



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101370433 B

(45) 授权公告日 2012.08.08

(21) 申请号 200780002525.7

代理人 车文 郑立

(22) 申请日 2007.01.17

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61B 17/00 (2006.01)

60/759,695 2006.01.17 US

B01F 5/06 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2008.07.17

US 4329067 A, 1982.05.11,

(86) PCT申请的申请数据

审查员 刘呈权

PCT/US2007/060639 2007.01.17

(87) PCT申请的公布数据

W02007/084919 EN 2007.07.26

(73) 专利权人 巴克斯特国际公司

地址 美国伊利诺伊州

专利权人 巴克斯特医疗保健股份有限公司

(72) 发明人 伊夫斯·德尔默特

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

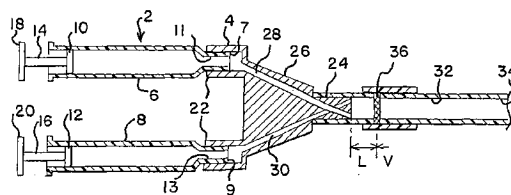
权利要求书 2 页 说明书 28 页 附图 25 页

(54) 发明名称

用于混合的装置、系统和方法

(57) 摘要

本发明包括各种组合物、用于混合至少两个分开的成分流的装置、系统和方法。在本发明的一个方面中,提供了一种装置,用于混合至少两个分开的成分流,该成分流在被混合时形成结合流体流。该装置包括适合与所述至少两个分开的流之一连通的第一通道,和适合与所述至少两个分开的流中的另一个连通的第二通道。该装置还包括与第一和第二通道中的每一个连通的混合器,混合器包括三维栅格,三维栅格限定了多个穿过其中的曲折的互连通路。混合器具有的物理特性包括平均流动微孔尺寸、厚度和孔隙度中所选的一个或多个,混合器位于第三通道的分配端的上游以混合结合流体流的成分流。



1. 一种用于混合至少两个分开的成分流的组织密封剂装置,所述成分流在被混合时形成结合流体流,所述装置包括:

适合与所述至少两个分开的成分流之一连通的第一通道;

适合与所述至少两个分开的成分流中的另一个连通的第二通道;和

与所述第一和第二通道中的每一个连通的多孔混合元件,所述多孔混合元件包括三维栅格,所述三维栅格限定了多个穿过其中的曲折的互连通路,所述多孔混合元件具有物理特性以充分混合所述结合流体流的成分流,所述特性包括平均流动微孔尺寸、厚度和孔隙度中选择一个或多个。

2. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述多孔混合元件的所述平均流动微孔尺寸、厚度和孔隙度的乘积在 0.016 到 0.055 的范围内。

3. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述多孔混合元件具有处于 5 到 17 的范围内的 K 值,所述 K 值由达西定律度量:

$$K = Q * \eta * L / (S * \Delta P)$$

其中 Q = 所述结合流体流的流速;

η = 所述至少两个分开的成分流中较粘的那种成分的粘度;

L = 所述多孔混合元件的厚度

S = 所述多孔混合元件的表面积

ΔP = 所述多孔混合元件的上游和下游位置之间的压力的变化。

4. 如权利要求 1 所述的装置,还包括:至少两个容器,所述至少两个容器分别容纳纤维蛋白原成分和凝血酶成分,所述纤维蛋白原成分和凝血酶成分结合以产生具有选定量的纤维蛋白原和凝血酶的纤维蛋白混合物,所述第一通道与所述至少两个容器之一连通,并且所述第二通道与所述至少两个容器中的另一个连通,其中所述纤维蛋白原和纤维蛋白混合物的每一种都至少包括阿尔法单体链、白蛋白和贝塔单体链,并且其中所述纤维蛋白混合物具有通过 X_n/X_1 的 Q 值度量的交联率,其中 X_1 和 X_n 分别针对所述纤维蛋白原和所述混合物而各自代表所述阿尔法链与白蛋白和贝塔链的结合量之比。

5. 如权利要求 1 所述的装置,还包括:至少两个容器,所述至少两个容器分别容纳纤维蛋白原成分和凝血酶成分,所述第一通道与所述至少两个容器之一连通,并且所述第二通道与所述至少两个容器中的另一个连通,其中所述结合流体流是选定量的纤维蛋白原和凝血酶的纤维蛋白混合物,所述纤维蛋白原和凝血酶分别具有第一和第二光学特性,并且所述结合流体流提供了相对一致的光学特性以表明所述纤维蛋白原成分和凝血酶成分在什么时候被充分混合以形成所述纤维蛋白混合物。

6. 如权利要求 5 所述的装置,其中所述第一和第二光学特性中的所述一个是荧光性。

7. 如前述权利要求中任一项所述的装置,包括至少两个串联定位的所述多孔混合元件。

8. 如权利要求 7 所述的装置,其中所述多孔混合元件处于彼此隔开的关系中。

9. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述多孔混合元件包括选自聚丙烯或聚乙烯的材料。

10. 如权利要求 1-6 中任一项所述的装置,其中所述多孔混合元件处于所述至少两个分开的成分流第一次被结合的位置的下游。

11. 如权利要求 1 所述的装置,还包括:

与所述第一和第二通道流体连通并且位于所述第一和第二通道下游的第三通道,用于在选定位置结合所述至少两个分开的成分流;和

在所述多孔混合元件下游以允许所述结合流体流的流动的出口,并且其中所述多孔混合元件位于所述选定位置的下游并且在所述选定位置的附近。

12. 如权利要求 11 所述的装置,其中所述至少两个分开的成分流中的至少一种包括液体。

13. 如权利要求 11 所述的装置,其中所述至少两个分开的成分流中的至少一种包括固体。

14. 如权利要求 11 所述的装置,其中所述至少两个分开的成分流中的至少一种包括气体。

15. 如权利要求 11 所述的装置,其中所述至少两个分开的成分流包括油、水和空气中所选的至少两种。

16. 如权利要求 11 所述的装置,其中所述至少两个分开的成分流包括蛋白和空气。

17. 如权利要求 11 所述的装置,还包括至少两个容器,所述至少两个容器分别容纳纤维蛋白原成分和凝血酶成分。

18. 如权利要求 11 到 17 中任一项所述的装置,包括串联定位的所述多孔混合元件中的至少两个。

19. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述多孔混合元件具有第一和第二侧,并且所述装置还包括:

与所述多孔混合元件的所述第一侧流体连通并且适合与第一成分的源连通的第一端口;

与所述多孔混合元件的所述第二侧流体连通并且适合与第二成分的源连通的第二端口,

每个端口都通过所述多孔混合元件与另一个端口流体连通以允许所述第一和第二成分之一从所述多孔混合元件的所述第一和第二侧中所选的一侧流向另一侧并且允许所述第一和第二成分两者通过所述多孔混合元件从所述另一侧回流。

20. 如权利要求 19 所述的装置,还包括用于收集所述结合流体流的容器。

21. 如权利要求 15 所述的装置,其中油为柴油和 / 或汽油。

用于混合的装置、系统和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2006 年 1 月 17 日提交的、序列号为 60/759695 的美国临时专利申请的利益和优先权,其通过参考方式结合于此。

背景技术

[0003] 本发明总体涉及一种用于混合结合流体流 (combined fluid stream) 的多种成分的在线混合器 (inline mixer), 结合流体流例如为密封剂或由多种成分构成的其他结合流体流。更具体地, 本发明涉及利用例如纤维蛋白来密封伤口和组织的领域中的这种在线混合器、使用这种在线混合器的系统、和在线混合的方法, 甚至更具体地, 本发明涉及通过这种在线混合而制备的纤维蛋白组合物。

[0004] 包括不同粘度的流体流的结合流体流的在线混合可用于各种各样的环境中, 包括医学领域、食品工业、电子、汽车、能源、石油、药物、化学工业、制造业等等。在医学领域中的应用的一个例子中, 用两个或更多个结合流体流的在线混合来形成密封剂, 例如应用于人体和动物的组织的组织密封剂。这种密封剂可以用来密封或修复外科手术或伤口位置的组织, 以阻止出血、密封伤口、治疗烧伤或皮肤移植和各种其他目的。在食品工业中, 两种或更多种成分的在线混合用于食物和饮料组合物的混合。在电子工业和 / 或制造工业中, 两种或更多种成分的结合可以用来产生特殊应用所需的覆层或密封剂, 这可以包括光学上透明的、导电或绝缘的、导热的或耐高温的或在非常低的温度或低温应用中有用的覆层或密封剂。在眼科领域中, 为眼睛治疗提供较少量的或低流速的治疗剂可能希望两种或更多种成分的在线混合。在燃料或能源工业中, 空气、水或其他成分与燃料的在线混合可能有助于创造环境上更安全的或更清洁的燃料。在用于医学 (如药物输送) 领域中, 在线混合也可能有助于纳米或微米尺寸微粒和微粒悬浮体的制造。

[0005] 在医学领域中, 更具体地在用来密封或修复生物组织的组织密封剂的领域中, 这种密封剂典型地由两种或更多种成分形成, 这些成分在被混合时形成用于所需应用的具有足够粘附力的密封剂, 以便密封或修复皮肤或其他组织。这种密封剂成分优选地是生物相容的, 并且能被身体吸收, 或者是对身体无害的, 以使得不需要随后将它们去除。例如, 纤维蛋白是众所周知的组织密封剂, 其由至少两种原始成分的组合物制成, 该两种原始成分为纤维蛋白原和凝血酶, 它们取决于温度而分别具有大约 200cps 和 15cps 的不同粘度。当彼此接触时, 纤维蛋白原和凝血酶成分互相作用以形成组织密封剂, 纤维蛋白, 其是极其粘的。

[0006] 可以将多种密封剂成分保存在分开的容器中并且在应用之前将密封剂成分结合。然而, 因为诸如纤维蛋白原和凝血酶的密封剂成分具有不同的粘度, 所以常常难以实现完全和彻底的混合。如果成分没有被充分地混合, 则会危害密封剂在工作表面密封或粘合组织的功效。

[0007] 上述的类型的不充分混合也是在需要将具有相对不同粘度的两种或更多种成分混合在一起的其他医学和 / 或非医学领域中存在的问题。这些成分可能趋向于在使用或被

分配到没有彻底混合的流中之前彼此分开,这至少部分地是由于它们不同的粘度、流速并且取决于这种混合物在使用之前可能被存储的温度和时间长短。

[0008] 为了克服医学领域中高粘度纤维蛋白的形成困难,在提供组织密封剂时,变得通行的方式是,正好在组织密封剂应用于工作表面之前提供两种或更多种成分的在线混合(代替成分的分批或罐混合)以形成组织密封剂。可以通过将密封剂直接喷射到组织或其他基底或工作表面上的分配器来应用这种密封剂,在美国专利 No. 4,631,055、4,846,405、5,116,315、5,582,596、5,665,067、5,989,215、6,461,361 和 6,585,696、6,620,125 和 6,802,822 和 PCT 公开 No. W096/39212 中示出了组织密封剂分配器的例子,它们全部通过参考方式结合于此。而且以 Tissomat[®] 和 Duploject[®] 商标出售了这种分配器的其他例子,其由 Baxter AG. 在市场上销售。典型地,在这些现有技术的装置中,成分为纤维蛋白原和凝血酶的两个单独的流被结合并且结合流被分配到工作表面。使纤维蛋白原和凝血酶的流结合会引起反应,该反应导致纤维蛋白密封剂的形成。尽管彻底的混合对于纤维蛋白的形成是重要的,但分配器尖端的积垢或堵塞能妨碍纤维蛋白的适当分配。这种堵塞或积垢可能由于在密封剂成分从分配器尖端喷射之前密封剂成分在分配器中长期的接触或混合而引起。

[0009] 在当前的混合系统中,两种或更多种具有不同粘度的成分的混合质量可能根据流速而改变。例如,在某些流动条件下,成分可能作为没有彻底混合的流被分配,因而,希望提供一种混合系统,其无论流量如何均可实现充分的混合。

[0010] 尽管之前的装置不同程度地用于形成和分配混合物,但仍然需要提供一种混合器和分配系统,其提供(例如用于组织密封剂的)至少两种成分的可靠且彻底的混合,以应用于所需的工作表面或其他领域中的其他用途应用。这种混合系统可以被设置成正好想要使用或应用的时候或至少接近这个时候来分配混合物。优选地,这种混合器和分配系统还将避免分配器的过度积垢或堵塞。

发明内容

[0011] 在一个方面中,本发明涉及一种用于混合至少两个分开的成分流的组织密封剂装置,该成分流在被混合时形成结合流体流。该装置包括适合与所述至少两个分开的流之一连通的第一通道以及适合与所述至少两个分开的流中的另一个连通的第二通道。提供了与第一和第二通道中的每一个连通的混合器,该混合器包括三维栅格,三维栅格限定了多个穿过其中的曲折的互连通路。混合器具有被选择以充分混合结合流体流的成分流的物理特性,这些特性包括小孔尺寸、厚度和孔隙度中的一个或多个。

[0012] 在另一个更具体的方面中,混合器特性包括供给大体上同质的混合流的孔隙度和平均微孔尺寸。例如,平均流动微孔尺寸可以在大约 5 到 300 微米之间。在另一个具体的例子中,混合器的平均流动微孔尺寸在大约 15 到 100 微米的范围内。在另外一个例子中,混合器的孔隙度在大约 20% 到 60% 之间,更具体地其孔隙度在大约 20% 到 40% 的范围内。在另一个例子中,混合器的厚度在大约 1.5 到 3.0 毫米的范围内。在另一个例子中,混合器的平均流动微孔尺寸、厚度和孔隙度的乘积在大约 0.016 到 0.055 的范围内。

[0013] 上述装置还可以具有处于大约 5 到 17 的范围内的 K 值,K 值由在下面更详细描述达西(Darcy)定律确定。

[0014] 在另一个方面中,本发明涉及一种提供结合流体流的装置,结合流体流是来自所

选数量的纤维蛋白原和凝血酶的混合物的纤维蛋白。可以通过交联度或交联率来表现纤维蛋白混合物的特性,交联度或交联率由纤维蛋白混合物中的组分链的数量与存在于纤维蛋白原中的相同组分链的数量之比来度量。组分链可以包括阿尔法(alpha)单体链。此外,纤维蛋白原和纤维蛋白混合物至少包括阿尔法单体链、白蛋白和贝塔单体链,并且交联率由Q值度量,Q值是 X_n/X_1 的商,其中 X_1 和 X_n 分别针对纤维蛋白原和混合物而各自代表阿尔法链与白蛋白和贝塔链的结合数量之比。例如在组分链是阿尔法单体链的情形下,纤维蛋白原中的组分链的数量可以大于纤维蛋白混合物中的组分链的数量。在另一个例子中(其中结合流体流是所选数量的纤维蛋白原和凝血酶的纤维蛋白混合物),可以通过第一光学特性来表现纤维蛋白和/或成分的混合程度的特性。结合流体流提供相对一致的光学特性,该光学特性表明第一和第二成分被充分混合形成纤维蛋白混合物。第一和第二光学特性之一可以是荧光性。

[0015] 在另一个方面中,本发明涉及包括两个串联定位的混合器的装置。在另外一个例子中,混合器可以是多孔元件,并且在另外一个例子中,多个混合器可以以彼此隔开的关系隔开。在另一个例子中,混合器可以彼此相邻。在另外一个例子中,混合器可以处于一个位置的下游,在该位置,至少两个分开的流被第一次结合。在另一个例子中,混合器可以包括选自自由玻璃、陶瓷、金属或聚合物组成的组的多孔材料。在另外一个例子中,混合器可以是选自自由玻璃、陶瓷、金属或聚合物组成的组的烧结材料。混合器可以是烧结的聚合物,更特别地,混合器可以由位于中心的聚丙烯或聚乙烯制成。

[0016] 在另一个方面中,本发明涉及一种纤维蛋白组合物。纤维蛋白组合物是所选数量的纤维蛋白原和凝血酶的混合物,其中混合物包括所选数量的组分链,该组分链也存在于纤维蛋白原中。混合物具有由Q值度量的交联率,Q值由 X_n/X_1 的商度量,其中 X_n 至少部分地基于混合物中的组分链的数量, X_1 至少部分地基于纤维蛋白原中所存在的组分链的数量。Q值至少小于大约0.91。

[0017] 在另一个方面中,纤维蛋白原和混合物至少包括阿尔法单体链、白蛋白和贝塔单体链,并且 X_1 和 X_n 分别对应于纤维蛋白原和混合物而各自代表阿尔法链与白蛋白和贝塔链的结合数量之比。在另外一个方面中,组分链是阿尔法单体。在另一个方面中,纤维蛋白原的阿尔法单体链的数量大于纤维蛋白混合物中的阿尔法单体链的数量。在一个具体的例子中,Q值小于大约0.9并且可以小于大约0.8。

[0018] 在另外一个方面中,本发明涉及一种纤维蛋白组合物,其包括具有第一光学特性的纤维蛋白原的第一成分和具有第二光学特性的凝血酶的第二成分,第一和第二成分在被混合时形成结合流体流,其提供相对一致的光学特性以表明第一和第二成分在何时充分混合。在一个例子中,第一和第二光学特性可以是荧光性。在上述纤维蛋白组合物的更具体的例子中,凝血酶具有高荧光性,纤维蛋白原具有低荧光性。在纤维蛋白组合物中,纤维蛋白原可以没有荧光性。在另外一个例子中,纤维蛋白的荧光性可以分布越过结合流体流,其中在该流的所选的中间位置处观察到较大程度的荧光性。

[0019] 本发明还涉及一种用于结合组织密封剂组合物的至少两种分开的成分的方法。该方法包括提供混合器,混合器包括三维栅格,三维栅格限定了多个穿过其中的曲折的互连通路。该方法包括选择用于混合器的材料,混合器基于材料的物理特性,所述特性包括平均流动微孔尺寸、厚度和孔隙容积中所选的一个或多个。

[0020] 在另外一个方面中,该方法包括选择足以形成大体上同质的混合流的平均微孔尺寸的孔隙度。在一个例子中,该方法包括选择在大约 5 到 300 微米之间的平均流动微孔尺寸,更具体地,选择在大约 15 到 100 微米的范围内的微孔尺寸。

[0021] 在另一个方面中,该方法包括选择在大约 20%到 60%之间的孔隙度,更具体地选择在大约 20%到 40%的范围内的孔隙度。最后,该方法可以包括选择在大约 1.5 到 3.0 毫米的范围内的厚度。在另一个方面中,该方法包括选择混合器,该混合器的平均流动微孔尺寸、厚度和孔隙度的乘积在大约 0.016 到 0.055 的范围内。

[0022] 在另外一个方面中,该方法包括,两种成分中的至少一种包括液体、固体或气体,并且每种成分还可以是固体、液体或气体的某一组合物。在另一个方面中,两种成分可以包括纤维蛋白原和凝血酶。在另外一个方面中,该方法包括至少两个串联定位的混合器并且还使两种成分流过混合器以使第一和第二成分混合。在又一个方面中,该方法提供了,通过确定 K 值(如在下面更详细地描述的)或通过确定混合器的平均流动微孔尺寸、厚度和孔隙度的乘积来选择混合器。此外,该方法可以包括通过确定组织密封剂的交联度来选择混合器,其中根据在上面和下面描述的其他方面,组织密封剂是纤维蛋白混合物并且 Q 值可以被度量。另外,如在下面更详细地描述的,该方法的另一个方面可以包括使两种成分顺序通过混合器一次或多次但不局限于多次。在又一个方面中,该方法可以包括在混合器上游所选的位置处在混合器附近使两种成分结合。

[0023] 在另一个方面中,本发明涉及一种用于结合和分配结合流体流的组织密封剂系统,其包括至少两个容器,每个容器分别容纳一种或多种成分。该系统包括与至少两个容器之一连通的第一通道和与所述至少两个容器中的另一个连通的第二通道。与第一和第二通道中的每一个连通的混合器包括或包含三维栅格,三维栅格限定了多个穿过其中的曲折的互连通路。混合器具有处于大约 5 到 17 的范围内的 K 值, K 值由达西定律限定,达西定律是 $K = Q * \eta * L / (S * \Delta P)$ 。

[0024] 在另一个方面中,本发明涉及一种用于混合至少两个分开的成分流的装置,该成分流在被混合时形成结合流体流。该装置包括与所述至少两个分开的流之一流体连通的第一通道和与所述至少两个分开的流中的另一个流体连通的第二通道。该装置包括处于彼此隔开关系的至少两个混合器,一个混合器位于另一个的上游并且与第一和第二通道中的每一个连通。每个混合器都具有三维栅格,三维栅格限定了多个穿过其中的曲折的互连通路。所述至少两个混合器下游的第三通道允许结合流体流的流动。在另外一个方面中,混合器中的至少一个包括多孔元件。在另一个方面中,混合器中的至少一个在一个位置的下游,在该位置,所述至少两个分开的流被第一次结合。混合器可以由多孔材料制成,多孔材料选自自由玻璃、陶瓷、金属或聚合物组成的组,更具体地,混合器中的至少一个可以是选自自由玻璃、陶瓷、金属或聚合物组成的组的烧结材料。在更特殊的例子中,混合器中的至少一个由烧结的聚合物制成,例如烧结的聚丙烯或聚乙烯。

[0025] 在另一个方面中,本发明涉及一种用于结合一种或多种成分的方法。该方法包括提供处于彼此隔开关系的至少两个混合器,一个混合器位于另一个混合器的上游并且每个混合器都包括三维栅格,三维栅格限定了多个穿过其中的曲折的互连通路。该方法还包括使第一成分和第二成分同时流过混合器以使第一和第二成分混合。

[0026] 在另外一个方面中,本发明涉及一种用于混合至少两种分开的成分的装置,所述

分开的成分在被混合时形成结合流体流。该装置包括至少一个混合器,其具有第一和第二侧并且包括三维栅格,三维栅格限定了多个穿过其中的曲折的互连通路。该装置包括与混合器第一侧流体连通并且适合与第一成分源连通的第一端口,该装置还包括与混合器的第二侧流体连通的第二端口,第二端口适合与第二成分源连通。每个端口都通过混合器与另一个端口流体连通以允许第一和第二成分之一从混合器的第一和第二侧中所选的一侧流向另一侧并且允许第一和第二成分都从另一侧回流到混合器。该装置还可以包括用于分配或收集结合流体流的分配器或容器。在一个方面中,两种成分中的至少一种包括液体、固体或气体,并且每种成分还可以是固体、液体或气体的某一组合物。在另一个方面中,两种成分可以至少包括柴油、油、汽油、水和空气中所选的一种。在另外一个方面中,两种成分可以包括蛋白和空气。在又一个方面中,两种成分可以包括纤维蛋白原和凝血酶。

[0027] 在另一个方面中,本发明涉及一种用于结合两种或更多种成分的方法。该方法包括提供位于第一和第二通道中间并且与其流体连通的至少一个混合器,第一和第二通道分别与第一和第二成分流体连通。该方法包括使第一成分通过混合器顺序地从第一通道流到第二通道并且使第一和第二成分两者通过混合器从第二通道流到第一通道。根据该方法,第一和第二成分可以经过多次混合,例如但不局限于至少三次。在该方法的另外一个方面中,被结合的第一和第二成分存储在所述第一和第二通道中的适合于连接至用于分配结合成分的出口的那一个通道中。在一个方面中,第一和第二成分中的至少一个是液体、固体或气体。在另一个方面中,第一和第二成分都是液体、固体或气体。在另外一个方面中,这些成分中的至少一个可以是液体、固体或气体的组合物,第一和第二成分中的另一个可以是液体、固体或气体或其组合物。

[0028] 在另外一个方面中,本发明涉及一种用于结合至少两个分开的成分流的装置,这两个分开的成分流在被混合时形成结合流体流。该装置包括与所述至少两个分开的流之一流体连通的第一通道,该装置还包括与所述至少两个分开的流中的另一个流体连通的第二通道,该装置还可以包括与第一和第二通道流体连通并且位于第一和第二通道下游且用于在所选的位置结合至少两个分开的流的第三通道。该装置包括位于所选的位置下游并且在所选的位置附近的至少一个混合器,混合器包括三维栅格和在混合器下游以允许结合流体流流动的出口,三维栅格限定了多个穿过其中的曲折的互连通路。在一个方面中,两种成分中的至少一种包括液体、固体或气体,并且每种成分还可以是固体、液体或气体的某一组合物。在另一个方面中,两种成分可以至少包括柴油、油、汽油、水和空气中所选的一种。在另外一个方面中,两种成分可以包括蛋白和空气。在又一个方面中,两种成分可以包括纤维蛋白原和凝血酶。

[0029] 在另一个方面中,本发明涉及一种用于混合至少两个分开的成分流的方法。该方法包括提供混合器,混合器包括三维栅格,三维栅格限定了多个穿过其中的曲折的互连通路。该方法包括在混合器上游的所选位置处在混合器附近结合至少两个分开的成分流并且使所述至少两个分开的成分流通过混合器。该方法还可以包括使所述流通过位于第一混合器下游的第二混合器,第二混合器包括三维栅格,三维栅格限定了多个穿过其中的曲折的互连通路。

[0030] 在另一个方面中,该方法包括将结合的至少两个流体流施加于所需的工作表面。混合器可以是具有多个微孔的多孔元件,微孔的平均微孔尺寸在大约 5 到 300 微米之间。混

合器还可以是具有在大约 20% 到 40% 之间的孔隙度的多孔元件。混合器可以包括选自自由玻璃、陶瓷、金属或聚合物组成的组的多孔材料,更具体地,可以是选自自由玻璃、陶瓷、金属或聚合物组成的组的烧结材料。上述方法还可以包括停止所述至少两个成分流通过混合器和随后重复使所述至少两个成分流通过混合器。

[0031] 本发明的装置、系统、方法和组合物的这些和其他方面的更详细的描述在下面阐明。

[0032] 尽管稍后在特定结构方面进行描述,但应该懂得,本发明的装置、系统和方法不局限于所示的相同结构,本发明的范围由现在或此后提交的权利要求限定。

附图说明

[0033] 图 1 是本发明中阐明的组织密封剂分配器的一个实施例的局部横截面图。

[0034] 图 2 是图 1 的分配器的远端部分的放大横截面图,表示分配器的多个部分被移除的情况。

[0035] 图 3 是图 2 的远端部分的放大远端视图。

[0036] 图 4 是图 2 中所示的远端部分的透视图。

[0037] 图 5 是与图 1 相似的备选分配器的顶视图,其中混合部分被移除,其以横截面的方式示出了多个部分用来说明在分配器的远端部分中限定的流体流通道。

[0038] 图 6 是混合部分被移除的图 1 的分配器的顶视图,其以横截面的方式示出了多个部分用来说明在分配器的远端部分中限定的流体流通道。

[0039] 图 7 是与图 1 相似的另一个备选分配器的顶视图,其中混合部分被移除,其以横截面的方式示出了多个部分用来说明在分配器的远端部分中限定的流体流通道。

[0040] 图 8 是图 5 的分配器的远端视图。

[0041] 图 9 是扫描电子照片,以大约 $\times 30$ 的放大率表示具有大约 8.0 毫米 (mm) 的宽度和大约 1.0mm 的厚度的烧结聚丙烯材料的横向截面。

[0042] 图 10 是扫描电子照片,以大约 $\times 100$ 的放大率表示具有大约 8.0 毫米 (mm) 的宽度和大约 1.0mm 的厚度的烧结聚丙烯材料的横向截面。

[0043] 图 11 是扫描电子照片,以大约 $\times 350$ 的放大率表示具有大约 8.0 毫米 (mm) 的宽度和大约 1.0mm 的厚度的烧结聚丙烯材料的横向截面。

[0044] 图 12 是扫描电子照片,以大约 $\times 200$ 的放大率表示具有大约 8.0 毫米 (mm) 的宽度和大约 1.0mm 的厚度的烧结聚丙烯材料的横向截面。

[0045] 图 13 是扫描电子照片,以大约 $\times 30$ 的放大率表示具有大约 8.0 毫米 (mm) 的宽度和大约 1.0mm 的厚度的烧结聚丙烯材料的纵向截面。

[0046] 图 14 是扫描电子照片,以大约 $\times 100$ 的放大率表示具有大约 8.0 毫米 (mm) 的宽度和大约 1.0mm 的厚度的烧结聚丙烯材料的纵向截面。

[0047] 图 15 是扫描电子照片,以大约 $\times 250$ 的放大率表示具有大约 8.0 毫米 (mm) 的宽度和大约 1.0mm 的厚度的烧结聚丙烯材料的纵向截面。

[0048] 图 16 是扫描电子照片,以大约 $\times 350$ 的放大率表示具有大约 8.0 毫米 (mm) 的宽度和大约 1.0mm 的厚度的烧结聚丙烯材料的纵向截面。

[0049] 图 17 表示使用水银孔隙度试验获得的所选材料 (烧结聚丙烯) 的孔隙度测量结

果。

[0050] 图 18 是采用改进的远端部分的组织密封剂分配器的局部横截面图。

[0051] 图 19 是在本发明中阐明的组织密封剂分配器的另一个实施例的局部横截面图。

[0052] 图 20 是图 19 中所示的分配器的远侧部分的放大横截面图。

[0053] 图 21 是在混合部分被移除的情况下沿图 20 的线 21-21 截取的横截面。

[0054] 图 22 是与图 2 相似的放大侧视图,但两个混合器没有在混合器之间的间隔。

[0055] 图 23-27 是与图 2 相似的放大侧视图,不同之处在于它们示出了具有两个混合器的不同的混合器设备,其中在混合器之间具有不同的相对间隔。

[0056] 图 28-29 是与图 20 相似的侧视图,不同之处在于它们示出了几个不同的分配器尖端,其中的双混合器设备具有不同的混合器之间的相对间隔。

[0057] 图 30-32 是与图 20 相似的侧视图,不同之处在于它们示出了几个不同的分配器尖端,其中的混合器设备具有一个、两个或三个混合器,在这些混合器之间没有间隔。

[0058] 图 33 是在本发明中阐明的分配器的另一个实施例的局部横截面图。

[0059] 图 34 是在本发明中阐明的组织密封剂分配器的另外一个实施例的局部横截面图。

[0060] 图 35 是在本发明中阐明的组织密封剂分配器的又一个实施例的顶视图。

[0061] 图 36 是沿图 35 的线 36-36 截取的横截面。

[0062] 图 37 是在本发明中阐明的组织密封剂分配器的改进实施例的顶视图,该组织密封剂分配器具有单个混合装置,该单个混合装置与具有单个容器的分配装置相连。

[0063] 图 38 是图 37 的组织密封剂分配器的横截面。

[0064] 图 39 是图 37 中的分配器的一部分的放大横截面,示出了其他部分被移除的情况。

[0065] 图 40 是图 39 中的分配器的一部分的侧视图,示出了另外的部分被移除的情况。

[0066] 图 41 是改进的混合装置的侧视图,其被表示为与分配装置分离。

[0067] 图 42 是沿着图 41 的 42-42 截取的横截面。

[0068] 图 43 是另一个混合装置的侧视图,其被表示为与分配装置分离。

[0069] 图 44 是沿着图 43 的 44-44 截取的横截面。

[0070] 图 45 是图 44 中的分配器的一部分的侧视图,其表示另外的部分被移除的情况。

[0071] 图 46 是图 45 的右端视图。

[0072] 图 47 是一设备的顶视图,该设备包括由图 39-46 中所示的混合装置之一连接的两个分配装置。

[0073] 图 48 是备选设备的顶视图,该备选设备包括由图 39-46 中所示的混合装置之一连接的两个分配装置。

[0074] 图 49 是又一个设备的顶视图,该设备包括由不同混合装置连接的两个分配装置。

[0075] 图 50 是与图 48 相似的改进实施例的示意图,其还包括用于接收或存储用于各种应用的结合流体流的贮存器。

[0076] 图 51 是在本发明中阐明的另外一个实施例的平面图,其示出了采用混合装置的注入系统。

[0077] 图 52 是图 50 的系统的一部分的放大横截面,其中其他部分被示出为被移除了。

[0078] 图 53-54 用图表示出了采用不同分配装置的不同纤维蛋白基质的浊度测量。

[0079] 图 55 示出了在用于三个不同组的纤维蛋白混合物中的阿尔法 (α) 单体链的交联百分比,每个组都采用不同的流速,2 毫升 / 分钟、4 毫升 / 分钟和 6 毫升 / 分钟,并且每个组都由基于三个不同分配装置的结果组成。

[0080] 图 56 示出了用于纤维蛋白原或纤维蛋白混合物的十个不同样品的电泳图案,其根据该成分的分子量而识别不同组成成分的存在或不存在。

[0081] 图 57-60 是图表,表示在纤维蛋白原和三个不同的纤维蛋白混合物的相应样品中存在的组成成分的量,其均采用不同的分配装置。

[0082] 图 61 表示在不同的温度 -4°C 、 18°C 、 22°C 、 37°C ,在不同的纤维蛋白混合物中的阿尔法 (α) 单体链的交联百分比。

[0083] 图 62-63 是图表,分别表示沿着没有混合器的装置 (图 62 中) 和具有至少一个混合器的装置 (图 63 中) 的用于纤维蛋白混合物的管道的横截面的荧光度。

[0084] 图 64-65 是图表,表示渗透率 K 值、压力值和粘度值相对于彼此的标绘图,其基于达西定律,其中其余变量保持为常数。

具体实施方式

[0085] 根据本发明的一个实施例,图 1 示出了以 2 总体表示的分配器,其用于混合结合流体流的至少两种成分,如密封剂或组织密封剂或其他结合流体流。尽管以组织密封剂分配器为背景一般性地说明和描述了分配器、系统和方法,但应该懂得,本发明不局限于这种分配器或组织密封剂成分的混合,本发明在期望成分流体流的混合的各种环境中都具有应用。

[0086] 如图 1 中所示,分配器 2 包括至少两个流体成分源,其示出为空心圆筒或桶状物 6 和 8 的形式,但是可以使用提供流体成分的其他源容器。在图 1 的实施例中,每个桶状物都具有大体上圆柱形的内部或孔,并且用于形成纤维蛋白组织密封剂的流体成分之一 (如纤维蛋白原或凝血酶) 存储在其中。每个桶状物的远端 7、9 分别具有出口 11、13,出口 11、13 分别用于与以 4 总体表示的分配尖端结构连通。

[0087] 在图 1 中,每个桶状物 6、8 的孔优选地分别可滑动地接收活塞或柱塞 10、12,以从相应的孔喷射密封剂成分。柱塞或推动器 14、16 与每个活塞相关联并且从每个相应的孔近侧地沿伸。拇指托 18、20 优选地与每个柱塞 14、16 相关联并且可以被手动地或自动地致动或推动以喷射成分。例如,通过将柱塞结合在一起以便同时运动的公共致动器或枢状物,可以独立地或同时地致动拇指托 18、20,

[0088] 如图 1 中所示,所示的尖端组件或结构是由多部分组成的组件 (multipart assembly) 并且包括流动引导器 26。流动引导器 26 具有近端 22 和远端 24,并且限定了相应的第一和第二通道 28 和 30,每个通道 28、30 都与桶状物 6、8 的相应的孔连通以允许相应的成分离开远端 24。如图 1 中所示,通向每个通道 28 和 30 的入口适合于例如通过鲁尔 (luer) 接头或其他连接器与桶状物 6、8 的出口之一相连,其中鲁尔接头或其他连接器对于相关领域的技术人员将是显而易见的。

[0089] 尽管手动致动的柱塞被示出为用于分配流体成分,但关于本发明可以使用其他类型的装置,包括手动地或电力致动的分配器。此外,如上面指明的,可以预期本发明不局限于用于密封剂的分配器,本发明可以用来结合用于医学领域之内或之外的其他应用的其

他结合流体流的两种或更多种成分。

[0090] 在图 1 中,第一和第二通道 28、30 中的每一个都与作为分开流体流的成分中的一种成分连通直到这些流接近或处于远端 24 为止。如图 1 中所示,第一和第二通道 28、30 可以相对于彼此不平行并且不相交以使得它们将每个成分流以一角度引导到结合的第三通道 32 中,该角度可以帮助两个流的结合。例如,如图 1 中所示,通道是分开的(其中一个通道 28 或 30 位置相对于另一个偏移并且不与另一个相交)直到所述流离开它们各自的通道。在图 1 中,离开的流最初被引导远离彼此,朝着第三通道 32 的相对的内表面,第三通道 32 将使分开的流偏转并且使它们会聚。流体成分流在远端 24 下游的第三通道 32 中的流动可能是湍流的或提供了某一流体流动条件,该流体流动条件导致离开的流体成分流在该区域中的某种混合。

[0091] 在图 5-8 中,每个图都包括用于流动引导器的成分通道的备选方位,但是也可以使用其他方位。备选的分配装置 50、60 和 70 在图 5 和 8 中分别示出了直的且平行的方位,其中流体成分流沿着大体上平行的路径离开流动引导器。图 6 示出了与图 1 的流动路径相似的不平行且不相交的流动路径,图 7 示出了在装置远端处的直角的平行流动路径(其中一个通道位于另一个前面并且在图 7 中仅仅示出了一个通道)。其他方位也是可能的。

[0092] 如上所述,并且在图 1-4 中进一步示出,第三通道 32 与第一和第二通道 28、30 连通。第三通道 32 的最远侧的分配端 34 用来让混合成分流离开并且取决于将应用结合的混合物的所需形式和 / 或工作表面,分配端 34 可以包括任何所需形状的管口或分配结构,如管道段、套管、喷射装置、喷射头或其他类型的分配装置。

[0093] 根据本发明,以 36 总体表示的混合器位于第三通道 32 的分配端 34 的上游以便成分流的混合。当成分流流过混合器 36 时,它们混合在一起以提供两种或更多种成分的彻底混合,从而产生从分配端 34 分配的基本上均匀的结合流体流。

[0094] 这里描述的混合器 36 优选地由三维栅(晶)格(lattice)或基质(matrix)形成,三维栅格或基质限定多个穿过混合器的曲折的互连通道。由于这种结构,成分流体流在它们通过混合器时密切地混合在一起。混合器 36 可以提供流体成分流的层流以加强流体成分流之间的混合,或提供某一流体流动条件,该流体流动条件优选地促进流体成分流的有效混合。

[0095] 在图 9-16 中以横截面的方式示出了用于混合器的一种优选材料。这里示出的材料是聚合材料,其通过烧结而形成以限定一体的多孔结构。聚合材料的栅格或基质形成多个基本上任意成形的、穿过混合器的曲折的互连通道。混合器 36 的材料例如可以选自下列材料中的一种或多种:聚乙烯(PE)、高密度聚乙烯(HDPE)、聚丙烯(PP)、超高分子量聚乙烯(UHMWPE)、尼龙、聚四氟乙烯(PTFE)、PVdF、聚酯、环状烯烃共聚物(COC)、包括 EVA 的热塑性弹性体(TPE)、聚乙基醚酮(PEEK)、玻璃、陶瓷、金属、除了聚乙烯或聚丙烯之外的聚合物材料或其他类似材料。混合器 36 也可以由包含活性粉末材料的聚合物材料制成,活性粉末材料例如是具有吸收的分子的碳粒或磷酸钙颗粒。其他类型的材料也是可能的。适合本发明的烧结聚丙烯材料可以从商业来源得到,例如从 Bio-Rad Laboratories,里士满市,加利福尼亚,美国, Porex Porous Products Group of Porex Manufacturing, Fairburn, 乔治亚州,美国, Porvair Technology, a Division of Porvair Filtration Group Ltd., Wrexham, 英国, 包括 Porvair Vycon Porvent, PPF 或 PPHP materials, 或 MicroPore Plastics, Inc.,

5357 Royal Woods, Parkway, Tucker, GA30084, <http://www.microporeplastics.com/>。

[0096] 下面的情况也是可能的：混合器 36 可以由具有可以帮助成分流混合的一个或多个特性的一种或多种材料制成。作为例子而非限制，材料可以是亲水的、疏水的、疏油的等等，和 / 或具有可能是加强成分的混合所需的其他特性，其中亲水材料是本质上吸收或结合水的材料，疏水材料是本质上不能溶解在水中的材料，疏油材料是本质上抗油吸收的材料。

[0097] 如上面指明的，混合器 36 优选地完全或部分地由限定多个穿过其中的曲折的互连通路的三维栅格或基质制成。在图 9-16 中，成分流可以通过所示的限定多个曲折的互连通路的三维栅格或基质以使得成分流被彻底混合，从而产生基本上均匀的结合流体流。在图 9-12，扫描电子照片分别以大约 $\times 30$ 、 $\times 100$ 、 $\times 350$ 和 $\times 200$ 的放大率示出了具有大约 8.0 毫米 (mm) 的宽度和大约 1.0mm 的厚度的烧结聚丙烯材料的横截面。在图 13-16，扫描电子照片分别以大约 $\times 30$ 、 $\times 100$ 、 $\times 250$ 和 $\times 350$ 的放大率示出了图 9-12 中所示的相同材料的纵断面，其示出了三维栅格的其他视图。如图 9-16 中所示，所示的通路优选地在整个混合器中的一个或多个任意位置相交以使得当两个成分流流过混合器时，两个成分流在这些位置任意地结合。应该懂得，三维栅格或基质能以各种方式形成并且不局限于图 9-16 中所示的烧结聚合材料的无规结构。

[0098] 图 1-4 中所示的混合器 36 由多孔材料制成并且取决于应用可以具有变化的孔隙度。优选地，这种多孔材料具有的孔隙度允许成分流通过以产生彻底混合的结合流体流。材料的孔隙度可以表示为空隙体积与材料的总体积的百分比。可以依据几个因素选择材料的孔隙度，所述因素包括但不限于所用的材料及其对流体流动的阻力（通常应该避免由流动阻力引起的过大背压的产生）、粘度和其他特性以及所用的混合成分的数量、所需的混合质量、和所需的应用和 / 或工作表面。作为例子而非限制，可以用于混合纤维蛋白成分的材料孔隙度可以在大约 20% 到 60% 之间，优选地在大约 20% 到 50% 之间，更优选地在大约 20% 到 40% 之间。

[0099] 在图 17，由 Bio-Rad Laboratories 制造的所选材料的孔隙度测量结果被表示为是利用在 Autopore IIII 装置上进行的水银孔隙度试验而获得的，Autopore IIII 装置是由 Micromeritics, Norcross, GA 制造的产品。以其他方式或用其他试验确定所选材料的孔隙度也是可能的。在图 17，这种孔隙度测量结果表示了侵入材料样品中的水银的总体积，以提供大约 33% 的孔隙度，大约 0.66 的表观密度和大约 64.75 微米的平均孔径。具有其他孔隙度的材料也可以用于混合纤维蛋白或用于混合除了纤维蛋白之外的结合流体流，这取决于所需应用。

[0100] 同样，混合器的平均微孔尺寸范围可以变化。在图 9-16 中所示的三维栅格中，混合器 36 可以限定多个微孔，所述多个微孔限定了成分流流过的流动路径的至少一部分。可以选择平均微孔尺寸的范围以避免对这种成分流的流体流动不适当的阻力。此外，平均微孔尺寸范围可以根据几个因素而变化，所述因素包括上面关于孔隙度讨论的那些因素。除了包括没有混合器的“控制”例子的第 16 之外，在表 1 中示出了几个用于混合器的不同材料的平均微孔尺寸范围。

[0101] 表 1

[0102] 部分 III：单个多孔盘的评估

[0103]	来自 Porvent and Porex 的材料						
[0104]	样品标号	类型	形式	性质	平均微孔尺寸	厚度	混合
[0105]	2		PE 片疏水的		5-55 μm	2.0mm	好
[0106]	21		PP 片疏水的		15- > 300 μm	2.0mm	好
[0107]	6		PE 片疏水的		20-60 μm	3.0mm	好
[0108]	19		PP 片疏水的		70-210 μm	1.5mm	好
[0109]	22		PP 片疏水的		70-140 μm	3.0mm	好
[0110]	24	PP 片疏水的			125-175 μm	3.0mm	好
[0111]	1	疏水的			7-12 μm	1.5mm	没有纤维蛋白挤出
[0112]	8	PE 片疏水的			40-90 μm	1.5mm	好
[0113]	7	PE 片疏水的			20-60 μm	1.5mm	好
[0114]	9	PE 片疏水的			20-60 μm	3.0mm	好
[0115]	16	PE 片疏水的			40-100 μm	1.5mm	好
[0116]	18	PE 片疏水的			40-100 μm	3.0mm	好
[0117]	20	PE 片疏水的			80-130 μm	3.0mm	好
[0118]	14	PE 片疏水的			20-60 μm	1.5mm	好
[0119]	17	PE 片疏水的			80-130 μm	1.5mm	好
[0120]	26	控制					
[0121]	27	PP 片疏水的			7-145 μm	1.5mm	好

[0122] 表 1 包括几种由 Porex 或 Porvair 制造的商标为 Porvent 或 Vyon 的商用烧结聚乙烯 (PE) 或聚丙烯 (PP) 材料。除了一个实验 (标号 26) 之外,该实验是控制并且没有任何混合器,该表概括了基于在纤维蛋白原和凝血酶 (4 国际单位 (IU)/ml) 通过具有单个混合器的装置之后获得的纤维蛋白的质量而从每个材料得到的混合结果,所述单个混合器例如为图 1 中所示的。被指示的平均微孔尺寸范围在大约 5 到 300 微米之间变化。在表 1 中,第 2、21、6、19、22、24、8-9、16、18、20、14、17 和 27 号的材料的范围均总体地表明用于纤维蛋白的好的混合质量。在表 1 中,这种平均微孔尺寸范围不应该是穷举的,其他的平均微孔尺寸范围也是可能的和可用于混合的。在表 1 中表明的平均微孔尺寸范围从由供应商 Porvair 和 Porex 提供的所列出材料的技术数据表获得。

[0123] 混合器的构造和尺寸还可以进一步被设置成以便提供成分流的充分彻底的混合。混合器的尺寸可以取决于这些因素而变化,所述因素包括分配器的尺寸和 / 或构造、混合器孔隙度和平均微孔尺寸、所用的混合器材料、所需的混合程度、混合成分和 / 或所需的应用。对于具有上面讨论的孔隙度和平均微孔尺寸的示例性范围的混合器,混合器厚度的范围可以在大约 1.5mm 到 3.0mm 之间,如表 1 中所示。其他厚度也是可能的,包括可变的或不均匀的厚度。

[0124] 同样,混合器的形状和构造可以不同于图 1-4 中所示的大体上圆形的横截面或盘形。混合器具有其他形状或构造也是可能的,包括但不限于椭圆形、长方形、四边形或其他形状。在图 1-4 中所示的实施例中,混合器半径的范围可以在大约 3mm 到 5mm 之间,但是其他尺寸也是可能的。

[0125] 尽管混合器 36 也可以位于流进行结合的地方,但如图 1 中所示,混合器 36 优选地

位于远端 24 下游,距离远端 24 大约一长度 L,从那里,分开的成分流最初被允许流到一起。可以预料到的是,距离 L 可以取决于设计要求和要求的混合程度而改变。作为例子,在图 1-4 中所示类型的用于纤维蛋白输送中的握持式分配器中,距离 L 的范围可以在大约 0 到 6mm 或更大之间,优选地,在大约 1 到 6mm 之间。一般而言,通过采用图 1-4 中所示的混合器类型,由所示混合器产生的纤维蛋白的均匀性随着距离 L 的减小(例如 4mm 和更小)而降低。更优选地,对于图 1-4 中所示的实施例而言,大约 5 到 6mm 之间的距离 L 是优选的,但是其他距离也是可能的。可以预料到的是,除所示的所述 Y 形通道结构之外,可以采用其他设计,和/或对于这种结构可以采用其他物理参数,例如其他直径、长度、通道数量和/或通道方位,如图 5-8 中所示,以使得距离 L 的值可以具有与上述范围不同的范围并且不局限于上面的范围。

[0126] 同样,可以以各种方式制造混合器,方式可以取决于所需的形状、厚度和/或用于混合器的一种或多种材料的其他特性。作为例子而非限制,混合器可以由具有所需尺寸、厚度和/或用于混合器的其他特性的一块或多块材料制造或分段制成(sectioned)。作为选择,可以预制混合器以形成具有所需尺寸、厚度和/或其他特性的混合器,所述预制包括一个或多个模制工艺。以其他方式制造混合器也是可能的。例如可以通过模制超声波焊接、机械装配或其他连接技术将混合器预先装配为套管、鲁尔件、喷射尖端、管子或其他装置的部分。作为例子而非限制,图 18 表示与图 1 的混合器 36 相似的混合器 80,其位于套管类型的装置 82 内。作为选择,尽管也可以采用其他用途,但混合器可以由用户在使用之前将混合器装配为合适装置的一部分。

[0127] 可以基于一个或多个物理特性而为了给应用对用于混合器的材料设定特定特征和选择用于混合器的材料,以便在使成分流通过混合器时提供充分地且相对地均匀的结合流体流,该结合流体流在混合器下游。作为例子,表 2 示出了适合在这里描述的分配系统和方法中使用的用于混合器的各种烧结聚合物材料和它们的物理特性。表 2 中标示的特定材料例如由 Porvair Filtration Group Ltd.(汉普郡,英国)或 Porex Corporation(Fairburn,乔治亚州,美国)制造。在该表中表现的数据包括来自达西定律的 K 值,如下面的公式中表明的:

$$[0128] \quad Q = (K * S * \Delta P) / (\eta * L)$$

[0129] 其中 Q 是流过该材料的流体的流速;

[0130] S 是材料的表面积;

[0131] ΔP 是材料的上游和下游位置之间的压力的变化;

[0132] L 是材料的厚度;和

[0133] η 是流过该材料的流体的粘度,或如果一种以上的流体正在流动,则其是较粘的成分的粘度。

[0134] K 值通常代表渗透率值并且在基于渐增的 K 值的表 2 中被表现出来,K 值以 $\mu m^2 s$ 为单位被表示,其代表渗透率的增值。表 2 还概括了材料的几种物理特性,包括最小微孔尺寸(min.)、平均流动微孔尺寸、最大微孔尺寸(max.)、平均起泡点(或引起液体产生气泡的压力)、厚度和孔隙度的相对值。基于使用本领域技术人员已知的方法的试验来获得表 2 中的每个材料的物理特性。

[0135] 作为例子而非限制,通过渗透率试验获得表 2 中的 K 值,渗透率试验利用了穿过具

有指示物理特性的所列材料的水。渗透率试验有助于基于其 K 值来描述该材料的特点,并且在表 2 中按照渐增的 K 值的顺序列出这些材料。为了渗透率的测量,所用的材料包括由 Porvair 和 Porex 供应的烧结的多孔材料片。对充满水的注射器执行渗透率试验。关掉减压阀并且打开注射器下游的所有连接,然后允许水流过注射器直到注射器顶部和底部之间的压降大约为零,然后接通减压阀并且注入压缩空气以便以恒定流速从注射器推动水。基于监视注射器上的上部和下部容量标记之间的水的流动来确定注入空气的体积,当水弯液面越过上部标记,就记录时间和压力 (P_1)。当水弯液面越过注射器体上的下部标记时,记录总时间 (t)、压力 (P_2) 和水的体积 (V)。除了 P_1 、 P_2 、 t 和 V 的已知值之外,用于计算渗透率的已知的剩余参数包括:烧结材料盘的直径是大约 10mm,厚度是大约 1.5mm,烧结材料盘的表面是大约 78.54mm^2 ,水的动态粘度是 10^{-3} 帕斯卡秒 (Pa. s)。该试验用来确定表 2 中的 K 值。

[0136] 如这里描述的,可以预期可以使用其他液体、气体和固体而根据达西定律为这些材料或其他材料确定 K 值。已经认识到,不同的液体、气体和固体将会改变达西定律的粘度值 (η),同样地,将提供材料的不同的 K 值或一组给定物理性质 (厚度 L 和表面积 S) 的范围、流速 Q 以及可采用的压差 ΔP 。此外,甚至在使用相同的液体、气体或固体以使得粘度保持恒定的场合,也可以改变其他参数以获得不同的 K 值。作为例子而非限制,流速、表面积、厚度和 / 或压差中的任一个或多个都可以改变,并且同样地,改变被确定的最后所得到的 K 值。

[0137] 暂时转向图 64-65,三维曲线表示沿着一个轴线的渗透率或 K 值、沿着第二轴线的压力值和沿着第三轴线的粘度值 (除了使渗透率和压力的轴线沿顺时针方向旋转以更好地表示曲线之外,图 65 与图 64 相同)。一般而言,所示的曲线可应用于给定材料的渗透率试验所可以使用的任何液体、气体或固体。作为例子,图 64-65 表示渗透率或 K 值、压力值和粘度的变化,其中假定达西定律的其他参数,如表面积 S 、流速 Q 和材料厚度 L ,保持恒定。如图 64-65 中所示,对于给定的粘度和压力值,可以根据所示曲线知道渗透率或 K 值。即使渗透率、压力和粘度值中的仅仅一个是恒定的,曲线也提供了其他两个值的指示,由于它们彼此的关系是基于上面描述的达西定律的,因此这两个值可以沿着所示曲线改变。

[0138] 表 2

[0139]

渗透率		孔隙度					
样品	K''μ''	Min.	平均 流动微孔	Max.	平均 起泡点	厚度	孔隙度
1	0.55	3	5	7	13	1.5	45
2	1.41	4.0-7.0	17-22	50-60	50-70	2	27
3	1.93	5.0-8.0	8.0-12	12.0-18.0	15-25	2	44
4	3.41	4.0-7.0	17-22	50-60	50-70	2	27
5	3.76	4.0-7.0	17-22	50-60	50-70	2	27
6	4.72	6	16	36	47	3	42
7	5.08	9	23	49	57	1.5	48
8	5.81	10	36	88	101	1.5	39
9	6.18	7	21	45	52	3	45
10	6.48	6.0-9.0	35-45	130-160	101-130	1.5	39
11	6.55	6.0-9.0	35-45	130-160	101-130	1.5	39
12	6.67	7.0-11	30-40	85-105	60-80	1.68	39
13	7.14	6.0-9.0	35-45	130-160	101-130	1.5	39
14	7.14	9	28	64	67	1.5	49
15	7.32	7.0-11	25-35	68-88	55-75	2	35
16	7.89	14	43	119	108	1.5	51
17	10.90	13	65	300	183	1.5	56
18	10.99	9	32	70	85	3	46
19	12.30	11	80	300	207	1.5	50
20	12.57	10	51	140	129	3	48
21	14.09	13-17	80-100	300	180-210	2	51
22	15.02	10	61	217	163	3	46
23	15.64						
24	16.49	12	81	300	227	1.5	42
25	25.23	15	298	300	TP	3	49

[0140] 表 3

[0141]

样品	MFP* 厚度 *PV*1000	K
1	3.375	0.55
3	8.8	1.93
2	10.53	1.41
4	10.53	3.41

5	10.53	3.76
7	16.56	5.08
6	20.16	4.72
14	20.58	7.14
15	21	7.32
8	21.06	5.81
12	22.932	6.67
10	23.4	6.48
11	23.4	6.55
13	23.4	7.14
9	28.35	6.18
16	32.895	7.89
18	44.16	10.99
24	51.03	16.49
17	54.6	10.9
19	60	12.3
20	73.44	12.57
22	84.18	15.02
21	91.8	14.09
25	438.06	25.23

[0142] 在表 3, 表现出了表中所列材料的 K 值。作为例子而非限制, 已经观察到结合的纤维蛋白原和凝血酶混合物的好的、均匀的混合, 其中使用的混合器或由具有来自表 2-3 的 K 值的材料制成的盘, K 值在大约 5 到 17 之间。另外, 表 3 包括用 1000 乘平均流动微孔尺寸 (MFP)、厚度和孔隙容积 (PV) 的数字乘积 (基于该乘积的渐增值)。还观察到, 使用的混合器的 MFP*厚度*PV*1000 的值在大约 16 到 55 的范围内, 获得了纤维蛋白的好的、均匀的混合。也可以基于上面的物理特性中的一个或多个或其他特性选择混合器材料。如上所述, 渗透率或 K 值可以不同于上面讨论的在表 2-3 中的那些, 例如, 在使用除了水之外的液体

的场合,或在气体和固体可以用于渗透率试验的场合或在采用不同的物理特性或参数的场合。在这些情况中,可以预期将确定 K 值的合适范围并且可以基于 K 值的范围合适地选择混合器的材料,K 值的范围被确定以提供足够的混合质量。

[0143] 图 19-21 示出了本发明的另一个实施例,其包括以 102 总体表示的组织密封剂分配器。与图 1-4 中所示的分配器 2 相似,图 19-21 中的分配器 102 包括成对的空心桶状物或管子 106、108、活塞 110、112、柱塞 114、116 和拇指托 118、120、以及流动引导器 126,流动引导器 126 具有远端 124 和第一、第二与第三通道 128、130 和 132。如图 21 中所示,第一和第二通道 128、130 的相应的开口 A、B 如此定位以便当两个分开的流离开远端 124 时帮助两个分开的流结合,如上所述。更具体地说,尽管可以使用其他位置和 / 或方位,但在图 19-21 中,出口以偏移关系定位并且向外朝着管道 132 的壁引导流体流动。

[0144] 参考图 19,分配器优选地具有两个或更多个混合器,用于加强混合,并且优选地具有两个,或第一和第二混合器 136A 和 136B。在图 19 中,这种混合器 136A 和 136B 位于分配端 134 上游并且处于间隔开的串联关系中,沿着通道 132 彼此间隔一距离 V。一般而言,尽管可以使用任何数量的混合器,但纤维蛋白的混合的均匀性或质量随着混合器数量(例如两个混合器)的增加而增加。

[0145] 通道 132 可以是一体式构造或由多个分开的部分或管道段 132A、132B 和 132C 组成,其中混合器 136A、136B 位于段 132A、132B 和 132C 之间,如图 19 中所示,以便确保混合器 136A、136B 之间、上游混合器 136A 和远端 124 之间、以及下游混合器 136B 和分配端 134 之间的所需间隔。外壳 138 可以形成合适尺寸以紧密地过配合 (overfit) 于管道段 132A、132B 和 132C 以及混合器 136A 和 136B,用于支撑和对齐混合器 136A、136B 和管道段 132A、132B、132C。

[0146] 混合器 136A、136B 之间的距离 V 可以在大约 0mm 到 6mm 或更大之间改变,当为 0mm 时混合器彼此相邻。图 22-27 表示在混合器 136A、136B 之间的一些不同的可能的间隔距离。两个混合器 136A、136B 之间的距离 V 表示为处于大约 0mm、1mm、2mm、3mm、4mm 和 5mm (如图 22-27 分别表示的)。一般而言,当用于组织密封剂应用中时,已经发现当两个混合器之间的距离 V 增加时,两个混合器之间存在的纤维蛋白增加。在所示的实施例中大约 3mm 及以上的距离 V 导致良好的纤维蛋白的形成,以形成具有足够均匀性的结合流体流。如上面讨论的,还可以在大约 0mm 到 6mm 或更大之间选择第一混合器上游的长度 L,例如,如果使用两个具有上面讨论的尺寸范围的混合器,则一种组合可以包括大约 4mm 或更小的在混合器 136A、136B 之间的距离 V 和大约 6mm 或更小的在上游混合器 136A 和远端 124 之间的长度 L,以便将混合器 136A、136B 任一侧上的纤维蛋白的形成和 / 或混合器 136A、136B 的微孔的堵塞减到最小。距离 V 和长度 L 的其他变化或组合也是可能的。如之前在上面针对值 L 讨论的,值 V 也可以基于不同的设计和 / 或用于这种设计中的不同参数而改变,因此值 V 不局限于上面讨论的值或范围。

[0147] 这里描述的混合和分配系统可以提供“停停走走式”装置或工艺,其中流体成分流的流动间歇地开始和停止。对于这种“停停走走式”装置或工艺,长度 L 和 / 或距离 V 优选地不应该在一个或多个混合器上或在混合器之间(如果采用一个以上的混合器)产生显著的纤维蛋白的形成。对于采用至少两个混合器的“停停走走式”装置,长度 L 和距离 V 可以改变。作为例子而非限制,对于两个混合器的装置,大约 3mm 的长度 L 和大约 4mm 的距离 V

既可以获得充分彻底的混合又避免了在两个混合器上或之间显著地产生纤维蛋白。取决于所需的应用和 / 或可以采用的其他设计和参数,根据讨论的内容,长度 L 和距离 V 的其他变化也是可能的并且可以被采用。

[0148] 图 28-29 表示两个混合器,它们之间的距离 V 分别为大约 2mm 和 3mm,并且长度 L 为大约 6mm。假如流动没有被过度地限制,为了加强混合,任何合理数量的混合器也都是可能的。同样,图 30-32 分别表示具有一个混合器 136A、两个混合器 136A 和 136B、以及三个混合器 136A、136B 和 136C 的混合器设置,其中在混合器之间没有任何距离或间隔 (V) 并且长度 L 为大约 6mm。在使用一个以上的混合器的场合,混合器不必具有相同的特性,例如如上所述的孔隙度、平均微孔尺寸或长度。可以希望改变混合器的特性,以增加在流体流通过分配器时的混合的彻底性。

[0149] 在图 33 中,本发明的另外一个实施例包括以 202 总体表示的分配器。与之前描述的实施例相似,分配器 202 包括成对的空心桶状物或管子 206、208、活塞 210 和 212、柱塞 214 和 216、拇指托 218、220 和流动引导器 226。分配器 202 的近端 222 提供了公共致动器,其在端部 222 处将柱塞 214 和 216 的近端结合在一起,用于同时喷射来自远端 224 的多种成分。远端 224 限定了分开的通道 228 和 230,用于将相应的成分分别喷射到第三通道 232 中,在第三通道 232 中,单个混合器 236 位于分配端 234 上游并且位于远端 224 下游,距离远端 224 一长度 L。如上所述,其他的变化是可能的,包括混合器数量和长度 L 的变化。

[0150] 在图 33 中,在远端 224 中限定了第四通道 240 并且第四通道 240 适合与无菌气体源流体连通,无菌气体例如是空气,无菌气体源通过管道 (例如图 10 中以 342 表示的管道) 与远端连通。可以通过气动的、机械的、电的方式和 / 或其某一组合来致动气体源,例如在 2006 年 1 月 12 日提交的序列号为 11/331,243 的美国专利申请中描述和示出的,其通过参考方式结合于此。

[0151] 在图 33 中,这种分配器 202 与在图 1-4 中描述的分配器 2 相似地操作,不同之处在于,两种成分可以在气体的帮助下从装置被喷射,以从分配器 202 的远端 234 提供混合的气体和成分流体流。通道 240 也能引入气体或水以清洗混合器的通道和 / 或分配端 234 和 / 或位于下游的其他管道或套管结构,这可以在流体流动的间歇的开始和停止过程中帮助停停走走式装置的操作。

[0152] 在图 34 中,除了第三通道 332 包括以间隔串联方式位于分配端 334 上游的两个混合装置 336A、336B 之外,以 302 总体表示的改进的分配器包括与上面关于图 33 讨论的相同的部件。根据之前描述的发明的多个方面,对于上游混合器 336A 和远端 324 之间的长度 L 和上游与下游混合器 336A 和 336B 之间的距离 V,进行改变是可能的。

[0153] 其他变型也是可能的。例如,图 33-34 中所示的气体助力的喷射分配器以及上面实施例中任一分配器都可以改变成包括用于成分通道的各种备选方位,例如但不限于图 5-8 中所示的方位。例如,诸如利用具有所需长度的导管或其他类似结构,改进的分配器可以提供用于分开的成分流体流的平行成分通道,所述导管或其他类似结构例如用作腹腔镜喷射装置或其他最低限度侵入式外科器械和 / 或步骤的一部分。如果采用气体助力,则气体流体流可以位于混合器的上游或下游,和 / 或流体成分流被结合的位置的上游或下游。从上面讨论的变型而得到的其他改变也是可能的。

[0154] 图 35-36 示出了以 402 总体表示的另一个分配器,该装置包括上面关于图 1、19、33

或 34 讨论的类似部件,不同之处在于,该装置可以采用喷头 438,喷头 438 包括被称为 MBU 的机械分解单元,其允许用空气和 / 或水来喷射成分 (例如纤维蛋白原和凝血酶),并且其在美国专利 6,835,186 中被示出和描述,该美国专利通过参考方式结合于此。如上面关于其他实施例讨论的,图 35 中的连接器 438 可以采用位于通道 432 中的一个或多个混合装置 436,纤维蛋白原或凝血酶在通道 432 中被结合。可以在这种混合的上游或下游将空气和 / 或水引入结合的流中。

[0155] 根据本发明的另一个方面,图 37-40 示出了以 500 总体表示的连接器,其包括位于其中的混合装置 502。尽管其他装置也是可能的,但在图 37 中,如之前在此描述的,连接器 500 可以与分配装置,例如单桶或多桶的分配装置流体连通。如图 37 中所示,连接器设在具有单个容器的收集 / 分配装置 504 的远端,该装置例如可以位于图 1-4 中的分配装置的下游,以在成分通过混合器之后存储或收集充分混合的成分。其他方案也是可能的并且不局限于所示和所描述的装置。

[0156] 如在之前的实施例中所指出的,混合装置 502 可以以彼此间隔的关系定位并且串联地定位。连接器 500 还分别包括第一和第二端 506 和 508,如图 39-40 中所示,第一和第二端 506 和 508 可以分别与阳和 / 或阴极鲁尔锁定结构 (feature) 相关联以连接到分配装置 504,如所示的,和 / 或连接到其他分配装置。在图 39-40 中,连接器 500 包括衬套 510,其限定了限定于其中的流体通道 512,流体通道 512 接收混合装置。衬套 510 可以包括限定于衬套内表面上的凹槽 514 以接收伸出部分 516 的一部分,伸出部分 516 限定了与装置 504 流体连通的通道或管道。凹槽例如可以接收限定在伸出部分 516 中的突起 518,可以通过沿着凹槽 514 (如图中所示 514) 的弯曲轮廓旋转突起从而插入伸出部分 516 以提供鲁尔锁定类型的连接。连接器 500 的任一端能提供可以防止流体通道无意断开 (如可以按需要) 的其他形状、构造和 / 或类型的连接,并且同样地,其不局限于所示和所述的连接。

[0157] 图 41 和 42 表示备选的连接器的 600,其具有单个混合装置 602,混合装置 602 位于在连接器 600 中限定的流体通道 604 中。连接器 600 分别包括第一和第二端 606 和 608,它们可以提供两个阴极鲁尔锁定件,阴极鲁尔锁定件可以在连接器的每侧连接到分配装置,例如注射器或其他装置。

[0158] 图 43-46 表示又一个改进的连接器的 700,其使用串联地位于流体通道 704 内的两个混合装置 702,流体通道 704 限定在连接器中。如图 44 中所示,连接器 700 包括可以分别与阴和阳极鲁尔锁定结构相关联的第一和第二端 706 和 708。连接器可以包括一个和多个管道部分 710、712 和 714,如图 44-46 中所示,管道部分例如通过机械连接或通过超声波焊接连接在一起。例如,管道部分 710 的内表面包括锁定系统以连接到管道部分 706,并且管道部分 710 的相应端部 714 可以允许管道部分 706 与套管、针、注射器或其他装置之间的锁定连接。一般而言,尽管对于其他应用而言其他连接是可能的,但在用于医学应用中的场合,连接器优选地具有鲁尔锁定结构。

[0159] 根据本发明的另外一个方面,一种方法提供了混合至少两个分开的成分流,例如,密封剂成分。可以通过提供诸如至少一个混合器 36、236 或一个以上的混合器 136A、136B、336A、336B 的混合器来执行该方法,混合器包括限定多个穿过其中的曲折的互连通路的三维栅格或基质,例如在上述实施例中的任一个内的互连通路。该方法还提供了使得所述至少两个分开的成分流,例如密封剂成分,通过混合器。

[0160] 如上面指明的,可以用至少一个混合器或多个混合器,例如串联地定位的、彼此相邻或彼此隔开的两个或更多个混合器,来执行本方法。该方法还可以重复多次以使得可以停止两个流的流动,然后可以重新启动流的流动,以使得这些流在这种混合器的堵塞最小的情况下通过混合器。

[0161] 在图 1-21、33-35 中的分配器 2、102、202、302、402 的操作过程中,两个分开的流流过相应的第一和第二通道 28、30、128、130、228、230 (在图 34 中仅仅示出了一个通道 330) 到达第三通道 32、132、232、332、432。当流流过在单个混合器 36、236、436 或串联的混合器 136A、136B、336A、336B 中限定了曲折的互连通道的三维栅格时,流被混合成基本上均匀的结合流体流。

[0162] 作为例子,图 47 示出了用连接器 800 使至少两种分开的成分混合的方法,连接器 800 例如是上面描述的连接器的任一个,其具有至少一个混合器,该连接器可以在一端连接到分别具有两个分开的容器 806 和 808 的装置 802,并且在其另一端连接到分配器 804。如上面指明的,可以允许成分从分开的容器 806 和 808 流过相应的分开的通道 810 和 812 流到结合通道 814,结合通道 814 延伸到连接器 800。成分的混合物流过具有至少一个位于其中的混合器的连接器 800 流到分配器的通道 816,通道 816 连接到连接器 800 的相对那侧用于按需进行分配。

[0163] 转向图 48,示出了混合 / 分配系统的另一个实施例。如在图 48 中看到的,混合装置 900 位于两个容器 (例如,分配器) 之间,每个容器都装有流体 (液体或气体)。组合装置的支承混合装置 900 的那部分可以与分配器之一一体形成或可以是连接器,至少一个混合器 901 位于其中。这种连接器被表示为具有第一和第二端 902 和 904,每个端分别与具有单个容器 910 和 912 的分配器 906 和 908 相连。作为例子而非限制,本发明提供了一种用于混合至少两个分开的流体成分流的方法,其中每种成分分别位于分配器 906 和 908 之一中。每个容器分别包括远侧通道 914 和 916,远侧通道 914 和 916 各自与混合装置 900 的一侧流体地连通,混合装置 900 如图 48 中所示提供了两个阴极鲁尔连接件,尽管混合装置 900 也可以按照其他连接件的需要在其端部 902 和 904 上设有两个阳极鲁尔件和 / 或其某一组合。当需要混合成分时,允许例如位于左边分配器中的一种成分 (例如纤维蛋白原) 从混合器的一 (或第一) 侧到混合器的另一 (或第二) 侧,从而允许其流入混合器右侧的另一个容器 908 中,例如凝血酶位于容器 908 中。可以预期容器中的任一个或两个容器可以在混合之前被部分地填充以容纳另一种成分的额外体积。优选地,允许两种成分从容器 908 经由混合器流到混合器的左侧。每次成分通过混合装置 900,就提供了成分之间进一步的混合。可以预期,成分可以至少一次通过混合装置 900,但更优选地是按照期望或按照实现充分混合所需的情况,通过混合装置 900 几次。

[0164] 例如,在使用纤维蛋白原和凝血酶的场合,可能希望允许成分在两个容器之间来回通过混合装置至少两或三次以实现充分的混合。然后,可以将混合物存储在容器 906、908 之一中并且使其与另一个容器分离以允许在所需位置分配。作为选择,如下面在图 50A-50C 所示和描述的,该装置可以包括分开的喷嘴或出口传输件,可以通过所述喷嘴或出口传输件分配混合的流体。可能进一步希望用图 48 的混合装置混合纤维蛋白原和凝血酶和空气。例如,容器 910、912 中的一个容器可以包含具有大约 100mg/ml 浓度的 1ml 纤维蛋白原,另一个容器可以包含例如 4IU 凝血酶浓度的 1ml 凝血酶和 2.5ml 空气,其中混合装置位于两

个容器之间用于在两个容器之间来回传输成分至少一次,优选地,传输几次,更优选地,至少四次,以产生“纤维蛋白摩丝”,“纤维蛋白摩丝”是一种纤维蛋白混合物,与在没有空气的情况下被混合的纤维蛋白相比,该“纤维蛋白摩丝”具有更高的空气体积(例如在上面的例子中 125% 的空气体积)和更低的密度。纤维蛋白摩丝例如可以允许应用于病人身体的下面,例如用于治疗急性或慢性损伤,如脚溃疡损伤。其他体积的纤维蛋白原和凝血酶(并且具有不同的相对数量)可以与不同体积的空气结合以增加或减小包含在结合的纤维蛋白混合物中的空气的百分比。也可以将获得的纤维蛋白摩丝冻干以形成海绵体或将获得的纤维蛋白摩丝磨碎以获得止血剂粉末(干纤维蛋白胶),如美国专利 7,135,027 中所描述的,其内容通过参考方式结合于此。其他改变也是可能的,包括用于其他应用领域的不同液体成分的混合,例如用于食品工业的蛋白和油和/或水,用于汽车工业的油和水或柴油和水,以及下面进一步描述的其他应用。作为选择,也能用图 48 的混合装置混合两种或更多种气体。

[0165] 如之前描述的那样,这里描述的装置和系统不局限于混合液体成分。实际上成分之一或两种成分可以是气体,例如空气或其他气体。图 48 中所示的实施例特别好地适合将液体与气体混合。在涉及纤维蛋白配方的例子中,形成纤维蛋白的成分之一可以包括所选量的空气并且某些会在下面进一步讨论,尽管其他液体-气体混合物也是可能的。成分中的一种或多种也可能是固体,所述固体可以通过在这里描述的装置和系统中的任一个内的混合器。固体由颗粒组成,颗粒的尺寸或直径相对小于混合器的最小微孔尺寸以使得这种固体可以通过混合器。例如,在用于制造纳米或微米尺寸的颗粒及其悬浮液的方法中,可以将一种或多种固体与另一种固体、液体或气体混合。

[0166] 根据本发明的另一个方面,可以用上面描述的实施例等等中的任一个将三种或更多种成分混合在一起。例如,在图 49 中示出了经由混合装置 1006 彼此相连的第一和第二装置 1002 和 1004,混合装置 1006 采用位于其中的至少一个混合器 1008。可与如上所述的分配器 2、102、202 和 302 相似的第一装置 1002 可以采用至少两个容器,每个容器分别包含用于混合的一种成分,例如纤维蛋白原或凝血酶之一。第二装置 1004 可以包含双相磷酸钙颗粒。当希望混合时,可以允许纤维蛋白原和凝血酶从第一装置 1002 流过混合装置 1006 的混合装置,以在两种成分之间提供混合,形成纤维蛋白混合物,然后允许纤维蛋白混合物流入第二装置 1004 中以填充颗粒周围的多孔空间。可以为了例如帮助病人骨头生长的应用而使第二装置 1004 分离。本发明的用于混合的其他方法也是可能的。

[0167] 转向图 50A-50C,改进的混合装置 1050 设在两个容器 1052 和 1054 之间,并且同样地,与图 48 中所示的混合装置相似,并且还包括第三容器 1056。容器 1052、1054 和 1056 中的每一个都经由阀 1058 相连(其中混合装置 1050 被示为处于阀的左侧),阀 1058 例如为三通阀、停止旋塞或其他合适的阀结构,其允许在选定时间在至少两个容器之间进行所选择的连通。对所示方案的其他改变也是可能的。例如,能在阀的每侧(either side)采用一个或多个混合装置和/或在阀的任一侧采用两个或更多个混合装置。

[0168] 作为例子,图 50A 表示经由流体通道 1060 穿过阀 1058 彼此流体连通的第一容器 1052 和第二容器 1054。在图 50A 中,阀打开以允许两个容器之间的流体流动,而穿过阀 1058 朝着第三容器 1056 的流体流动被关闭。每个容器 1052 和 1054 都包含用于混合成结合混合物的分别被标识为 A 和 B 的至少一种成分。

[0169] 如图 50A 和 50B 中所示,来自容器 1054 的成分 A 被允许穿过阀 1058 流过打开的流体通道 1060 和混合装置 1050,流到混合装置 1050 另一侧的容器 1052 以使得两种成分 A+B 置于该容器中。在图 50A-50C 中,可以允许成分 A+B 在第一和第二容器 1052 和 1054 之间作为结合混合物而流动至少一次(即,到容器 1054),可能流动几次(即,在容器 1052 和 1054 之间来回流动)以获得所需次数的流动方向的改变,这利用混合装置提供了这种成分的充分混合。在采用单个混合装置的图 50A-50C 中,可能希望将流动方向转变几次,尽管当可以采用的混合装置的数量增加时可以减少流动方向改变的次数。当流动方向已发生所需次数的改变时,成分 A+B 优选地置于容器 1052 和 1054 之一中,如图 50B 中所示,图 50B 表示成分 A+B 处于同一容器 1052 中。

[0170] 在图 50C 中,阀 1058 的位置被旋转以在容器 1052 之一与第三容器 1056 之间提供流体通道 1062。然后允许结合混合物 A+B 的流流入第三容器 1056 中,第三容器 1056 可以是贮存器或利用结合混合物的其他结构。作为例子而非限制,第三容器 1056 可以是发动机的气缸或与发动机流体连通的贮存器,并且每种成分 A、B 选自液体或气体中的一种或液体或气体的混合物,如水、空气、酒精、汽油和 / 或柴油或其某一组合。这种应用可能有益于提供生物柴油燃料、超级含氧燃料、燃料添加剂或其他所需的汽车混合物的在线混合。采用图 50A-50C 中的装置的形成生物柴油燃料的例子可以包括 0.13ml 的水和 0.77ml 的汽油或柴油,其在容器 A 和 B 之间来回“急冲(swoosh)”,然后被允许收集在第三容器中以供立即使用或被存储以便稍后使用。在图 50A-50C 中的装置上使用的超级含氧燃料的例子可以包括 2.0ml 的空气和 1.0ml 柴油,其相似地被允许在进入第三容器中以便使用之前在两个容器之间来回“急冲”所需次数。其他应用的领域也是可能的。进一步预期的是,可以从位于汽车中的水贮存器获得水,并且水可以由驾驶员在家或在加油站装满和 / 或可以从空调系统、雨和 / 或用其他方法收集。

[0171] 可能优选的是可在维修站或加油站得到上述混合系统,在这种情况下,燃料成分就在由用户分配到汽车中以便使用之前被混合。作为选择,更优选的是使混合系统作为汽车燃料系统的一部分,在这种情况下,燃料成分就在被汽车使用之前(例如,就在燃料混合物被引入气缸或其他燃烧装置中之前)被混合。

[0172] 除了上面已经描述的医学和汽车应用之外,可以在其他应用中采用这里描述的任一在线混合装置。这些其他应用的例子包括航空(例如,空间推进)、化学产品(例如,化妆品、涂料、洗涤剂的混合物)、食品(例如,饮料混合物、食品添加剂)、PVC 或聚合物乳剂化妆品、牙科、卫生或药剂、粘合剂和水处理(水添加剂)、石油钻探流体(混合的高压水)。另外,可以在眼科应用中采用这种在线混合装置以便混合和分配相对小的量,例如大约 50 微升,其可能通常要求以相对慢的流速分配给病人。如在下面描述和示出的,与采用的流速无关,使用一个或两个这里描述的混合器的分配器实现了相对好的混合质量。在这点上,可以预期,可以在其他医学或非医学应用中采用这里描述的混合器,以便在与可采用的流速相对高或低无关的情况下实现十分好的混合质量。

[0173] 例如,如图 48 或 50A-50C 中的混合装置可以用来将蛋白与空气混合以产生蛋白摩丝。在这个例子中,容器 A 和 B 之一可以包含 2.5ml 的空气,另一个可以包含 0.5ml 的蛋白。作为选择,混合装置可以用于其他食品混合物,例如蛋黄与橄榄油混合产生蛋黄酱混合物,植物油与醋混合产生调味酸酱油或其他食品混合物。

[0174] 图 51-52 表示又一个连接器 1100, 其例如可以用于在线管道装置或方法中以在注入输送给病人的过程中混合两种或更多种液体。在图 51 中, 两个容器或袋子 1102 和 1104 均分别包含不同的流体, 用于向病人输送或注入。作为例子而非限制, 流体可以包括葡萄糖和碳酸氢盐, 尽管其他流体是可能的。可以通过重力、泵和 / 或其他常规方法帮助注入。每个容器与向下游延伸到连接器 1100 的相应通道 1106 和 1108 流体地连通。如之前针对上面实施例描述的, 连接器 1100 可以包括至少一个混合装置或更多个混合装置, 在图 52 中作为例子示出了两个混合装置 1110。优选地允许分开的通道 1106 和 1108 在连接器 1100 上游的所选位置 1112 结合在一起, 为了将混合物输送给病人, 流体流流过混合装置 1110 到达位于连接器 1100 下游的通道 1114。

[0175] 这里描述的装置和系统中的任一个都可以用作一次性试剂盒 (如用于医学应用的无菌一次性试剂盒) 的一部分。试剂盒例如可以包括图 1-8 和 18-52 中所示的分配 / 收集装置或容器中的任一个或多个, 其被与如图 1-4 或 18-52 中的任一个中所示的混合器设备包装在一起。混合器可以已经与分配 / 收集装置连接在一起或可以是可装配到这种装置上的分开包装的或独立的物品。

[0176] 在上面描述的装置和系统用来制备纤维蛋白组织密封剂的场合, 可以通过基本上均匀的质量 (对于用低凝血酶浓度获得的纤维蛋白, 其可以是白色的, 或者对于具有相对高的凝血酶浓度的纤维蛋白, 其可以是更透明的外观) 和最少量的透明游离的液体来表现结合的纤维蛋白流体流的高质量混合的特性, 当纤维蛋白原成分与凝血酶成分基本上均匀地聚合时, 会出现最少量的透明、游离的液体。因而, 如图 53 中所示, 可以通过用图表表示纤维蛋白基质的光吸收的浊度测定来估计纤维蛋白的混合质量。在图 52 中, 横坐标代表基于分配成分 (如纤维蛋白) 的光密度 (OD) 的浊度的变化, 其由分光光度计在 405 纳米 (nm) 处监视, 并且其中纵坐标代表以分钟为单位的时间。在 “Alteration of Fibrin Network by Activated Protein C”, András Gruber 等人, Blood, Vol-83, No. 9 (1994 年 5 月 1 日); 第 2541-2548 页中提供了用于纤维蛋白结合流体流的浊度测定法的进一步说明, 其通过参考方式结合于此。

[0177] 如图 53 中所示, 基于由浓度基本上相似 (例如 4 国际单位 (IU)) 的纤维蛋白原和凝血酶组成的纤维蛋白基质来执行这种浊度测定法, 尽管也可以对于每种成分采用其他浓度或不同的浓度组合。基本上在室温, 例如在大约 15 到 25 摄氏度之间, 执行混合。在图 53, 1 号曲线代表没有任何混合器 (即, 或混合装置) 的控制分配器, 2-4 号曲线代表包括例如如图 1-4 中所示的混合器 36 的三个分配器, 其中混合器分别由三种不同的材料构成, 样品 2, PE, 是由 Porvair 销售的产品 (在 2 号曲线); 另一种 PP 产品是由 Porvair 销售的 (在 3 号曲线); 并且样品 7 是由 Porex 销售的产品 (在 4 号曲线)。图 53 的曲线图实质上表示混合器使用 (在 2-4 号曲线) 和基本均匀混合所需时间的减少之间的相互关系。在图 53, 2、3 和 4 号曲线表示达到代表一致光密度的平稳状态所需的时间, 因而, 与没有这种混合器的控制分配器所需的时间 (> 10 分钟) 相比, 对于具有混合器的分配器, 在较少的时间内 (2-3 分钟) 就实现了基本均匀的混合。

[0178] 在图 54, 可以通过浊度测定曲线来表现纤维蛋白的混合质量的特性并且确定纤维蛋白的混合质量, 其中浊度测定曲线代表隔开大约 4mm 的两个混合器并且在上游混合器 136A 和远端 124 之间具有大约 6mm 的长度, 如图 19-21 中所示的和如之前描述的。图 53 的

浊度测定曲线表明结合纤维蛋白流体流的光吸收在大约 2-3 分钟达到了表示基本均匀混合的平稳状态,其与上面讨论的单个混合器的实施例相似。

[0179] 本发明还可以提供一种结合流体流,其优选地与温度无关地具有一致的粘度。一般地,温度的升高会改善成分(例如纤维蛋白原和凝血酶)的混合。注意,取决于温度,纤维蛋白原的粘度在大约 150 到 250 厘泊(cps)或大约 1.5 到 2.5g/(cm*sec)之间改变,纤维蛋白原的粘度显著不同于凝血酶的粘度大约一个数量级,其中凝血酶的粘度在大约 10 到 20 厘泊(cps)或大约 0.1 到 0.2g/(cm*sec)之间改变,同时这也取决于温度。例如通过采用上述实施例,本发明可以在大约室温提供基本均匀的混合而不需要成分的任何加热。

[0180] 也可以通过在成分的混合之前向凝血酶浓度添加对比剂或 X 射线造影剂(radiopaque agent),例如碘海醇,来表现结合流体流(例如纤维蛋白)的混合质量的特性并确定结合流体流(例如纤维蛋白)的混合质量。例如,分别将 50、100、200、300、400、500 和 600mg/mL 浓度的碘海醇添加到基本相似的凝血酶浓度,例如 75IU,对比剂或 X 射线造影剂(例如碘海醇)的浓度的范围可以在大约 50 到 1200mg/mL 之间,优选地在大约 300 到 400mg/mL 之间。可以用混合器,例如具有大约 4mm 的距离 V 和大约 6mm 的长度 L 的双混合器设备,将每个凝血酶/碘海醇组合物与纤维蛋白原成分混合。在使成分通过该混合器之后,与在没有碘海醇的情况下用混合器获得的纤维蛋白样品(以“+”表明或与 600mg/mL 样品并排布置)相比,彼此并排布置的带有碘海醇的纤维蛋白样品提供了更透明的、均匀混合的纤维蛋白流,其中在没有碘海醇的情况下用混合器获得的纤维蛋白样品被表示为具有带较大浊度的白色。也将上述样品与没有碘海醇并且没有混合器的“控制”纤维蛋白样品相比,所示的控制样品提供了具有不一致的浊度、粘度和颜色的纤维蛋白流,这典型地指示了不充分的混合。取决于所需的应用和待采用的结合流体流,能使用其他对比剂或 X 射线造影剂。

[0181] 也能将其他添加剂(例如抗生素、药物或激素)添加到流体成分流中的一个或多个。例如,可以将添加剂,例如得自血小板的生长因子(PDGF)或甲状旁腺激素(PTH),例如为 Kuros Biosurgery AG(Zurich,瑞士)而制造的血小板的生长因子(PDGF)或甲状旁腺激素(PTH),添加到形成纤维蛋白的成分之一,例如纤维蛋白原。也可以采用骨形成蛋白(BMP)。作为例子而非限制,其他制剂包括羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、脱乙酰壳多糖、凝血酶和凝血酶状分子的光敏抑制剂、设计成模拟聚合胶原纤维(细胞外基质)的自组装亲水脂分子(amphiphile)肽、因子 XIII、交联剂、色素、纤维、聚合物、共聚物、抗体、抗菌剂、用于改善结构的生物适应性的制剂、蛋白质、抗凝血剂、抗炎症化合物、减少移植排斥的化合物、活细胞、细胞生长抑制剂、刺激内皮细胞的试剂、抗生素、杀菌剂、镇痛剂、抗肿瘤药、多肽、蛋白酶抑制剂、维生素、细胞因子、细胞毒素、矿物质、干扰素、激素、多糖、基因材料、促进或刺激内皮细胞在交联纤维蛋白上生长和/或附着的蛋白质、生长因子、肝素键的生长因子、抵抗胆固醇的物质、止疼剂、胶原质、造骨细胞、药品等,以及它们的混合物。这种制剂的其他例子还包括但不局限于,抗微生物组合物,包括抗生素,例如四环素、卷须霉素等等;抗真菌组合物;抗病毒剂,例如 9-[1,3-二羟-2-丙氧甲基]鸟嘌呤(gangcyclovir)、齐多夫定、三环癸胺、阿糖腺苷、三(氮)唑核苷、曲氟尿苷、无环鸟苷、二脱氧尿苷等等,以及病毒组分的抗体或基因产品;抗真菌剂,例如大扶康、酮康唑(ketoconazole)、制霉菌素等等;抗寄生虫药,例如戊烷脒等等。其他试剂可以进一步包括抗炎症试剂,例如阿尔

法 - 或贝塔 - 或伽马 - 干扰素, 阿尔法 - 或贝塔 - 肿瘤坏死因子等等, 和白细胞间介素。

[0182] 能在相应的成分容器中将这种或这些制剂与流体成分中的一种或多种, 例如纤维蛋白原和 / 或凝血酶, 预混合。作为选择, 能将这种或这些制剂作为液体存储在分开的容器中或将其冻干以在分配器和 / 或混合器的使用过程中与一种或多种成分混合。对于例如在上述实施例的任一个中的分配器或混合器 (其中采用了这些制剂中的一种或多种), 结合流体流优选地提供充分彻底混合的密封剂, 例如纤维蛋白密封剂, 其中抗生素、药物、激素或其他制剂可能被基本很好地分配在整个密封剂中。这种抗生素、药物、激素或其他制剂可以允许随着时间的经过而向应用的工作表面进行受控的释放, 例如帮助外科手术之后的或外科手术的治疗。取决于所需的应用和结合流体流, 可以采用各种制剂。

[0183] 尽管本发明已经被描述为在混合器上游采用至少两个分开的流体源, 但也能除去这些流体源中的一个并将该源设在一个或多个混合装置的构造内。例如, 为了形成组织密封剂, 例如纤维蛋白, 凝血酶可以被吸收, 或者作为液体被吸收到混合器中的一个或多个中, 或者作为固体被结合到混合器中的一个或多个中, 并且被冻干以提供凝血酶源。这种混合装置能与单个纤维蛋白原源相连或被设置成与单个纤维蛋白原源流动连通, 以通过当纤维蛋白原被迫通过混合器时发生的混合来产生组织密封剂, 其中单个纤维蛋白原源例如是包含 45mg/mL 的纤维蛋白原的单个注射器。利用一个或多个混合器可以使用到其他湿的或干的成分, 或者在采用一个以上的混合器的场合, 可以在不同的混合器上使用不同的成分。

[0184] 确定混合质量和表现混合质量的特征的另一个方式可以包括结合流体流的机械试验。这种试验可以包括测试结合流体流对力 (如拉力或压力) 的反应性。一般而言, 与不充分混合的、不充分聚合的和充分均匀的纤维蛋白流相比, 充分彻底地混合的、聚合的和均匀的纤维蛋白流可以在更大的程度上经受的拉力和压力。例如, 对于纤维蛋白流, 可以沿着其长度向纤维蛋白流施加拉力以确定在流不分离的情况下纤维蛋白伸长的程度。在一个例子中, 对于具有在大约 0 到 5mm 之间、优选地在大约 3 到 4mm 之间的距离 V 和在大约 2 到 6mm 之间、优选地在大约 5 到 6mm 之间的长度 L 的两个混合器, 最后得到的纤维蛋白流可以提供大约 100% 到 130% 的纤维蛋白伸长, 尽管其他伸长也是可能的。也可以用其他类型的试验确定混合质量。

[0185] 图 55-60 示出了表现本发明的例如用于纤维蛋白混合物的混合装置的混合质量的特征和确定本发明的例如用于纤维蛋白混合物的混合装置的混合质量的另一个方式, 其可能是优选的方式。例如, 交联程度可以度量包含在纤维蛋白混合物中的一种选定量的组成成分链, 使其成为混合之前在纤维蛋白原中的相同组成成分的选定量。纤维蛋白原包含选定量的阿尔法 (α) 单体链、白蛋白、贝塔 (β) 链和伽马 (γ) 链。在与凝血酶混合形成纤维蛋白之后, 由于已经发生的交联, 纤维蛋白包含不同量的这种成分链。典型地, 纤维蛋白包含数量减少的阿尔法单体和伽马单体链, 其已经聚合成阿尔法 - 阿尔法对或聚合物和伽马 - 伽马对或聚合物 (或伽马二聚物) 链。作为例子而非限制, 交联度或交联率可以度量存在于纤维蛋白混合物中的阿尔法单体链的减少量, 所述减少量是相对于混合之前存在于纤维蛋白原中的阿尔法单体的数量而言的。

[0186] 在图 55, 示出了针对纤维蛋白的三个流速的交联率, 该三个流速为第一组的 2 毫升 / 分钟, 第二组的 4 毫升 / 分钟, 和第三组的 6 毫升 / 分钟。对于每个流速, 针对下面装置中的每一装置分别分析至少一个纤维蛋白样品: 没有混合装置的控制装置; 由聚乙烯 (PE)

制成的单个混合装置,其具有 1.5mm 的厚度并且位于距离远端 2mm 处(例如具有远端的分配外壳,远端模制在具有单个混合器的针或套管上);和由聚乙烯(PE)制成的双混合装置,其具有 1.5mm 的厚度,并且在混合装置之间具有大约 4mm 的距离并且在分配远端的末端和第一混合装置之间具有大约 4mm 的距离。如图 55 中所示,非混合装置的交联率的范围在大约 0-2%之间,单个混合装置的交联率的范围在大约 10-20%之间,优选地在大约 10-16%之间。双混合装置的交联率的范围在大约 20-30%之间,优选地在 23-36%之间。如图 55 中所示,在每个流速用一个或多个混合装置获得的纤维蛋白的交联率基本是一致的,与所采用的流速无关。

[0187] 通过测量阿尔法- α -链-带的与包含纤维蛋白- β -链和白蛋白的带相比的减少的经过时间来确定阿尔法- α -链的交联度。基于 UREA/SDS 电泳技术,在载有分离凝胶中 5%的丙烯的 DESAGA 电泳系统(Sarstedt-Gruppe)上执行电泳方法,以识别不同的纤维蛋白原链。在以 1 : 1 的比例混合纤维蛋白原和凝血酶成分之后,在 37°C 培养混合物。用于所述每个样品的纤维蛋白原成分包含大约 3IU 的因子 XIII (FXIII),尽管认识到了也可以采用会实现不同交联率的其他浓度的 FXIII。通常,当 FXIII 的量增加时,交联增加。在 0 和 120 分钟的培养时间之后,通过添加变性剂样品缓冲剂并且在 70°C 加热 5 分钟,来停止反应。将凝块留置一夜以使其在室温下溶解在样品缓冲剂中。将样品加载在 5%的聚丙烯酰胺 / 尿素凝胶上。将凝胶着色有库马西亮蓝 R250 并且按照 Furlan 方法进行退色,如图 56 上所示。然后通过密度测定法确定图 55-60 中样品的阿尔法- α -链、贝塔- β -链、伽马- γ -链、纤维粘连蛋白和白蛋白的量,并将它们的量绘在由图 57、58、59 和 60 代表的图上。

[0188] 在图 56 中,示出了按照上面描述的电泳过程准备的 12 道水平带,为了对该过程进行质量控制,在道 12 处包括了标志或基线。在图 56 中,“零样品 1”和“零样品 2”根据分子量表明在培养计时起点时在纤维蛋白原中的组成成分的存在,因而表明了在与凝血酶的任何交联发生之前,组成成分在纤维蛋白原中的存在。样品 10-18 表示在 120 分钟的培养时间之后在纤维蛋白混合物中组成成分的存在,其根据图 55 的第二组中代表的不同装置而定。更特别地,样品 10-12 与在不采用混合装置的情况下获得的结果相对应(与图 55 中的 4 毫升 / 分钟的“ctrl”相对应),样品 13-15 表示通过采用一个混合装置而获得的结果(与图 55 中的 4 毫升 / 分钟的“1 盘”相对应),样品 16-18 表示通过采用两个混合装置而获得的结果(与图 55 中的 4 毫升 / 分钟的“2 盘”相对应)。如图 56 中所示,“零样品”和样品 10-18 中的每一个都包含选定量的阿尔法(α)单体链、结合的白蛋白 + 贝塔(β)链和伽马(γ)链,如针对每个样品所示的相应的带所表明的。同样在图 56 中,样品 10-18 中的每一个都存在阿尔法(α)聚合物链,如在样品 10-18 的顶部所示的,并且存在位于阿尔法单体链上方的伽马(γ)聚合物(或伽马二聚物)链。这些链通常存在于由于纤维蛋白原和凝血酶成分的混合引起的交联发生之后,因而通常在图 56 中所示的“零样品”中不存在或可忽略。典型地,较暗色带表明较大的组分链。在图 56 中,采用至少多一个的混合装置的样品 13-18 具有较暗色的阿尔法(α)聚合物和伽马(γ)聚合物(或伽马二聚物)链,它们与图 55 中所示的较大交联值相对应。

[0189] 转向图 57,包含在“零样品”中的组分链的相对量被示出为,其沿曲线图包括分别被标记为 1、2 和 3 的 3 个峰值,这些峰值分别与在峰值 1 的伽马(γ)单体链的量、在峰值 2

的白蛋白 + 贝塔 (β)- 链的量、和在峰值 3 的阿尔法 -(α)- 链的量相对应。如果由于与凝血酶的混合还没有发生而能看到任何可测量的峰值,则如果存在的话,伽马聚合物或伽马二聚物链的量将表示在峰值 4 处的标记上方,并且阿尔法聚合物链的量将表示在峰值 5 处的标记上方 (尽管几乎没有)。基于图 57 中表示的数据,能通过在每个相应的峰值下进行面积积分来如下计算阿尔法 -(α)- 单体链与贝塔 -(β)- 单体链加白蛋白的相对量 :

[0190] 表 4

[0191]

编号	总数
1	19. 712
2	84. 771
3	26. 619
4	24. 411

[0192] 图 58-60 表示包含在样品 12、样品 13、和样品 17 中的所选组成成分的相对量,其中,样品 12 是图 56 的控制样品之一,样品 13 是单个混合装置样品之一,而样品 17 是两个混合装置样品之一,并且还示出了它们在 1、2、3 和 4 处的相应峰值,在 1、2、3 和 4 处的相应峰值与峰值 1 处的伽马单体链的量、峰值 2 处的白蛋白 + 贝塔 -(β)- 链的量、和峰值 3 处的阿尔法 -(α)- 单体链的量以及峰值 4 处的伽马聚合物或伽马二聚物链的量相对应,其代表了由于纤维蛋白原和凝血酶的混合引起的某一交联反应。基于在图 58-60 中的相应峰值下的面积积分,如下计算这些链的相对量 :

[0193] 表 5

[0194]

编号 - 链	由样品 12 得到的总和	由样品 13 得到的总和	由样品 17 得到的总和
1- γ 单体	12. 932	5. 486	4. 077
2- 白蛋白 + β	82. 833	87. 718	77. 378
3- α 单体	26. 714	24. 821	19. 444
4- γ 二聚物	8. 390	14. 825	13. 044

[0195] 交联度可以表示为 Q 值 :

[0196] $Q = X_n/X_1$

[0197] 其中 X_1 代表对于培养计时起点 (0) (时间) 或对于与凝血酶混合之前的纤维蛋白原的、来自表 4 的、总的阿尔法 α 链 (峰值 3 处的总数) 与总的白蛋白 + β 链 (峰值 2 处的总数) 之比或商 ;和

[0198] X_n 代表对于培养时间 n 的或对于在与凝血酶混合之后的纤维蛋白混合物的、表 5

中所示样品中的任一个的、总的阿尔法 α 链（峰值 3 处的总数）与总的白蛋白 + β 链（峰值 2 处的总数）之比或商。

[0199] 基于上面的样品,估计的交联或 Q 值可以如下表示:

[0200] 表 6

[0201]

值	样品 0/1- 纤维蛋白原	样品 12	样品 13	样品 17
α 单体 / (白蛋白 + β)	26.619/84.771	26.714/82.833	24.821/87.718	19.444/77.378
$X_1 = \alpha$ 单体 / (白蛋白 + β)	0.314	0.314	0.314	0.314
$X_n = \alpha$	—	0.322	0.282	0.251
单体 / (白蛋白 + β)				
X_n/X_1	0.314	0.322/0.314	0.282/0.314	0.251/0.314
Q	—	1.0	0.89	0.79
交联百分比		0	11	21

[0202] 基于上面的例子, X_1 可以表示为 $X_1 =$ 来自“零样品”或混合之前的纤维蛋白原的阿尔法 α 链 / 白蛋白 + β 链。例如, X_1 可以具有大约 26.619/84.771 或大约 0.314 的值, 如上面所示。对于样品 12、13 或 17 的纤维蛋白混合物中的任一个, X_n 可以表示为 $X_n =$ 阿尔法 α 链 / 白蛋白 + β 链, 如上所示, 例如, 在样品 17 中, X_n 可以具有大约 19.444/77.378 或大约 0.251 的值。尽管可以采用其他培养时间和温度, 但在上面的例子中采用的培养时间是大约 120 分钟, 并且在 37 摄氏度的温度被观察。还可以将交联率表示为百分数, 其也在上面的表中示出并且可以如下计算:

[0203] 交联率 [%]: $100 \times (1-Q)$

[0204] 如上面的表 6 中所示, 由阿尔法链交联率确定的混合质量在使用至少一个混合器的装置中得到改善, 并且当使用两个混合器时进一步得到改善。如表 6 中所示, 报告的交联百分比是大约 11% 并且处于大约 10-16% 的典型范围内。在使用两个混合器的装置中的交联百分比是大约 21% 并且处于大约 20% -30% 的范围内。

[0205] 在图 61 中, 所示的数据表明温度对由两个混合器装置形成的纤维蛋白混合的质量的影响, 所述两个混合器装置例如是图 19-21 中所示的。例如, 混合器之间的距离可以是 4mm, 从 y 形件到第一混合器的距离可以是 4mm, 厚度为 1.5mm。数据代表对于没有混合器的控制装置中的每一个而言, 在 4°C、18°C、22°C 和 37°C 中的每一个温度下的纤维蛋白混合物的交联率, 并与使用如上所述混合装置的情况相比较。

[0206] 如图 61 中所示的, 通过使用混合装置获得的纤维蛋白的交联百分比的范围在大约 24-33% 之间, 在 4°C 下获得最高值, 纤维蛋白原在 4°C 具有在大约 500-600cps 之间的估计粘度。在 18°C 和 22°C, 纤维蛋白原的粘度的范围在大约 160cps 到 120cps 之间, 在 37°C,

纤维蛋白原的粘度在大约 70–80cps 之间,并且凝血酶是大约 5cps。如所示的,与在较低温度 4–22℃实现差的交联的控制装置相比,使用所述混合装置的交联百分比在每个所示温度是相对一致的。

[0207] 如表 6 中所示,与要求增加到 37℃以达到 21%交联的值的控制装置相反,当使用混合装置时,混合质量不取决于温度。作为例子,在表 6 中使用混合装置的纤维蛋白混合物不要求加热或升温到大约 18℃到 22℃的典型工作室温以上,因为在这些温度范围实现了 27%–33%交联。另外,上述交联百分比一般不受在医学领域应用的伽马照射或消毒的影响。

[0208] 也可以用其他方式度量交联度,例如,测量其他组分链的增加或减少。作为例子而非限制,除了上面的方式之外或作为上面的方式的备选方案,也能通过测量伽马(γ)聚合物(或伽马(γ)二聚物)链和阿尔法(α)聚合物链中的一个或它们两者中的增加来度量交联度,因为这两种成分一般都在交联度增加时增加,以表明纤维蛋白原和凝血酶的混合。度量交联度的另一种方式可以是测量伽马(γ)单体链的减少,伽马(γ)单体链在交联度增加时减少。

[0209] 图 62–63 表示估计例如用于纤维蛋白混合物的、来自本发明的混合装置的混合的质量的又一种方式。例如,可以通过监测纤维蛋白原的光学特性和凝血酶的光学特性并将其与纤维蛋白混合物中这种光学特性的存在相比来确定混合程度。如图 62–63 中所示,一个这种光学特性可以包括在将分开的纤维蛋白原和凝血酶的流结合之后,在流体通道中从结合的纤维蛋白原和凝血酶的流体流发出的荧光度。

[0210] 图 62 表示了用于凝血酶和纤维蛋白原的结合流体流的管道的横截面中的荧光分布(表现在两个黑线之间,在管道截面高度的 1.2 到 –1.5mm 之间)和相关的灰度级,对于没有混合装置的设备,灰度级的范围在大约 0–250 之间。相反,图 63 表示了混合装置下游观察的管道的相似截面中的荧光分布,所述混合装置例如采用前述混合装置中的任一个。在图 62 中,在 1、3 和 20 秒的流速之后估计荧光分布。大约 220 到 250 的相对高的荧光分布一般集中在沿 Y 轴在大约 0 到 1.2 之间的管道截面的一侧上,其对应凝血酶的存在,凝血酶一般具有高的荧光度。相对低的荧光分布表现在位于大约 0 到 –1.5 之间的管道截面的另一侧上,其一般对应纤维蛋白原的存在,纤维蛋白原一般具有低的荧光分布。如图 62 中所示,沿管道截面一侧的高荧光分布和在该管道截面另一侧上的低荧光分布一般表明凝血酶和纤维蛋白原流体流之间实现了相对少的混合。

[0211] 相反,图 63 表示了混合装置下游的结合的纤维蛋白原和凝血酶的流的荧光分布,对于 1、3 和 20 秒示出了相应的分布曲线。如能在图 63 中看到的,每个曲线一般都很好地分布在大约 1.2 到 –1.5mm 的管道截面高度范围之间的整个管道截面上。也能用其他方式测量混合质量,例如成分的其他光学或物理特性。

[0212] 如能从上面的描述看到的,本发明具有几个不同的方面,它们不局限于附图所示的具体结构。在不背离本发明的情况下,这些原理或结构的变型可以体现在其他结构中,以实现组织密封剂的应用或医学或其他领域中的其他应用,本发明在所附的权利要求中限定。

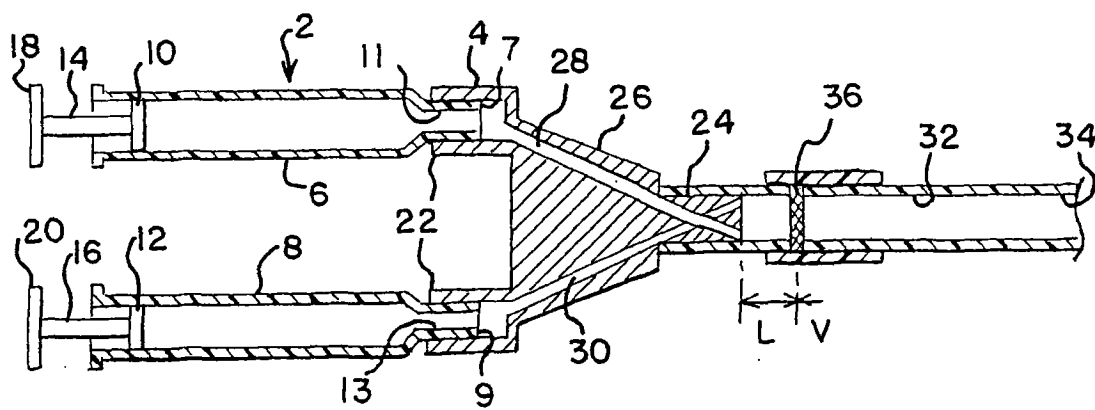


图 1

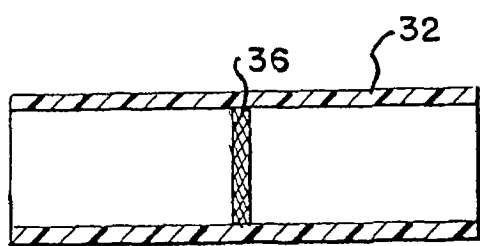


图 2

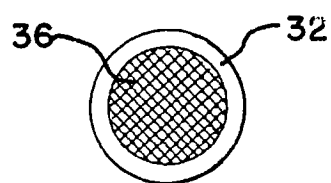


图 3

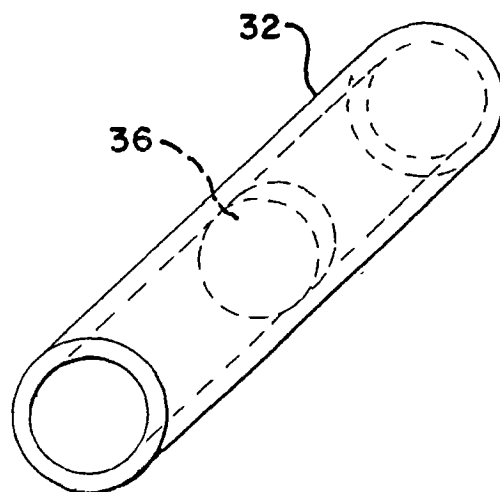


图 4

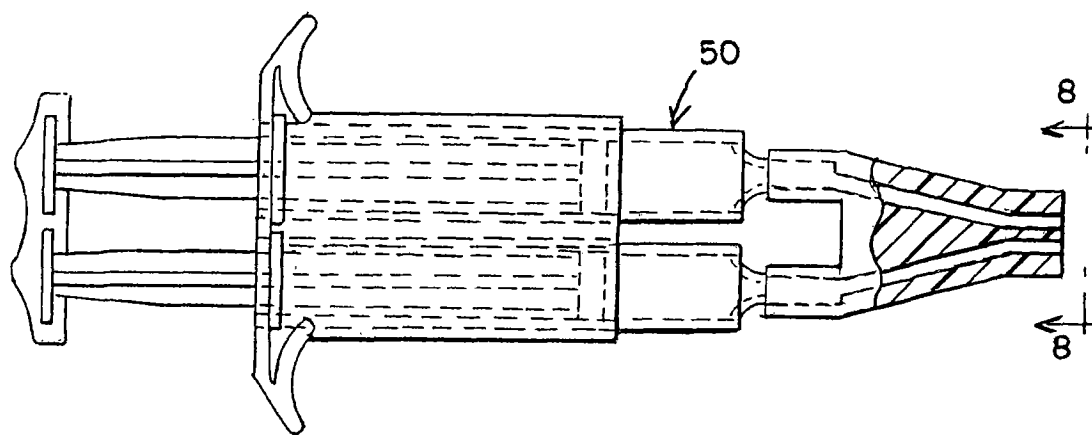


图 5

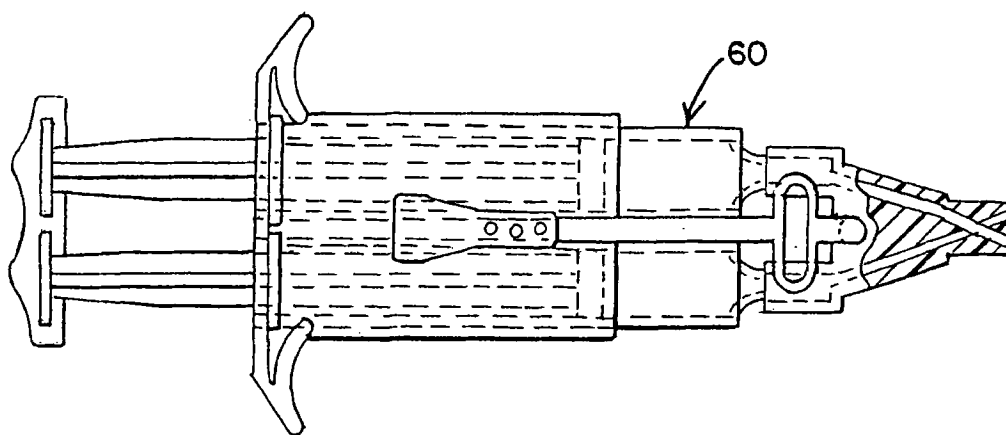


图 6

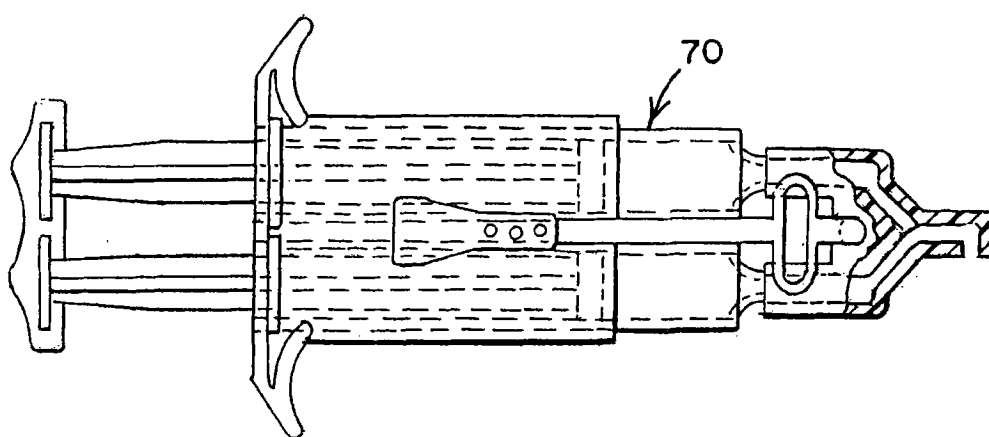


图 7

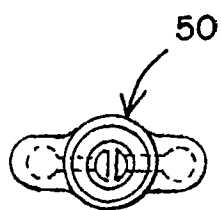


图 8

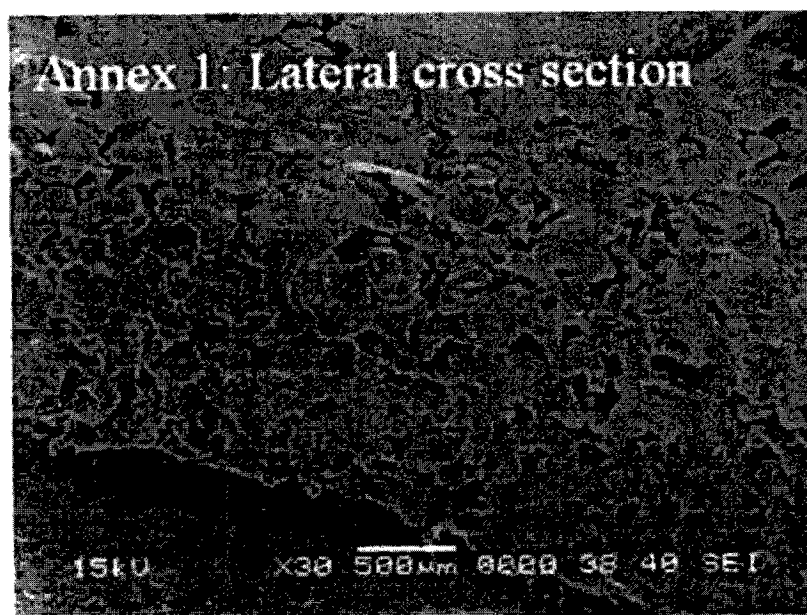


图 9

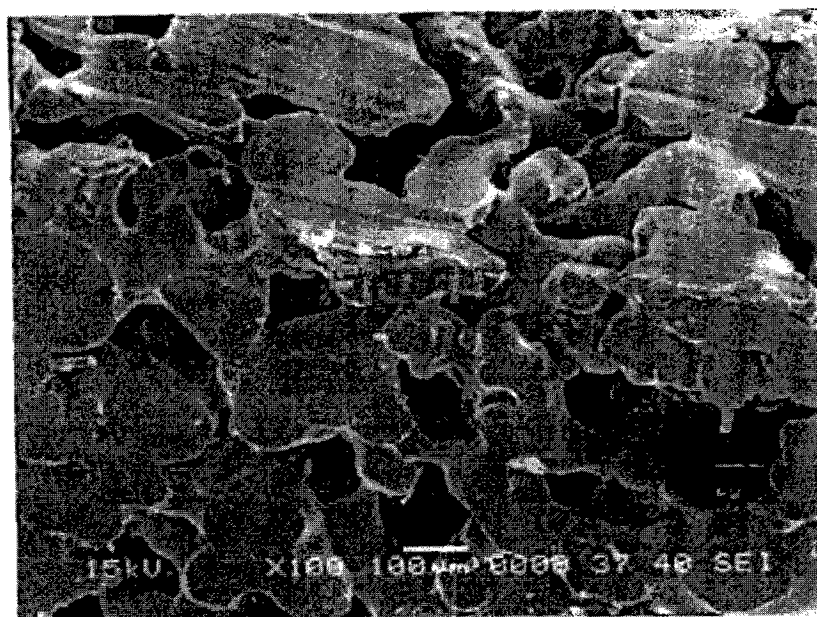


图 10



图 11

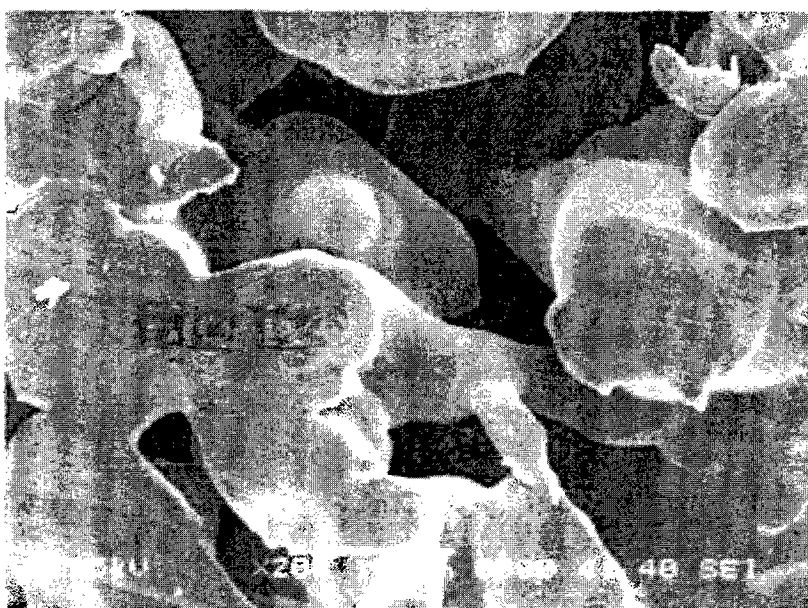


图 12

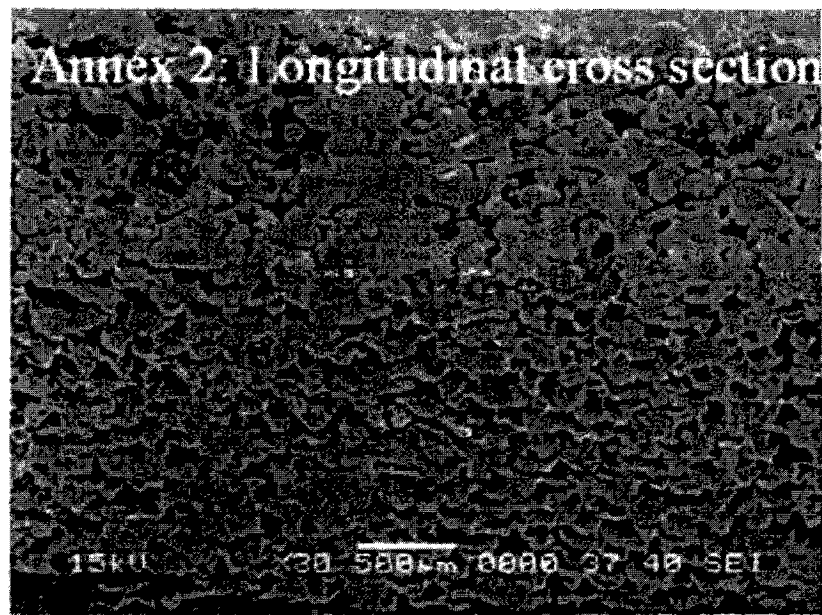


图 13

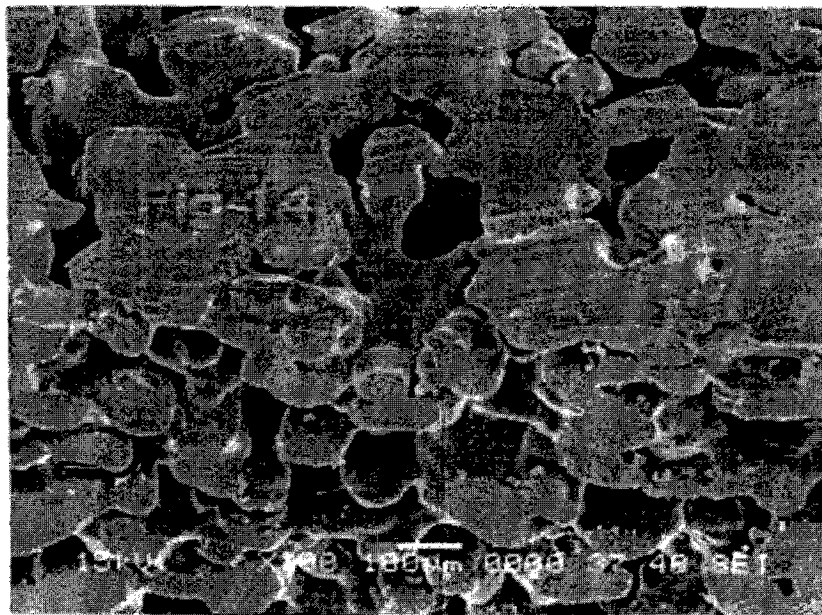


图 14

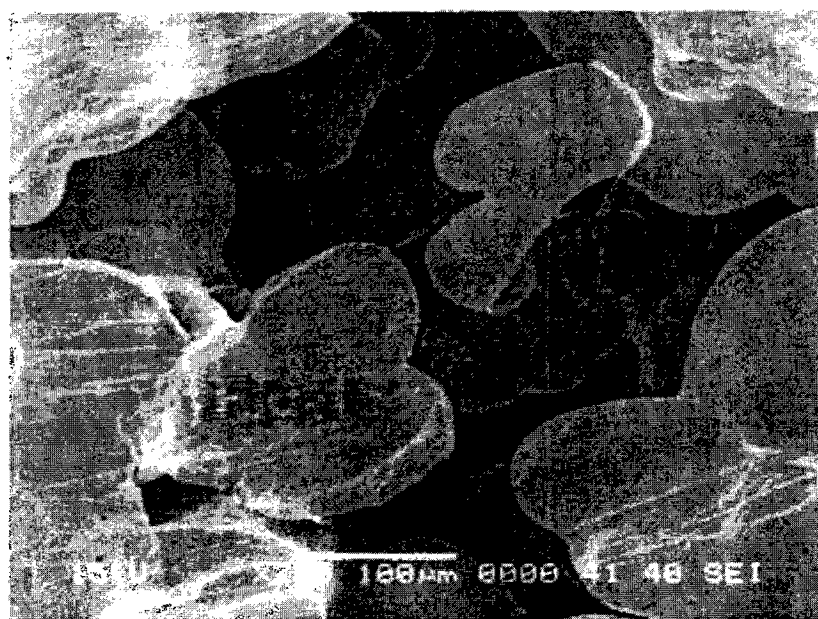


图 15

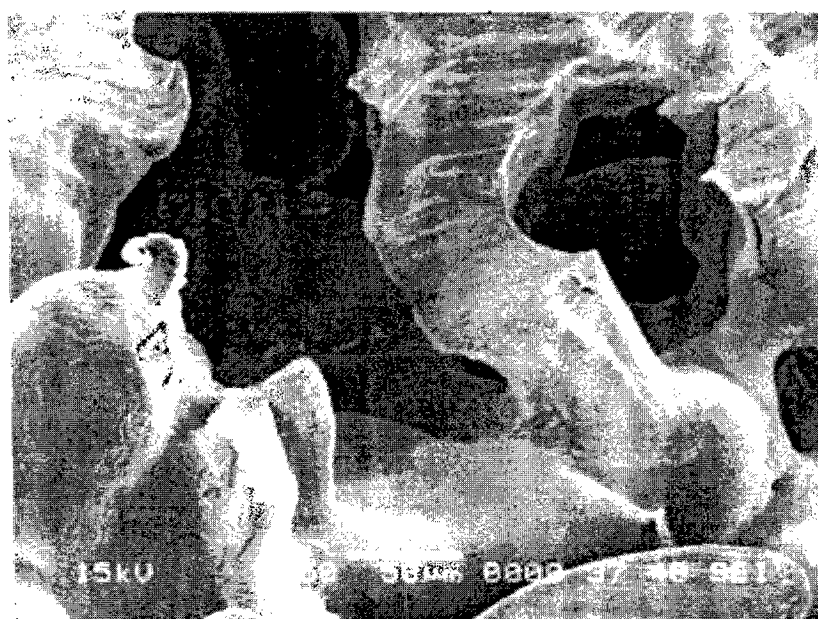


图 16

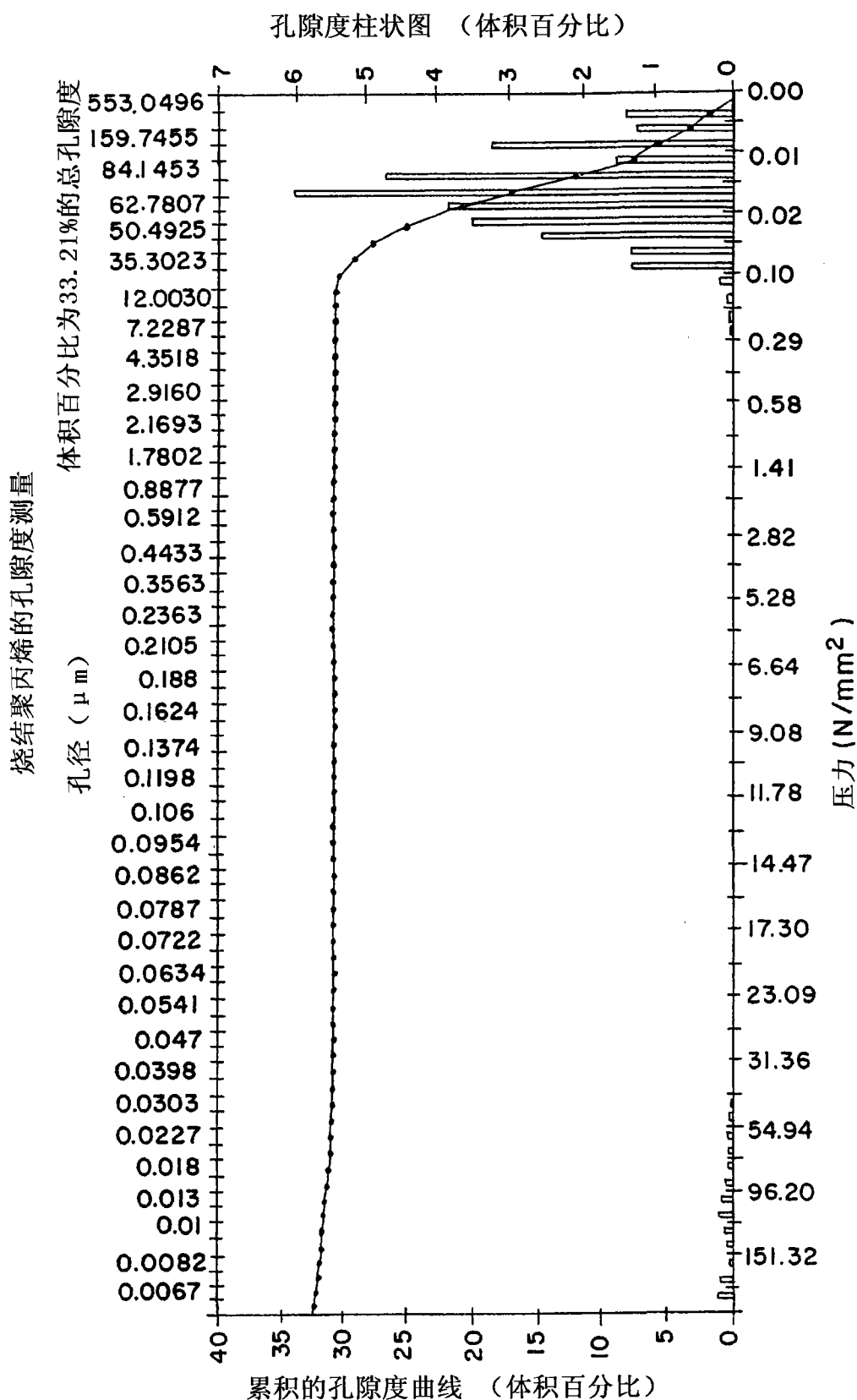


图 17

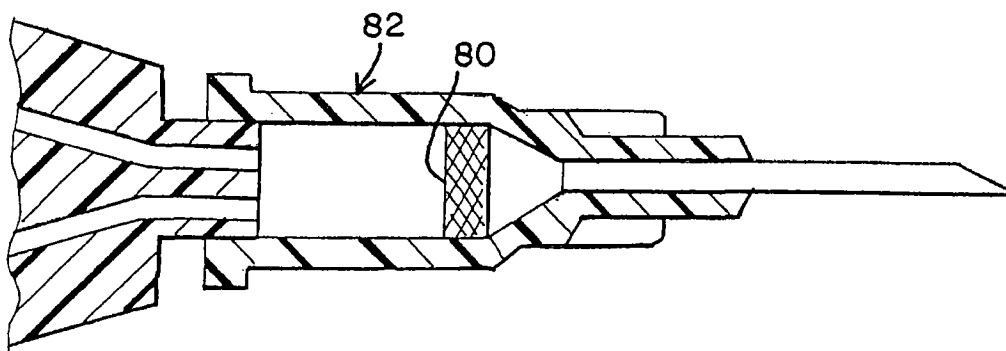


图 18

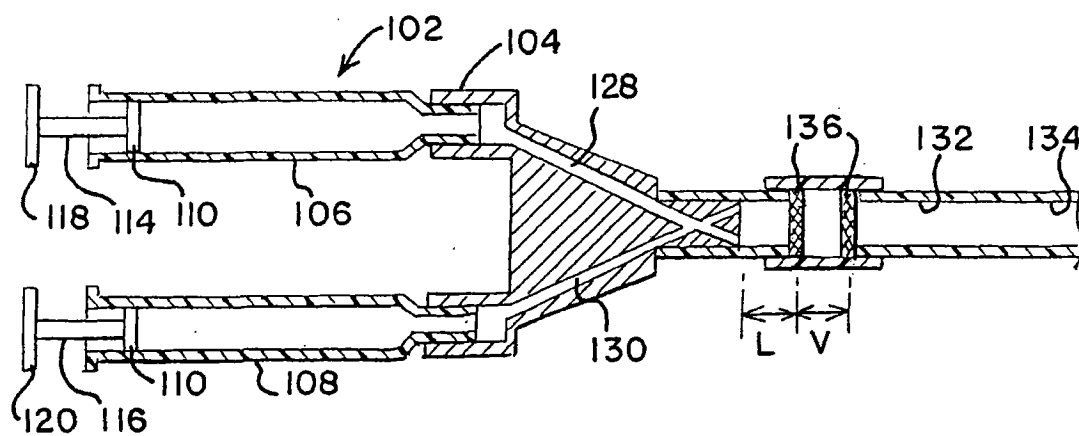


图 19

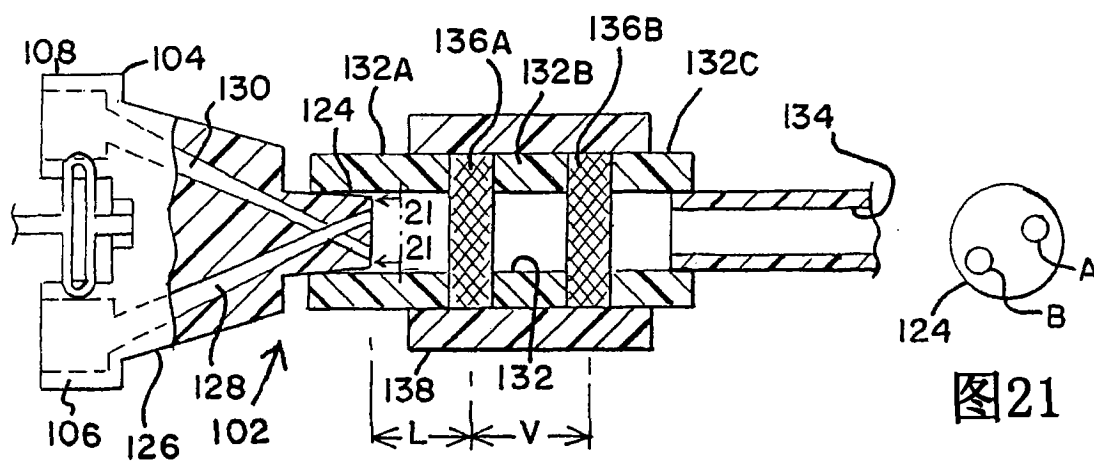


图20

图21

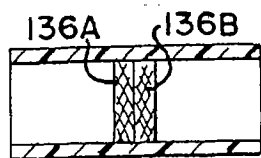


图22

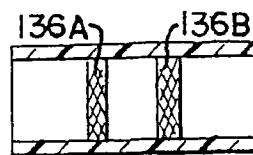


图25

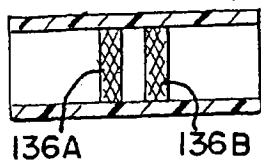


图23

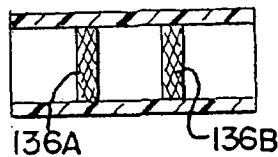


图26

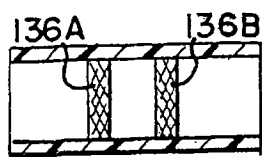


图24

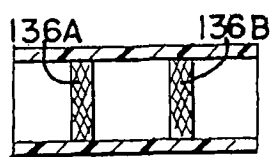


图27

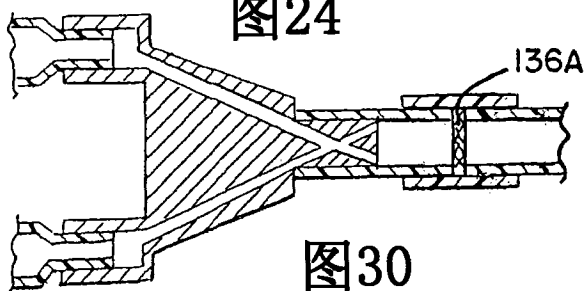


图30

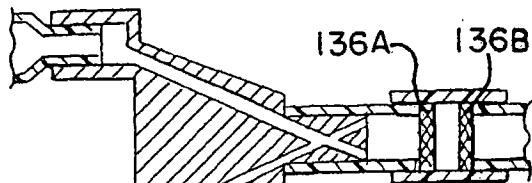


图28

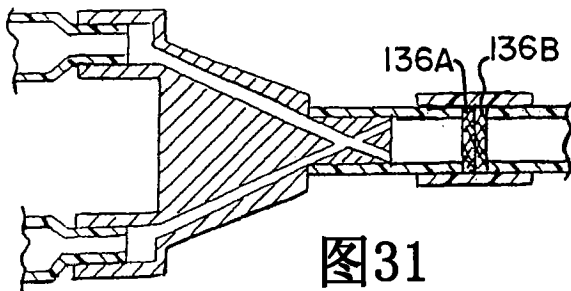


图31

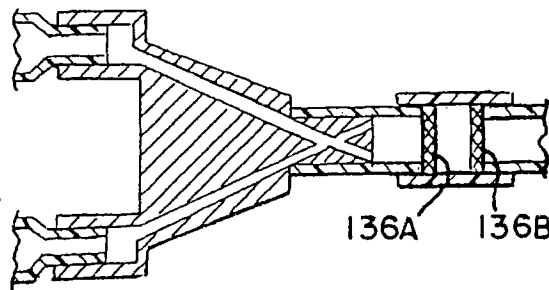


图29

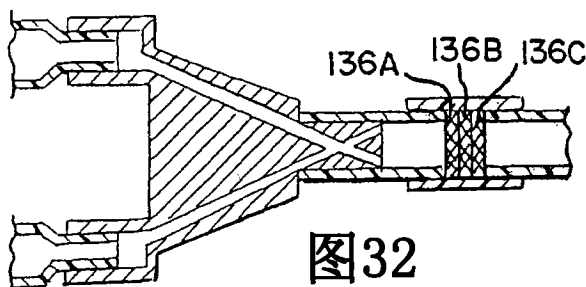


图32

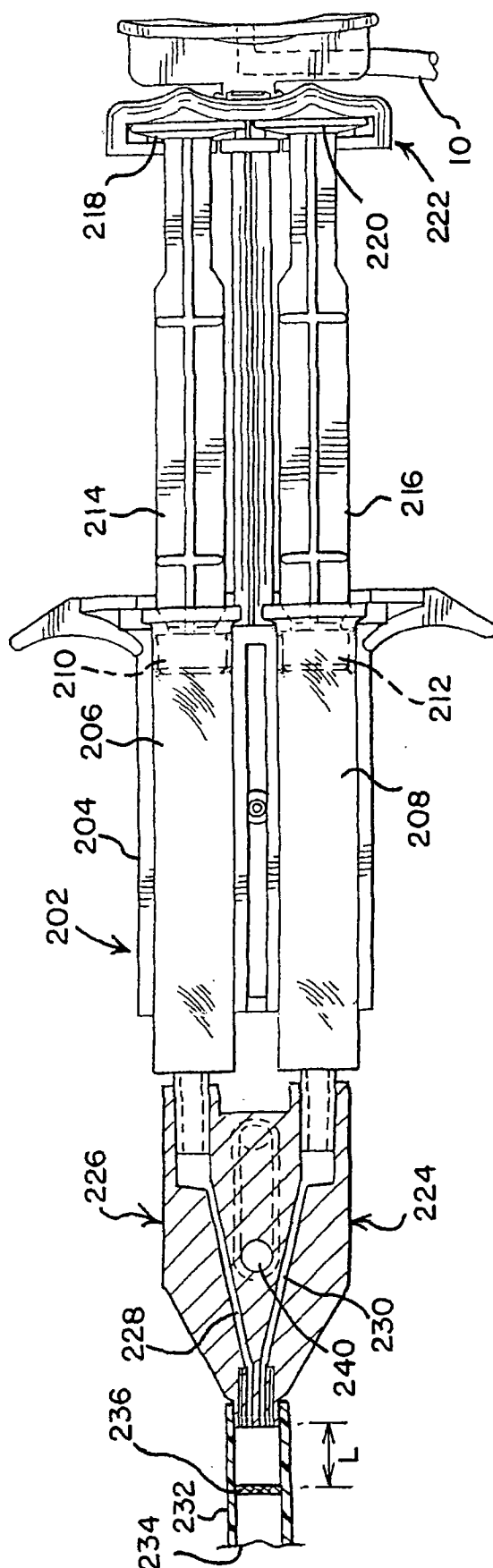


图33

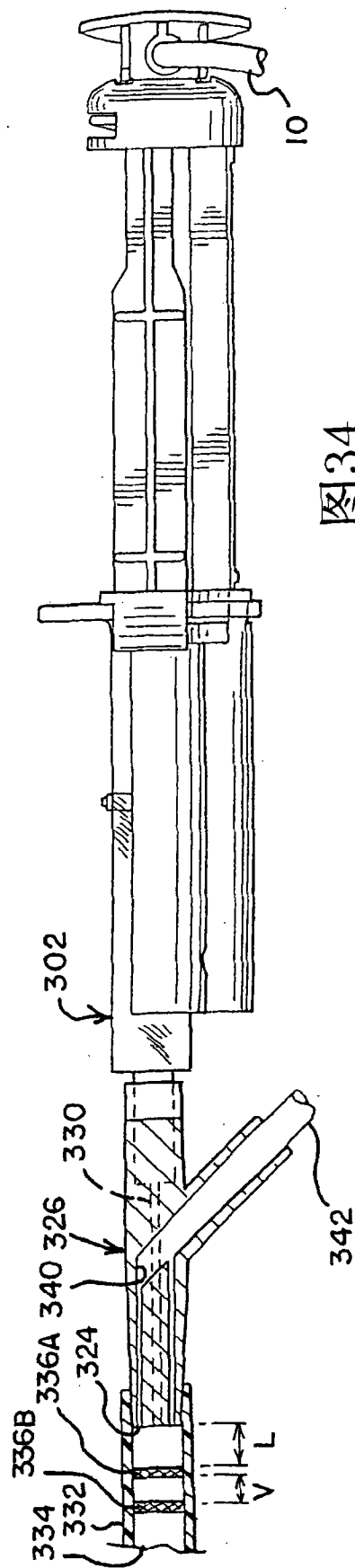
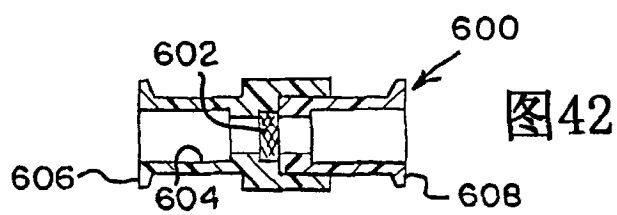
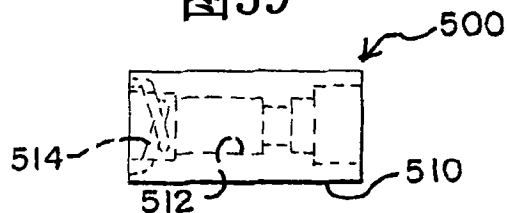
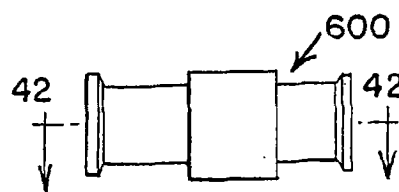
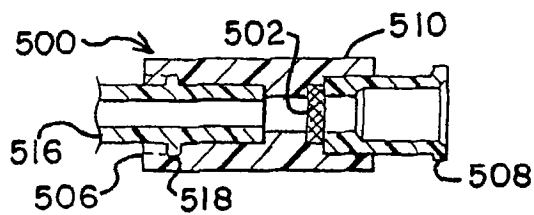
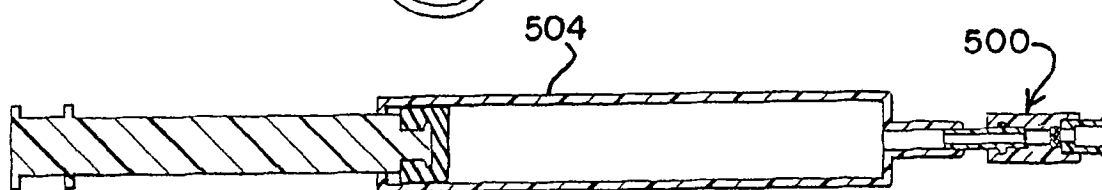
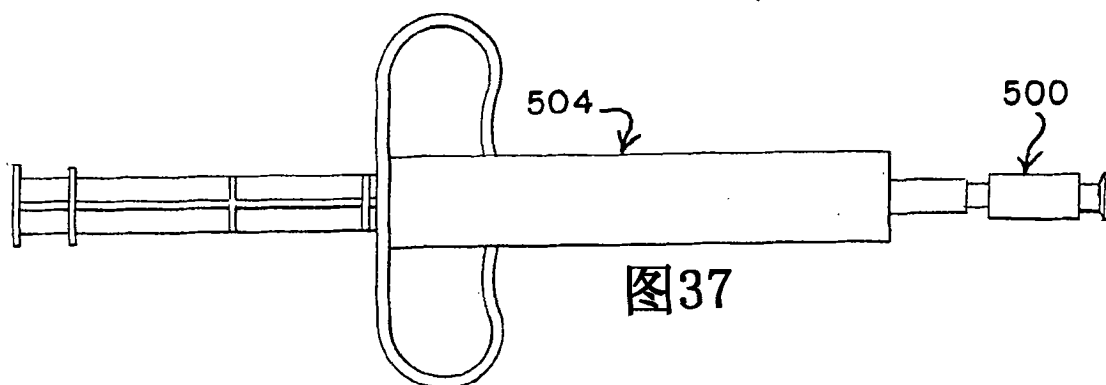
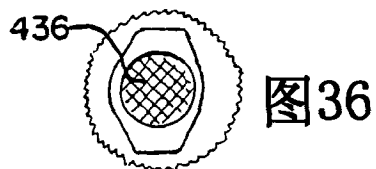
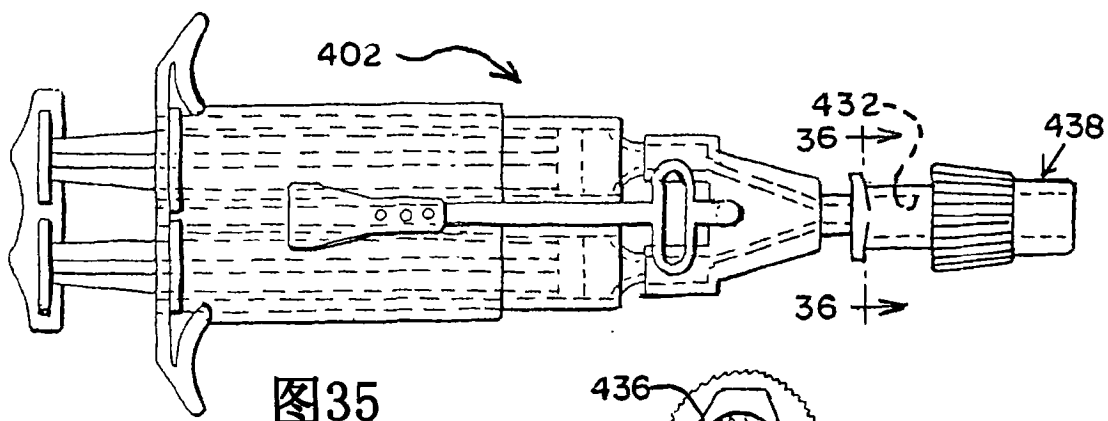


图34



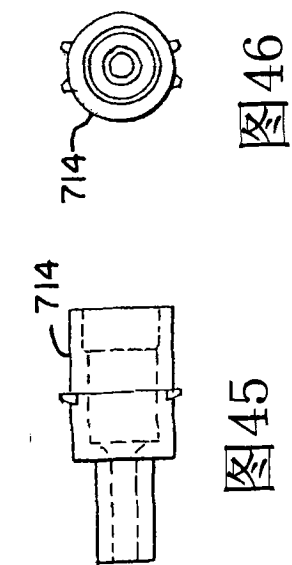


图46

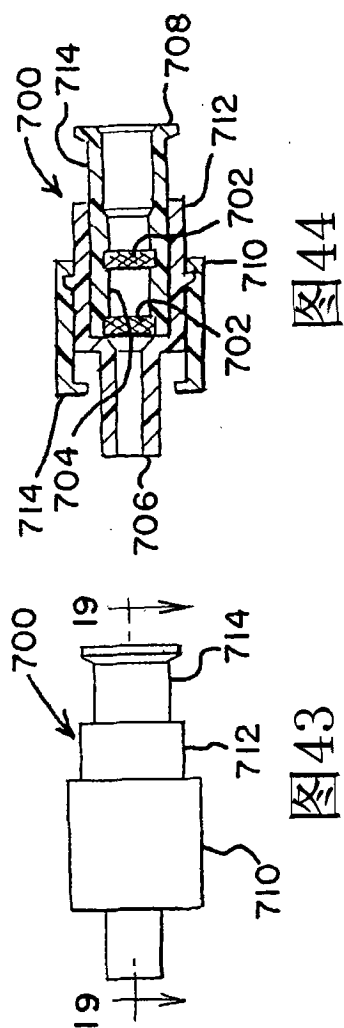


图44

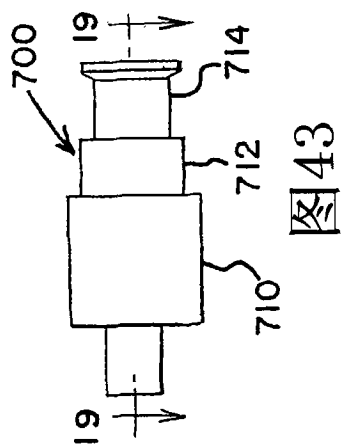


图43

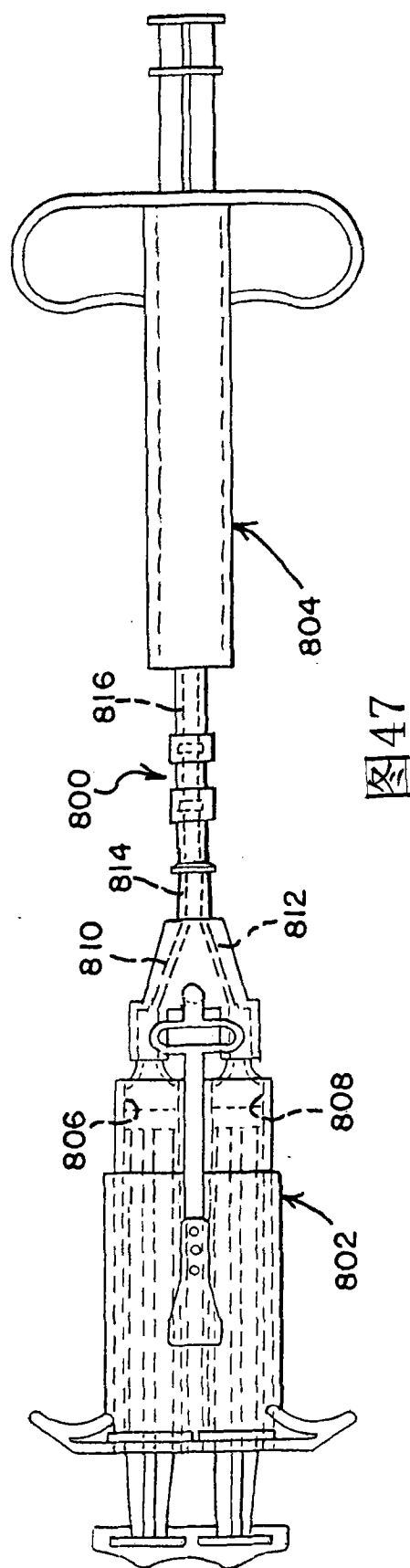


图47

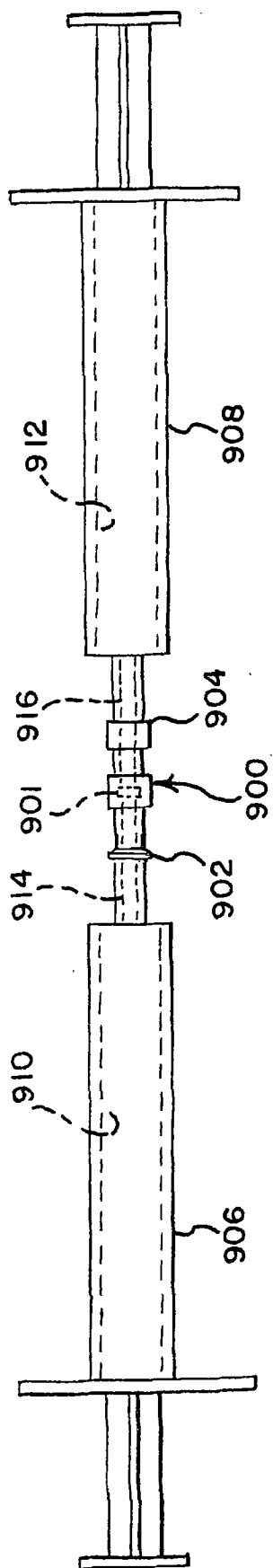


图48

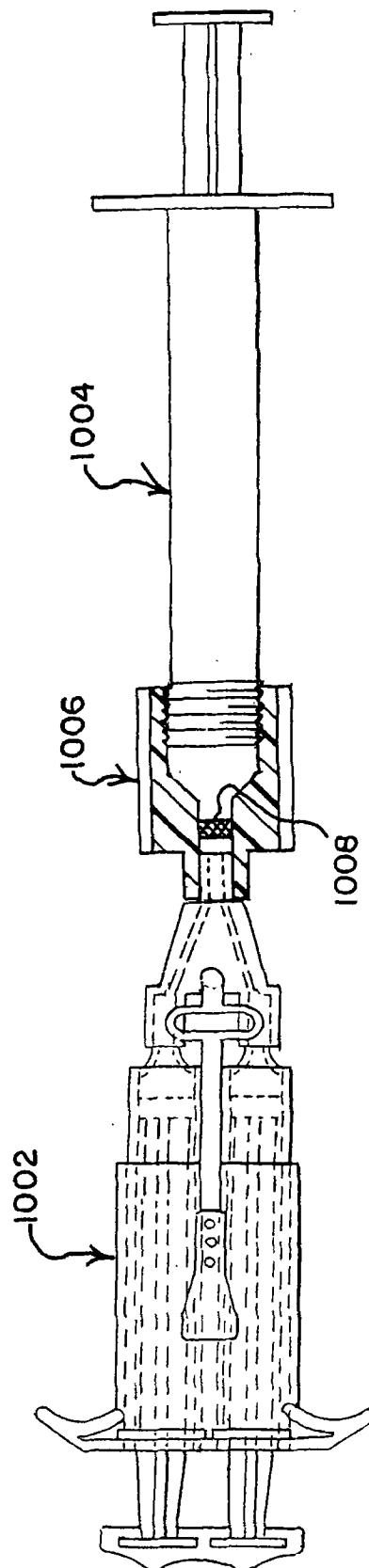


图49

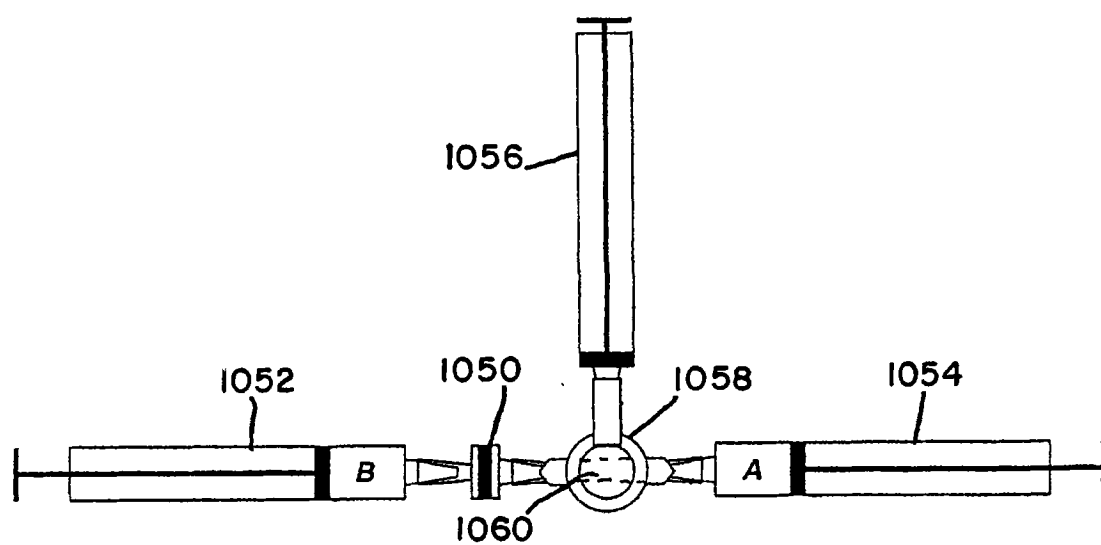


图 50A

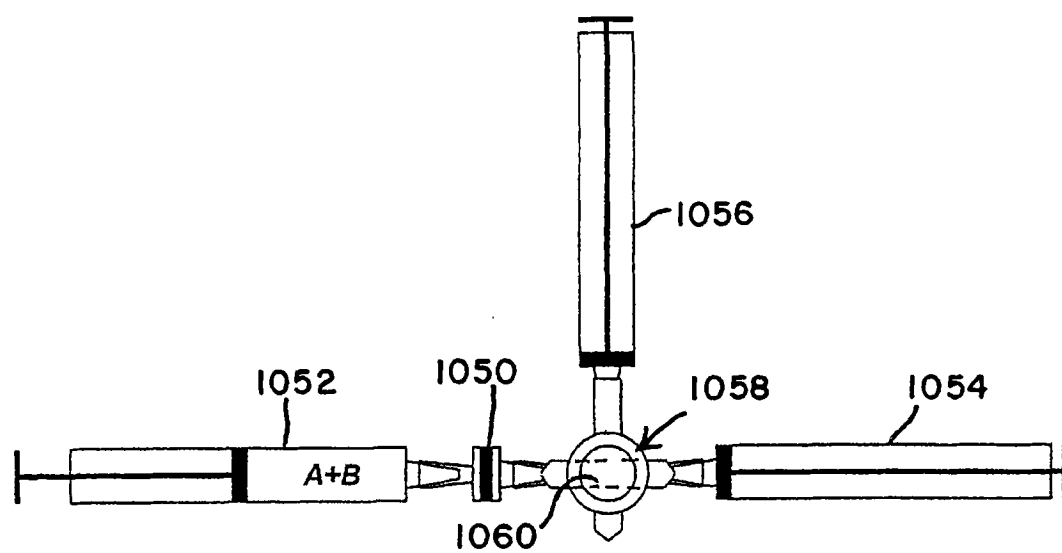


图 50B

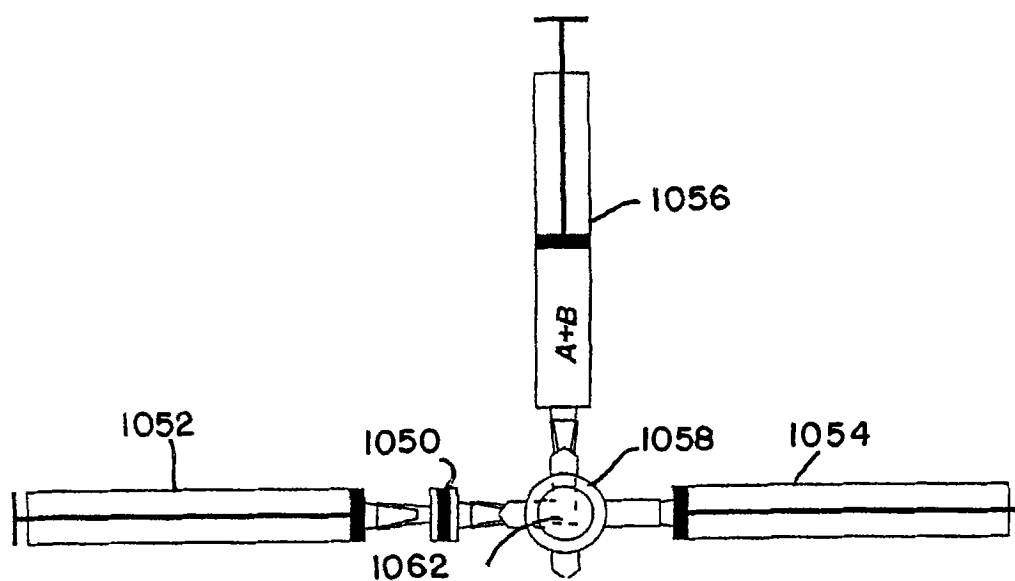


图 50C

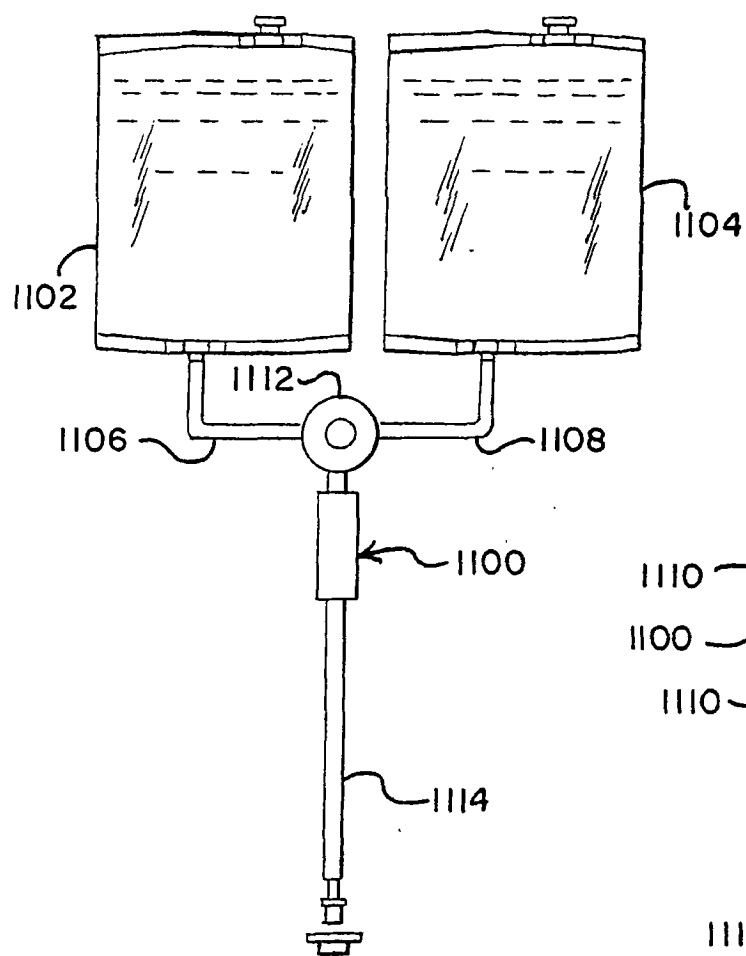


图51

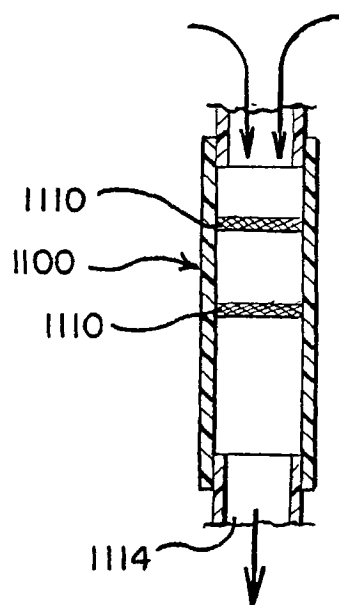


图52

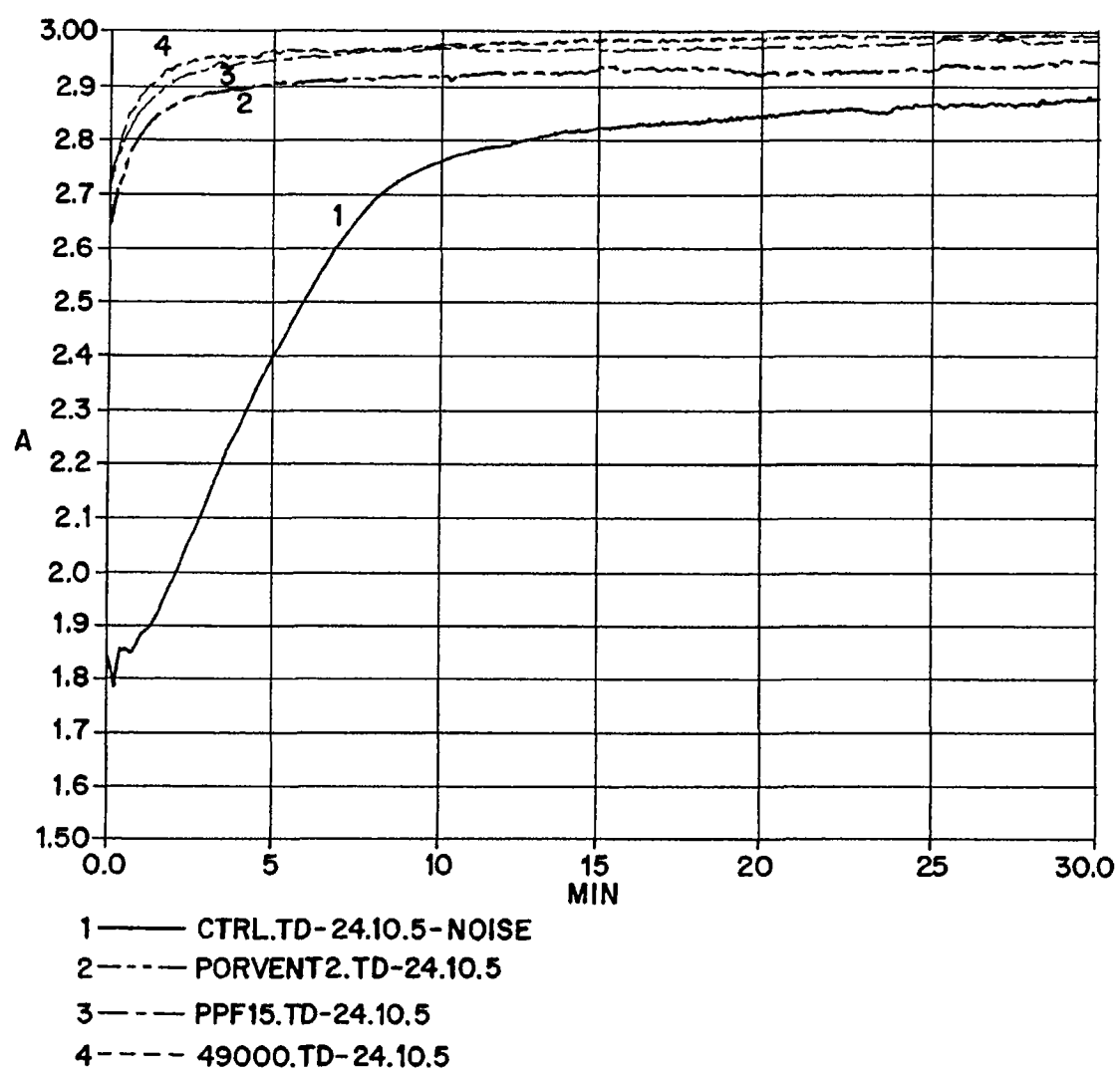


图 53

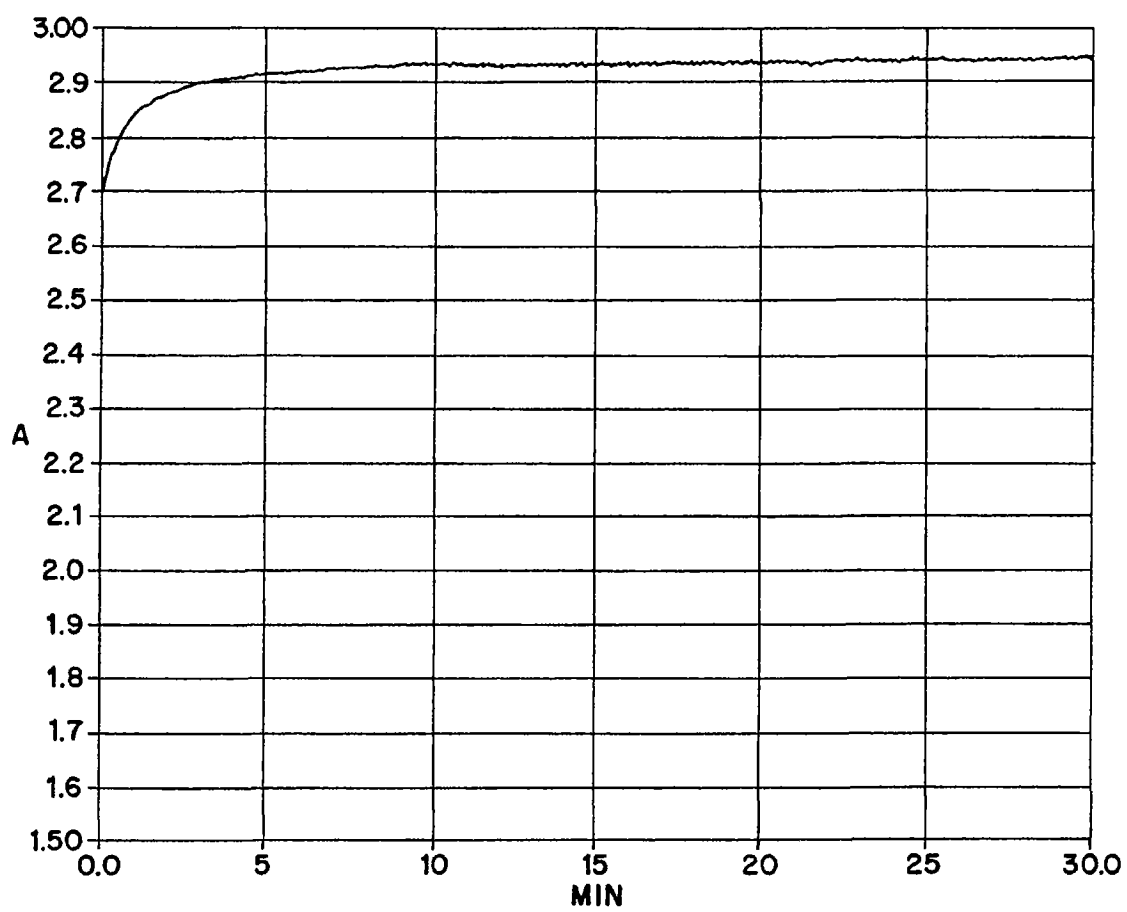


图 54

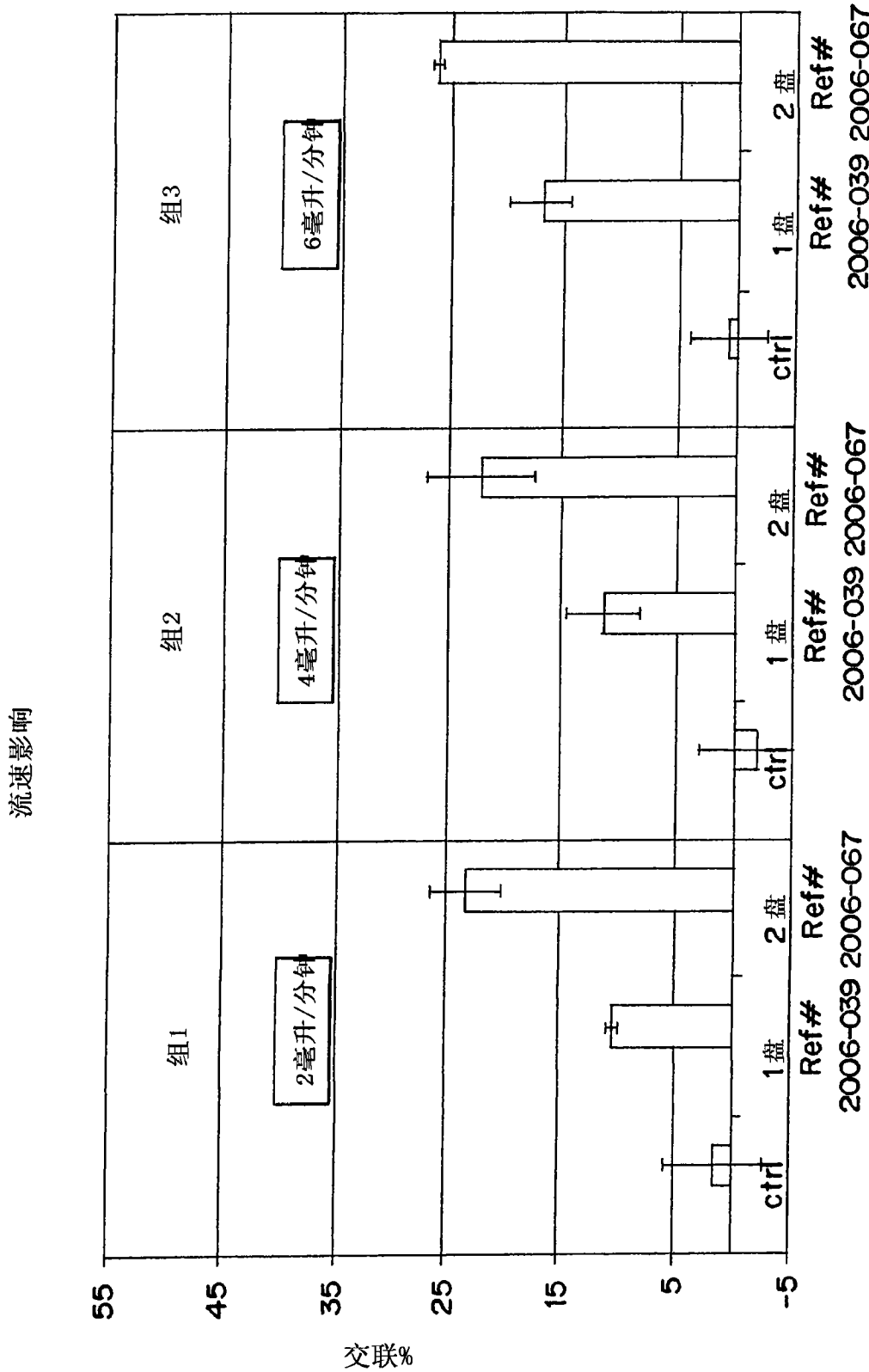


图 55

样品10-18 22.08.2006

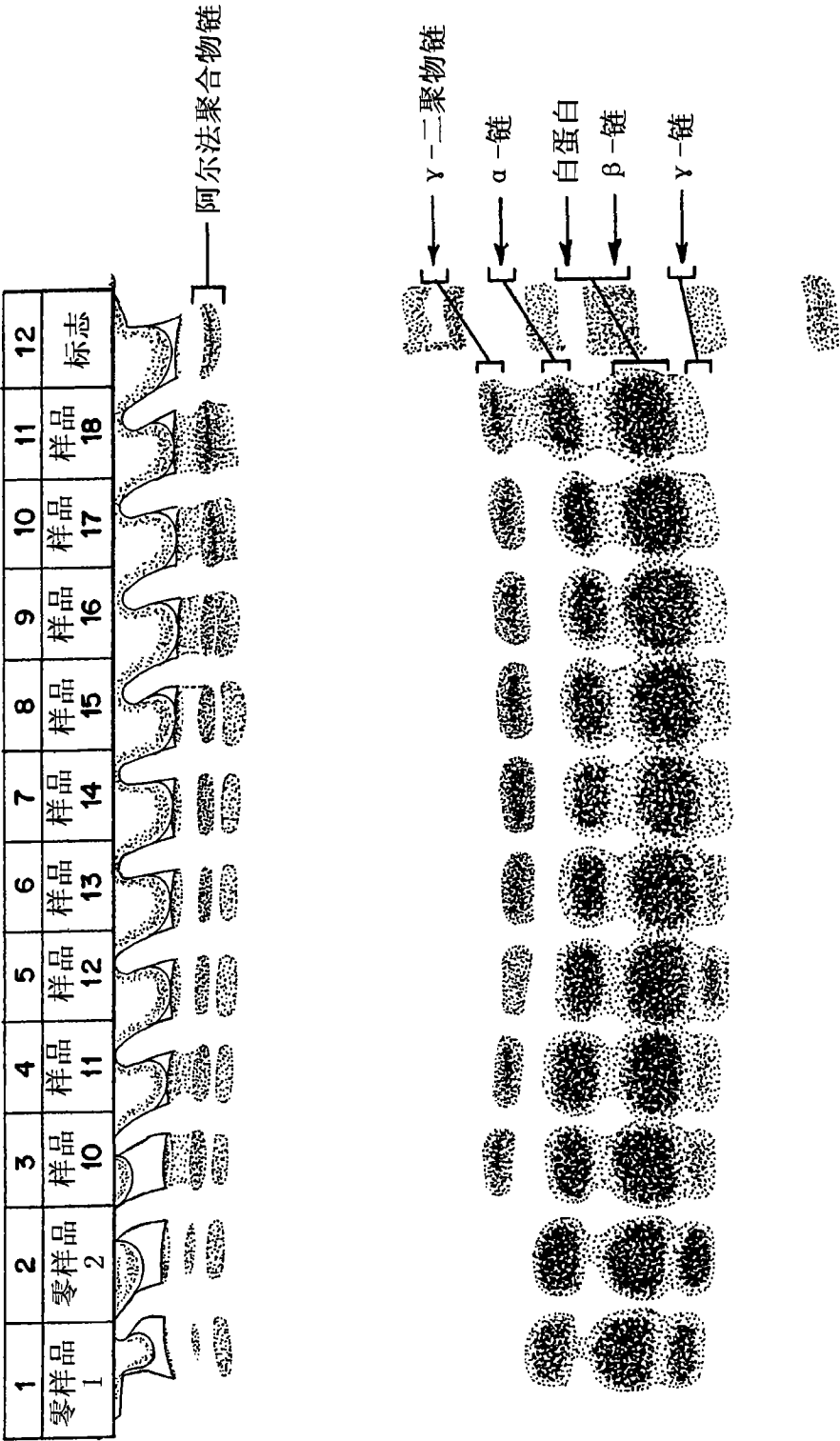


图 56

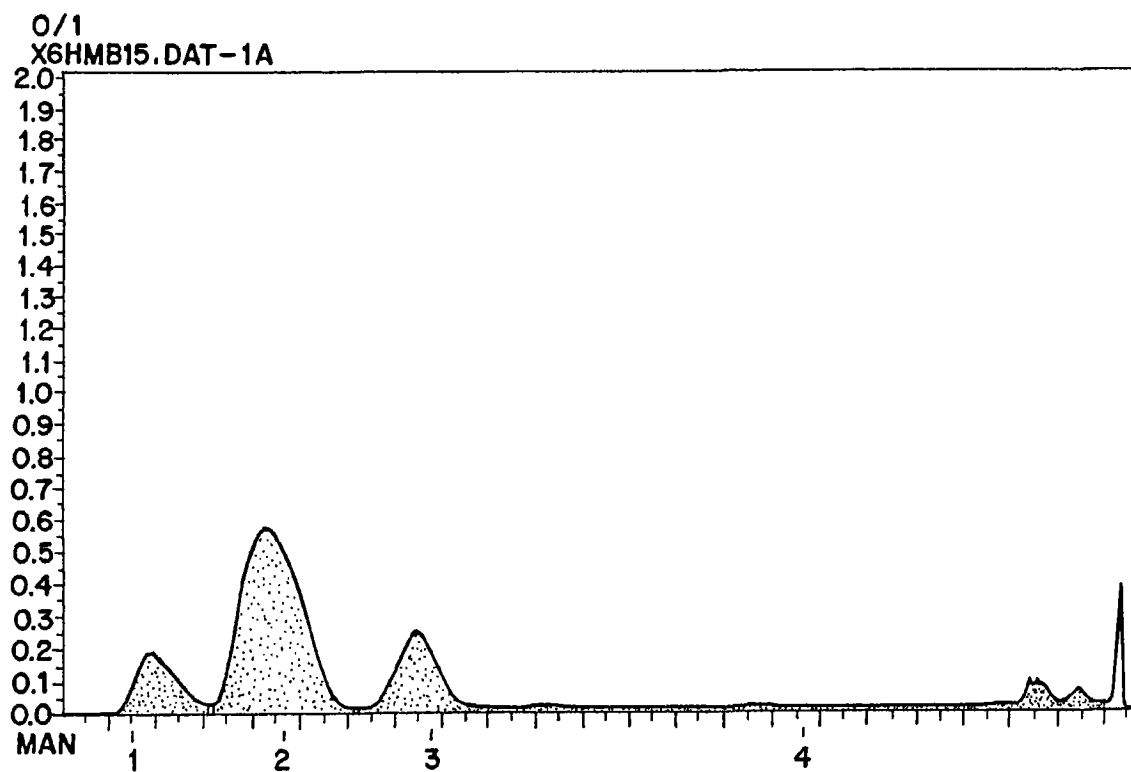


图 57

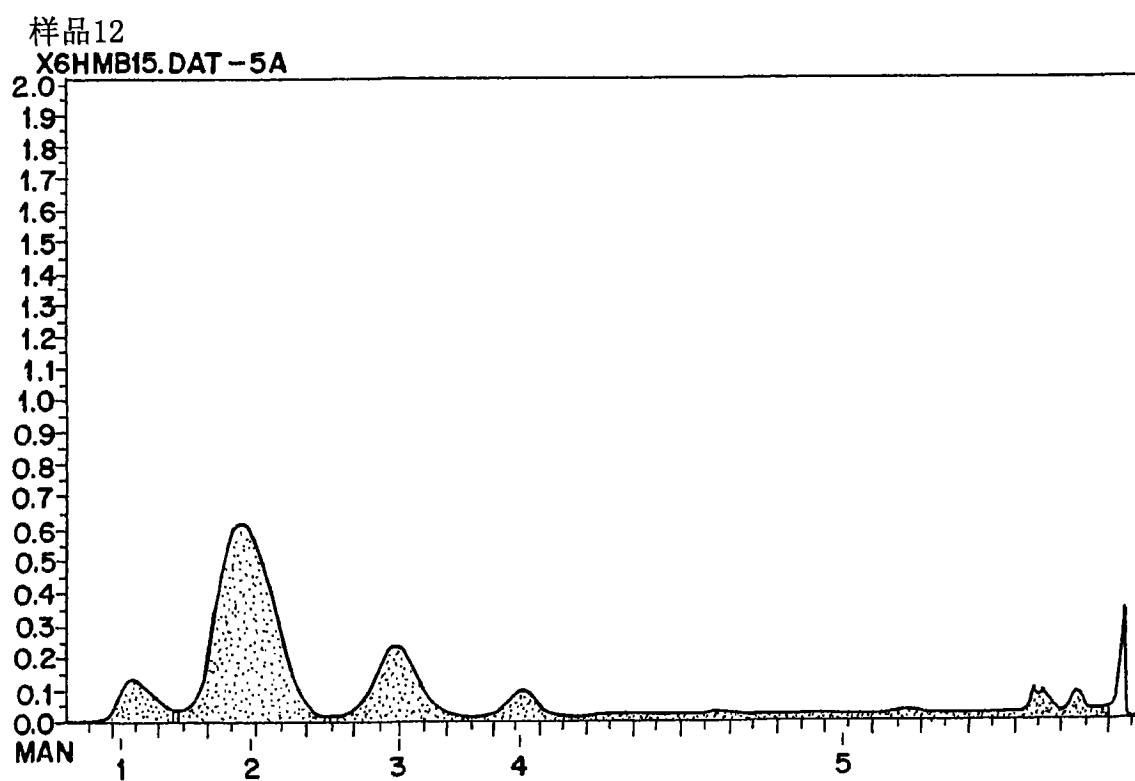


图 58

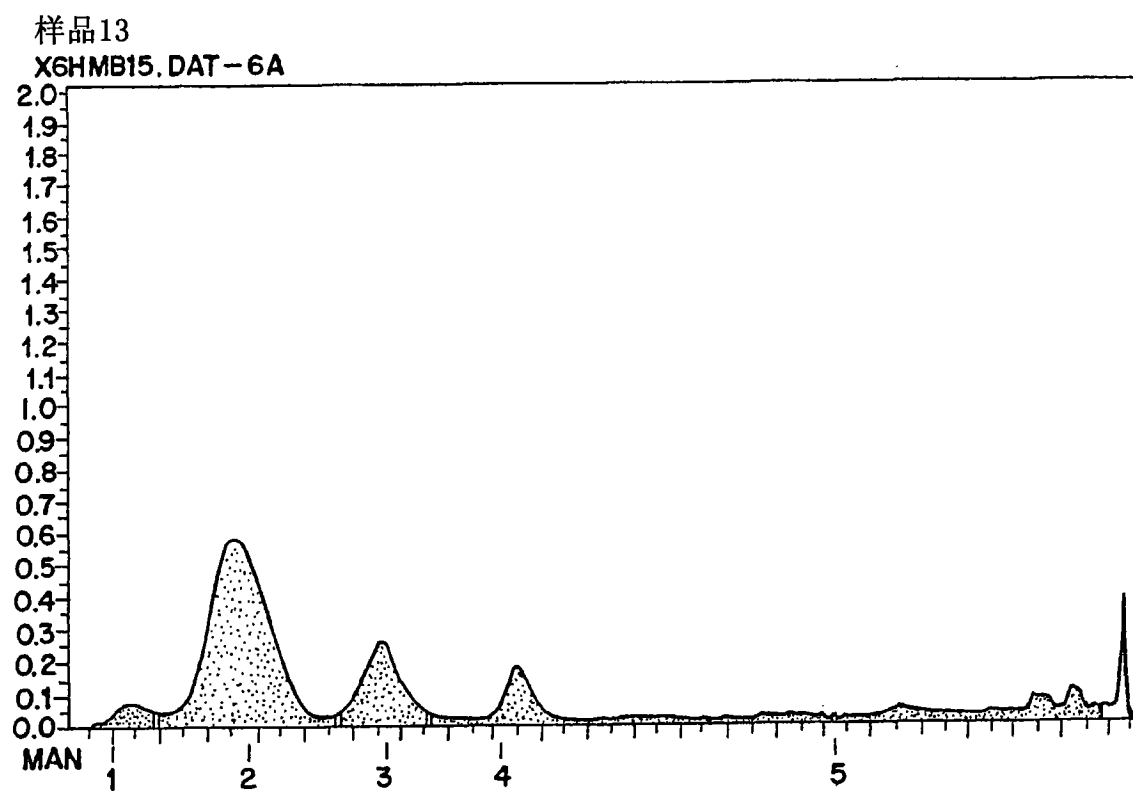


图 59

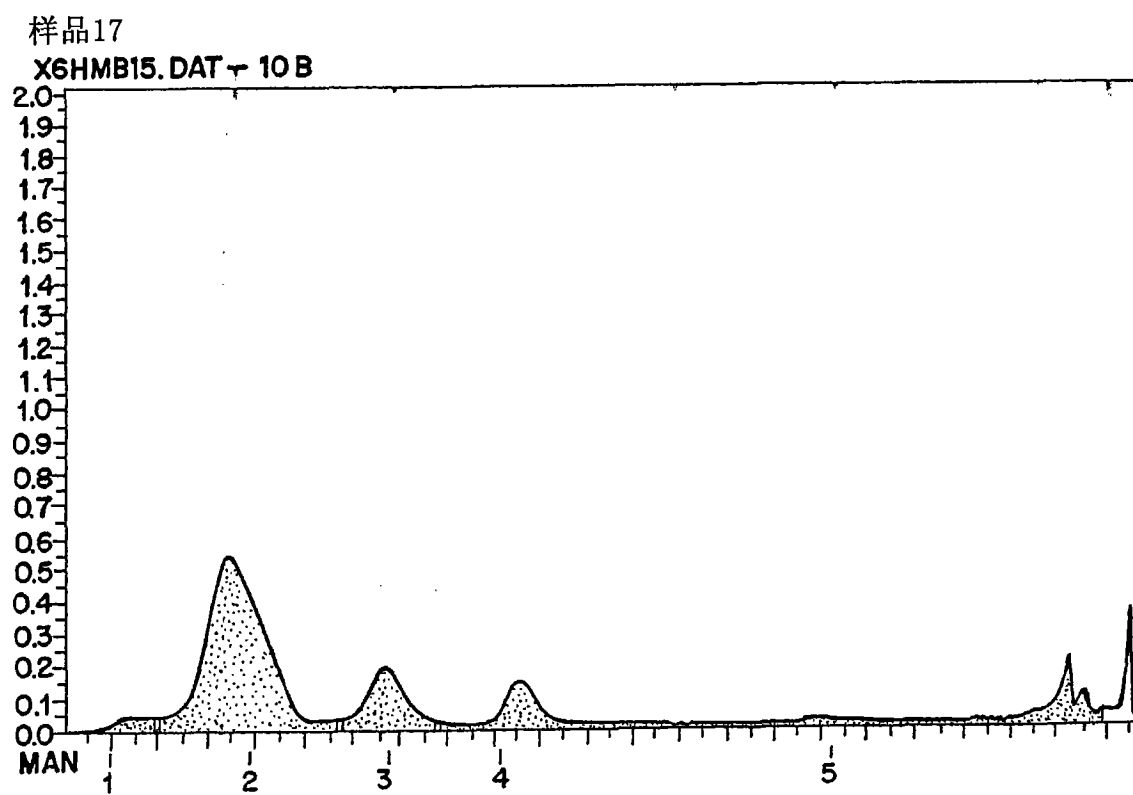


图 60

装置样品 49-56-温度的影响 09.08.2006

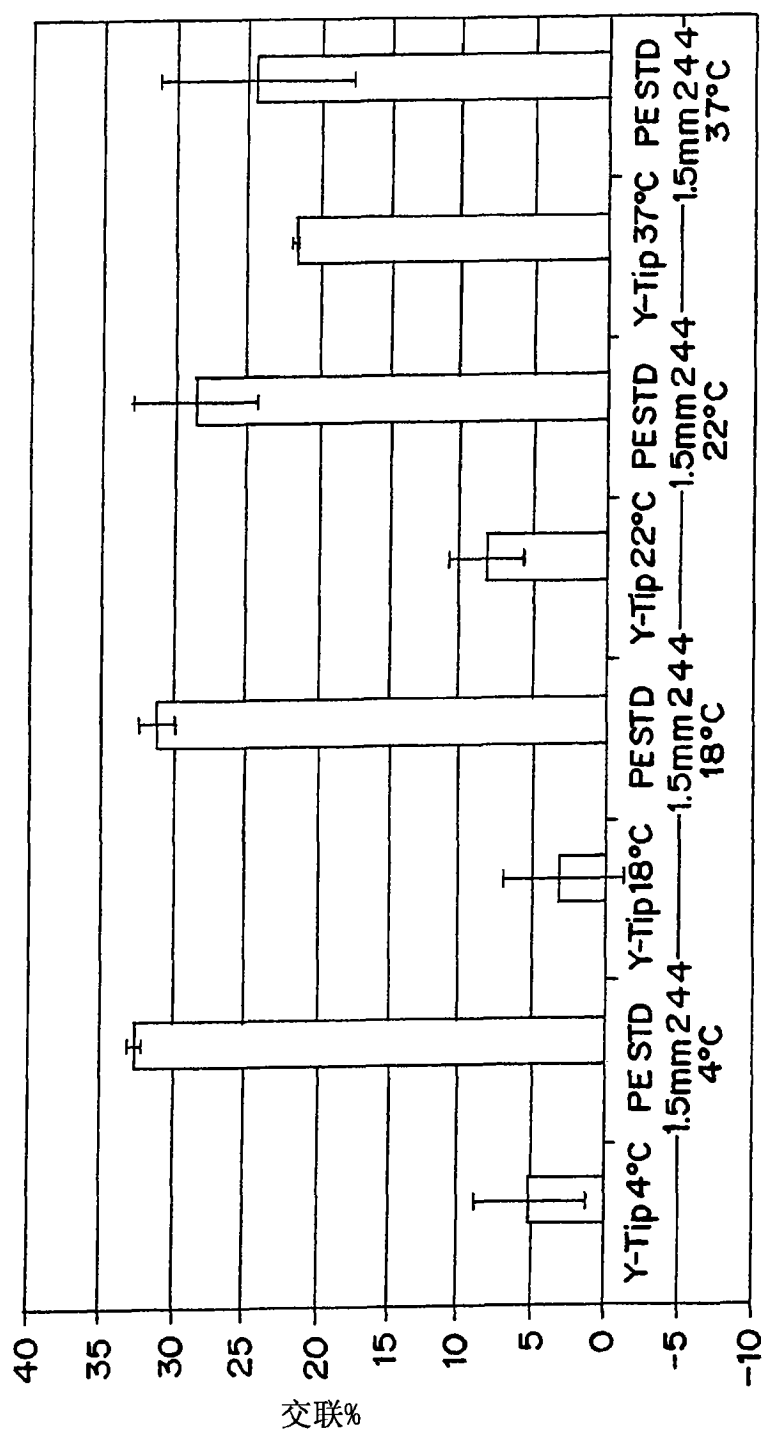


图 61

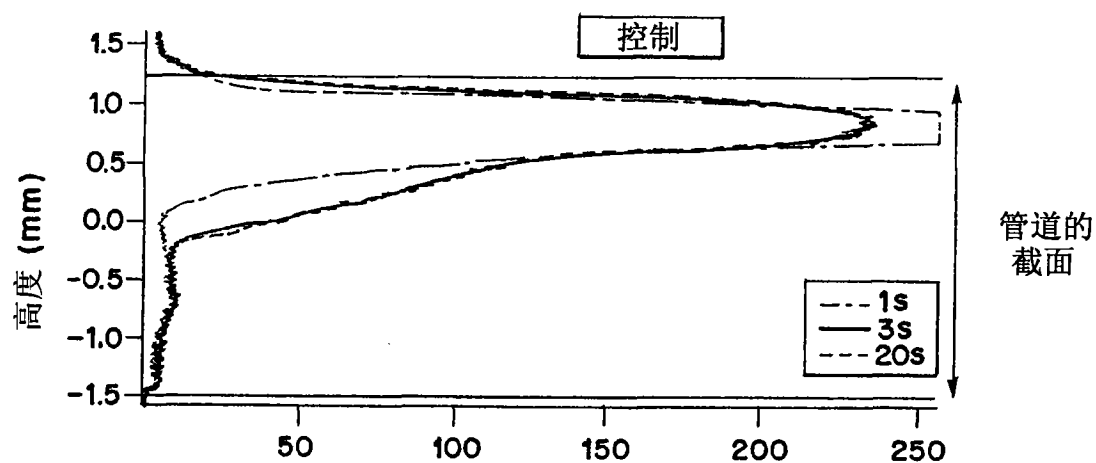


图 62

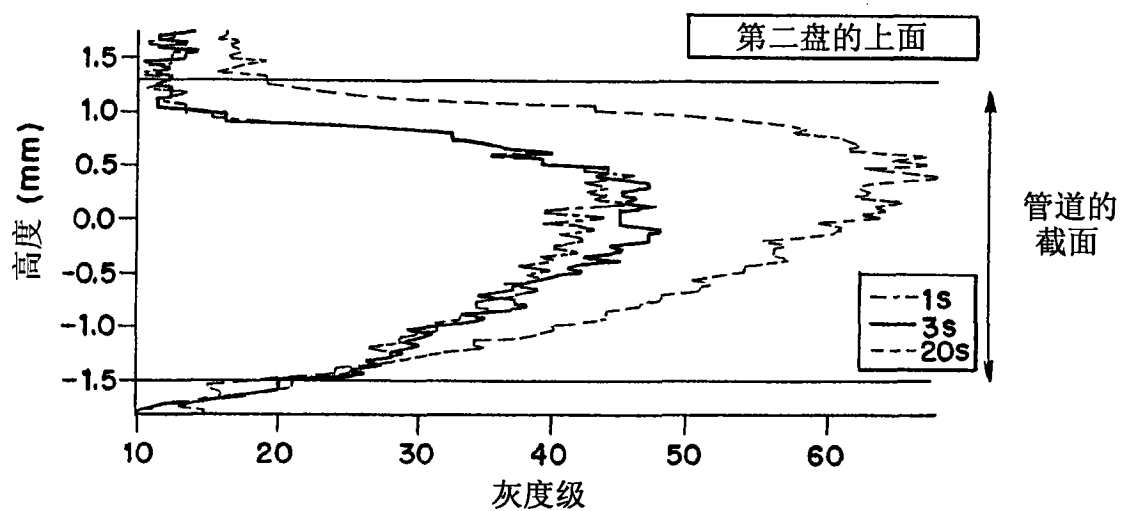


图 63

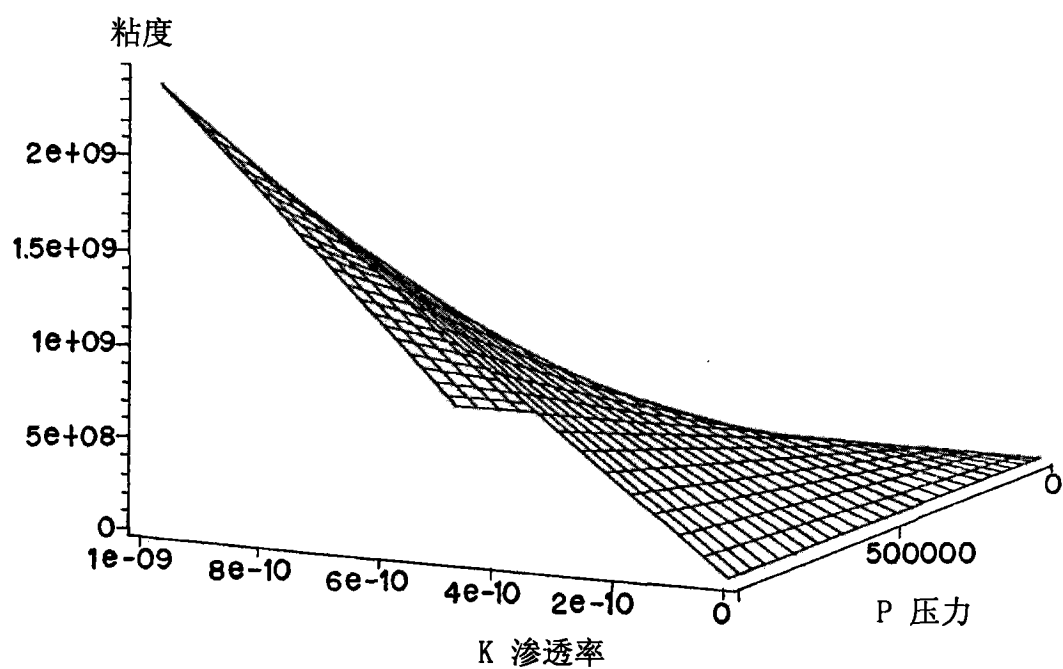


图 64

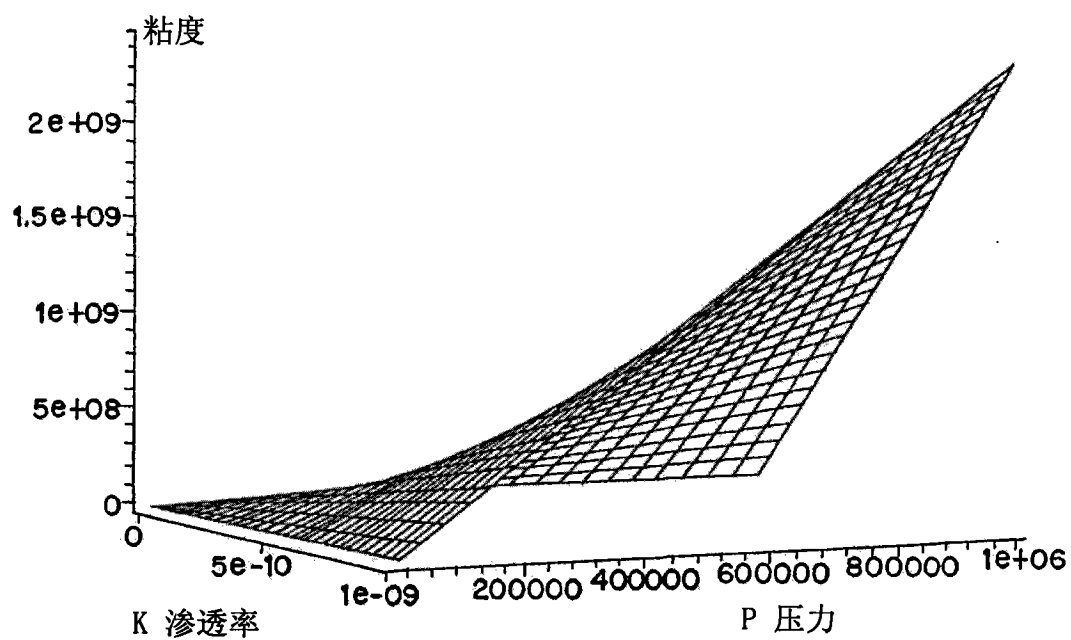


图 65