



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **326601**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*A61L 24/04 (2006.01)*

*A61L 24/10 (2006.01)*

*A61K 9/00 (2006.01)*

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20002357	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.11.17 PCT/US98/24605
(22)	Inng.dag	2000.05.05	(85)	Videreføringsdag	2000.05.05
(24)	Løpedag	1998.11.17	(30)	Prioritet	1997.11.17, US, 65884
(41)	Alm.tilgj	2000.06.14			
(45)	Meddelt	2009.01.19			
(73)	Innehaver	Haemacure Corp, One Sarasota Tower, suite 900, Two North Tamiami Trail, Sarasota, FL 34236, US			
(72)	Oppfinner	Ira Weisberg, Sarasota, FL, US Elaine Whitmore, Bradenton, FL, US Marc R Paquin, Sarasota, FL, US			
(74)	Fullmektig	Acapo AS, Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN			

---

(54)	Benevnelse	<b>Fibrin-tetningsmidler eller -ad-hesiver inneholdende et hyaluronsyrederivat-materiale</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	US 5,510,102, US 5,631,011, WO 94/02182, WO 96/40174			
(57)	Sammendrag				

Et særskilt egnet fibrinlimpreparat omfatter et biokompatibelt, bioabsorberbart hyaluronsyrederivat-materiale, ovenpå hvilket påføres eller kjemisk bindes fibrinogen og trombin, sammen med andre eventuelle bestanddeler, slik som ytterligere koagulasjonsfaktorer, antifibrinolytika, stabilisatorer og biologisk aktive substanser. Fibrinogenet, trombin og andre komponenter kan ta form av en tørpreparering, en vandig eller ikke vandig preparering, eller av en kombinasjon derav. Et slikt fibrinlimpreparat kan plasseres direkte på et sårsted og er fullt ut reabsorberbart inn i kroppen.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører et fibrinadhesiv- eller fibrintetningsmiddel-preparat, anvendelse derav, samt et medikament omfattende preparatet.

#### BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

- 5 Fibrinlim, også kalt fibrin-adhesiver eller –tetningsmidler, er kjent for anvendelser i en medisinsk sammenheng. Generelt oppnås et fibrinlim ved å blande fibrinogen og trombin-holdige komponenter. Komponentene blandes, noe som tillater trombin å konvertere fibrinogenet til fibrinmonomerer. Et antall fremgangsmåter for produksjon av fibrinlim er kjent, noe som illustreres av Thompson et al., "Fibrin Glue: A Review of Its Preparation, Efficacy, and Adverse Effects as a Topical Hemostat,"
- 10 Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 22:946-52 (1988); Brennan, "Fibrin Glue," Blood Reviews 6:240-44 (1991); Stechison, "Rapid Polymerizing Fibrin Glue from Autologous or Single Donor Blood: Preparation and Indications," J. Neurosurgery 76:626-28 (1992); og Kjaergard et al., "Autologous Fibrin Glue in the Repair of Dural
- 15 Defects in Craniofacial Resections," J. Laryngology and Otology 106:356-57 (1992). (De respektive innhold av publikasjoner som nevnes i denne beskrivelse inkorporeres heri under henvisning.)

Preparatets fibrinogenkomponent kan oppnås ved konvensjonell metodologi.

- 20 Eksempler på slike fremgangsmåter inkluderer sentrifugering, kryoutfelling og utfelling ved anvendelse av polyetylenglykol, eter, etanol, glycin eller ammonium sulfat. Fremgangsmåter til oppnåelse av egnet fibrinogen er eksempelvis beskrevet

av Brennan, "Fibrin Glue," *Blood Reviews* 5:240-244 (1991). Ytterligere eksempler på fibrinkomponenter er beskrevet i US patenter 5.290.918 og 5.395.923.

5 Preparatets trombinkomponent er også velkjent innen faget og kan oppnås ved konvensjonelle fremgangsmåter, inklusive rekombinant-fremgangsmåter. Bovine og menneskelige avledede trombiner er illustrerende for tilgjengelige trombiner som er velkjente innen faget.

10 Påføringen av fibrinlimet kan gjennomføres på et antall måter som er kjent innen faget. I en fremgangsmåte, dras blandingen inn i en injeksjonsmål og støtes ut via en nål av egnet størrelse. I en annen fremgangsmåte benyttes en dobbeltstemplett injeksjonsnål. Andre konvensjonelle teknikker benytter et mikrodråpe-tilførsels-system, en sprøytepåføring via et flerkanals kateter som er fiksert til en trykksatt gasskilde, eller en bærer, slik som Kollagen fleece, dura, eller et transplantat.

15 Dessuten er et antall spesielle applikatorer tilgjengelig konvensjonelt.

Tallrike anvendelser for fibrinlim er kjent. Fibrinlim benyttes i et utvalg medisinske prosedyrer som hemostatisk agenser, tetningsmidler og adhesiver. Se eksempelvis Chisolm et al., "Fibrin Sealant as a Plug for the Post Liver Biopsy

20 Needly Track," *Clinical Radiology* 40:627-28 (1989); Toma et al., "Autologous Fibrin Glue in the Repair of Dural Defects in Craniofacial Resections," *J. Laryngology and Otology* 106:356-57 (1992); Kjaergard et al., "Autologous Fibrin Glue Preparation and Clinical Use in Thoracic Surgery," *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 6:52-54 (1992); Thompson et al., "Fibrin Glue: A Review of Its Preparation, Efficacy, and Adverse

25 Effects as a Topical Hemostat," *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 22:946-52 (1988); Brennan, "Fibrin Glue," *Blood Reviews* 5:240-44 (1991).

Tilgjengelige fibrinlim har imidlertid et antall signifikante ulemper. Fibrinogen- og trombinkomponentene må blandes rett forut for anvendelse. Blanding for tidlig kan

30 resultere i levring før det kan påføres. Således tvinges medisinsk personale til å henlede sin oppmerksomhet over et signifikant tidsrom til fremstilling av fibrinlimet. Tidlig levring forårsaker også problemer i påføring, slik som tilstopping i nålen eller

applikatoren. Dessuten kan fremstilling av fibrinlimet involvere komplekse og tidsødende anstrengelser for å etablere en bearbeidbar blanding av fibrinogen- og trombonkomponentene. Videre kan tilgjengelige fibrinlim i utilstrekkelig grad addere til såret, eller kan frembringe inadekvat styrke til såret under helingsprosessen.

5

US 5,510,102 tilveiebringer et adhesivt preparat som kan anvendes for haemostasis applikasjoner. Det er rettet mot plasma rikt på blodplater og en biokompatibel polymer som inneholder hemostatisk adhesiv midler. US 5,510,102 beskriver ikke hyaluronisyremateriale som et biomateriale.

10

WO 96/40174 er rettet mot en fibrinforseglende bandasje hvor fibrinforsegleren er tilsatt en annen forbindelse. WO 96/40174 viser at den bionedbrytbare støtten til bandasjen kan bestå av kitin eller kitosan, men sier ingenting om bruk av hyaluronsyremateriale som et biomateriale i en bandasje.

15

US 5,510,102 og WO 96/40174 tilveiebringer ikke et biomateriale hvorpå både fibrogen og en kløvende agens påføres så som i følge den foreliggende oppfinnelsen. US 5,510,102 og WO 96/40174 krever i tillegg en kompleks forhåndsblending av fibrogen og den fibrogen løyvende agensen.

20

US 5,631,011 vedrører en vevsbehandlings sammensetning av fibrin eller fibrogen og en polymer, så som hyaluronsyre. Trombin nevnes også, men er separert fra fibrogenet i samsvar med kjente tokomponent systemer. US 5,631,011 tilveiebringer bruk av hyaluronsyre, men bare som en syre for å tilveiebringe en viskøs limopløsning, og viser ikke bruk av hyaluronsyre som et biomateriale hvorpå fibrogen og fibrogenkløyvende agenser kan påføres.

25

30

WO 94/02182 vedrører en fibrinlim med to komponenter som består av fibrogen og et proteolytisk enzym som er i stand til å kløyve fibrogen, for anvendelse i dyrking av fosterceller av pattedyropphav. WO 94/02182 nevner ikke en forseglende som omfatter en fibrogenkløyvende agens som påføres et hyaluronsyrebiomateriale.

**KORT OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN**

Den foreliggende oppfinnelse vedrører et fibrinlim-preparat som omfatter et bio-kompatibelt og bioabsorberbart materiale, d.v.s et biomateriale som er et hyaluronsyremateriale. Materialet kan være enten ikke trådformet (en film) eller en vevet

5 eller uvevet tekstil. Fibrinlimene ifølge den foreliggende oppfinnelse har fibrinogen og trombin påført til eller kjemisk bundet til HA- eller HA-derivat-materialet.

Ytterligere elementer kan også påføres til materialet. Eksempler på disse ytterligere elementer er ytterligere koaguleringsfaktorer, antifibrinolytika, stabilisatorer og biologisk aktive substanser.

10

Fibrinogenet, trombin og eventuelt andre elementer kan påføres til hyaluronsyre-derivat-filmen i form av en tørrpreparering, som en vandig eller ikke vandig preparering, eller som en kombinasjon derav.

15 Således kjennetegnes det fibrinadhesiv- eller fibrinetningsmiddel-preparatet i følge den foreliggende oppfinnelsen ved at de omfatter fibrinogen, et fibrinogenkløvende agens og et biomateriale som er et hyaluronsyremateriale, hvori både fibrogenet og den fibrinogenkløvende agens påføres biomaterialet. Ytterligere utførelser av preparatet er angitt i uselvstendige krav 2-12.

20

Videre kjennetegnes anvendelsen i følge den foreliggende oppfinnelsen ved anvendelse av fibrinpreparatet ovenfor i fremstilling av et medikament for anvendelse i dermatologi, otorinolaryngologi, nevrokirurgi, kirurgi, kardiovaskulær kirurgi, toraxisk kirurgi eller enhver type av interne medisinske patologier.

25

Videre kjennetegnes medikamentet i følge den foreliggende oppfinnelsen ved at det omfatter et eller flere biologisk aktive agenser og en tilførselsbærer som omfatter fibrinpreparatet ovenfor.

30

**DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN**

Den foreliggende oppfinnelse vedrører et fibrinlim-preparat som består av et biokompatibelt, bioabsorberbart hyaluronsyrederivat-materiale, derpå påført fibrinogen og trombin. Et preparat ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også

5 inneholde ytterligere blodkoagulasjons-faktorer, stabilisatorer, fibrinolyse-inhibitorer og/eller biologisk aktive substanser. Faktor II og faktor XIII er eksempler på ytterligere koagulasjonsfaktorer som er egnet for anvendelse med de foreliggende preparater. Antifibrinolytika, slik som aprotinin og  $\epsilon$ -aminokapronsyre, kan også benyttes. Et bredt utvalg biologisk aktive substanser er egnet for anvendelse med

10 den foreliggende oppfinnelse, inklusive antibiotika, kjemoterapeutika, fibroblastiske vekstfaktorer, angiogeniske vekstfaktorer, anti-angiogeniske vekstfaktorer, anti-neoplastiske agenser, cellevekstfaktorer og differensierende agenser. Dessuten kan en egnet kilde for kalsiumioner tilsettes, slik som kalsiumsalter.

15 Når de plasseres på et sårsted og aktiveres, fungerer preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse som et fibrinlim. I motsetning til konvensjonelle fibrinlim krever preparatene ifølge oppfinnelsen ikke kompleks blanding av fibrinogen- og trombinkomponenter umiddelbart forut for anvendelse og de krever ikke spesielle applikatorer.

20 Preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan settes til et bredt utvalg av egnede medisinske og kirurgiske anvendelser. Preparatene kan benyttes i hemostase-applikasjoner, som tetningsmidler og som adhesiver. Preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse har et antall kirurgiske anvendelser. I kardio-

25 vaskulær kirurgi, kan de benyttes som et hemostatikum, eksempelvis med nålehull, suturlinjer, diffus og uspesifikk blødning, sveisbar vevsblødning (friable tissue bleeding), aorta-disseksjoner, ventrikulære rupturer, og fisteler. I otorinolaryngologi (øre, nese og hals, ENT)-kirurgi, kan de benyttes i ansiktsnerve-transplantater, lukning av durale lekkasjer, nasale septale kirurgier, og post tonsillektomi-blødning.

30 I nevrokirurgi, kan de benyttes til å forebygge cerebral spinalvæske (CSF)-lekkasje, perifer nervereparasjon, og for å forankre durale lapper. I plastisk kirurgi, kan de benyttes i et antall prosedyrer som vedrører hudtransplantater, inklusive for å fiksere

transplantater, kontrollere siving og kontrollere blødning. I torax-kirurgi, kan de eksempelvis benyttes i behandlingen av pnaumotoraks og pulmonære lekkasjer. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse har også et antall andre kirurgiske anvendelser. Illustrerende eksempler inkluderer tetning av nålebiopsi-hull, lever- og milt-laserasjoner, lymfatisk vevslekkasjer, organisk reseksjonering, seroma- og hematoma-forebygging, og magetarm-blødning. Preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også benyttes som en lokal tilførselsbærer for tilførsel av antibiotika eller andre biologisk aktive substanser til påføringsstedet. Preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også tjene som en kirurgisk adhesjonsbærer. Andre anvendelser er kjent innen faget eller vil være innlysende for fagfolk.

I en utførelsesform benytter den foreliggende oppfinnelse fullstendige eller delvis tørrbundne hyaluronsyederivater. Disse hyaluronsyederivat-preparater kan utføres i form av biokompatible og bioabsorberbare filmer. Disse preparater og fremgangsmåter til fremstilling av disse preparater er beskrevet i tallrike publikasjoner, inklusive US patenter 4.957.744 (Tverrbundne estere av hyaluronsyre), 4.851.521 (estere av hyaluronsyre), 5.202.431 (delvise estere av hyaluronsyre), og 5.336.767 (fullstendige eller delvise estere av hyaluronsyre). De spesifikke hyaluronsyrepreparater kan utvelges under henvisning til ønskede egenskaper, slik som hydrofobisitet og reabsorpsjonstid. De hyaluronsyre-derivater som således benyttes dannes til filmer som beskrevet innen faget. Disse filmer kan formes ifølge deres tilsiktede anvendelse.

I en annen utførelsesform benytter den foreliggende oppfinnelse estere av HA. Disse HA-estere dannes typisk ved behandling av kvatenære ammoniumssalter av HA med et forestringsagens i et egnet aprotisk løsningsmiddel. Forestring kan utføres ved anvendelse av et antall forskjellige klasser alkoholer slik som alifatiske, arylifatiske, sykloalifatiske og hetrocykliske. Således kan et antall ulike derivater syntetiseres. Disse derivater har også et bredt utvalg fysikalsk kjemiske egenskaper. HA-estere som er egnet for anvendelse i den foreliggende oppfinnelse er eksempelvis beskrevet av Benedetti et al., "Chemical Modification of Hyaluronan," i Novel Biomaterials Based in Hyaluronic Acid and Its Derivatives, Proceedings of a

Workshop Held and the Annual Meeting of the European Society for Biomaterials (Pisa, September 10, 1994) (i det følgende "1994 Novel Biomaterials Proceedings"). Se også europeisk patent 216453 og Benedetti, "New Biomaterials from Hyaluronic Acid," *Medical Device Technology* (November 1994), pp 32-37.

5

Disse estere kan formes til ulike materialer, slik som fibere, membraner, svamper, fleeceliknende materialer og tråder. Fibrene kan benyttes for å produsere ulike tekstiler, inklusive vevde eller uvevde materialer. Membranene kan også gjøres til perforerte membraner. Materialer som består av HA-estere er detaljert av Hellstrom

10 et al., "Endogenous and Exogenous Hyaluronan in Otology," i 1994 Novel Biomaterials Proceedings, *supra*, av Davidson et al., "Biological Response of Experimental Cutaneous Wounds in the Pig to Hyaluronan Ester Biomaterials," *loc. cit.*, by Donati et al., "In Vitro Development and Clinical Application in Burn Patients of Keratinocytes Cultured in a Hyaluronic Acid Ester Membrane," *loc. cit.*, og av

15 Benedetti (1994), *supra*.

Fibrinkomponenten av preparatene kan oppnås ved enhver kjent fremgangsmåte.

Eksempler på slike fremgangsmåter inkluderer sentrifugering, kryoutfelling og utfelling ved anvendelse av polyetylenglykol, eter, etanol, glycin eller ammonium-

20 sulfat. Fremgangsmåter til oppnåelse av egnet fibrinogen er eksempelvis beskrevet av Brennan, "Fibrin Glue," *Blood Reviews* 5: 240-44 (1991). Frysetørket fibrinogen,

som er særskilt egnet for anvendelse i den foreliggende oppfinnelse, er beskrevet i PCT-søknad WO 9617631 og i US patenter 4.909.251 og 4.650.678. Ytterligere

fibrinogenholdige produkter som er egnet for anvendelse i den foreliggende

25 oppfinnelse er beskrevet i US patenter 5.290.918 og 5.395.923.

En trombinholdig komponent er et vanlig element i konvensjonelle fibrinlim.

Trombinet kan avledes fra enhver egnet kilde og oppnås ved enhver kjent

fremgangsmåte, inklusive rekombinante fremgangsmåter. Bovint- og humant

30 avlede trombiner er eksempler på egnede trombiner. Trombinet kan foreligge i pulverform og kan inneholde ytterligere elementer slik som CaCl<sub>2</sub>.

I tillegg til eller som substitusjon for trombin, kan andre fibrinogenprøvende substanser benyttes i den foreliggende oppfinnelse. Illustrerende eksempler på slike fibrinogenprøvende substanser inkludere enzymer i likhet med de som finnes i slangevenom, eksempelvis batroksobin, kalobin, fibrozym og enzymer som er isolert fra venomet av *Bothrops jararacussu*. Se Dascombe et al., "Application of Thrombin Based Fibrin Glue and Non-Thrombin Based Batroxobin Glue on Intact Human Blood Vessels: Evidence for Transmural Thrombin Activity," *Thromb. Haemost.* 78:947-51 (1997); Hahn et al., "Purification and Molecular Cloning of Calobin, a Thrombin-Like Enzyme from *Agkistrodon Caliginosus* (Korean Viper)," *J. Biochem.* (Tokyo) 119:835-43 (1996); Fortova et al., "Simultaneous Isolation of Protein C Activator, Fibrin Clot Promoting Enzyme (Fibrozyme) and Phospholipase A2 from the Venom of the Southern Copperhead Snake," *J. Chromatogr. S. Biomed. Appl.* 694:49-53 (1997); Andriao-Escarso et al., "Isolation and Characterization of a New Clotting Factor from *Bothrops Jararacussu* (Jararacucu) Venom," *Taxicon.* 35:1043-52 (1997).

Koagulasjonsfaktorene og andre valgfrie komponenter kan påføres til det hyaluronsyre-avledede materiale enten som en tørr preparering, en vandig eller ikke vandig preparering eller kombinasjon derav. I en utførelsesform, er koagulasjonsfaktorene og eventuelle andre komponenter en tørr preparering og påføres til HA-materialet ved enhver egnet fremgangsmåte som kan tilveiebringe jevn påføring. Eksempelvis kan koagulasjonsfaktorer og eventuelle andre komponenter sprøytes inn på materialet. Koagulasjonsfaktorene og eventuelt andre komponenter kan påføres sammen eller sekvensielt og i enhver rekkefølge.

I følge oppfinnelsen vil fibrinogenet og trombinet, så vel som eventuelle ytterligere bestanddeler som på passende måte kan sprøytes på som en aerosol, sprøytes jevnt over hyaluronsyrematerialet, slik at det blir jevnt påført over hyaluronsyrematerialet.

I nok en annen utførelsesform, blir koagulasjonsfaktorene og eventuelle andre komponenter kjemisk bundet til HA-materialet eller det HA-avledede materialet.

Hyaluronsyrematerialet, sammen med fibrinogenet, trombinet og eventuelle ytterligere komponenter som er påført dertil kan valgfritt bli forseglet. Ethvert egnet, inert beleggs materiale kan benyttes for å forsegle pulverne ned på filmen.

5 Eksempler på slike egnede belegg er vitaminbaserte belegg, som B12- og riboflavinbaserte belegg.

Som alternativ til eller i kombinasjon med et forseglingslag, kan ytterligere lag plasseres ovenpå den side som omfatter koagulasjonsfaktorene og eventuelle andre komponenter. I en utførelsesform, omfatter dette ytterligere lag et HA-materiale eller HA-avledet materiale. Materialet kan være det samme eller en annerledes formulering enn det materiale over hvilke koagulasjonsfaktorer og eventuelle andre komponenter er påført eller kjemisk bundet. I en annen utførelsesform, omfatter det ytterligere lag et HA-materiale eller HA-avledet materiale som er i det vesentlige porøst eller konstruert av et løselig vevet tekstil, noe som tillater enklere aktivering av fibrinlimet.

10

15

Fibrinadhesivene og –tetningsmidlene i følge den foreliggende oppfinnelse har et bredt utvalg medisinske anvendelser. De er særskilt egnede hvor andre struktureringsteknikker, slik som sting eller stifting, er uegnede. De kan plasseres direkte på et sårsted, og reabsorberes fullt ut inn i kroppen. Hvor det foreligger en signifikant mengde blod eller annen væske på stedet, vil væsken aktivere interaksjonen mellom fibrinogen og trombin. Hvor mengden væske på sårstedet er utilstrekkelig, kan en salin- eller annen egnet løsning benyttes for å aktivere preparatet på sårstedet. Fibrinadhesivene og tetningsmidlene ifølge den foreliggende oppfinnelse er også gunstige i å absorbere overskuddsvæske på et sårsted. Videre kan preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse tjene som en kirurgisk adhesjonsbarriere.

20

25

PATENTKRAV

1. Fibrinadhesiv- eller fibrinetningsmiddel-preparat, *karakterisert ved* at de omfatter fibrinogen, et fibrinogenkløvende agens og et biomateriale som er et hyaluronsyremateriale, hvori både fibrogenet og den fibrinogenkløvende agens påføres biomaterialet.
2. Fibrinpreparat i samsvar med krav 1, *karakterisert ved* at det fibrinogenkløvende agens er trombin.
3. Fibrinpreparat i samsvar med krav 1, *karakterisert ved* at hyaluronsyre-materialet er en hyaluronsyre eller et hyaluronsyrederivat.
4. Fibrinpreparat i samsvar med krav 1, ytterligere *karakterisert ved* at det omfatter blodkoagulasjonsfaktorer, anti-fibrinolytika, stabilisatorer, biologisk aktive agenser og kombinasjoner derav.
5. Fibrinpreparat i samsvar med krav 4, *karakterisert ved* at blodkoagulasjonsfaktorene inkluderer faktor II og faktor XIII.
6. Fibrinpreparat i samsvar med krav 4, *karakterisert ved* at nevnte antifibrinolytika inkluderer aprotinin og  $\epsilon$ -aminokapronsyre.
7. Fibrinpreparat i samsvar med krav 4, *karakterisert ved* at de biologiske aktive agenser utvelges fra den gruppe som består av antibiotika, kemoterapeutika, fibroblast vekstfaktorer, angiogene vekstfaktorer, anti-angiogene vekstfaktorer, anti-neoplastiske agenser, cellevekstfaktorer og differensieringsagenser.
8. Fibrinpreparat i samsvar med krav 3, *karakterisert ved* at hyaluronsyrederivatet er en hyaluronsyreester.

9. Fibrinpreparat i samsvar med krav 8, *karakterisert ved* at hyaluronsyreesteren er en total eller delvis ester av hyaluronsyre og en alkohol som utvelges fra den gruppe som består av alifatiske alkoholer, arylfatiske alkoholer, sykloalifatiske alkoholer og hetrocykliske alkoholer.
10. Fibrinpreparat i samsvar med krav 1, *karakterisert ved* at det fibrinogenkløvende agens utvelges fra den gruppe som består av enzymer som finnes i slangevenom og enzymer som finnes i *Bothrops jararacussu* venom.
11. Fibrinpreparat i samsvar med krav 2, *karakterisert ved* at fibrinogenet og trombonet påføres til biomaterialet ved sprøyting, forsegling eller kjemisk binding.
12. Fibrinpreparat i samsvar med krav 1, *karakterisert ved* at biomaterialet er en film, et vevet tekstil, et uvevet tekstil, et membran, en svamp, en fleece eller en tråd.
13. Anvendelse av fibrinpreparatet i samsvar med krav 1 i fremstilling av et medikament for anvendelse i dermatologi, otorinolaryngologi, nevrokirurgi, kirurgi, kardiovaskulær kirurgi, toraxisk kirurgi eller enhver type av interne medisinske patologier.
14. Medikament, *karakterisert ved* at det omfatter et eller flere biologisk aktive agenser og en tilførselsbærer som omfatter fibrinpreparatet ifølge krav 1.