف بالتجميد أو طلاء كل إسفنجة مجففة متحصل عليها يتم احكامها مع كيس يشتمل على مادة مجففة في جراب غير منفذ للغاز ومعقم بأشعة جاما عند ٢٥ كيلو جراي.

المثال ٤: ضمادة collagen المشتملة على مسحوق سليولوز مؤكسد oxidized cellulose مطلية بواسطة PEG –NHS

تم توزيع ٠,٥ أو ١ مجم من مسحوق Traumastem® P (بيوستر، جمهورية تشيك) بشكل متجانس في ٢٢ ملليلتر من معلق collagen مائي متعادل ٢,١٥ مجم / ملليلتر، ٤,٣ مجم / ملليلتر و١٠ مجم / ملليلتر) تم انتاجه وفقاً لمثال ١. وتم ملئ الخليط المتحصل عليه في صواني مسطحة من PET حجمها ٩×٧ سم وتم تجفيفة بالتبريد. ويكون سمك النسيج المتحصل عليه ٣ إلى ٤ ملمتر ومطلي بواسطة COH102 كما وصف في المثال ٢.

وبعد التجفيف بالتجميد أو طلاء كل إسفنجة مجففة متحصل عليها يتم احكامها مع كيس يشتمل على مادة مجففة في جراب غير منفذ للغاز ومعقم بأشعة جاما عند ٢٥ كيلو جراي.

المثال ٥: ضمادة collagen المشتملة على نسيج سليولوز مؤكسد oxidized cellulose مطلية بواسطة PEG –NHS

تم غمر ٦×٥ سم من نسيج Traumastem® P powder (Bioster, Czech Republic) في معلق collagen بقري كما وصف في مثال ١. يحتفظ نسيج السليولوز المؤكسد البالغ حجمه ٦×٥ سم ب ٦ جرام من معلق collagen . ويتم الحصول على نسيج مشرب بمعلق collagen ويتم وضعه على صينية وتجفيفه بالتبريد. ويكون سمك النسيج المتحصل عليه ٣ إلى ٤ مللمتر ومطلي بواسطة COH102 كما وصف في المثال ٢.

وبعد التجفيف بالتجميد أو طلاء كل إسفنجة مجففة متحصل عليها يتم احكامها مع كيس يشتمل على مادة مجففة في جراب غير منفذ للغاز ومعقم بأشعة جاما عند ٢٥ كيلو جراي.

المثال ٦: نسيج سليولوز مؤكسد oxidized cellulose مطلي بواسطة PEG –NHS

تم طلاء نسيج Traumastem® P مكون من طبقتين (بيوستر، جمهورية تشيك) بواسطة ١٤ مجم / سم ^{٢} من COH102 كما وصف في المثال ٢. يكون سمك الضمادة المتحصل عليها ١ إلى ٢ ملليمتر.

المثال ٧: ضمادة collagen المشتملة على فوكودان بوصفها مادة معزز لايقاف النزف مطلية بواسطة PEG –NHS

تم تشريب اسفنج من collagen البقري من نوع ®Matristypt (٩×٧×٠,٢ سم) بواسطة نفس الحجم من محلول Fucoidan من أيه nodosum (١٠ ميكرومولار و٢٠٠ ميكرومولار في ٤٠ ملليمولار من محلول -Ca^{2+}) وتم تجفيفه بالتبريد.وتم طلاء الإسفنج المتحصل عليه بواسطة COH102 كما وصف في المثال ٢.

المثال ٨: ضمادة collagen المشتملة على مادة مخثرة للدم بوصفها مادة معزز لايقاف النزف مطلية بواسطة PEG –NHS

تم تشريب اسفنج من collagen البقري من نوع ®Matristypt (٩×٧×٠,٢ سم) بواسطة نفس الحجم من محلول المادة المخثرة للدم (٥٠٠ وحدة دولية/ ملليلتر) وتم تجفيفه بالتبريد. وتم طلاء الإسفنج المتحصل عليه بواسطة COH102 كما وصف في المثال ٢.

المثال ٩: فعالية احكام الاغلاق لضمادة المطلية بواسطة PEG –NHS

تم الحصول على ضمادة collagen مطلية بواسطة ١٤ مجم / سم ^{٢} من COH102 طبقاً لمثال ٢. وتم قطع اصابة قطرها ١,٥ إلى ٢ سم بواسطة مشرط في رئة خنزير. وتم وضع عينة حجمها ٣×٣ سم من الضمادة المذكورة على الجرح وتثبيتها في مكانها عن طريق بذل ضغط طفيف بمساعدة الشاش لمدة دقيقتين. ويكون الشاش مبلل مسبقاً سواء بواسطة ماء مالح أو محلول بيكربونات أساسي (رقم هيدروجيني pH ٨,٣). وبعد وضع الضمادة تلتصق بقوة بسطح الرئة (انظر الشكل ٦). وتزداد سرعة الحصول على الالتصاق باستخدام شاش مبلل ببيكربونات. من أجل التحكم في احكام الهواء والتصاق الضمادة بالنسيج يتم ملء الصدر بمحلول رينجر بعد ١٠ دقائق. ولم يلاحظ تسرب أو انفصال للغاز من الضمادة.

المثال ١٠: فعالية احكام الاغلاق لضمادة المشربة بواسطة PEG –NHS

تم الحصول على ضمادة collagen موقفة للنزف مشربة بواسطة ٤٠ مجم / سم ^{٢} من COH102 طبقاً لمثال ٢.

وتم قطع اصابة قطرها ١,٥ إلى ٢ سم بواسطة مشرط في رئة خنزير. وتم وضع عينة حجمها ٣×٣ سم من الضمادة المذكورة على الجرح وتثبيتها في مكانها عن طريق بذل ضغط طفيف بمساعدة الشاش لمدة دقيقتين. ويكون الشاش مبلل مسبقاً سواء بواسطة محلول بيكربونات أساسي (رقم هيدروجيني pH ٨,٣). وبعد وضع الضمادة تلتصق بقوة بسطح الرئة (انظر الشكل ٦). يتحدد احكام الهواء والتصاق الضمادة بالنسيج كما وصف في مثال ٩.

مثال ١١: الترميز اللوني لسطح حشية واحدة

قناع مصنوع من لوح فولاذ لا يصدأ (سمك ١ مم) بنمط من الثقوب لموضوعة على جانب بسمك ١ أو ٢ مم لإسفنجة collagen (Matristypt®, Dr. Suwelack Skin- and Healthcare, Germany). قد تشتمل ثقوب القناع على قطر يبلغ ٢ مم وتكن موضوعة على مسافة تبلغ ١ سم من بعضها البعض في عقد الشريط المربع العلوي. يتم رش ٠,٥٪ محلول Erioglaucine مائي (Fluka, Switzerland) باستخدام وسيلة بخاخة فوق ثقوب القناع.

تتم إزالة القناع وتجفيف طبقة رقيقة من collagen بها نمط نقطة زرقاء في المناخ المحيط، في فرن خوائي أو في وعاء تجفيف.

يقوم نمط النقطة على أحد الجوانب بدور تمييز السطح النشط وغير النشط للحضية المغلفة. يكون من الممكن وضع التغليف إما على الجانب المنقط أو غير المنقط.

مثال ١٢: تحضير صوف فيبرين fibrin fleece

محلول من ٢,٥ مجم/مل fibrinogen ، ١٠ مم Tris/HCl، ١٥٠ مم NaCl، الرقم الهيدروجيني pH ٧,٤ وحجم مكافئ من ٥٥ thrombin IU /مل، ١٠ مم CaCl2 تم خلطهم باستخدام خلاط ثابت وتعبئتهم على الفور في صينة بارتفاع ٠,٧ سم. تم الحصول على تجلط فيبرين fibrin في الصينية. بواسطة التجفيف بالتجميد للتجلط تم الحصول على صوف فيبرين fibrin fleece .

مثال ١٣: تحضير ضمادة collagen مغلفة باستخدام NHS-PEG-NHS واختبارها في نموذج حيوان

على الجانب غير الملون من ضمادة collagen ٦ ×٦ سم (مصنوعة وفقاً للموصوف في مثال ١١) تم توزيع ١٤ مجم/سم٢ و٢٨ مجم/سم٢ من NHS-PEG-NHS ثنائي الوظيفة (MW 10000, NOF Corporation, Japan) على نحو متجانس وتثبيها بواسطة الانصهار. تم إجراء هذا عند ٧٠° م تقريباً لمدة ٤ دقائق بواسطة وضع الإسفنجة المغلفة باستخدام مسحوق PEG في فرن مسبق التسخين.

تم إحكام غلف الإسفنج الذي تم الحصول عليه بالإضافة إلى الوضع في كيس يحتوي على معطر في جراب غير منفذ للغاز.

تم اختبار أداء الإرقاء للحشوات المذكورة في النهم في نموذج تآكل الكبد وفقاً للموصوف أعلاه. بعد ٢ دقيقة تحقق الإرقاء. لم تحدث إعادة نزف بعد ١٠ دقائق. التصاق الضمادة على النسيج يتسم بالكفاية.

مثال ١٤: تحضير ضمادة collagen مغلفة بـ ٨-ذراع-NHS-PEG واختبارها في نموذج حيوان على الجانب غير الملون من ضمادة collagen ٦× ٦ سم، تمت صناعتها وفقاً للموصوف في مثال ١١، تم توزيع ١٤ مجم/سم٢ من ٨-ذراع-NHS-PEG (MW 15000, NOF Corporation,

Japan) على نحو متجانس وتثبيتها بواسطة الانصهار. يتم إجراء هذا عند ٦٥° م لمدة ٤ دقائق بوضع الإسفنجة مع مسحوق PEG في فرن مسبق التسخين.

يتم إحكام غلق الإسفنجة التي تم الحصول عليها بالإضافة إلى كيس يحتوي على معطر في جراب غير منفذ للغاز.

أداء الإرقاء للحضوة المذكورة تم اختباره في نهم نموذج تآكل الكبد وفقاً للموصوف أعلاه. بعد ٢ دقيقة تحقق الإرقاء.لم تحدث إعادة نزف بعد ١٠ دقائق. التصاق الضمادة على النسيج يتسم بالكفاية.

مثال ١٥أ: تحضير ضمادة collagen مغلفة بـ ٤-ذراع-p-NP-PEG واختبارها في نموذج حيوان

على الجانب غير الملون من ضمادة collagen ٦× ٦ سم، تمت صناعتها وفقاً للموصوف في

مثال ١١، تم توزيع ١٤ مجم/سم٢ ٤-ذراع-p-NP-PEG (MW 10000, NOF Corporation, Japan) على نحو متجانس وتثبيتها بواسطة الانصهار. يتم إجراء هذا عند ٦٥° م لمدة ٤ دقائق بوضع الإسفنجة مع مسحوق PEG في فرن مسبق التسخين.

يتم إحكام غلق الإسفنجة التي تم الحصول عليها بالإضافة إلى كيس يحتوي على معطر في جراب غير منفذ للغاز.

تم اختبار أداء الإرقاء للحضوة المذكورة في نهم نموذج تآكل الكبد وفقاً للموصوف أعلاه. بعد ٢ دقيقة تحقق الإرقاء.لم تحدث إعادة نزف بعد ١٠ دقائق. التصاق الضمادة على النسيج غير كافي.

مثال ١٥ب: تحضير ضمادة collagen مغلفة بـ ٤-ذراع-p-NP-PEG واختبارها في نموذج حيوان

أداء الإرقاء للضمادة التي تم تحضيرها في مثال ١٥أ تم اختباره في نهم نموذج تآكل الكبد وفقاً للموصوف أعلاه ولن مع التعديل، حيث تم وضع الضمادة باستخدام شاش مرطب مسبقاً باستخدام

محلول ٨ ٪ بيكربونات قاعدي. بعد ٢ دقيقة حقق الإرقاء.لم تحدث إعادة نزف بعد ١٠ دقائق. التصاق الضمادة على النسيج يتسم بالكفاية.

مثال ١٦أ: تحضير ضمادة collagen مغلفة بـ CHO-PEG-CHO واختبارها في نموذج حيوان

على الجانب غير الملون من ضمادة collagen ٦× ٦ سم، تمت صناعتها وفقاً للموصوف في مثال ١١، تم توزيع ٩,٥ مجم/سم٢ CHO-PEG-CHO (MW 3400, Interchim, France) على نحو متجانس وتثبيتها بواسطة الانصهار. يتم إجراء هذا عند ٧٠° م لمدة ٤ دقائق بوضع الإسفنجة مع مسحوق PEG في فرن مسبق التسخين.

يتم إحكام غلق الإسفنجة التي تم الحصول عليها بالإضافة إلى كيس يحتوي على معطر في جراب غير منفذ للغاز.

تم اختبار أداء الإرقاء للحضوة المذكورة في نهم نموذج تآكل الكبد وفقاً للموصوف أعلاه. بعد ٢ دقيقة تحقق الإرقاء.لم تحدث إعادة نزف بعد ١٠ دقائق. التصاق الضمادة على النسيج يتسم بالكفاية.

مثال ١٦ب: تحضير ضمادة collagen مغلفة بـ CHO-PEG-CHO واختبارها في نموذج حيوان

تم اختبار أداء الإرقاء للحضة وفقاً لحضيرها في مثال ١٦أ لنهم نموذج تآكل الكبد وفقاً للموصوف أعلاه ولكن مع تعديل، حيث تم وضع الضمادة باستخدام شاش مرطب مسبقاً باستخدام محلول Na–بيكربونات قاعدي. بعد ٢ دقائق تحقق الإرقاء. لم تحدث إعادة نزف بعد ١٠ دقائق. التصاق الضمادة على النسيج يتسم بالكفاية.

مثال ١٧أ: تحضير ضمادة collagen مغلفة بإيبوكسي-PEG-إيبوكسي واختبارها في نموذج حيوان

على الجانب غير الملون من ضمادة collagen ٦× ٦ سم مصنوعة، وفقاً للموصوف في مثال ١١، تم توزيع ٩,٥ مجم/سم٢ Epoxy-PEG-Epoxy (MW 3400, Interchim, France) على نحو متجانس وتثبيتها بواسطة الانصهار. يتم إجراء هذا عند ٧٠° م لمدة ٤ دقائق بوضع الإسفنجة مع مسحوق PEG في فرن مسبق التسخين.

يتم إحكام غلق الإسفنجة التي تم الحصول عليها بالإضافة إلى كيس يحتوي على معطر في جراب غير منفذ للغاز.

تم اختبار أداء الإرقاء للحضوة المذكورة في نهم نموذج تآكل الكبد وفقاً للموصوف أعلاه. بعد ٢ دقائق لم يتحقق الإرقاء. التصاق الضمادة على النسيج غير كافي.

مثال ١٧ب: تحضير ضمادة collagen مغلفة Epoxy-PEG-Epoxy واختبارها في نموذج حيوان

تم اختبار أداء الإرقاء للضمادة وفقاً لتحضيرها في مثال ١٧أ في نهم نموذج تآكل الكبد وفقاً للموصوف أعلاه ولكن مع تعديل، بحيث يتم وضع الضمادة باستخدام شاش مسبق الترطيب باستخدام محلول Na-بيكربونات قاعدي. بعد ٢ دقائق تحقق الإرقاء. لم تتم ملاحظة إعادة النزف بعد ٥ دقائق. التصاق الضمادة على النسيج غير كافي.

مثال ١٨: تحضير ضمادة collagen مغلفة بـ ٤-ذراع- Epoxy واختبارها في نموذج حيوان

على الجانب غير الملون من ضمادة collagen ٦× ٦ سم، تمت صناعتها وفقاً للموصوف في مثال ١١، تم توزيع ١٤ مجم/سم٢ ٤-ذراع- PEG- Epoxy (MW 10000, Interchim, France)

على نحو متجانس وتثبيتها بواسطة الانصهار. يتم إجراء هذا عند ٧٠° م لمدة ٤ دقائق بوضع الإسفنجة مع مسحوق PEG في فرن مسبق التسخين.

يتم إحكام غلق الإسفنجة التي تم الحصول عليها بالإضافة إلى كيس يحتوي على معطر في جراب غير منفذ للغاز.

تم اختبار أداء الإرقاء للضمادة المذكورة في نهم نموذج تآكل الكبد وفقاً للموصوف أعلاه، ولكن مع تعديل، حيث يتم وضع الضمادة باستخدام شاش مسبق الترطيب باستخدام محلول Na-بيكربونات قاعدي. بعد ٢ دقائق تحقق الإرقاء. تمت ملاحظة إعادة النزف بعد ٥ دقائق. التصاق الضمادة على النسيج غير كافي.

مثال ١٩: تحضير ضمادة collagen مغلفة بـ ISC-PEG-ISC واختبارها في نموذج حيوان

على الجانب غير الملون من ضمادة collagen ٦× ٦ سم، تمت صناعتها وفقاً للموصوف في مثال ١١، تم توزيع ٩,٥ مجم/سم٢ ISC-PEG-ISC (MW 3400, Interchim, France) على نحو متجانس وتثبيتها بواسطة الانصهار. يتم إجراء هذا عند ٧٠° م لمدة ٤ دقائق بوضع الإسفنجة مع مسحوق PEG في فرن مسبق التسخين.

يتم إحكام غلق الإسفنجة التي تم الحصول عليها بالإضافة إلى كيس يحتوي على معطر في جراب غير منفذ للغاز.

تم اختبار أداء الإرقاء للضمادة المذكورة في نهم في نموذج تآكل الكبد وفقاً للموصوف أعلاه. بعد ٢ دقائق تحقق الإرقاء. لم تتم ملاحظة إعادة النزف بعد ١٠ دقائق. التصاق الضمادة على النسيج كافي.

المثال ٢٠: تحضير حشية collagen مغلفة بـ dextrans -AA واختبارها في نموذج حيوان.

على الجانب غير الملون من حشية collagen ٦ × ٦ سم مصنوعة كما تم وصفها في المثال ١١، تم توزيع ١٤ مجم / سم^{٢} من خليط من ٠,١ مجم / سم^{٢} من dextrans -AA (MW 40000, Pierce, USA) و١٣,٩ مجم / سم^{٢} من PEG ليس به استبدال (MW 10000, Sigma Aldrich, Germany) على نحو متجانس وتم تثبيتها بالصهر. وتم إجراء هذا عند ٨٠° م لمدة ٤ دقائق بوضع الإسفنجة مع خليط مسحوق في فرن مسبق التسخين.

تم عزل الإسفنجة التي تم الحصول عليها في كيس يحتوي على مجفف في جيب غير منفذ للغاز.

تم اختبار أداء إيقاف النزف للضمادة المذكورة في خنزير في نموذج فص كبد حاك طبقا لما تم وصفه فيما سبق ولكن مع التعديل، بحيث يتم وضع الضمادة مع شاش مسبق البلل بمحلول Na-بيكربونات قاعدي. وبعد دقيقتين تم تحقيق إيقاف النزف. ولم تتم ملاحظة أي نزف مسبق بعد ١٠ دقائق. وكان التصاق الضمادة على النسيج كافيا.

المثال ٢١أ: تحضير حشية collagen مغلفة بـ DSS واختبارها في نموذج حيوان.

على الجانب غير الملون من حشية collagen ٦ × ٦ سم مصنوعة كما تم وصفها في المثال ١١، تم توزيع ٢٠ مجم / سم^{٢} من خليط من ١: ١ من DSS (MW 368.35, Sigma Aldrich, Germany) من PEG ليس به استبدال (MW 10000, Sigma Aldrich, Germany) على نحو متجانس وتم تثبيتها بالصهر. وتم إجراء هذا عند ٨٠° م لمدة ٤ دقائق بوضع الإسفنجة مع خليط مسحوق في فرن مسبق التسخين.

تم عزل الإسفنجة التي تم الحصول عليها في كيس يحتوي على مجفف في جيب غير منفذ للغاز.

تم اختبار أداء إيقاف النزف للضمادة المذكورة في خنزير في نموذج فص كبد حاك طبقا لما تم وصفه فيما سبق. وبعد دقيقتين تم تحقيق إيقاف النزف. ولم يكن التصاق الضمادة على النسيج كافيا.

المثال ٢١ب: تحضير حشية collagen مغلفة بـ DSS واختبارها في نموذج حيوان.

تم اختبار أداء إيقاف النزف للضمادة طبقا لما تم تحضيرها في المثال ٢١أ في خنزير في نموذج فص كبد حاك طبقا لما تم وصفه فيما سبق ولكن مع التعديل، بحيث يتم وضع الضمادة مع شاش مسبق البلل بمحلول بيكربونات قاعدي. وبعد دقيقتين تم تحقيق إيقاف النزف. ولم تتم ملاحظة أي نزف مسبق بعد ١٠ دقائق. وكان التصاق الضمادة على النسيج كافيا.

المثال ٢٢ أ: تحضير حشية collagen مغلفة بـ EGS واختبارها في نموذج حيوان.

على الجانب غير الملون من حشية collagen تم توزيع ٢٦ مجم / سم^{٢} من خليط من ١: ١ من EGS (MW 456.36, Sigma Aldrich, Germany)) و PEG ليس به استبدال (MW 10000, Sigma Aldrich, Germany) على نحو متجانس وتم تثبيتها بالصهر. وتم إجراء هذا عند ٨٠° م لمدة ٤ دقائق بوضع الإسفنجة مع خليط مسحوق في فرن مسبق التسخين.

تم عزل الإسفنجة التي تم الحصول عليها في كيس يحتوي على مجفف في جيب غير منفذ للغاز.

تم اختبار أداء إيقاف النزف للضمادة المذكورة في خنزير في نموذج فص كبد حاك طبقا لما تم وصفه فيما سبق ولكن مع التعديل، بحيث يتم وضع الضمادة مع شاش مسبق البلل بمحلول Na-بيكربونات قاعدي. وبعد دقيقتين تم تحقيق إيقاف النزف. ولم تتم ملاحظة أي نزف مسبق بعد ١٠ دقائق. ولم يكن التصاق الضمادة على النسيج كافيا.

المثال ٢٢ ب: تحضير حشية collagen مغلفة بـ EGS واختبارها في نموذج حيوان.

تم اختبار أداء إيقاف النزف للضمادة طبقا لما تم تحضيرها في المثال ٢٢أ في خنزير في نموذج فص كبد حاك طبقا لما تم وصفه فيما سبق ولكن مع التعديل، بحيث يتم وضع الضمادة مع شاش مسبق البلل بمحلول Na- بيكربونات قاعدي. وبعد دقيقتين تم تحقيق إيقاف النزف. ولم تتم ملاحظة أي إعادة نزف بعد ١٠ دقائق. ولم يكن التصاق الضمادة على النسيج كافيا.

المثال ٢٣: شريحة ليفين مغلفة بـ NHS-PEG.

على أحد جانبي شريحة الليفين، المصنوعة طبقا لما تم وصفه في المثال ١٢، تم توزيع ١٤ مجم / سم^{٢} من COH102 على نحو متجانس وتم تثبيتها بالصهر. وتم إجراء هذا عند ٦٥° م لمدة ٤ دقائق بوضع الإسفنجة مع مسحوق PEG في فرن مسبق التسخين.

تم عزل الإسفنجة التي تم الحصول عليها في كيس يحتوي على مجفف في جيب غير منفذ للغاز. تم اختبار أداء إيقاف النزف للضمادة المذكورة في خنزير في نموذج فص كبد حاك طبقا لما تم وصفه فيما سبق. وبعد دقيقتين تم تحقيق إيقاف النزف. ولم تتم ملاحظة أي إعادة نزف بعد ١٠ دقائق. وكان التصاق الضمادة على النسيج كافيا.

المثال ٢٤: الارتباط التبادلي بين قوة الالتصاق على النسيج والرابط التشابكي لغلاف حشية collagen بعد وضع الضمادات على النسيج النازف في نموذج حك كبد يتم تقييم التصاق الضمادة في نسيج الكبد. ويتم تسليط قوة تماسية طفيفة مع الجزء الجانبي من الملقط. وتم اعتبار وجود التصاق (الارتباط في النسيج) في حالة عدم إمكانية إزاحة الضمادة من موضع الوضع. درجة الالتصاق: ١= عدم إزاحة عند ٥ دقائق بعد الوضع؛ ٢ = عدم إزاحة بعد الوضع بـ ١٠ دقائق؛ ٣ = إزاحة (عدم التصاق) بعد الوضع بـ ١٠ دقائق.

رقم المثال	الرابط التشابكي	درجة الالتصاق
١٣	NHS-PEG-NHS	١
١٤	٨ أذرع -NHS-PEG	١
١٥أ	٤ أذرع -p-NP-PEG	٣
١٥ب	٤ أذرع – p-NP-PEG-وضع أساسي	٢
١٦أ	CHO-PEG-CHO	١
١٦ب	– CHO-PEG-CHOوضع أساسي	٢
١٧أ	Epoxy-PEG-Epoxy	٣
١٧ب	Epoxy-PEG-Epoxy – وضع أساسي	٢
١٨	٤ أذرع – Epoxy -PEG - وضع أساسي	٢
١٩	ISC-PEG-ISC	١
٢٠	– AA-dextrans وضع أساسي	١
٢١أ	DSS	٣
٢١ب	– DSS وضع أساسي	٢
٢٢أ	EGS	٣
٢٢ب	– EGS وضع أساسي	٢

المثال ٢٥: إسفنجة Chitosan/ gelatin مغلفة بـ NHS-PEG واختبارها في نموذج حيوان

على إسفنجة Chitosan/ gelatin متوفرة تجاريا من (Chitoskin®, Beese Medical, Germany) تم توزيع ١٤ مجم / سم^{٢} من COH102 على نحو متجانس وتم تثبيتها بالصهر. وتم إجراء هذا عند ٦٥° م لمدة ٤ دقائق بوضع الإسفنجة مع مسحوق PEG في فرن مسبق التسخين.

تم عزل الإسفنجة التي تم الحصول عليها في كيس يحتوي على مجفف في جيب غير منفذ للغاز.

تم اختبار أداء إيقاف النزف للضمادة المذكورة في خنزير في نموذج فص كبد حاك طبقا لما تم وصفه فيما سبق. وبعد دقيقتين تم تحقيق إيقاف النزف. ولم تتم ملاحظة أي إعادة نزف بعد ١٠ دقائق (الشكل ٩). وكان التصاق الضمادة على النسيج كافيا.

المثال ٢٦: تحضير ضمادة gelatin مغلفة بـ NHS-PEG واختبارها في نموذج حيوان

على إسفنجة gelatin متوفرة تجاريا من (Gelfoam®, Pfizer, USA) تم توزيع ١٤ مجم / سم^{٢} من COH102 على نحو متجانس وتم تثبيتها بالصهر. وتم إجراء هذا عند ٧٠° م لمدة ٤ دقائق بوضع الإسفنج مغلفا بمسحوق PEG في فرن مسبق التسخين.

تم عزل الإسفنجة التي تم الحصول عليها في كيس يحتوي على مجفف في جيب غير منفذ للغاز.

تم اختبار أداء إيقاف النزف للضمادات المذكورة في خنزير في نموذج فص كبد حاك طبقا لما تم وصفه فيما سبق. وبعد ١٠ دقائق تم تحقيق إيقاف النزف نتيجة للافتقار إلى الالتصاق على النسيج وامتصاص الإسفنجة البطيء للسائل. ولم تتم ملاحظة أي إعادة نزف بعد ١٠ دقائق (الشكل ٩). وكان التصاق الضمادة على النسيج كافيا.

مثال ٢٧: سرعات امتصاص الماء Water uptake velocities

قطعة ٢ × ٢ سم من إسفنجة collagen جافة (Matristypt®, Dr. Suwelack, Germany) أو إسفنجة gelatin مرتبطة تشعبياً (Gelfoam®, Pfizer) يتم وضعها على سطح H2O مقطر في وسيلة إنضاج. تكون الإسفنجات الجافة طافية على سطح الماء وتمتص الماء حتى ٢ × ٢ سم سطح تلامس. بعد ٦ ثواني يتم نقع Matristypt® تماماً بواسطة H2O وإزالته من سطح الماء. لا يتم نقع إسفنجة Gelfoam® الأكثر سمكاً باستخدام H2O بعد ١٣ ثانية، ولكن تتم إزالتها بعد ١٣ ثانية من على سطح الماء. من أوزان الإسفنج التي تبلغ ٢ × ٢ سم قبل وبعد التلامس مع سطح الماء، زمن التلامس مع سطح الماء ومساحة التلامس مع سطح الماء يتم حساب سرعات

امتصاص الماء للإسفنج (مجم ماء/ث) لكل سطح تلامس (سم٢). سرعات امتصاص الماء الأولية تبلغ ٣٥ مجم × سم -١ث-١ لـ ® Matristypt و٠,٨ مجم × سم-١ث-١ لـ Gelfoam®.

عناصر الحماية

١ ١- إسفنج مركب مسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge ، يتضمن:

٢ قالب من مادة حيوية biomaterial ؛ و

٣ رابط تشابكي بوليمري يألف الماء hydrophilic أحادي يتضمن مجموعات تفاعلية،

٤ حيث يرتبط القالب ورابط تشابكي بوليمري يألف الماء hydrophilic أحادي مع بعضها البعض لكي:

٥ يتم الحفاظ على تفاعل المكون البوليمري reactivity of the polymeric component الآلف للماء،

٦ و يتم طلاء الرابط التشابكي البوليمري polymeric crosslinker الذي يألف الماء hydrophilic

٧ الأحادي على سطح القالب، أو يتم تشريب القالب بالرابط التشابكي البوليمري polymeric

٨ crosslinker الذي يألف الماء hydrophilic الأحادي، أو كليهما.

١ ٢- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر

٢ الحماية رقم ١، حيث يتم اختيار المادة الحيوية من المجموعة المكونة من collagen أو gelatin أو

٣ الليفين أو عديد السكاريد polysaccharide ، مادة قابلة للتحلل الحيوي اصطناعية، ومشتقات منها.

١ ٣- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر

٢ الحماية رقم ٢، حيث يتضمن polysaccharide chitosan .

١ ٤- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر

٢ الحماية رقم ٢، حيث تحتوي المادة القابلة للتحلل الحيوي التخليقية على polylactic acid أو

٣ polyglycolic acid .

١ ٥- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر

٢ الحماية رقم ١، حيث يتضمن الرابط التشابكي البوليمري polymeric crosslinker الذي يألف الماء

٣ hydrophilic بوليمر polyalkylene oxide .

١ ٦- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر
٢ الحماية رقم ٥، حيث يتضمن بوليمر polyalkylene oxide و polyethylene glycol .

١ ٧- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر
٢ الحماية رقم ٥، حيث يتضمن بوليمر polyalkylene oxide بوليمر polyalkylene oxide آلف
٣ للكهرباء electrophilic.

١ ٨- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر
٢ الحماية رقم ٥، حيث يتضمن بوليمر polyalkylene oxide و polyethylene glycol الآلفة للكهرباء
٣ electrophilic.

١ ٩- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر
٢ الحماية رقم ٥، حيث يتضمن بوليمر polyalkylene oxide على :
٣ pentaerythritolpoly(ethyleneglycol)ether tetrasuccinimidyl glutarate.

١ ١٠- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا
٢ لعنصر الحماية رقم ١، حيث تكون المادة الحيوية عبارة عن collagen ، حيث يكون الرابط التشابكي
٣ البوليمري polymeric crosslinker عبارة عن :
٤ pentaerythritolpoly(ethyleneglycol)ether tetrasuccinimidyl glutarate ، وحيث يتم طلاء
٥ الرابط التشابكي البوليمري polymeric crosslinker على collagen .

١١- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر الحماية رقم ١، حيث تكون المادة الحيوية عبارة عن collagen ، حيث يكون المكون البوليمري عبارة عن pentaerythritolpoly(ethyleneglycol)ether tetrasuccinimidyl glutarate ، وحيث يتم تشريب المكون البوليمري في collagen .

١٢- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر الحماية رقم ١، حيث يكون للمادة الاسفنجية حجم مسامي يتراوح من ٥ إلى ٥٠٠ ميكرومتر.

١٣- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر الحماية رقم ١، حيث يتضمن الإسفنج من ٥ إلى ١٠٠ مجم من collagen /سم٣ من الاسنفنج.

١٤- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر الحماية رقم ١، حيث يتم طلاء الرابط التشابكي البوليمري polymeric crosslinker سطح قالب المادة الحيوية في صورة طبقة متقطعة.

١٥- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر الحماية رقم ١، حيث يتضمن الإسفنج من ١ إلى ٢٠ مجم من الرابط التشابكي البوليمري polymeric crosslinker /سم٢ من الاسفنج.

١٦- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر الحماية رقم ١، يتضمن كذلك صبغة مطلية غلى جزء على الأقل من القالب.

١٧- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر الحماية رقم ١، يتضمن كذلك مادة فسيولوجية واحدة على الأقل مختارة من المجموعة المتكونة من مضادات حالٌّ للـ fibrin، مضادات حيوية، مضادات للبكتريا، مضادات الفطريات، عوامل النمو، مسكن للألم، إنزيمات، ومثبطات إنزيمية.

١٨- الإسفنج المركب المسامي لإيقاف النزيف hemostatic porous composite sponge وفقا لعنصر الحماية رقم ١٧، حيث تتضمن المادة الفسيولوجية مُضادُّ حَلِّ الفِبْرين مختار من المجموعة المختارة aprotinin ، مشتق aprotinin ، alpha2-macroglobulin ، مثبط بروتين (ج)، مخمد بروتين (ج)، مثبط بروتين (ج) منشط، مخمد بروتين (ج) منشط، ارتباط محاكي لركيزة ببلازمين يؤثر بشكل تنافسي مع الركائز المتعادلة، وجسم مضاد يثبط من الفعالية الحالة للفِبْرين.

١٩- إسفنج المركب المسامي لايقاف النزيف وفقا لعنصر الحماية رقم ١، حيث الإسفنج به محتوى من الماء أقل من ٢% إلى وزن/وزن.

٢٠- إسفنج المركب المسامي لايقاف النزيف وفقا لعنصر الحماية رقم ١، حيث يشتمل الإسفنج على طبقة من مادة حيوية biomaterial إضافية تحتوي على سليلوز مؤكسد oxidized cellulose

٢١- إسفنج المركب المسامي لايقاف النزيف وفقا لعنصر الحماية رقم ١، حيث يشتمل الإسفنج على تفكك حيوي داخل الجسم الحي لمدة أقل من ٦ أشهر.

٢٢- إسفنج المركب المسامي لايقاف النزيف وفقا لعنصر الحماية رقم ١، حيث يشتمل الإسفنج على نشاط تخثر أو نشاط مكافئ تخثر يتراوح بين ١٠٠ و ٢٠ ١٠,٠٠٠.

٢٣- الطقم وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٢، حيث يشتمل المحلول المنظم على محلول قلوي منظم.

٢٤- الطقم وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٣، حيث يشتمل المحلول القلوي المنظم على بيكربونات.

٢٥- مركب لايقاف النزيف، تشتمل على:

قالب من مادة حيوية biomaterial ؛ و

رابط تشابكي بوليمري يألف الماء hydrophilic أحادي يتضمن مجموعات تفاعلية مرتبطة بمادة إيقاف النزيف بحيث يتم الحفاظ على تفاعل المكون البوليمري reactivity of the polymeric component الآلف للماء، حيث يشتمل المركب على مسام تسمح للموائع الخارجية باختراق المركب.

٢٦- مركب ايقاف النزيف وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٥، حيث تسمح المسام للدم البشري باختراق المركب.

٢٧- مركب ايقاف النزيف وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٥، حيث تكون مادة إيقاف النزيف عبارة عن نسيج مخيط أو غير مخيط من الألياف التي تساعد على إيقاف النسيج أو إسفنج مسامي لإيقاف النزيف.

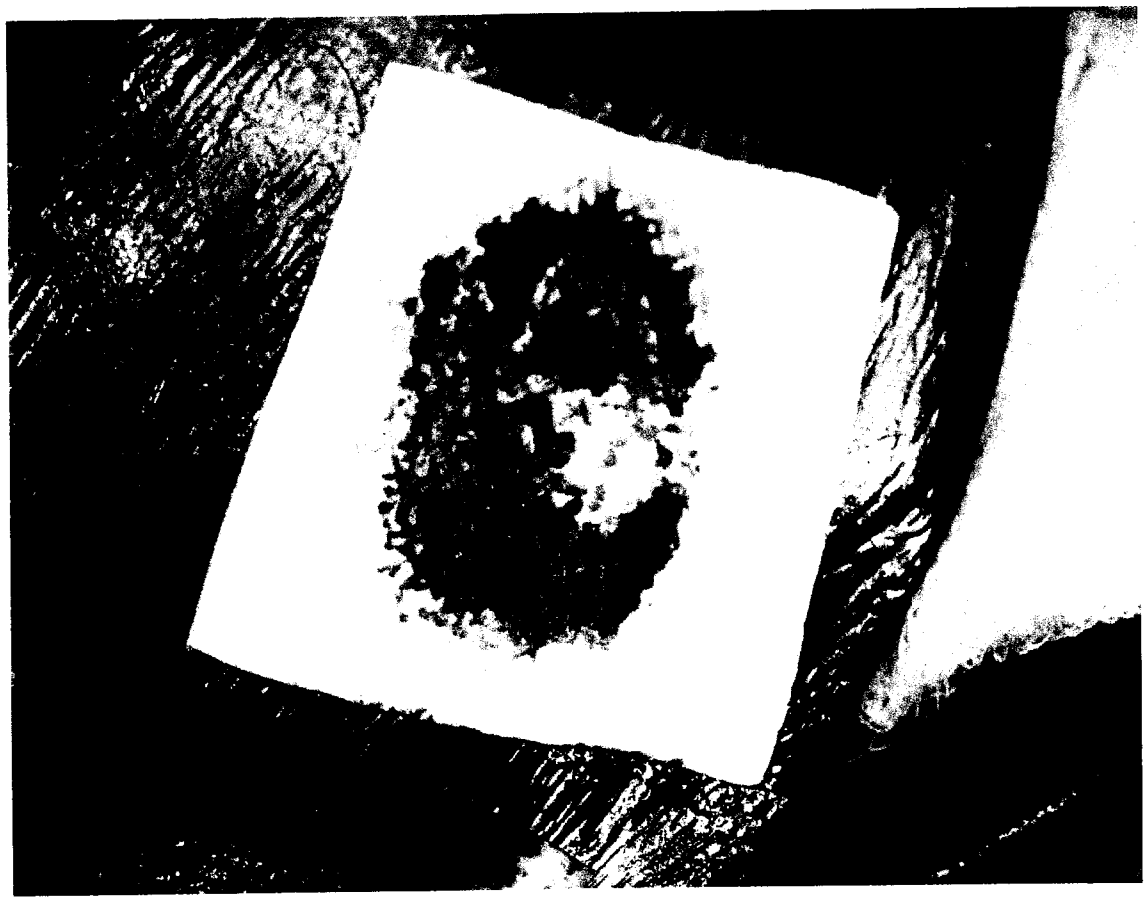
٢٨- مركب ايقاف النزيف وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٥، حيث تكون مادة إيقاف النزيف عبارة عن إسفنج collagen ، نسيج من سليلوز مؤكسد oxidized cellulose ، إسفنج ليفي fibrin sponge أو إسفنج gelatin gelatin sponge .

٢٩- مركب ايقاف النزيف وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٥، حيث يكون الرابط التشابكي البوليمري polymeric crosslinker الذي يألف الماء hydrophilic مع مجموعات تفاعلية عبارة عن polyethylene glycol .

٣٠- مركب ايقاف النزيف وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٥، حيث يشتمل الرابط التشابكي البوليمري polymeric crosslinker الذي يألف الماء hydrophilic على polyethylene glycol تشتمل على مجموعتين تفاعليتين أو أكثر منتقاة من المجموعة التي تتكون من :

succinimidylesters (--CON($COCH_2$)$_2$), aldehydes (--CHO), and isocyanates (--N-.C-O).

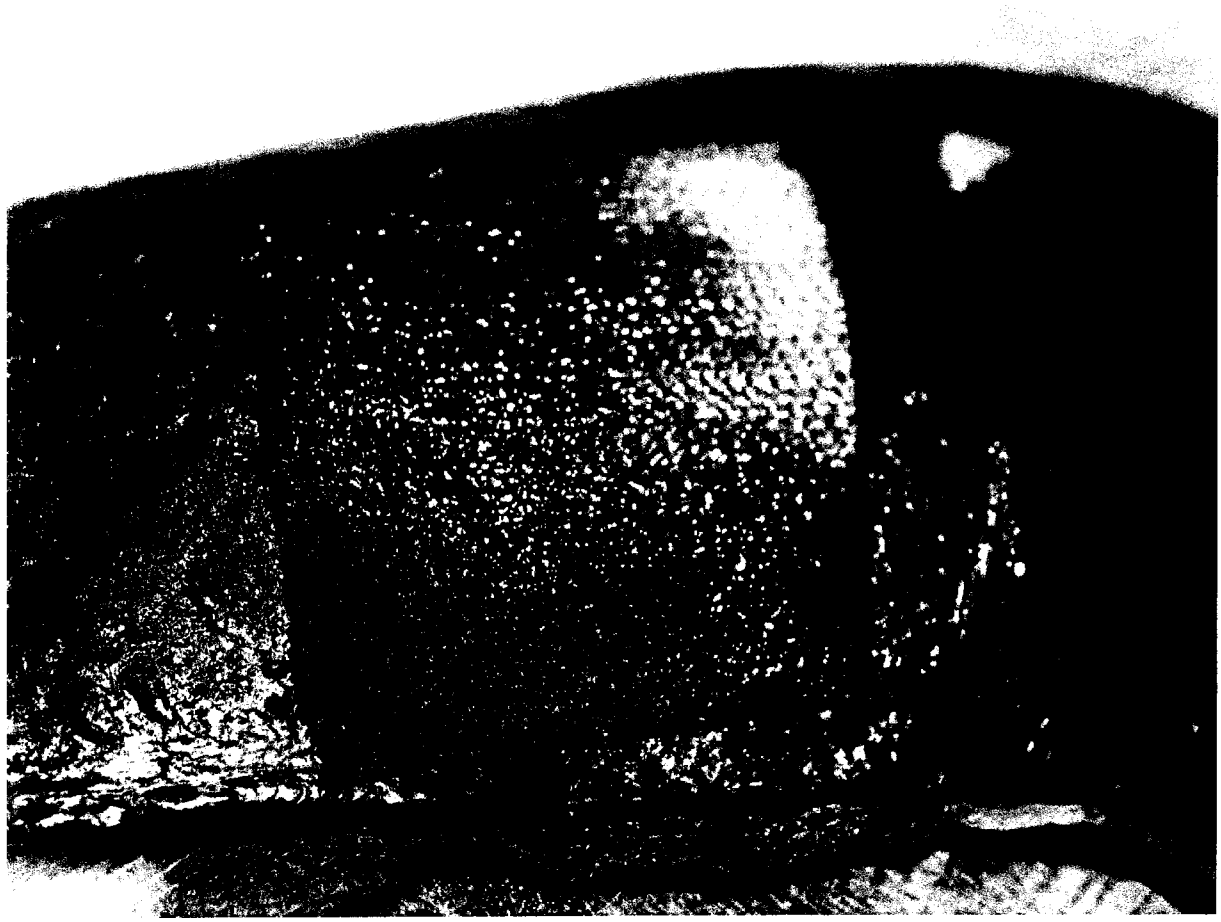
٣١- مركب ايقاف النزيف وفقا لعنصر الحماية رقم ٣٠، حيث يشتمل الرابط التشابكي البوليمري polymeric crosslinker الذي يألف الماء hydrophilic على polyethylene glycol تشتمل على مجموعات succinimidylester التفاعلية.



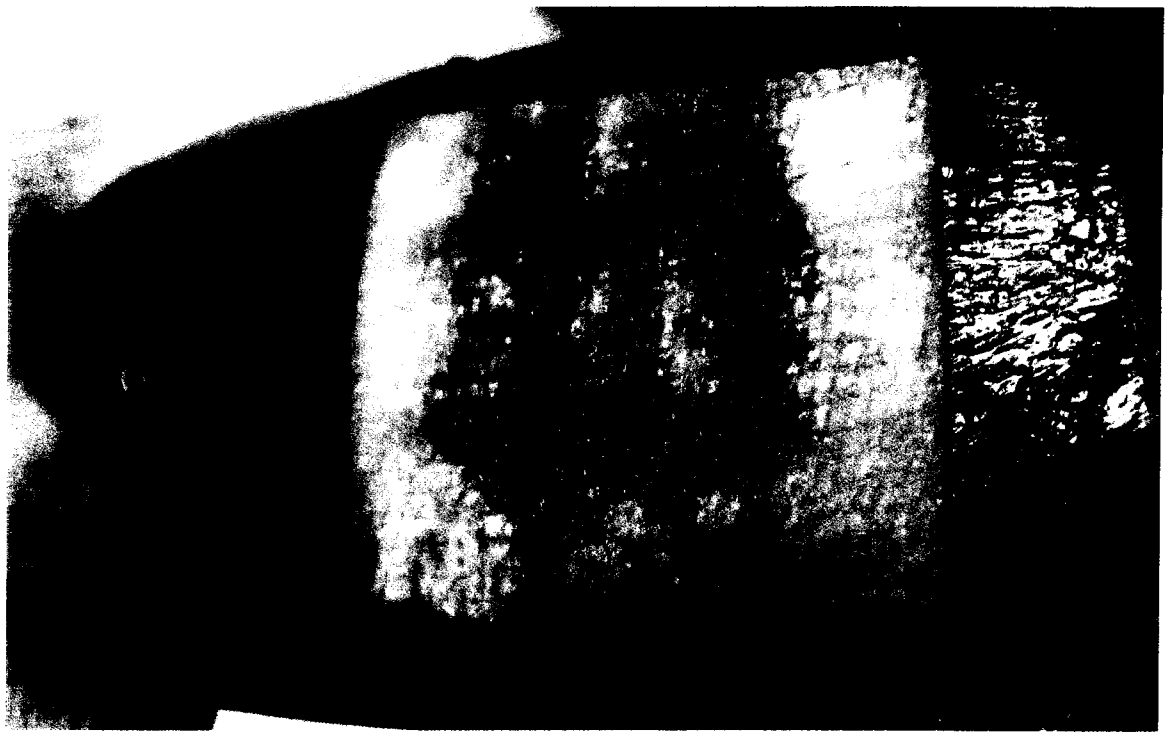
شکل ۱

شكل ٢

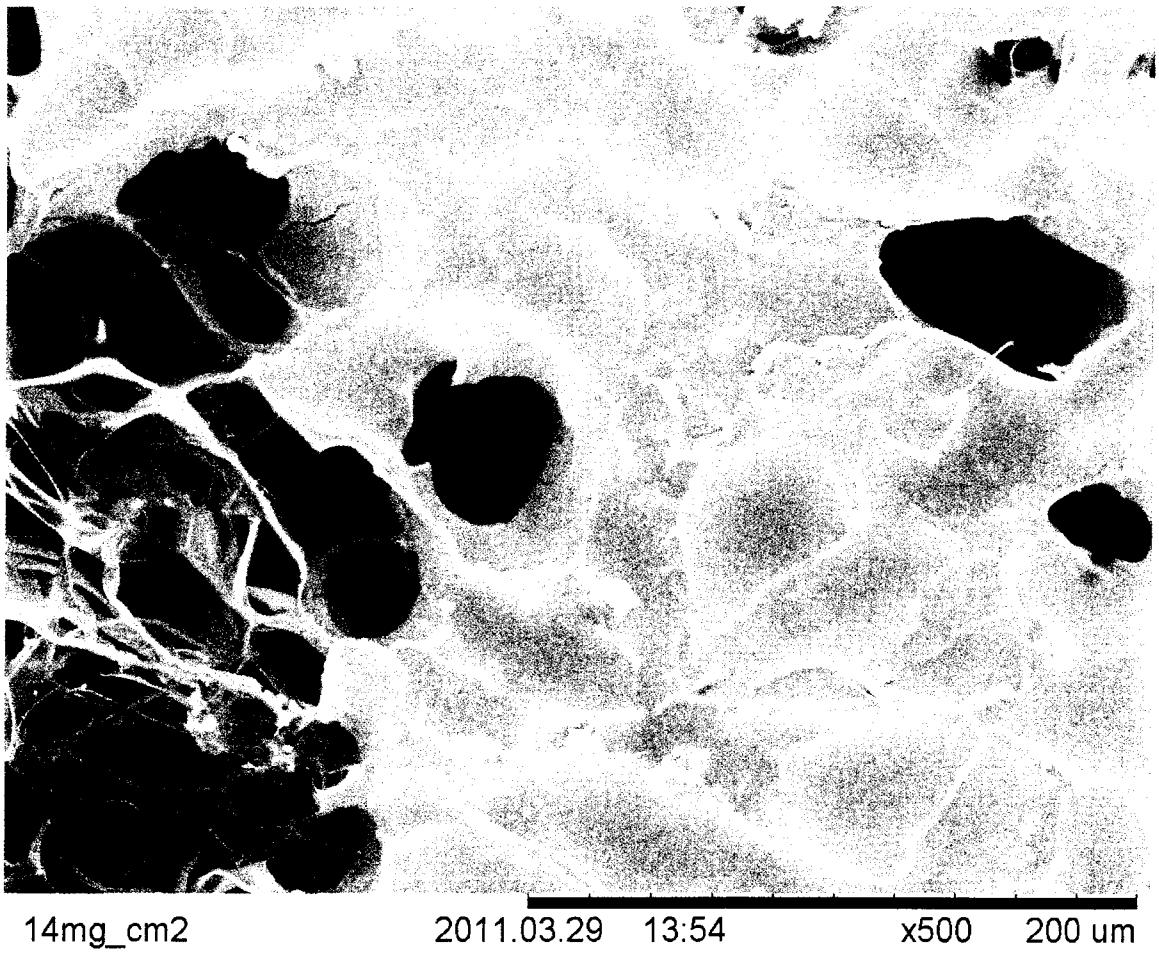
شکل ۳



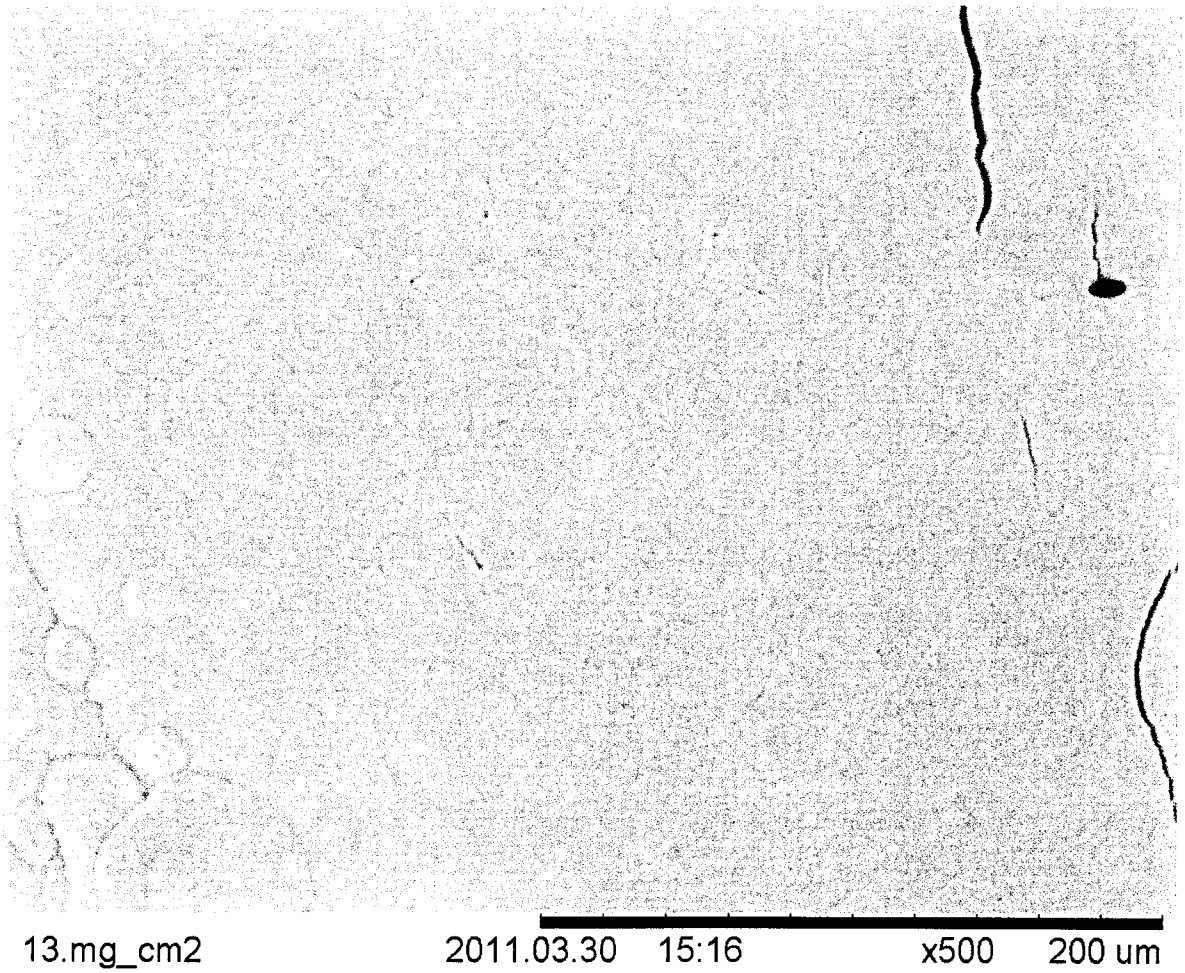
شكل ٤



شكل ٥

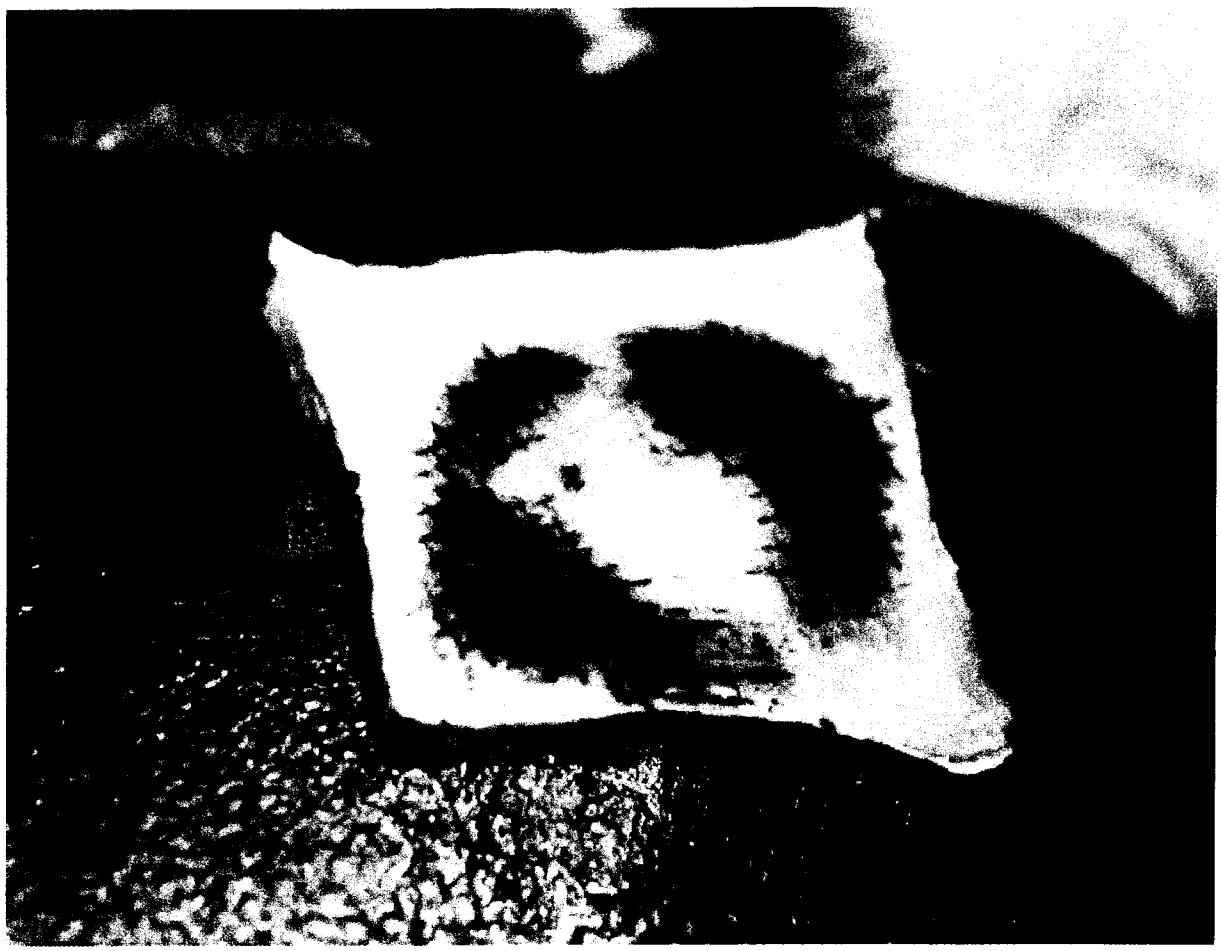


شكل ٦



شکل ۷

شکل ۸



شکل ٩