



(19) **UA** (11) **74 045** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61L 27/00, A 61K 35/16**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2003087940, 25.01.2002

(24) Дата начала действия патента: 17.10.2005

(30) Приоритет: 25.01.2001 DK PA 2001 00135
13.02.2001 DK PA 2001 00235

(46) Дата публикации: 15.10.2005

(86) Заявка РСТ:
РСТ/IB02/01454, 20020125

(72) Изобретатель:

Шауфлер Альфред, АТ

(73) Патентовладелец:

НИКОМЕД ФАРМА АС, НО

(54) СУСПЕНЗИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ФИБРИНОГЕН, ТРОМБИН И СПИРТ, СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИИ, СПОСОБ НАНЕСЕНИЯ УКАЗАННОЙ СУСПЕНЗИИ НА НОСИТЕЛЬ, СПОСОБ СУШКИ НАНЕСЕННОГО ПОКРЫТИЯ, КОЛЛАГЕНОВАЯ ГУБКА С НАНЕСЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ ФИБРИНОГЕНА И ТРОМБИНА, ПРИМЕНЕНИЕ КОЛЛАГЕНОВОЙ ГУБКИ С НАНЕСЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ ДЛЯ СКЛЕИВАНИЯ И СОЕДИНЕНИЯ ТКАНЕЙ И ГЕМОСТАЗА

(57) Реферат:

Суспензию фибриногена, тромбина, спирта, которая факультативно может содержать и аprotинин, получают смешиванием фибриногена в спирте с тромбином в спирте. Суспензия содержит частицы фибриногена и тромбина со средним диаметром по Folk Ward в пределах 25-100 мкм. В качестве тромбина может использоваться человеческий, бычий или рекомбинантный тромбин. В качестве фибриногена может использоваться человеческий или рекомбинантный фибриноген. Описан способ нанесения указанной суспензии на носитель,

например коллагеновую губку, и способ сушки нанесенного покрытия. Коллагеновый носитель с нанесенным покрытием можно применять как готовую к применению абсорбируемую композицию для склеивания и соединения тканей и гемостаза.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 10, 15.10.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **74 045** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61L 27/00, A 61K 35/16**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2003087940, 25.01.2002

(24) Effective date for property rights: 17.10.2005

(30) Priority: 25.01.2001 DK PA 2001 00135
13.02.2001 DK PA 2001 00235

(46) Publication date: 15.10.2005

(86) PCT application:
PCT/IB02/01454, 20020125

(72) Inventor:

Schaufier Alfred, AT

(73) Proprietor:

NYCOMED PHARMA AS, NO

(54) SUSPENSION OF FIBRINOGEN, THROMBIN, AND ALCOHOL, METHOD FOR ITS PREPARATION, METHOD FOR COATING CARRIER, METHOD FOR DRYING CARRIER COATED WITH SUSPENSION OF FIBRINOGEN, THROMBIN, AND ALCOHOL, COLLAGEN SPONGE COATED WITH SUSPENSION OF FIBRINOGEN, THROMBIN, AND ALCOHOL, USE OF COATED COLLAGEN SPONGE FOR TISSUE GLUING, TISSUE SEALING AND HAEMOSTASIS

(57) Abstract:

A suspension of fibrinogen, thrombin, alcohol and optionally aprotinin is obtained by mixing fibrinogen in alcohol with thrombin in alcohol. The suspension contains fibrinogen and thrombin particles with a Folk Ward mean diameter of 25-100 μm . The thrombin may be human, bovine or recombinant. The fibrinogen may be human or recombinant. A method for coating a carrier, such as a collagen sponge, with the suspension, and a method for drying the coating is disclosed. The

coated collagen carrier may be used as a ready-to-use absorbable composition for tissue gluing, tissue sealing and haemostasis wherein the carrier is coated with solidly fixed components of fibrin glue, i.e. fibrinogen and thrombin.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 10, 15.10.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **74 045** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61L 27/00, A 61K 35/16**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2003087940, 25.01.2002

(24) Дата набуття чинності: 17.10.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 25.01.2001 DK PA 2001 00135
13.02.2001 DK PA 2001 00235

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.10.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/IB02/01454, 20020125

(72) Винахідник(и):
Шауфлер Альфред , АТ

(73) Власник(и):
НІКОМЕД ФАРМА АС, NO

(54) СУСПЕНЗІЯ, ЩО МІСТИТЬ ФІБРИНОГЕН, ТРОМБІН І СПИРТ, СПОСІБ ГОТУВАННЯ ТАКОЇ СУСПЕНЗІЇ, СПОСІБ НАНЕСЕННЯ НА НОСІЙ ПОКРИТТЯ ІЗ ТАКОЇ СУСПЕНЗІЇ, СПОСІБ СУШІННЯ СУСПЕНЗІЇ ФІБРИНОГЕНУ, ТРОМБІНУ І СПИРТУ, НАНЕСЕНОЇ НА ПОВЕРХНЮ НОСІЯ, КОЛАГЕНОВА ГУБКА З НАНЕСЕНИМ ПОКРИТТЯМ З ФІБРИНОГЕНУ І ТРОМБІНУ, ЗАСТОСУВАННЯ КОЛАГЕНОВОЇ ГУБКИ З НАНЕСЕНИМ ПОКРИТТЯМ ДЛЯ СКЛЕЮВАННЯ І ЗАКРИТТЯ ТКАНИН І ГЕМОСТАЗУ.

(57) Реферат:

Суспензію фібриногену, тромбіну, спирту і, факультативно, аprotиніну одержують змішуванням фібриногену в спирті з тромбіном в спирті. Суспензія містить частки фібриногену і тромбіну із середнім діаметром за Folk Ward у межах 25-100мкм. Тромбін може бути тромбіном людини, бичачим або рекомбінантним. Фібриноген може бути фібриногеном людини або

рекомбінантним. Описаний спосіб покриття носія, наприклад колагенової губки, зазначеною суспензією і спосіб сушіння покриття. Колагеновий носій з нанесеним покриттям можна застосовувати як готову до застосування композицію, що абсорбується, для заклеювання і закриття тканин і гемостазу. Носій покривають твердими фіксованими компонентами фібринового клею, тобто, фібриногеном і тромбіном.

UA 74 045 C2

Опис винаходу

Винахід відноситься до суспензії, що містить фібриноген, тромбін, спирт та, факультативно, апротинін. Крім того, винахід відноситься до способу готування такої суспензії і способу покриття носія такою суспензією. Носієм може бути колагеновий носій, наприклад, колагенова губка. Далі, винахід відноситься до способу сушіння носія з нанесеним покриттям, зокрема, до колагенового носія, покритого пропонованою суспензією, з одержанням у такий спосіб колагенового носія з нанесеним покриттям, що має тверді активні субстанції, зафіксовані на носії.

Колагеновий носій з нанесеним покриттям можна використовувати для заклеювання тканин, закриття тканин і зупинки кровотечі (гемостазу), як готову до застосування композицію, що абсорбується, і яка складається, переважно, з носія, на якому зафіксоване покриття з твердих компонентів фібринового клею: фібриногену і тромбіну. Таку фіксовану композицію можна наносити, наприклад, безпосередньо на поверхню рани. При контакті з кров'ю, загальною водою організму або фізіологічним розчином механізм ця система імітує завершальну стадію системи згортання, на якій тромбін каталізує перетворення фібриногену на фібрин і активацію фактора XIII у фактор XIIIa. Утворений фактор XIIIa стабілізує фібриновий згусток ковалентним зшиванням.

Як і при використанні будь-якого двохкомпонентного клею, поверхня рани і носій склеюються шляхом полімеризації. Під час цього процесу, що триває приблизно 3-5 хвилин, проповану композицію переважно притискають до поверхні рани. Компоненти пропованої композиції ферментативно розкладаються приблизно протягом 4-6 місяців після нанесення.

На ринку представлені фібринові клеї, що імітують завершальну стадію системи згортання, які складаються з висококонцентрованого розчину фібриногену, який перед нанесенням на хірургічну рану змішують з розчином тромбіну. Ці суміші містять інгібітори фібринолізу, наприклад, апротинін або ϵ -амінокапронову кислоту, для запобігання передчасного розчинення фібринового згустку фібрinolізином (плазміном). Такі двокомпонентні клеї мають низку переваг при використанні в різних хірургічних процедурах, однак, при сильній кровотечі можуть вимиватися до того, як буде зупинена кровотеча. Далі, для цих двокомпонентних клеїв потрібні певні підготовчі дії, у тому числі відтаювання або розчинення. Тому вони дуже непрактичні, працювати з ними обтяжливо, і для успішного застосування цих фібринових клеїв треба мати досвід.

За останнє десятиліття хірурги одержали можливість вибирати з великого числа фібринових клеїв, що загоюють рани, для ряду показань. Однак, у більшості клінічних іспитів із застосуванням фібринових клеїв для поліпшення кровоспинних (гемостатичних) властивостей і властивостей склеювання додатково використовувався колаген, що свідчило про їх недоліки та обмежені можливості застосування в хірургії.

Колаген використовується в якості кровоспинного засобу з кінця шістдесятих років. Колаген є основним структурним білком у всіх ссавців. Мономерний білок масою приблизно 300 кілодальтонів (тропоколаген) ковалентно зшитий у специфічних ділянках. Через це зрілий білок є нерозчинним і утворює характерні фібрили, що мають високу міцність на розтягання. Відомі численні підкласи колагену, найбільш розповсюдженим з яких є колаген типу I - основний тип колагену, що міститься в шкірі, кістковій тканині, сухожиллях і роговиці.

Колаген - це волокнистий білок, що складається з потрійної спіралі довжиною приблизно 290нм. П'ять таких потрійних спіралей (молекул тропоколагену) розташовані в шаховому порядку та утворюють мікрофібрилу діаметром приблизно 3,6нм. Ці мікрофібрили мають полярні і неполярні сегменти, що легко вступають у специфічні між- і внутрішньофібрилярні взаємодії. Мікрофібрили упаковані в тетрагональні ґрати та утворюють субфібрили діаметром приблизно 30нм. Ці субфібрили потім збираються в колагенову фібрилу, основну одиницю сполучної тканини, що має діаметр кілька сотень нм і спостерігається через оптичний мікроскоп у вигляді тонкої лінії.

Колаген можна застосовувати в якості матеріалу для закриття ран, можливо з покриттям, що містить фібриновий клей. Фібринові клеї, що представляють із себе комбінації фібриногену, тромбіну та апротиніну, протягом багатьох років знаходять успішне терапевтичне застосування для склеювання тканин і нервових волокон і для закриття поверхонь при слабкій кровотечі. Одним з недоліків фібринових клеїв є те, що у випадку сильної кровотечі клей звичайно змивається до того, як відбудеться достатня полімеризація фібрину. Для усунення цього недоліку хірурги почали вручну наносити рідкі фібринові клеї на носії, що абсорбуються, наприклад, на пучок колагенових волокон.

Незважаючи на вражаючий успіх цього спільного застосування, цей метод дотепер у широких масштабах не застосовується, що обумовлено деякими його недоліками. Так, готування препарату відносно складне, для застосування методу потрібний досвідчений і кваліфікований персонал, і в екстрених випадках препарат неможливо застосувати негайно, тому що для його готування потрібно 10-15 хвилин. Зазначені фактори стимулювали розробку фіксованої комбінації колагенового носія з покриттям із твердого фібриногену, твердого тромбіну і твердого апротиніну, відомої з EP 0059265.

Функція колагенового носія описана в EP 0059265 і полягає, головним чином, у тім, щоб абсорбувати препарат, що коагулює, яким він покритий, і додати йому механічну стійкість.

Продукт, що суміщає у собі кровоспинні властивості фібринового клею з перевагами колагену як носія, розроблений і випускається під товарним знаком TachoComb®. TachoComb® - це готова до використання і легка для застосування комбінація колагенової латки, покритої такими активними компонентами фібринового клею: фібриноген людини, бичачий тромбін і бичачий апротинін.

TachoComb® продається з початку 1990-х років компанією Nycomed Pharma і пройшов клінічні іспити в

Європі на більш ніж 2500 хворих. Крім того, продукт пройшов програму клінічних іспитів у Японії на більш ніж 700 хворих із самими різними показаннями, наприклад, при резекції печінки і легені, операціях жовчного тракту, у хірургії селезінки, нирок і панкреатичній хірургії, у хірургії вуха, горла, носа, при оперативній гінекології та у серцево-судинній хірургії. TachoComb® був визнаний ефективним і безпечним.

У ході проведених клінічних іспитів ніяких клінічних ускладнень, що пов'язані із застосуванням TachoComb®, відзначено не було.

У WO 97/37694 (компанія Immuno France S.A.) описаний приклад 4, коли при використанні колагенового продукту TachoComb® не вдалося зупинити кровотечу, що призвело до смерті від втрати крові, на відміну від зупинки кровотечі протягом 5 хвилин, коли використовувався колагеновий продукт, що не містив тромбіну і приготовлений відповідно до WO 97/37694.

У WO 94/40033 підкреслюються недоліки бичачого тромбіну, що використовувався в TachoComb®. Вони полягають у тім, що використання бичачого тромбіну і тромбіну інших видів тварин може призвести до занесення небезпечної вірусної інфекції і можливого переносу хвороб корів, наприклад, губчастої енцефалопатії корів.

В патенті США US 6177162 B1 описані пристрій і спосіб для одержання матеріалу для закриття і загоєння ран. Цей пристрій містить ємність, у нижній частині якої розміщені дві рухливі відносно одна одної перфоровані пластини, і суспензія, що знаходиться в зазначеній ємності, капає на носій, що переміщається щодо ємності під її нижньою частиною.

Задачею винаходу є створення удосконаленої суспензії, що може бути застосована, наприклад, як покриття для колагенового носія з одержанням готової до застосування композиції, що абсорбується, для заклеювання і закриття тканин і зупинки кровотечі. Ще однією задачею винаходу є створення способу готування такої суспензії. Крім того, задачею винаходу є створення удосконаленого способу покриття носія, наприклад, колагенового носія, суспензією, що містить фібриноген і тромбін. Ще однією задачею винаходу є створення способу сушіння вологого покриття із суспензії, нанесеного на носій, для забезпечення надійної фіксації покриття на носії. Крім того, задачею винаходу є створення покритої колагенової губки з покриттям з фібриногену і тромбіну, що ефективно імітує заключну стадію системи згортання при контакті покритої колагенової губки з кров'ю, загальною водою організму або фізіологічним розчином. Далі, задачею винаходу є створення покритої колагенової губки із зазначеним покриттям, що має достатню фіксацію покриття на колагеновій губці, а саме, задовільну стійкість до стирання покриття при механічному діянні.

Відповідно до першої задачі винаходу пропонується суспензія, що містить фібриноген, тромбін і спирт, причому спосіб, у який зазначену суспензію одержують, включає до себе:

готування суміші фібриногену і спирту;

готування суміші тромбіну і спирту;

змішування суміші фібриногену і суміші тромбіну для одержання зазначеної суспензії, причому зазначена суспензія містить частки фібриногену і тромбіну із середнім діаметром часток за Folk Ward у межах 25-100мкм, наприклад, 35-80мкм, 40-78мкм, 40-75мкм, 45-60мкм, 47-55мкм або, наприклад, у межах 60-100мкм, наприклад, 60-80мкм, 65-75мкм, краще, як з відхиленням у межах ± 5 мкм, наприклад, ± 4 мкм, $\pm 3,5$ мкм, ± 2 мкм, $\pm 1,5$ мкм, ± 1 мкм, $\pm 0,8$ мкм, $\pm 0,6$ мкм, $\pm 0,5$ мкм. Установлено, що така суспензія, будучи нанесеною на носій, наприклад, колагеновий носій, є ефективною в готовій до застосування композиції, що абсорбується, для заклеювання тканин, закриття тканин і зупинки кровотечі. Зазначена суспензія може факультативно містити аprotинін, доданий у фібриногенову суміш у вигляді концентрованого водяного розчину. В якості барвника можна додавати рибофлавін з таким розрахунком, щоб суспензію, що нанесена на носій і висушена, можна було легко ідентифікувати.

З огляду на фізичні властивості суспензії, особливо її поведінку з точки зору осідання досить великих часток у спирті, застосувати будь-який стандартний показник рідинної в'язкості суспензії неможливо. У зв'язку з цим використаний альтернативний спосіб забезпечення показника в'язкості. У цей спосіб суспензія може мати таку в'язкість, що 90-120мл суспензії лише під дією сили тяжіння випливають через нижній отвір ємності, що має

- циліндричну частину з внутрішнім діаметром 40-50мм і внутрішньою довжиною 55-65мм і

- конічну нижню частину висотою 17-23мм із нижнім отвором на нижньому кінці зазначеної конічної частини у вигляді круглого отвору діаметром 2-3мм, за 25-75 секунд.

Якщо ємність сталева, то ємність і отвори мають такі розміри:

- внутрішній діаметр циліндричної частини: 46мм;

- внутрішня висота циліндричної частини: 60мм;

- внутрішня висота конічного дна: 20,5мм;

- внутрішній діаметр нижнього отвору: 2,6мм;

- довжина каналу, з'єднаного з нижнім отвором: 9мм, або

якщо ємність пластмасова, то ємність і отвори мають такі розміри:

- внутрішній діаметр циліндричної частини: 50мм;

- внутрішня висота циліндричної частини: 41мм;

- внутрішня висота конічного дна: 24мм;

- внутрішній діаметр нижнього отвору: 2,5мм;

- довжина каналу, з'єднаного з нижнім отвором: менше 5мм.

Зазначений час витікання суспензії може бути в межах 25-60 секунд, наприклад, 25-50, 30-50, 32-44, 34-38 секунд.

Параметри і відмітні ознаки суспензії, що описана нижче в зв'язку з другим способом відповідно до другої задачі винаходу, відносяться і до суспензії відповідно до першої задачі винаходу.

Відповідно до другої задачі винаходу пропонується спосіб готування суспензії фібриногену і тромбіну, що включає:

- готування суміші фібриногену і спирту;
- готування суміші тромбіну і спирту;
- змішування суміші фібриногену і суміші тромбіну для одержання зазначеної суспензії,

причому зазначена суспензія містить частки фібриногену і тромбіну із середнім діаметром часток за Folk Ward у межах 25-100мкм. Параметри і відмітні ознаки, описані вище в зв'язку із суспензією відповідно до першої задачі винаходу, відносяться і до способу відповідно до другої задачі винаходу.

На стадії готування суміші фібриногену у відповідний спосіб, наприклад, через пропущення через сито, можна попередньо відібрати дрібні частки фібриногену діаметром за Folk Ward у межах 25-100мкм. Крім того, на стадії готування зазначеної суміші фібриноген можна безпосередньо гомогенізувати у спирті переважно при температурі в межах 0-12°C, наприклад, у межах 2-8°C. При гомогенізації температуру можна понизити. Стадію змішування суміші фібриногену і суміші тромбіну можна здійснювати при перемішуванні суспензії, причому перемішувати можна при температурі в межах 0-12°C, наприклад, у межах 2-8°C.

Тромбін може бути тромбіном людини, бичачим або рекомбінантним, а фібриноген може бути фібриногеном людини або рекомбінантним. Спирт може бути органічним, наприклад, метиловим, етиловим, пропіловим, ізопропіловим, наприклад, безводним органічним спиртом, безводним етиловим, безводним пропіловим або безводним ізопропіловим спиртом. Фібриноген людини може поставлятися ліофілізованим у твердій формі.

Відповідно до третьої задачі винаходу пропонується спосіб нанесення на носій покриття із суспензії, яка містить фібриноген і тромбін, який відрізняється тим, що суспензію готують у спосіб, що включає:

- готування суміші фібриногену і спирту;
- готування суміші тромбіну і спирту;
- змішування суміші фібриногену і суміші тромбіну для одержання зазначеної суспензії,

причому зазначена суспензія містить частки фібриногену і тромбіну із середнім діаметром часток за Folk Ward у межах 25-100мкм, причому зазначений спосіб нанесення покриття включає:

- доставку суспензії фібриногену, тромбіну і спирту до місця поруч з носієм;
- нанесення зазначеної суспензії на поверхню носія, що покривається.

Носієм може бути колагеновий носій, наприклад, колагенова губка.

Колагенова губка має відповідати, принаймні, одному, а переважно кільком з таких критеріїв:

- значення pH: 5,0-6,0;
- вміст молочної кислоти: не більше 5%;
- вміст амонію: не більше 0,5%;
- вміст розчинного білка, розрахований як вміст альбуміну: не більше 0,5%;
- вміст сульфатних зол: не більше 1,0%;
- вміст важких металів: не більше 20мгн.⁻¹;
- мікробіологічна чистота: не більше 10³ КУО/г;
- вміст колагену: 75-100%;
- щільність: 1-10мг/см³;
- модуль пружності: 5-100Н/см².

Колагенову губку можна виготовити у спосіб, що складається з таких стадій:

- готування гелю колагену;
- додавання повітря в гель колагену і перемішування для одержання піни колагену;
- сушіння піни колагену для одержання сухого блока. колагенової губки, що має усередині камери;
- відділення від блоку колагенової губки частин губки з діаметром камер більшим 0,75мм і меншим від 4мм або камер, що мають діаметр, у середньому не більше 3мм.

У даному контексті термін "діаметр камери" слід розуміти як найбільшу відстань по прямій між стінками камери, тобто, найбільшу діагональну відстань камери по прямій. Камери можуть мати багатокутну форму, наприклад, восьмикутну. Встановлено, що при діаметрі камер більшим за 0,75мм і меншим від 4мм або діаметрі камер у середньому не більше 3мм колагенова губка особливо підходить для її покриття препаратом суспензії, що містить фібриноген і тромбін. Встановлено також, що колагенова губка з нанесеним покриттям, виготовлена у зазначений спосіб, є повітря- і вологонепроникною у тому сенсі, що, будучи прикладеною до рани, не дозволяє повітрю або рідині просочуватися через колагенову губку.

Суспензію можна наносити на носій при навколишній температурі в межах 0-12°C, наприклад, 1-10°C, 2-8°C. Далі, суспензію можна наносити на носій при відносній вологості навколишньої атмосфери в межах 75-99%, наприклад, 75-99%, 85-95%. У переважному варіанті здійснення на 1см² поверхні, що покривається, наносять 0,08-0,12мл суспензії. Для того щоб забезпечити однакову ефективність готового носія з нанесеним покриттям по всій поверхні, суспензію переважно рівномірно розподіляють по даній поверхні, що покривається, з таким розрахунком, щоб маса фібриногену на одиницю площі поверхні, що покривається, не перевищувала 25%, наприклад, не перевищувала 20, 15, 10%.

Для нанесення суспензії на носій можна використовувати аплікатор, що має, принаймні, одну форсунку. Струминний аплікатор під тиском подає суспензію через форсунку при переміщенні носія і форсунки відносно один одного. Аплікатор може містити стрічковий конвеєр, пристрій для перемішування, з'єднаний з насосом або системою насосів або іншим подавальним устаткуванням або його можна розміщати поруч з ними, і форсунку

або систему форсунок, що переміщуються в поперечному напрямку, наприклад, під прямим кутом до стрічкового конвеєра. У залежності від конкретних характеристик середовища форсунка або система форсунок можуть мати різні форми і розміри. Форсунку або систему форсунок можна трубками підключити до подавального устаткування. Подавальне устаткування може забезпечувати подачу середовища покриття з пристрою для перемішування в системи форсунок. У процесі нанесення покриття систему форсунок можна переміщати поперек носія. У положенні очікування її можна тримати осторонь стрічкового конвеєра. Процес нанесення покриття можна запускати за сигналом світлового датчика, що виявляє присутність носія на стрічці конвеєра, і так само можна зупиняти за сигналом світлового датчика. Такий аплікатор забезпечує відносно малий мертвий простір, з ним легко поводитися і легко чистити. Далі, він забезпечує можливість у будь-який момент перервати процес нанесення покриття, їм можна користатися у відносно широкому діапазоні значень в'язкості, і він забезпечує однорідне покриття.

Як альтернативу вищевказаному способу або як доповнення до нього, для нанесення суспензії на носій можна використовувати аплікатор з ємністю, що має кілька окремих випускних отворів, і суспензія з ємності під тиском подається через випускні отвори на носій. Останній тип аплікатора у вигляді ємності з кількома рухливими пластинами на його дні описаний у патенті США №6177126 В1, що включається в дану заявку у вигляді посилання. З огляду на рівномірний розподіл, що забезпечений пристроями за патентом США №6177126 В1, один з цих пристроїв застосовується в переважному варіанті здійснення даного винаходу. При нанесенні суспензії на носій, його і аплікатор переважно переміщуються відносно один одного в напрямку подачі, і при цьому швидкість руху може бути в межах 0,025-0,05м/с, наприклад, 0,03-0,04м/с. Витрата суспензії, що наносять через аплікатор на носій, може бути в межах 400-600 мл/хв., наприклад, 470-550, 495-505мл/хв.

Відповідно до четвертої задачі винахід відноситься до способу сушіння суспензії фібриногену, тромбіну і спирту, нанесеної як вологе покриття на поверхню носія, що покривається. Зазначений спосіб включає до себе стадію впливу на носій з нанесеним покриттям тиском нижче 1000мбар для одержання висушеної поверхні носія, що покривається, і фіксації висушеного покриття на поверхні, що покривається. При використанні для сушіння вакууму можна підтримувати низьку температуру (2-10°C) і високу відносну вологість (80-95%), завдяки чому можна забезпечити схоронність структури і фізичних властивостей носія, зокрема, носія у вигляді колагену, наприклад, колагенової губки, а також фібриногену і тромбіну.

Суспензію можна одержати шляхом:

- готування суміші фібриногену і спирту; готування суміші тромбіну і спирту;
- змішування суміші фібриногену і суміші тромбіну для одержання зазначеної суспензії, а носієм може бути колагенова губка, виготовлена у спосіб, що складається з таких стадій:
 - готування гелю колагену;
 - додавання повітря в гель колагену і перемішування для одержання піни колагену;
 - сушіння піни колагену для одержання сухого блоку колагенової губки, що має усередині камери;
 - відділення від блоку колагенової губки частин губки з діаметром камер більшим за 0,75мм і меншим від 4мм або з камерою із середнім діагональним розміром 3мм,
- а покриття можна наносити на колагенову губку шляхом
 - доставки суспензії фібриногену, тромбіну і спирту до місця поруч з колагеновою губкою;
 - нанесення зазначеної суспензії на поверхню, що покривається, колагеновою губкою.

Способи виготовлення колагенової губки і готування суспензії розглянуті вище в зв'язку зі способами відповідно до другої та третьої задач винаходу.

Носій з нанесеним покриттям можна сушити під зазначеним тиском при температурі в межах 0-12 °С, наприклад, 1-10°C, 2-8°C та (або) відносній вологості навколишньої атмосфери в межах 75-99%, наприклад, 85-95%. При сушінні носій з нанесеним покриттям можна обдувати потоком повітря для відводу пари від носія.

Для завершення сушіння носій з нанесеним покриттям переважно витримують при зазначених умовах не менше 1 години, наприклад, не менше 2, не менше 4 годин.

Через усадку площа висушеної поверхні, що покривається, менша, ніж площа вологої поверхні, що покривається. У пропонованому способі площа висушеної поверхні, що покривається, складає не менше 75% від площі у вологому стані, зокрема, не менше 80%.

Для забезпечення стійкості активних компонентів при зберіганні носія з нанесеним покриттям вміст вологи в носії і висушеній покритій поверхні переважно не перевищує 12% за вагою, наприклад, не перевищує 8% за вагою.

Будь-які параметри і відмітні ознаки суспензії і колагенової губки, у тому числі способи їх готування, розглянуті в зв'язку з іншими задачами винаходу, відносяться і до способу відповідно до четвертої задачі винаходу.

Відповідно до п'ятої задачі винаходу пропонується покрита колагенова губка з покриттям з фібриногену і тромбіну, яка відрізняється тим, що покрити колагенову губку виготовляють у спосіб, що включає такі стадії:

- виготовлення колагенової губки у спосіб, що включає:
 - готування гелю колагену;
 - додавання повітря в гель колагену і перемішування для одержання піни колагену;
 - сушіння піни колагену для одержання сухого блоку колагенової губки, що містить усередині камери;
 - відділення від блоку колагенової губки частин губки з діаметром камер більшим за 0,75мм і меншим від 4мм або з камерами із середнім діагональним розміром 3мм;
- нанесення суспензії фібриногену, тромбіну і спирту на поверхню колагенової губки, що покривається, і
- прикладання до носія з нанесеним покриттям тиску нижче 1000мбар з таким розрахунком, щоб одержати

висушену поверхню носія, що покривається, і фіксацію висушеного покриття на поверхні, що покривається, причому колагенова губка з нанесеним покриттям має, принаймні, одну з таких властивостей:

- суспензія рівномірно розподілена по даній ширині поверхні, що покривається, так, що маса фібриногену на одиницю площі поверхні, що покривається, не перевищує 25%;

- при струшуванні зразка матеріалу з нанесеним покриттям в апараті для струшування Vibrofix при частоті обертання приблизно 800-1200об/хв. протягом 2 хвилин стирання покриття складає менше 2,0мг/см².

Рівномірний розподіл суспензії по поверхні, що покривається, підвищує ефективність зазначеної поверхні при її застосуванні, наприклад, для склеювання і закриття тканин або гемостазу. Завдяки низькому ступеню стирання покриття колагенову губку з нанесеним покриттям можна переносити, хірург може брати її руками та (або) хірургічним інструментом і в інший спосіб маніпулювати нею без ушкодження висушеної суспензії, тобто, покриття. Вміст сполуки фібриногену може складати приблизно 60-90% від загальної ваги колагенової губки з нанесеним покриттям. Зазначена сполука звичайно містить приблизно 50-60% за вагою таких субстанцій: солі, амінокислоти та альбумін. Вміст самого фібриногену в складі звичайно 40-50%.

Вміст вологи в суспензії переважно знаходиться в межах 20-80мг/мл, наприклад, 24-32мг/мл. Вміст тромбіну може бути в межах 20-40МО/мл, наприклад, 24-33МО/мл. У середньому, вміст тромбіну після нанесення покриття може бути в межах 2-41МО/см², наприклад, 2,3-3,3МО/см². Може бути бажано, щоб вміст тромбіну на будь-якій ділянці покритої поверхні не перевищував 5МО/см² або щоб не перевищував 3,8МО/см².

Мікробіологічна чистота носія з нанесеним покриттям переважно не більшу за 4КУО/см², зокрема, не більше 2,25КУО/см².

У наступному незалежному аспекті винахід відноситься до застосування зазначеної колагенової губки з нанесеним покриттям для склеювання і закриття тканин і гемостазу.

На Фіг.1-7 показані різні носії з нанесеним покриттям і інструментарій для їх застосування, як описано в прикладі VIII.

Фіг.8 являє собою блок-схему, що ілюструє операції від готування суспензії до упакування колагенової губки з нанесеним покриттям.

Фіг.9 ілюструє пристрої, що використані для вимірювання показника в'язкості суспензії.

Фіг.10 і 11 являють собою блок-схему, що ілюструє процес виготовлення колагенової губки.

Нижче приводиться опис переважних варіантів здійснення пропонованих способів і продуктів (див. також Фіг.8).

Суспензію, що містить фібриноген, тромбін і спирт, можна приготувати у пропонований спосіб готування суспензії, а саме:

Фібриноген гомогенізують у 100%-ному етиловому спирті при 2-8°C і одержують суміш фібриногену і спирту, причому зазначена суміш складає приблизно 80% остаточного об'єму суспензії. Потім додають рибофлавін. Після цього суміш перемішують у закритій судині до наступного етапу роботи з ним.

Тромбін людини або бичачий тромбін розбавляють водою для ін'єкцій. Отриманий розчин при 0-8°C додають у 35-кратний об'єм 100%-ного етилового спирту. Отриману в такий спосіб суспензію тромбіну протягом 80-100 секунд гомогенізують при 0-8°C.

Перед тим як змішати суміші фібриногену і тромбіну, у суміш фібриногену додають розчин аprotиніну і воду для ін'єкцій. Потім у суміш фібриногену додають суміш тромбіну. Додаванням 100%-ного. етилового спирту об'єм суспензії доводять до остаточної кондиції.

Способи, що включають у себе описані вище стадії, далі за текстом іменуються "способами групи I".

Як альтернатива, спосіб готування пропонованої суспензії, що містить фібриноген, тромбін і спирт, складається з таких стадій:

Суміш фібриногену одержують додаванням при перемішуванні попередньо відібраних дрібних часток фібриногену із середнім діаметром за Folk Ward у межах 35-80мкм і рибофлавіну в 94-97%-ний етиловий спирт при 2-8°C. Отримана у такий спосіб суміш рибофлавіну та етилового спирту складає приблизно 70-80% остаточного об'єму суспензії. Після цього суміш фібриногену перемішують у закритій судині до подальшої операції.

Суміш тромбіну одержують додаванням тромбіну в 94-97%-ний етиловий спирт при -30°C. Отриману суміш тромбіну гомогенізують протягом 80-100 секунд. В іншому варіанті здійснення суміш тромбіну одержують розчиненням тромбіну у воді для ін'єкцій, після чого отриманий розчин тромбіну повільно додають у 35-кратний об'єм 100%-ного етилового спирту при -30°C. Отриману суспензію гомогенізують протягом 80-100 секунд.

В якості устаткування для гомогенізації можна використовувати UptraTurax компанії IKA.

Суміш тромбіну додають у суміш, що містить фібриноген і рибофлавін. Потім додають 94-97%-ний етиловий спирт при 2-8°C.

Способи, що включають у себе описані вище стадії, далі за текстом іменуються "способами групи II".

У способи групи I і групи II можна одержати проповану суспензію переважно з такими характеристиками:

- вміст етилового спирту: 94-97%;

- час витікання, що виміряний пристроєм, показаним ліворуч на Фіг.9: 31,5-48 секунд;

- характеристики осадження (об'єм твердих часток у відсотках до загального об'єму):

через 5 хвилин після початку іспиту: більше 85%; через 24 години після початку іспиту: 50-80%;

- розмір часток: середній діаметр за Folk Ward 35-80мкм.

В одному з переважних варіантів здійснення способу сушіння смужки колагенової губки перед нанесенням покриття на носій у вигляді колагенової губки інкубують при 2-8°C і відносній вологості 80-91% протягом 2-30

годин. Аплікатор для нанесення суспензії на колагенову губку описаний вище. Смужки колагенової губки з нанесеним покриттям протягом 8-60 хвилин інкубують при 2-8 °С і відносній вологості 80-90%. Потім смужки колагенової губки з нанесеним покриттям сушать у вакуумній сушильній камері при температурі повітря 2-8 °С і відносній вологості 80-90%. При цьому через дихальний клапан над смужками колагену пропускають потік повітря з витратою 1,2-40м³/год. Створюють вакуум 30-60мбар, тобто, абсолютний тиск приблизно 970мбар, у залежності від атмосферного тиску, і смужки колагену з нанесеним покриттям сушать 2-5 годин.

Задану в'язкість суспензії одержують за допомогою одного з пристроїв, показаних на Фіг.9 і описаних вище. Пристрій, показаний ліворуч на Фіг.9, виконано зі сталі, при цьому ємність і нижній отвір мають такі розміри:

- внутрішній діаметр циліндричної частини: 46мм;
- внутрішня висота циліндричної частини: 60мм;
- внутрішня висота конічного дна: 20,5мм;
- внутрішній діаметр нижнього отвору: 2,6мм;
- довжина каналу, з'єднаного з нижнім отвором: 9мм.

Пристрій, показаний праворуч на Фіг.9, виконаний з пластмаси, а ємність і нижній отвір мають такі розміри:

- внутрішній діаметр циліндричної частини: 50мм;
- внутрішня висота циліндричної частини: 41мм;
- внутрішня висота конічного дна: 24мм;
- внутрішній діаметр нижнього отвору: 2,5мм;
- довжина каналу, з'єднаного з нижнім отвором: менше 5мм.

Вихідні матеріали фібриногену			
Компонент	% від усієї субстанції		
	Склад А	Склад В	Склад С
Фібриноген людини	36-52	42-47	36-52
Альбумін людини	16-24	20-24	16-24
Загальний вміст білків	52-76	62-71	52-76
Хлористий натрій	8-14	0	8-14
Тринатрійцитрат	2-4	1-3	2-4
Аргінін (гідрохлорид)	15-26	15-21	15-26
Гліцин	0	6-9	1-2
Гістидин	0	3-5	0
Сахароза	0	0	1-2
Залишкова вологість	≤2	2-4	≤1,5

Вихідні матеріали тромбіну			
Сполука	Активність(МО/мг субстанції)	Залишкова вологість	Субстанції-добавки
Тромбін людини А	360-540	≤3%	Альбумін людини, хлористий натрій, натрію цитрат
Бичачий тромбін А	>400	≤3%	Бичачий альбумін, хлористий натрій, натрію цитрат
Тромбін людини В	7-10	≤3%	Альбумін людини, хлористий натрій, натрію цитрат
Тромбін людини З	35-60	≤3%	Альбумін людини, хлористий натрій, натрію ацетат, гліцин

Приведені нижче приклади I-VI ілюструють різні процедури виготовлення покритої колагенової губки з пропонованим покриттям з фібриногену і тромбіну. Зазначені процедури містять у собі пропоновані способи готування суспензії, що дають у результаті в описаних нижче варіантах здійснення пропоновані суспензії. У цих прикладах застосовують пропоновані способи нанесення покриття і сушіння.

Приклад I

В даному прикладі суспензія містить фібриноген людини складу В і тромбін людини складу В.

Остаточний об'єм суспензії 3500мл одержали у спосіб групи II з використанням таких кількостей і параметрів:

Суміш фібриногену:

- 2800мл етилового спирту (94% при 2-8°С);
- 492,5г дрібного фібриногену людини складу В;
- 493,5мг рибофлавіну.

Суміш фібриногену зберігали протягом 20 годин при 2-8°С при помішуванні.

Суміш тромбіну:

- 100мл етилового спирту (100% при -30°С);
- 12,27г тромбіну людини складу В.

Суміш тромбіну зберігали протягом 18 годин при -30°С.

Суспензія:

- до суміші фібриногену додали 157мл суміші тромбіну;
- додаванням 94%-ного етилового спирту при 2-8°С об'єм суспензії довели до остаточного об'єму 3500мл.

Характеристики суспензії:

1. Концентрація етилового спирту: 94,3%.
2. Час витікання, що виміряний у сталевому пристрою, показаного ліворуч на Фіг.9: 36,5 секунд.

3. Осадження:

- а) об'єм осадження через 5 хвилин після початку: 98% іспитового об'єму;
б) об'єм осадження через 24 години після початку: 64% іспитового об'єму.

4. Розмір часток (середній діаметр за Folk Ward): $56,5 \pm 1,3$ мкм.

На носії у вигляді смужок колагену суспензією нанесли покриття. Спочатку попередньо інкубували 48 смужок колагенової губки в охолоджувальній камері при таких умовах:

- температура: $5,2^{\circ}\text{C}$;
- абсолютна вологість: 4,8г води на кг повітря;
- час інкубації: 18,5 годин.

Для покриття смужок колагенової губки суспензією використовували аплікатор, описаний у патенті США №6177126 В1.

Смужки колагенової губки з нанесеним покриттям висушили в такий спосіб:

Смужки з нанесеним покриттям інкубували протягом 15 хвилин при температурі $5,2^{\circ}\text{C}$ і абсолютної вологості 4,8г води на кг повітря.

Потім смужки з нанесеним покриттям висушили у вакуумній сушильній камері при таких умовах сушіння:

- повітря: температура $5,2^{\circ}\text{C}$, абсолютна вологість 4,8г води на кг повітря;
- витрата повітря через дихальний клапан: $23\text{м}^3/\text{год}$;
- вакуум: 59мбар;
- час сушіння: 4 години.

Стирання отриманого покриття на смужках колагенової губки при струшуванні зразка розміром 1×5 см в іспитовій пробірці в апараті для струшування Vibrofix при частоті обертання 800-1200об/хв. протягом 2 хвилин склало приблизно $0,2\text{мг}/\text{см}^2$.

Приклад II

У цьому прикладі суспензія містить фібриноген людини складу С і тромбін людини складу С

Остаточний об'єм суспензії 3500мл одержали у спосіб групи II з використанням таких кількостей і параметрів: Суміш фібриногену:

- 2252мл етилового спирту (94% при $2-8^{\circ}\text{C}$);
- 370,7г дрібного фібриногену людини складу С;
- 493,5мг рибофлавіну.

Суміш фібриногену зберігали протягом 20 годин при $2-8^{\circ}\text{C}$ при помішуванні.

Суміш тромбіну:

- 188мл етилового спирту (100% при -30°C);
- 12 ампул тромбіну людини складу С (10650МО/ампула)/12мл води для ін'єкцій.

Суміш тромбіну зберігали протягом 18 годин при -30°C .

Суспензія:

- до суміші фібриногену додали 164,5мл суміші тромбіну;
- додаванням 94%-ного етилового спирту при $2-8^{\circ}\text{C}$ об'єм суспензії довели до остаточного об'єму 3500мл.

Характеристики суспензії:

1. концентрація етилового спирту: 94,1%.
2. час витікання, що виміряли у сталевому пристрою, показаного на Фіг.9: 32,8 секунд.

3. осадження:

- а) об'єм осадження через 5 хвилин після початку: 94% іспитового об'єму;
б) об'єм осадження через 24 години після початку: 71% іспитового об'єму.

4. Розмір часток (середній діаметр за Folk Ward): $49,2 \pm 0,93$ мкм.

На носії у вигляді смужок колагену суспензією нанесли покриття. Спочатку попередньо інкубували 48 смужок колагенової губки в охолоджувальній камері при таких умовах:

- температура: $4,8^{\circ}\text{C}$;
- відносна вологість: 90,3%;
- час інкубації: 22,25 годин.

Для покриття смужок колагенової губки суспензією використовували аплікатор, описаний у патенті США №6177126 В1.

Смужки колагенової губки з нанесеним покриттям висушили в такий спосіб:

Смужки з нанесеним покриттям інкубували протягом 13 хвилин при температурі $4,9^{\circ}\text{C}$ і абсолютної вологості 4,8г води на кг повітря.

Потім смужки з нанесеним покриттям висушили у вакуумній сушильній камері при таких умовах сушіння:

- повітря: температура $5,2^{\circ}\text{C}$, абсолютна вологість 4,9г води на кг повітря;
- витрата повітря через дихальний клапан: $25\text{м}^3/\text{год}$;
- вакуум: 60мбар;
- час сушіння: 4 години.

Стирання отриманого покриття на смужках колагенової губки при струшуванні зразка розміром 1×5 см в іспитовій пробірці в апараті для струшування Vibrofix при частоті обертання приблизно 800-1200об/хв. протягом 2 хвилин склало приблизно $0,3\text{мг}/\text{см}^2$.

Приклад III

У цьому прикладі суспензія містить фібриноген людини складу В і тромбін людини складу В і апротинін.

Остаточний об'єм суспензії 1000мл одержали у спосіб групи II з використанням таких кількостей і параметрів:

Суміш фібриногену:

- 820мл етилового спирту (100% при 2-8°C), 39,4мл води для ін'єкцій і 10,6мл апротиніну;
- 90,67г дрібного фібриногену людини складу В;
- 141мг рибофлавіну.

Суміш фібриногену зберігали протягом 20 годин при 2-8°C при помішуванні.

Суміш тромбіну:

- 50мл етилового спирту (100% при -30°C);
- 3,75г тромбіну людини складу В.

Суміш тромбіну зберігали протягом 16 годин при -30°C.

Суспензія:

- до суміші фібриногену додали весь об'єм суміші тромбіну;
- додаванням 100%-ного етилового спирту при 2-8°C об'єм суспензії довели до остаточного об'єму 1000мл.

Характеристики суспензії:

1. концентрація етилового спирту: 95%.
2. час витікання, що виміряний у пластмасового пристрою, показаного праворуч на Фіг.9: 35 секунд.
3. осадження:

- а) об'єм осадження через 5 хвилин після початку: 89% іспитового об'єму;
- б) об'єм осадження через 24 години після початку: 76% іспитового об'єму.
4. Розмір часток (середній діаметр за Folk Ward): $74,4 \pm 3,5$ мкм.

На носії у вигляді смужок колагену суспензією нанесли покриття. Спочатку попередньо інкубували 16 смужок колагенової губки в охолоджувальній камері при таких умовах:

- температура: 5,0°C;
- відносна вологість: 85%;
- час інкубації: 17 годин.

Для покриття смужок колагенової губки суспензією використовували аплікатор, описаний у патенті США №6177126 В1.

Смужки колагенової губки з нанесеним покриттям висушили в такий спосіб:

Смужки з нанесеним покриттям інкубували протягом 35 хвилин при температурі 5 °C і відносної вологості 85%.

Потім смужки з нанесеним покриттям висушили у вакуумній сушильній камері при таких умовах сушіння:

- повітря: температура 5°C, відносна вологість 85%;
- витрата повітря через дихальний клапан: $1,2 \text{ м}^3/\text{год}$;
- вакуум: 35мбар;
- час сушіння: 4 години.

Стирання отриманого покриття на смужках колагенової губки при струшуванні зразка розміром 1×5 см в іспитовій пробірці в апараті для струшування Vibrofix при частоті обертання приблизно 800-1200об/хв. протягом 2 хвилин склало приблизно $0,2 \text{ мг}/\text{см}^2$.

Приклад IV

У даному прикладі суспензія містить фібриноген людини складу С і тромбін людини складу С.

Остаточний об'єм суспензії 780мл одержали у спосіб групи II з використанням таких кількостей і параметрів:

Суміш фібриногену:

- 700мл етилового спирту (94% при 2-8°C);
- 84,42г дрібного фібриногену людини складу С;
- 110мг рибофлавіну.

Суміш фібриногену зберігали протягом 20 годин при 2-8°C при помішуванні.

Суміш тромбіну:

- 35мл етилового спирту (100% при -30°C);
- 0,54г тромбіну людини складу С.

Суміш тромбіну зберігали протягом 16 годин при -30°C.

Суспензія:

- до суміші фібриногену додали 23,0мл суміші тромбіну;
- додаванням 100%-ного етилового спирту при 2-8°C об'єм суспензії довели до остаточного об'єму 780мл.

Характеристики суспензії:

1. концентрація етилового спирту: 94%.
2. час витікання, обмірюваний у пластмасового пристрою, показаного праворуч на Фіг.9: 33,5 секунд.
2. осадження:

- а) об'єм осадження через 5 хвилин після початку: 92% іспитового об'єму;
- б) об'єм осадження через 24 години після початку: 72% іспитового об'єму.
3. Розмір часток (середній діаметр за Folk Ward): $60,5 \pm 0,5$ мкм.

На носії у вигляді смужок колагену суспензією нанесли покриття. Спочатку попередньо інкубували 8 смужок колагенової губки в охолоджувальній камері при таких умовах:

- температура: 6,0°C;
- відносна вологість: 85%;
- час інкубації: 18,5 годин.

Для покриття смужок колагенової губки суспензією використовували аплікатор, описаний у патенті США №6177126 В1.

Смужки колагенової губки з нанесеним покриттям висушили в такий спосіб:

Смужки з нанесеним покриттям інкубували протягом 45 хвилин при температурі 5 °С і відносній вологості 85%.

Потім смужки з нанесеним покриттям висушили у вакуумній сушильній камері при таких умовах сушіння:

- повітря: температура 5°C, відносна вологість 85%;
- витрата повітря через дихальний клапан: 1,2м³/год;
- вакуум: 35мбар;
- час сушіння: 4 години.

Стирання отриманого покриття на смужках колагенової губки при струшуванні зразка розміром 1 ×5см в іспитовій пробірці в апараті для струшування Vibrofix при частоті обертання приблизно 800-1200об/хв. протягом 2 хвилин склало приблизно 0,3мг/см².

Приклад V

У цьому прикладі суспензія містить фібриноген людини складу А і тромбін людини складу А.

Остаточний об'єм суспензії 3120мл одержали у спосіб групи I з використанням таких кількостей і параметрів:

Суміш фібриногену:

- 2540мл етилового спирту (100% при 2-8°C);
- 311,6г фібриногену людини складу А;
- 440мг рибофлавіну.

Суміш фібриногену зберігали протягом 18 годин при 2-8°C при помішуванні.

Суміш тромбіну:

- 210мл етилового спирту (100 % при -30°C);
- 229г тромбіну людини складу А.

Суспензія:

- до суміші фібриногену додали 87,3мл води для ін'єкцій;
- до суміші фібриногену додали суміш тромбіну;
- додаванням 100%-ного етилового спирту при 2-8°C об'єм суспензії довели до остаточного.

Характеристики суспензії:

1. концентрація етилового спирту: 97%.
2. час витікання, обмірюваний у сталевому пристрою, показаного ліворуч на Фіг.9:40,8 секунд.
3. осадження:
 - а) об'єм осадження через 5 хвилин після початку: 95,6% іспитового об'єму;
 - б) об'єм осадження через 24 години після початку: 63,5% іспитового об'єму.
4. Розмір часток (середній діаметр за Folk Ward): 51,8±0,8мкм.

На носії у вигляді смужок колагену суспензією нанесли покриття. Спочатку попередньо інкубували 48 смужок колагенової губки в охолоджувальній камері при таких умовах:

- температура: 6,5°C;
- відносна вологість: 90%;
- час інкубації: 22,5 годин.

Для покриття смужок колагенової губки суспензією використовували аплікатор, розкритий у патенті США №6177126 В1.

Смужки колагенової губки з нанесеним покриттям висушили в такий спосіб:

Смужки з нанесеним покриттям інкубували протягом 10 хвилин при температурі 6,5 °С і відносній вологості 90%.

Потім смужки з нанесеним покриттям висушили у вакуумній сушильній камері при таких умовах сушіння:

- повітря: температура 6,5°C, відносна вологість 90%;
- витрата повітря через дихальний клапан: 21м³/год;
- вакуум: 58мбар;
- час сушіння: 4 години.

Стирання отриманого покриття на смужках колагенової губки при струшуванні зразка розміром 1 ×5см в іспитовій пробірці в апараті для струшування Vibrofix при частоті обертання приблизно 800-1200об/хв. протягом 2 хвилин склало приблизно 0,2мг/см².

Приклад VI

У цьому прикладі суспензія містить фібриноген людини складу А і бичачий тромбін і аprotинін.

Остаточний об'єм суспензії 16720мл одержали у спосіб групи I з використанням таких кількостей і параметрів:

Суміш фібриногену:

- 13600мл етилового спирту (100% при 2-8°C);
- 1750,5г фібриногену людини складу А;
- 2361мг рибофлавіну.

Суміш фібриногену зберігали протягом 21 годин при 2-8°C при помішуванні.

Суміш тромбіну:

- 420мл етилового спирту (100% при -30°C);
- 1229г бичачого тромбіну.

Суспензія:

- до суміші фібриногену додали 162,3мл розчини апротиніну;
- до суміші фібриногену додали 304,7мл води для ін'єкцій;
- до суміші фібриногену додали суміш тромбіну;
- додаванням 100%-ного етилового спирту при 2-8°C об'єм суспензії довели до остаточного.

Характеристики суспензії:

1. концентрація етилового спирту: 97%.
2. час витікання, обмірюваний у сталевому пристрою, показаного ліворуч на Фіг.9: 36,8 секунд.
3. розмір часток (середній діаметр за Folk Ward): $58,6 \pm 0,6$ мкм.

На носії у вигляді смужок колагену суспензією нанесли покриття. Спочатку попередньо інкубували 288 смужок колагенової губки в охолоджувальній камері при таких умовах:

- температура: 6,5°C;
- відносна вологість: 89%;
- час інкубації: 25 годин.

Для покриття смужок колагенової губки суспензією використовували аплікатор, описаний у патенті США №6177126 В1.

Смужки колагенової губки з нанесеним покриттям висушили в такий спосіб:

Смужки з нанесеним покриттям інкубували протягом 10 хвилин при температурі 6,5°C і відносній вологості 89%.

Потім смужки з нанесеним покриттям висушили у вакуумній сушильній камері при таких умовах сушіння:

- повітря: температура 6,5°C, відносна вологість 89%;
- витрата повітря через дихальний клапан: $22,5 \text{ м}^3/\text{год}$;
- вакуум: 59мбар;
- час сушіння: 4 години.

Стирання отриманого покриття на смужках колагенової губки при струшуванні зразка розміром 1×5 см в іспитовій пробірці в апараті для струшування Vibrofix при частоті обертання приблизно 800-1200об/хв. протягом 2 хвилин склало приблизно $0,2 \text{ мг}/\text{см}^2$.

Приклад VII

У колагенової губки з нанесеним покриттям, що містить фібриноген людини, бичачий тромбін і апротинін, досліджували стійкість суспензії покриття в процесі його нанесення протягом 7 годин в умовах виробничих приміщень, наприклад, при 2-8°C.

Проби кожного активного інгредієнта брали в різний час. Результати приведені в таблиці.

Таблица			
	Фібриноген людини (мг/мл)	Бичачий тромбін (МО/мл)	Апротинін (одиниці ЕврФ/мл)
У початковий момент нанесення покриття	50,0	21,8	0,59
Через 4,5 годин	49,7	23,3	0,59
Через 7 годин (завершення нанесення покриття)	49,1	20,4	0,56

Результати свідчать про високу стійкість усіх трьох компонентів.

Приклад VIII

Опис ведеться з посиланнями на Фіг.1-7, де:

Фігура 1	
1.1 Opraskin®: без покриття / з покриттям	
1.2 Opraskin® з покриттям: вставка в пристрій для ендоскопії	
1.3 Opraskin® з покриттям: у розгорнутому вигляді після вставки в пристрій для ендоскопії	
Фігура 2	
2.1 Willospon® forte: без покриття / з покриттям	
2.2 Willospon® forte з покриттям: вставка в пристрій для ендоскопії	
2.3 Willospon® forte з покриттям: у розгорнутому вигляді після вставки в пристрій для ендоскопії	
Фігура 3	
3.1 Willospon® Spezial: без покриття / з покриттям	
3.2 Willospon® Spezial з покриттям: вставка в пристрій для ендоскопії	
3.3 Willospon® Spezial з покриттям: у розгорнутому вигляді після вставки в пристрій для ендоскопії	
Фігура 4	
4.1 Ethisorb® Patch: без покриття / з покриттям	
4.2 Ethisorb® Patch з покриттям: вставка в пристрій для ендоскопії	
4.3 Ethisorb® Patch з покриттям: у розгорнутому вигляді після вставки в пристрій для ендоскопії	
Фігура 5	

5.1	Tabotamp® NU Knit: без покриття / з покриттям	
5.2	Tabotamp® NU Knit з покриттям: вставка в пристрій для ендоскопії	
5.3	Tabotamp® NU Knit з покриттям: у розгорнутому вигляді після вставки в пристрій для ендоскопії	
5	Фігура 6	
6.1	Sponge Nycomed: без покриття / з покриттям (лабораторний зразок)	
6.2	Губка Nycomed з покриттям (лабораторний зразок): вставка в пристрій для ендоскопії	
6.3	Колагенова губка Nycomed з покриттям (лабораторний зразок): у розгорнутому вигляді після вставки в пристрій для ендоскопії	
6.3	Колагенова губка Nycomed з покриттям (виробничий зразок = TachoComb®): у розгорнутому вигляді після вставки в пристрій для ендоскопії	
10	Фігура 7	
	Інструмент для ендоскопії: Endodock®	
	Інструмент для ендоскопії: Endodock®	
	Інструмент для ендоскопії: Endodock®	

15 Порівняння губки Nycomed з нанесеним покриттям (TachoComb S) з іншими продуктами носія з покриттям, аналогічним TachoComb S.

Зчеплення шару

Метод

1. Нанесення покриття на різні носії

Фірмова назва	Матеріал	Виготовлювач/дистриб'ютор
Opraskin®	Колагенова губка	Lohmann, Німеччина, 56513 Нойвиг, поштова а/с 2343
Willopon® forte	Колагенова губка(телята)	Will-Pharma, Нідерланди, 1160 Званенбург, поштова а/с 30
Willopon® Special	Желатинова губка	Will-Pharma, Нідерланди, 1160 Званенбург, поштова а/с 30
Ethisorb® Patch	Полігалактин910/полідіаксанон	Johnson/Johnson(виготовлювач) Німеччина, 22851 Нордерштедт, Роберт-Кох-штрассе, 1
Tabotamp® NU Knit	Окислена регенерована целюлоза	Johnson/Johnson(виготовлювач) Німеччина, 22851 Нордерштедт, Роберт-Кох-штрассе, 1
Collagen Sponge Nycomed	Губка з кінського колагену	Nycomed Austria Австрія, 4021 Лінц, вул. Святого Петра, 25

30 На поверхню розмірами 2х4,5см кожного носія наносили в якості покриття суспензію TachoComb S. Кількість суспензії відповідала технічним умовам TachoComb (5,5мг фібриногену/см²). Зразки висушили.

2. Приготували зразок розмірами 1х4 кожного носія з нанесеним покриттям.

3. Зчеплення шару випробували в такий спосіб:

Опис методу

Устаткування

Аналітичні ваги (точність виміру ±0,5мг)

Пристрій для струшування Vibrofix у сполученні з пристроєм фіксації

Лінійка, градуйована в міліметрах

Секундомір, скальпель, пробірки внутрішнім діаметром 2см із пробкою

Метод

Метод і розрахунок для визначення стирання описані вище.

Результати		
Носій	Субстанція	Стирання (мг/см ²)
Opraskin®	Ліофілізований колаген	2,1
Willopon® forte	Ліофілізований колаген	1,2
Willopon® Special	Желатин	2,1
Ethisorb® Patch	Полігалактин/полідіаксанон	14,3
Tabotamp® NU Knit	Окислена целюлоза	9,2
Collagen Sponge Nycomed	Колаген спінений	0,15

Коментар

Усі носії, за винятком колагенової губки Nycomed, після нанесення покриття не еластичні.

Зразок необхідно вирізати дуже обережно. При вирізанні ножицями багато матеріалу покриття розшаровується, оскільки сам шар твердий. Латка Ethisorb® Patch узагалі не з'єдналася з матеріалом покриття. При легкому струшуванні все покриття облізло як "килим".

Різниця між колагеновою губкою Nycomed і іншими матеріалами носія проявилася дуже наочно.

Еластичність зволоженого носія з нанесеним покриттям

Метод

1. Покриття різних носіїв

На поверхню розмірами 2х4,5см кожного носія нанесли в якості покриття суспензію TachoComb S. Кількість суспензії відповідала технічним умовам TachoComb (5,5мг фібриногену/см²). Зразки висушили.

2. Приготували зразок площею приблизно 5-7см² кожного носія з нанесеним покриттям. Виміряли точну початкову площу сухого зразка.

3. Зразок зволожили і помістили на еластичний лист із латексу, закріплений у спеціальній пристрої (більш докладно див. розділ "Метод"). Потім до листа з латексу приклали тиск, що розтягує. Після трьох розтягувань виміряли площу носія при найбільшому розтяганні.

Опис методу

Пристрій/хімікати

Перистальтичний насос (IKA PA-SF)

Буферна сулія під тиском (3 випускні отвори)

Манометр VDO (межі виміру 0-250бар)

Скляна лійка (діаметр отвору 1:30мм; отвору 2:15мм)

Силіконові трубки і затиски, латексні рукавиці (Semper Med), скальпель, лінійка, градуйована в міліметрах, ножиці

Фізіологічний розчин

Метод

До трьох випускних отворів буферної сулії під тиском силіконовими трубками герметично приєднали таке устаткування:

а) перистальтичний насос

б) манометр

в) скляна лійка (до отвору 2).

З латексної рукавиці вирізали подвійний лист розмірами приблизно 8х8см. Цей лист герметично закріпили на скляній лійці (отвір 1).

З носія з нанесеним покриттям скальпелем вирізали шматок розміром приблизно 5-7см².

Вимірили площу зразка (початкову площу). Покриття зразка зволожили фізіологічним розчином і помістили на латексний лист. Потім вручну пригорнули його до латексного листа приблизно на 1 хвилину.

Перистальтичним насосом латексний лист розтягнути шляхом прикладання тиску приблизно 70мбар. Цю операцію повторили двічі з відпусканням латексного листа після кожного розтягування. Після третього розтягання вимірили площу (довжину і ширину) носія при найбільшому розтяганні латексного листа.

Розрахунок:

$$\text{Коефіцієнт еластичності} = \frac{\text{площа носія при третьому розтяганні}}{\text{початкова площа зразка}}$$

Результати		
Носій	Субстанція	Коефіцієнт еластичності
Opraskin®	Ліофілізований колаген	1,78
Willospoon® forte	Ліофілізований колаген	1,53
Willospoon® Special	Желатин	1,79
Ethisorb® Patch	Полігалактин/полідіаксанон	1,0
Tabotamp® NU Knit	Окислена целюлоза	1,15
Collagen Sponge Nycomed	Колаген спінений	1,55

Коментар

Еластичність зволоженої колагенової губки Nycomed (TachoComb) є однією з важливих характеристик продукту. Еластичність відіграє важливу роль при порожнинних операціях і хірургії грудної клітки. Після склеювання носій повинний мати здатність, наприклад, розширюватися і стискуватися разом з легеньми або кишками. Ethisorb® узагалі не продемонструвала еластичності. Вона відразу ж відстала від покриття. У ході іспиту Willospoon® Spezial і Opraskin® з нанесеним покриттям мали структурні дефекти.

Використання носія з нанесеним покриттям у ендоскопічній хірургії

Метод

1. Нанесення покриття на різні носії

На поверхню розмірами 2х4см кожного носія наносили в якості покриття суспензію TachoComb S. Кількість суспензії відповідала технічним умовам TachoComb (5,5мг фібриногену/см²). Зразки висушили.

2. Маніпуляції зі зразками носія з нанесеним покриттям для застосування в ендоскопічній хірургії і втрата покриття в результаті цих маніпуляцій документально зареєстровані цифровим фотоустаткуванням.

Опис методу

Устаткування

Endodock: інструмент для ендоскопії, призначений для застосування TachoComb® у ендоскопічній хірургії (див. Фіг.7). Цифрове фотоустаткування.

Перелік досліджених покриттів	
Носій	Матеріал носія
Opraskin®	Ліофілізований колаген
Willospoon® forte	Ліофілізований колаген
Willospoon® Special	Желатин
Ethisorb® Patch	Полігалактин/полідіаксанон
Tabotamp® NU Knit	Окислена целюлоза

Метод

Серія зроблених знімків кожного носія:

1. Знімок: документальне оформлення зразків носія з нанесеним покриттям і без покриття.

2. Знімок: Зразки з нанесеним покриттям вставлені в устаткування для ендоскопії (Endodock).

Зразок необхідно вручну розгладити і намотати на направляючий "палець". Потім зразок обережно вставляють у сталеву трубку діаметром 10мм.

Документальне оформлення зразка, частково вставленого в трубку Endodock.

3. Знімок: зразок обережно витягти. Після цього його необхідно розгорнути. Покриття, що відокремилося від носія при цій операції, збирають збоку носія.

Розгорнутий зразок після приміщення в ендоскоп і втрату покриття в результаті цієї маніпуляції документально реєструють.

Коментар

TachoComb (губка з кінського колагену з нанесеним покриттям / Nycomed) у ендоскопічній хірургії - це найбільш відповідальне застосування продукту. TachoComb поміщають в устаткування для ендоскопії. Трубка цього устаткування звичайно має діаметр 10-13мм. Перед поміщенням у трубку TachoComb розгладжують і потім намотують на направляючий "палець", після чого обережно вводять у трубку. Таким чином, зчеплення покриття з носієм і усередині нього повинно бути міцним, але продукт у сухому стані повинний залишатися досить еластичним, щоб його можна було згинати і розвертати. Доставлений до місця операції TachoComb обережно витягають із трубки. Потім його необхідно розгорнути і помістити на поверхню рани. Для цього часто потрібні деякі маніпуляції, щоб витримати які, зчеплення шару з носієм має бути досить міцним.

Результати

Результати приведені на прикладених Фігурах 1-6. Оцінка втрати матеріалу покриття приводиться нижче:

Opraskin®	30-40%
Willospon® forte	60-70%
Willospon® Special	50%
Ethisorb® Patch	60-70%
Tabotamp® NU Knit	95%
Collagen Sponge Nycomed	<5%

Оскільки Ethisorb® - це дуже твердий носій, зчеплення покриття виходить дуже слабким. Через це в ході експерименту Ethisorb® втратив майже все покриття. У порівнянні з колагеновою губкою Nycomed з нанесеним покриттям, всі інші досліджені носії мають плоску поверхню для нанесення покриття. Тому покриття лежить на носії подібно до "плоского килиму" і еластичність таких сухих носіїв з нанесеним покриттям досить низька. Часто при згинанні або розгортанні руйнується саме покриття.

Після того, як носії з нанесеним покриттям поміщали в трубку ендоскопа і потім розвертали, всі носії, за винятком колагенової губки Nycomed, утратили дуже значну кількість покриття, у результаті чого великі площі виявилися без покриття.

Висока еластичність TachoComb у сухому або вологому стані обумовлена структурою і текстурою колагенової губки Nycomed, що є спіненим матеріалом і має усередині багатокутні камери. На поверхні ці камери розрізані на порожнини, що збільшують поверхню покриття. При нанесенні покриття суспензію рівномірно розподіляють на структурованій поверхні. При сушінні розчин, що містить фібриноген і тромбін, фіксується в зазначених порожнинах як тверда речовина. Завдяки цьому TachoComb можна нарізати шматками потрібного розміру і вставляти в устаткування для ендоскопії з лише невеликою втратою матеріалу покриття або зовсім без втрат.

Висока еластичність TachoComb у сухому стані є великою перевагою в порівнянні з усіма іншими дослідженими носіями з нанесеним покриттям.

Виготовлення колагенової губки

Колагенову губку, що згадується в тексті цього опису, можна виготовити у спосіб, описаний нижче з посиланнями на його загальну ілюстрацію на Фіг.10 і 11.

Встановлено, що успішне покриття колагенової губки препаратом фібринового клею залежить від текстури колагенової губки. Тому потрібний спосіб виготовлення колагенової губки з визначеною текстурою, зокрема, для того, щоб колагенова губка була прийнятною для покриття препаратом фібринового клею, і таким чином одержати матеріал для загоєння і закриття ран. Крім того, потрібний спосіб виготовлення колагенової губки з поліпшеними фізичними характеристиками в порівнянні з відомими губками щодо поліпшеної вологості, еластичності, щільності і модуля пружності. Потрібний також спосіб виготовлення колагенової губки, що була б повітря- і вологонепроникною у тому сенсі, що, будучи прикладеною до рани, не дозволяла б повітрю або рідині усмоктуватися через колагенову губку.

Виходячи з вищесказаного, спосіб виготовлення колагенової губки може складатися з таких стадій:

- готування гелю колагену;
- додавання повітря в гель колагену та перемішування для одержання піни колагену;
- сушіння піни колагену для одержання сухого блоку колагенової губки, що має усередині камери;
- відділення від блоку колагенової губки частин губки з діаметром камер більшим за 0,75мм і меншим від

4мм або камер, що мають діаметр, у середньому не більше 3мм.

В даному контексті термін "діаметр камери" слід розуміти як найбільшу відстань по прямій між стінками камери, тобто, найбільшу діагональну відстань камери по прямій. Камери можуть бути багатокутної, наприклад восьмикутної, форми.

Встановлено, що діаметр камер більший за 0,75мм і менший від 4мм або діаметр камер в середньому не більше 3мм робить колагенову губку особливо прийнятною для її покриття препаратом фібринового клею. В переважному варіанті здійснення гелю колагену має суху масу в межах 2-20мг на 1г гелю, наприклад, 4-18, 5-13, 6-11мг на 1г гелю. Динамічна в'язкість гелю колагену переважно дорівнює 2-20Нс/см², наприклад, 4-10, 6-8Нс/см². Вміст води в колагеновій губці переважно не перевищує 20%, наприклад, 10-15, приблизно 18%. Модуль пружності колагену переважно знаходиться в межах 5-100Н/см², наприклад, 10-50Н/см², а щільність губки переважно дорівнює 1-10мг/см³, наприклад, 2-7мг/см³.

Встановлено, що колагенова губка, виготовлена вищевказаним способом, є повітря- і вологонепроникною в тому сенсі, що, будучи прикладеною до рани, не дає повітрю або рідині проходити через колагенову губку. Рідини всмоктуються губкою. Цей ефект досягається, головним чином, завдяки тому, що стадія додавання повітря в гель колагену і перемішування дозволяє одержати колагенову губку об'ємної структури з камерами, розділеними і цілком оточеними стінками з колагенового матеріалу, на відміну від відомих колагенових губок, що мають волокнисту структуру.

Гель колагену може складатися з матеріалу різних типів, наприклад, типу I, II або III ссавців або отриманих із трансгенних або рекомбінантних джерел, але можна використовувати і всі інші типи колагену. Колаген може бути отриманий із сухожил, вибраних із групи, що складається із сухожил коня, людини і корови. Гель колагену може додатково або замість містити рекомбінантний колагеновий матеріал.

Вміст колагену у відділених частинах губки переважно дорівнює 50-100% у перерахуванні на масу сухої речовини губки, наприклад, 75-100, 80-100, 85-100, 90-100, 92-100, 92-98, 93-97, 94-96%.

Стадія готування гелю колагену складається з таких етапів:

- збереження сухожил при температурі від -10 до -30°C і очищення сухожил від оболонок;
- видалення із сухожил стороннього білка;
- зменшення вмісту патогенних мікроорганізмів в сухожиллях;
- набрякання сухожил;
- гомогенізація набряклих сухожил.

Задачею етапів збереження, очищення від оболонок, видалення білка, зменшення вмісту патогенних мікроорганізмів і набрякання є очищення сировини, а етапу гомогенізації - одержання колагену у вигляді гелю.

Етап зменшення вмісту патогенних мікроорганізмів переважно включає додавання в сухожилля кислоти, наприклад, органічної кислоти, наприклад, молочної кислоти. Далі, у сухожилля переважно додають органічний розчинник, наприклад, спирт, наприклад, етиловий спирт. Далі, етап набрякання сухожил переважно включає додавання в сухожилля молочної кислоти. Молочна кислота, що використовується, може бути 0,40-0,50%-ною, зокрема, 0,45%-ною.

Етап набрякання сухожил може включати витримання сухожил при температурі 4-25 °C, наприклад, при температурі 10-20°C, протягом 48-200 годин, наприклад, протягом 100-200 годин.

Етап гомогенізації набряклих сухожил переважно здійснюють з таким розрахунком, щоб одержати розмір часток фрагментів гелю колагену, тобто, волокнистих кульок, діаметром 0,8-0,12см, наприклад, приблизно 1см. Далі, фізичні характеристики гелю колагену переважно є такими, як зазначено вище.

Відповідних характеристик можна, наприклад, досягти проведенням етапу гомогенізації набряклих сухожил у млині з зубцюватими дисками або на іншому відповідному устаткуванні для гомогенізації.

Стадія додавання повітря в гель колагену і перемішування переважно включає такі етапи:

- додавання навколишнього повітря в гель і змішування за допомогою змішувача для одержання піни колагену;

- подача піни змішаного гелю в канал для фракціонування;
- поділ гелю колагену і піни колагену, що знаходяться в каналі для фракціонування.

Принаймні, деяку частину гелю колагену, відділеного від піни колагену в каналі для фракціонування, можна повернути назад у змішувач. В цьому випадку відношення кількості гелю колагену, повернутого в змішувач з каналу для фракціонування, до кількості свіжого гелю, поданого в змішувач переважно дорівнює 0,1-0,5. Етап поділу гелю колагену і піни колагену переважно включає такі операції:

- відділення обраної частини піни колагену, що знаходиться в каналі для фракціонування;
- подачу обраної частини піни колагену з каналу для фракціонування на сушіння.

В переважному варіанті здійснення цього способу температуру в каналі для фракціонування підтримують у межах від 15 до 40°C, наприклад, 20-25°C.

Після змішування гелю колагену з повітрям піну колагену можна гомогенізувати протягом 2-4 хвилин.

Перед операцією сушіння піни колагену і після змішування гелю колагену з повітрям у піну колагену можна додати нейтралізуючу речовину для доведення значення рН зі звичайно 2,5-3,5 до значення рН у піні колагену 6,5-8,5. В якості нейтралізуючої речовини можна використовувати аміачний розчин, при цьому піну колагену переважно нейтралізують протягом 5-30 годин, наприклад, 10-20 годин, наприклад, приблизно 24 години.

Перед сушінням піни колагену її переважно заливають у сушильний контейнер таким чином, щоб при заливанні в піну не потрапляло повітря.

Сушіння переважно проводять при температурі в межах між 15 і 60 °C, наприклад, у межах між 20 і 40°C,

протягом 50-200 годин, наприклад, 100-150 годин, для одержання сухої колагенової губки. Сушіння можна проводити під тиском, трохи меншим за атмосферний, наприклад, під тиском в межах між 700 і 900бар, наприклад, приблизно 800бар.

Колагенова губка, виготовлена у вищеописаний спосіб переважно повинна відповідати, принаймні, одному з таких критеріїв:

- рН: 5,0-6,0;
- вміст молочної кислоти: не більше 5%;
- вміст амонію: не більше 0,5%;
- вміст розчинного білка, розрахований як вміст альбуміну: не більше 0,5%;
- вміст зол сульфатів: не більше 1,0%; вміст важких металів: не більше 20мг^л⁻¹;
- мікробіологічна чистота: не більше 10³КУО/г;
- вміст колагену: 75-100%;
- щільність: 1-10мг/см³, наприклад, 2-7мг/см³;
- модуль пружності: 5-100Н/см², наприклад, 10-50Н/см².

Операція відділення частин колагенової губки може являти собою поділ колагенової губки на кілька частин розрізанням. Отриманим частинам можна додати будь-яку бажану форму, наприклад, конічну, циліндричну, у тому числі циліндричну з кільцевим поперечним перерізом, прямокутну, багатокутну, форму куба і плоских аркушів, або їх відповідним способом гранулювання можна перетворити на гранули.

Як впливає з вищесказаного, колагенову губку можна виготовити у спосіб, що включає до себе такі стадії:

- готування гелю колагену;
- додавання повітря в гель колагену і перемішування для одержання піни колагену;
- сушіння піни колагену для одержання сухого блоку колагенової губки, що містить всередині камери;
- відділення від блоку колагенової губки частин губки з такими властивостями:
- модуль пружності: 5-100Н/см²;
- щільність: 1-10мг/см³;
- діаметр камер: більший за 0,75мм і менший від 4мм або діаметр камер у середньому не більше 3мм.

Формула винаходу

1. Суспензія, що містить фібриноген, тромбін і спирт, яка відрізняється тим, що отримана у спосіб, що включає :

- готування суміші фібриногену і спирту;
- готування суміші тромбіну і спирту;
- змішування суміші фібриногену і суміші тромбіну

для одержання зазначеної суспензії,

яка містить частки фібриногену і тромбіну із середнім діаметром часток за Folk Ward у межах 25-100мкм.

2. Суспензія за п. 1, яка відрізняється тим, що середній діаметр часток за Folk Ward знаходиться в межах 35-80мкм.

3. Суспензія за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що її в'язкість є такою, що лише 90-120мл суспензії під дією сили тяжіння витікають через нижній отвір ємності, що має циліндричну частину з внутрішнім діаметром 40-50мм і внутрішньою довжиною 55-65мм і конічну нижню частину висотою 17-23мм із нижнім круглим отвором на нижньому кінці зазначеної конічної частини діаметром 2-3мм, за 25-75 секунд.

4. Суспензія за п. 3, яка відрізняється тим, що зазначений об'єм суспензії витікає через нижній отвір за 30-50 секунд.

5. Суспензія за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що містить також аprotинін.

6. Спосіб готування суспензії фібриногену і тромбіну, який відрізняється тим, що включає такі етапи:

- готують суміш фібриногену і спирту;
- готують суміш тромбіну і спирту;
- змішують суміш фібриногену і суміш тромбіну

для одержання зазначеної суспензії,

яка містить частки фібриногену і тромбіну із середнім діаметром часток за Folk Ward у межах 25-100мкм.

7. Спосіб за п. 6, який відрізняється тим, що на стадії готування суміші фібриногену попередньо відбирають дрібні частки фібриногену, щоб одержати частки із середнім діаметром за Folk Ward у межах 25-100мкм.

8. Спосіб за п. 6 або 7, який відрізняється тим, що попередньо відібрані дрібні частки фібриногену перемішують у спирті для одержання суміші фібриногену.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 6-8, який відрізняється тим, що на стадії готування суміші її гомогенізують.

10. Спосіб за п. 9, який відрізняється тим, що зазначену суміш гомогенізують при температурі в межах від 0 до 12°C.

11. Спосіб за п. 10, який відрізняється тим, що суміш гомогенізують при температурі в межах від 2 до 8°C.

12. Спосіб за п. 11, який відрізняється тим, що при гомогенізації температуру знижують.

13. Спосіб за будь-яким з пп. 6-12, який відрізняється тим, що тромбін містить принаймні один з таких тромбінів: тромбін людини, бичачий тромбін і рекомбінантний тромбін.

14. Спосіб за будь-яким з пп. 6-13, який відрізняється тим, що тромбін містить принаймні один з таких

тромбінів: тромбін людини і рекомбінантний тромбін.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 6-14, який відрізняється тим, що суспензія містить також апротинін.

16. Спосіб за будь-яким з пп. 6-15, який відрізняється тим, що використовують етиловий спирт.

17. Спосіб за п. 16, який відрізняється тим, що етиловий спирт є безводним.

18. Спосіб за будь-яким з пп. 6-17, який відрізняється тим, що стадію змішування суміші фібриногену і суміші тромбіну проводять при перемішуванні суспензії.

19. Спосіб за п. 18, який відрізняється тим, що перемішування проводять при температурі в межах від 0 до 12°C.

20. Спосіб за п. 19, який відрізняється тим, що перемішування проводять при температурі в межах від 2 до 8°C.

21. Спосіб нанесення на носій покриття із суспензії, що містить фібриноген і тромбін, який відрізняється тим, що суспензію виготовляють у спосіб, що включає:

- готування суміші фібриногену і спирту;

- готування суміші тромбіну і спирту;

- змішування суміші фібриногену і суміші тромбіну

для одержання зазначеної суспензії,

яка містить частки фібриногену і тромбіну із середнім діаметром часток за Folk Ward у межах 25-100мкм, причому зазначений спосіб нанесення покриття включає:

- доставку суспензії фібриногену, тромбіну і спирту до місця поруч з носієм;

- нанесення суспензії на поверхню носія, що покривається.

22. Спосіб за п. 21, який відрізняється тим, що носій є колагеновим.

23. Спосіб за п. 22, який відрізняється тим, що колагеновий носій є колагеновою губкою.

24. Спосіб за п. 23, який відрізняється тим, що колагенова губка відповідає принаймні одному з таких критеріїв:

- значення pH: 5,0-6,0;

- вміст молочної кислоти: не більше 5%;

- вміст амонію: не більше 0,5%;

- вміст розчинного білка, розрахований як вміст альбуміну: не більше 0,5%;

- вміст сульфатних зол: не більше 1,0%;

- вміст важких металів: не більше 20мг/л;

- мікробіологічна чистота: не більше 10³ КУО/г;

- вміст колагену: 75-100%;

- щільність: 1-10мг/см³;

- модуль пружності: 5-100Н/см².

25. Спосіб за п. 23 або 24, який відрізняється тим, що носієм є колагенова губка, яка виготовлена у спосіб, що включає:

- готування гелю колагену;

- додавання повітря в гель колагену і перемішування для одержання піни колагену;

- сушіння піни колагену для одержання сухого блока колагенової губки, що містить усередині камери;

- відділення від блока колагенової губки частин губки з діаметром камер, більшим за 0,75мм і меншим за 4мм, або з камерами із середнім діагональним розміром 3мм.

26. Спосіб за будь-яким з пп. 21-25, який відрізняється тим, що суспензію на носій наносять при навколишній температурі в межах від 0 до 12°C.

27. Спосіб за п. 26, який відрізняється тим, що суспензію на носій наносять при навколишній температурі в межах від 1 до 10°C.

28. Спосіб за п. 27, який відрізняється тим, що суспензію на носій наносять при навколишній температурі в межах від 2 до 8°C.

29. Спосіб за будь-яким з пп. 21-28, який відрізняється тим, що суспензію на носій наносять при відносній вологості навколишньої атмосфери в межах 75-99%.

30. Спосіб за п. 29, який відрізняється тим, що суспензію на носій наносять при відносній вологості навколишньої атмосфери в межах 85-95%.

31. Спосіб за будь-яким з пп. 21-30, який відрізняється тим, що на один см² поверхні носія, що покривається, наносять 0,08-0,12мл суспензії.

32. Спосіб за будь-яким з пп. 21-31, який відрізняється тим, що суспензію рівномірно розподіляють по даній ширині поверхні, що покривається, так, щоб маса фібриногену на одиницю площі поверхні не перевищувала 25%.

33. Спосіб за будь-яким з пп. 21-32, який відрізняється тим, що для нанесення суспензії на носій використовують аплікатор, що має, принаймні, одну форсунку, причому струминний аплікатор під тиском має можливість подавати суспензію через форсунку при переміщенні носія і форсунки відносно один одного.

34. Спосіб за будь-яким з пп. 21-32, який відрізняється тим, що для нанесення суспензії на носій використовують аплікатор з ємністю, що має кілька окремих випускних отворів, у якому суспензія з ємності під тиском подається через випускні отвори на носій.

35. Спосіб за п. 34, який відрізняється тим, що при нанесенні суспензії на носій останній і аплікатор переміщуються один щодо одного в напрямку транспортування.

36. Спосіб за п. 35, який відрізняється тим, що швидкість переміщення знаходиться в межах 0,025-0,05м/с.

37. Спосіб за п. 36, який відрізняється тим, що швидкість переміщення знаходиться в межах 0,03-0,04м/с.

38. Спосіб за будь-яким з пп. 34-37, який відрізняється тим, що витрата суспензії, що наноситься через аплікатор на носій, знаходиться в межах 400-600мл/хв.

39. Спосіб за п. 38, який відрізняється тим, що витрата суспензії знаходиться в межах 470-550мл/хв.

40. Спосіб за п. 39, який відрізняється тим, що витрата суспензії знаходиться в межах 495-505мл/хв.

41. Спосіб сушіння суспензії фібриногену, тромбіну і спирту, нанесеної як вологе покриття на поверхню носія, що покривається, причому зазначена суспензія містить частки фібриногену і тромбіну із середнім діаметром часток за Folk Ward у межах 25-100мкм, і зазначений спосіб включає стадію впливу на носій з нанесеним покриттям тиску нижче 1000мбар так, що одержують висушену поверхню носія, що покривається, і фіксацію висушеного покриття на цій поверхні.

42. Спосіб за п. 41, який відрізняється тим, що суспензію одержують у такий спосіб:

- готування суміші фібриногену і спирту;

- готування суміші тромбіну і спирту;

- змішування суміші фібриногену і суміші тромбіну для одержання зазначеної суспензії,

а як носій використовують колагенову губку, виготовлену у спосіб, що включає такі стадії:

- приготування гелю колагену;

- додавання повітря в гель колагену і перемішування для одержання піни колагену;

- сушіння піни колагену для одержання сухого блока колагенової губки, що містить усередині камери;

- відділення від блока колагенової губки частин губки з діаметром камер, більшим за 0,75мм і меншим за 4мм, або з камерою із середнім діагональним розміром 3мм,

і на колагенову губку наносять покриття шляхом:

- доставки суспензії фібриногену, тромбіну і спирту до місця поруч з колагеновою губкою;

- нанесення зазначеної суспензії на поверхню, що покривається, колагенової губки.

43. Спосіб за п. 41 або 42, який відрізняється тим, що носій з нанесеним покриттям сушать під зазначеним тиском при температурі в межах від 0 до 12°C.

44. Спосіб за п. 43, який відрізняється тим, що носій з нанесеним покриттям сушать при зазначеному тиску при температурі в межах від 1 до 10°C.

45. Спосіб за п. 44, який відрізняється тим, що носій з нанесеним покриттям сушать під зазначеним тиском при температурі в межах від 2 до 8°C.

46. Спосіб за будь-яким з пп. 41-45, який відрізняється тим, що носій з нанесеним покриттям сушать під зазначеним тиском при відносній вологості навколишньої атмосфери в межах 75-99%.

47. Спосіб за будь-яким з пп. 41-46, який відрізняється тим, що носій з нанесеним покриттям сушать під зазначеним тиском при відносній вологості навколишньої атмосфери в межах 85-95%.

48. Спосіб за будь-яким з пп. 41-47, який відрізняється тим, що при сушінні носій з нанесеним покриттям обдувають потоком повітря.

49. Спосіб за будь-яким з пп. 43-48, який відрізняється тим, що носій з нанесеним покриттям витримують при зазначеній температурі не менше 1 години.

50. Спосіб за будь-яким з пп. 43-48, який відрізняється тим, що носій з нанесеним покриттям витримують при зазначеній температурі не менше 2 годин.

51. Спосіб за будь-яким з пп. 43-48, який відрізняється тим, що носій з нанесеним покриттям витримують при зазначеній температурі не менше 4 годин.

52. Спосіб за будь-яким з пп. 41-51, який відрізняється тим, що площа висушеної поверхні, що покривається, складає не менше 75% від площі цієї поверхні у вологому стані.

53. Спосіб за будь-яким з пп. 41-51, який відрізняється тим, що площа висушеної поверхні, що покривається, складає не менше 80% від площі цієї поверхні у вологому стані.

54. Спосіб за будь-яким з пп. 41-53, який відрізняється тим, що вміст води в носії і висушеній покритій поверхні не перевищує 12% за вагою.

55. Спосіб за будь-яким з пп. 41-53, який відрізняється тим, що вміст води в носії і висушеній покритій поверхні не перевищує 8% за вагою.

56. Спосіб за будь-яким з пп. 41-55, який відрізняється тим, що зазначена суспензія містить також апротинін.

57. Колагенова губка з покриттям з фібриногену і тромбіну, яка відрізняється тим, що покриття колагенову губку одержують у спосіб, що включає такі стадії:

- виготовлення колагенової губки у спосіб, що включає:

- готування гелю колагену;

- додавання повітря в гель колагену і перемішування для одержання піни колагену;

- сушіння піни колагену для одержання сухого блока колагенової губки, що містить усередині камери;

- відділення від блока колагенової губки частин губки з діаметром камер, більшим за 0,75мм і меншим за 4мм, або з камерою із середнім діагональним розміром 3мм;

- нанесення суспензії фібриногену, тромбіну і спирту на поверхню, що покривається, колагенової губки, причому зазначена суспензія містить частки фібриногену і тромбіну із середнім діаметром часток за Folk Ward у межах 25-100мкм, і

- прикладання до носія з нанесеним покриттям тиску нижче 1000мбар так, що одержують висушену поверхню носія, що покривається, і фіксацію висушеного покриття на поверхні, що покривається, причому колагенова губка з нанесеним покриттям має принаймні одну з наступних властивостей:

- суспензія рівномірно розподілена по даній ширині поверхні, що покривається, так, що маса фібриногену на одиницю площі поверхні, що покривається, не перевищує 25 %;

- при струшуванні зразка матеріалу з нанесеним покриттям розмірами 1×5см в іспитовій пробірці в апараті для струшування Vibrofix при частоті обертання приблизно 800-1200об/хв. протягом 2 хвилин стирання покриття складає менше 2,0мг/см².

58. Колагенова губка з нанесеним покриттям за п. 57, яка відрізняється тим, що суспензія має вміст вологи 20-80мг/мл.

59. Колагенова губка з нанесеним покриттям за п. 57, яка відрізняється тим, що суспензія має вміст вологи 24-32мг/мл.

60. Колагенова губка з нанесеним покриттям за будь-яким з пп. 57-59, яка відрізняється тим, що вміст тромбіну в суспензії дорівнює 20-40МО/мл.

61. Колагенова губка з нанесеним покриттям за будь-яким з пп. 57-59, яка відрізняється тим, що вміст тромбіну в суспензії дорівнює 24-33МО/мл.

62. Колагенова губка з нанесеним покриттям за будь-яким з пп. 57-61, яка відрізняється тим, що вміст тромбіну в поверхні, що покривається, у середньому знаходиться в межах 2-4МО/см².

63. Колагенова губка з нанесеним покриттям за будь-яким з пп. 57-61, яка відрізняється тим, що вміст тромбіну в покритій поверхні в середньому знаходиться в межах 2,3-3,3МО/см².

64. Колагенова губка з нанесеним покриттям за будь-яким з пп. 57-63, яка відрізняється тим, що вміст тромбіну на будь-якій ділянці на покритій поверхні не перевищує 5МО/см².

65. Колагенова губка з нанесеним покриттям за будь-яким з пп. 57-63, яка відрізняється тим, що вміст тромбіну на будь-якій ділянці на покритій поверхні не перевищує 3,8МО/см².

66. Колагенова губка з нанесеним покриттям за будь-яким з пп. 57-65, яка відрізняється тим, що мікробіологічна чистота носія з нанесеним покриттям не більша за 4КУО/см².

67. Колагенова губка з нанесеним покриттям за будь-яким з пп. 57-65, яка відрізняється тим, що мікробіологічна чистота носія з нанесеним покриттям не більша за 2,25КУО/см².

68. Застосування колагенової губки з нанесеним покриттям для склеювання і закриття тканин і гемостазу, причому колагенова губка має покриття з фібриногену і тромбіну, яке відрізняється тим, що колагенову губку з нанесеним покриттям одержують у спосіб, що включає такі стадії:

- виготовлення колагенової губки у спосіб, що включає:

- готування гелю колагену;

- додавання повітря в гель колагену і перемішування для одержання піни колагену;

- сушіння піни колагену для одержання сухого блока колагенової губки, що містить усередині камери;

- відділення від блока колагенової губки частин губки з діаметром камер, більшим за 0,75мм і меншим за 4мм, або з камерою із середнім діагональним розміром 3мм;

- нанесення суспензії фібриногену, тромбіну і спирту на поверхню, що покривається, колагенової губки, причому зазначена суспензія містить частки фібриногену і тромбіну із середнім діаметром часток за Folk Ward у межах 25-100мкм, і

- прикладання до носія з нанесеним покриттям тиску нижче 1000мбар так, що одержують висушену поверхню носія, що покривається, і фіксацію висушеного покриття на поверхні, що покривається,

причому колагенова губка з нанесеним покриттям має принаймні одну з таких властивостей:

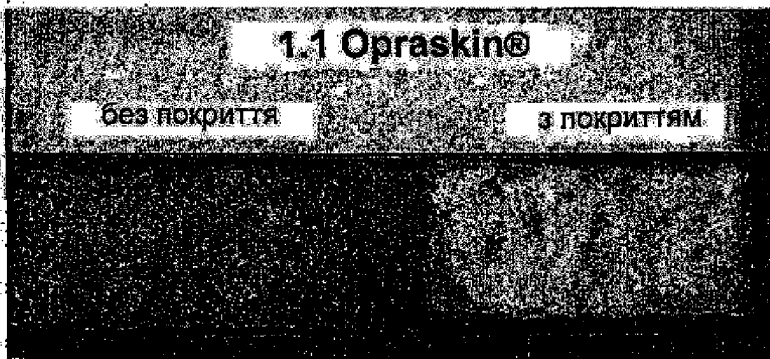
- суспензія рівномірно розподілена по даній ширині поверхні, що покривається, так, що маса фібриногену на одиницю площі поверхні, що покривається, не перевищує 25%;

- при струшуванні зразка матеріалу з нанесеним покриттям розмірами 1×5см в іспитовій пробірці в апараті для струшування Vibrofix при частоті обертання приблизно 800-1200об/хв. протягом 2 хвилин стирання покриття складає менше 2,0мг/см².

1.1 Opraskin®

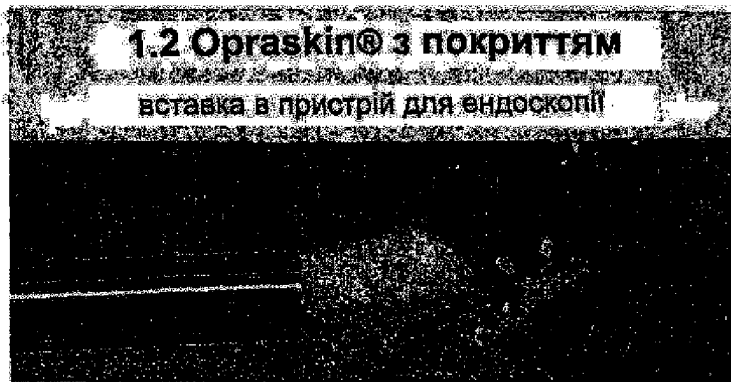
без покриття

з покриттям



1.2 Opraskin® з покриттям

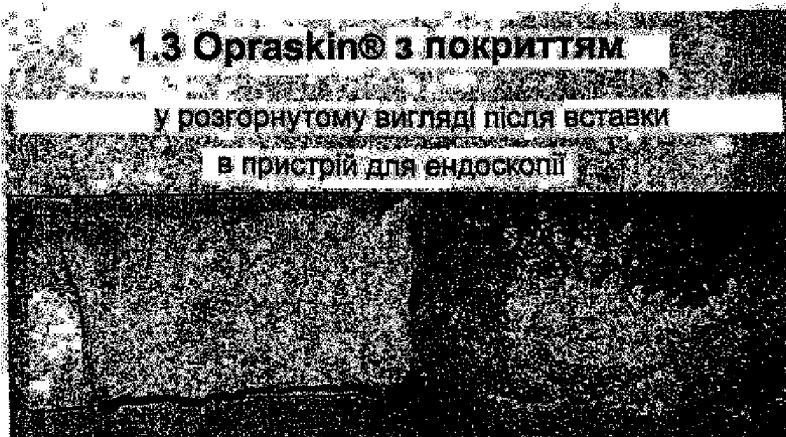
вставка в пристрій для ендоскопії



1.3 Opraskin® з покриттям

у розгорнутому вигляді після вставки

в пристрій для ендоскопії



Фіг. 1

2.1 Willospon® forte

без покриття

з покриттям

2.2 Willospon® forte з покриттям

вставка в пристрій для ендоскопії

2.3 Willospon® forte з покриттям

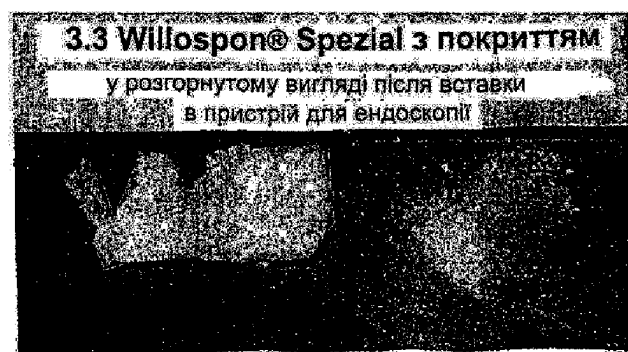
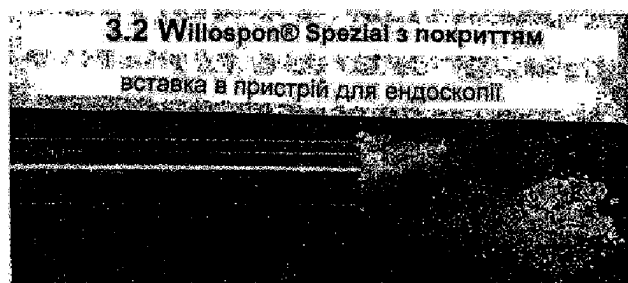
у розгорнутому вигляді після вставки

в пристрій для ендоскопії

Фіг. 2

U A 7 4 0 4 5 C 2

U A 7 4 0 4 5 C 2



Фіг. 3

4.1 Ethisorb® Patch

без покриття

з покриттям

4.2 Ethisorb® Patch з покриттям

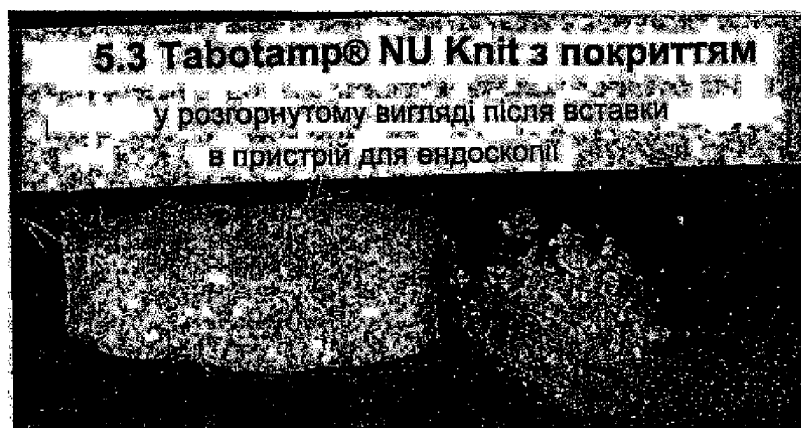
вставка в пристрій для ендоскопії

4.3 Ethisorb® Patch з покриттям

у розгорнутому вигляді після вставки

в пристрій для ендоскопії

Фіг. 4



Фіг. 5

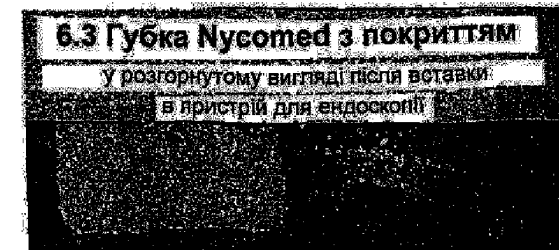
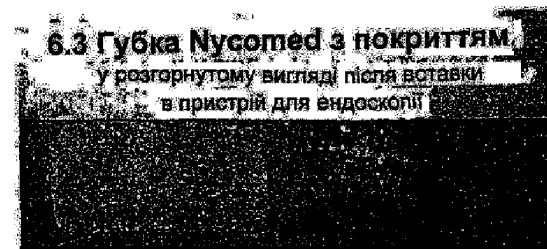
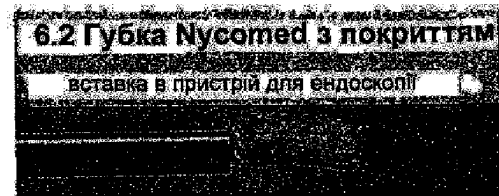


Fig. 6

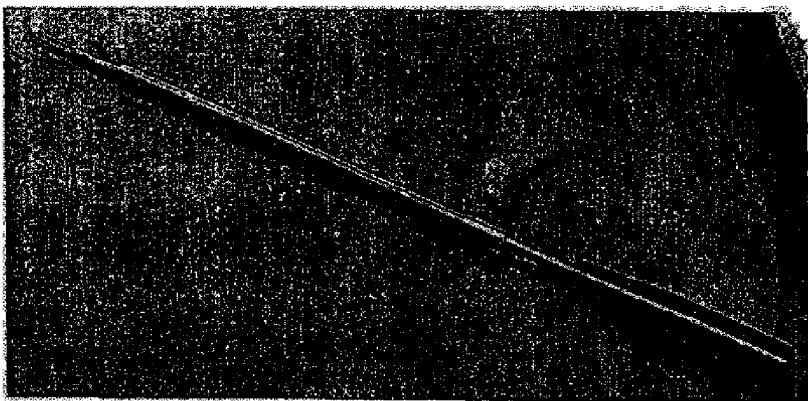
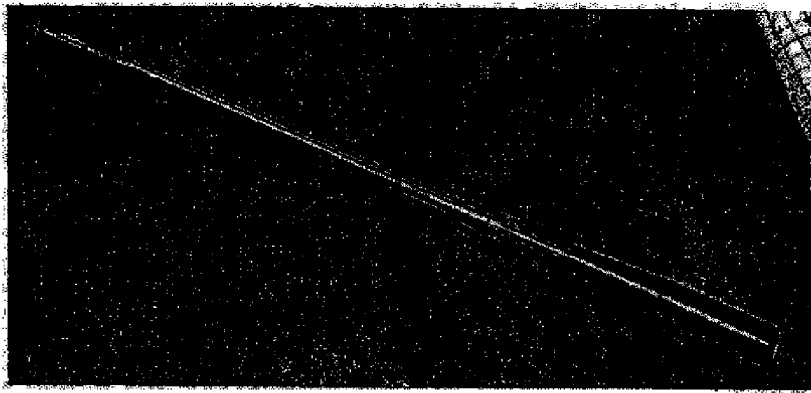
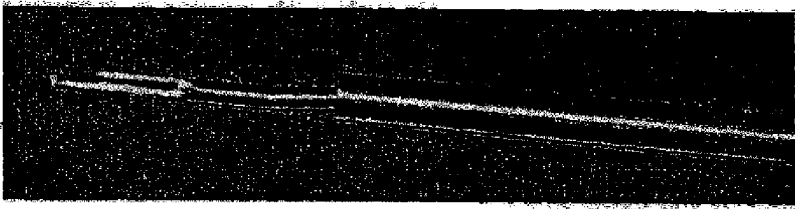
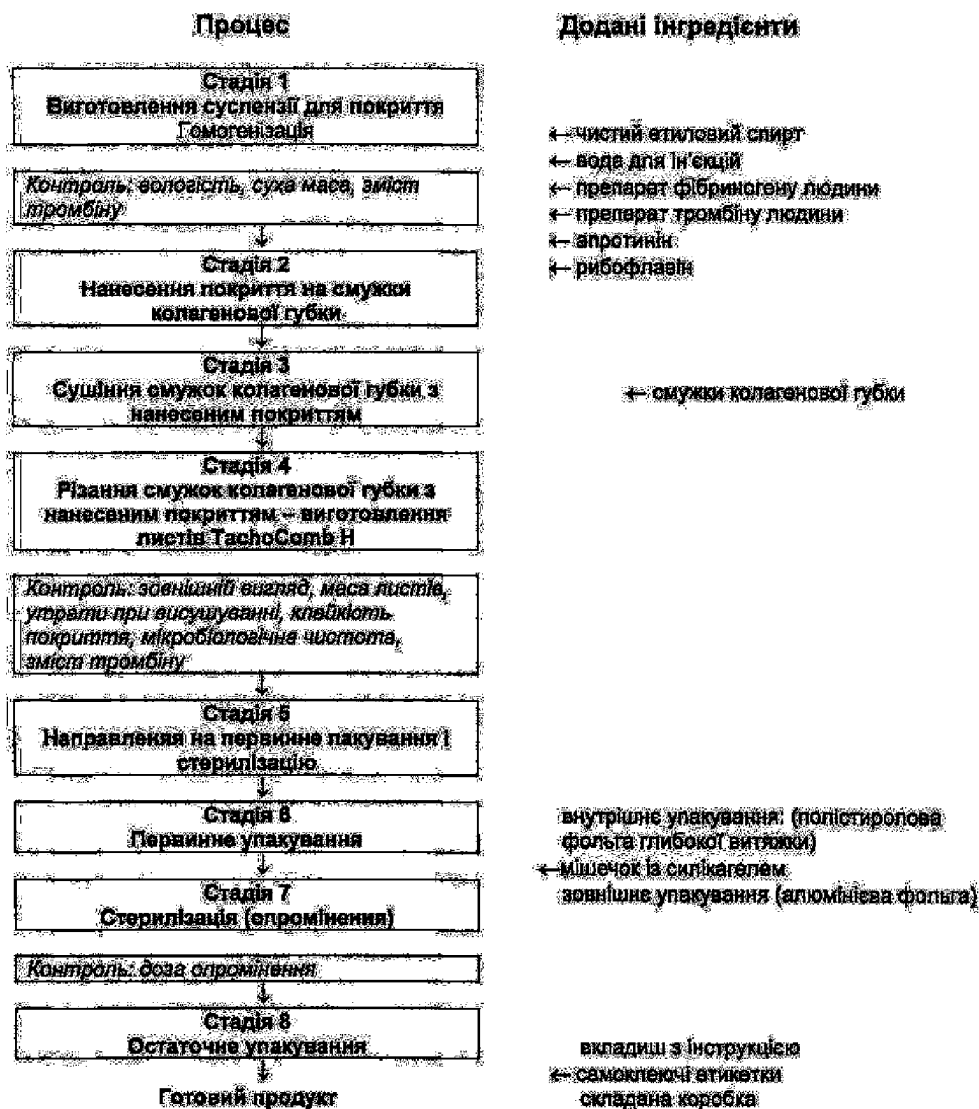


Fig.7

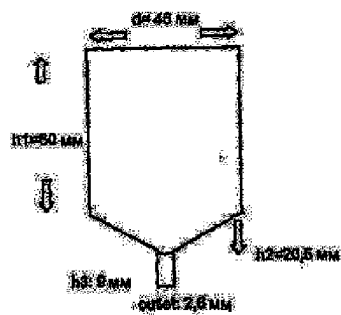
U A 7 4 0 4 5 C 2

U A 7 4 0 4 5 C 2

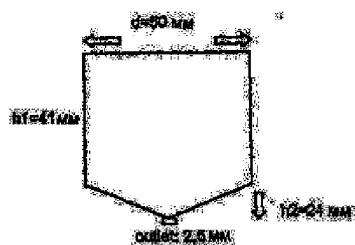


Фіг. 8

1. Пристрій з нержавіючої сталі
високої марки
Об'єм 110 мл



2. Пластмасова пристрій
Об'єм 98 мл



Фіг. 9

U A 7 4 0 4 5 C 2

U A 7 4 0 4 5 C 2

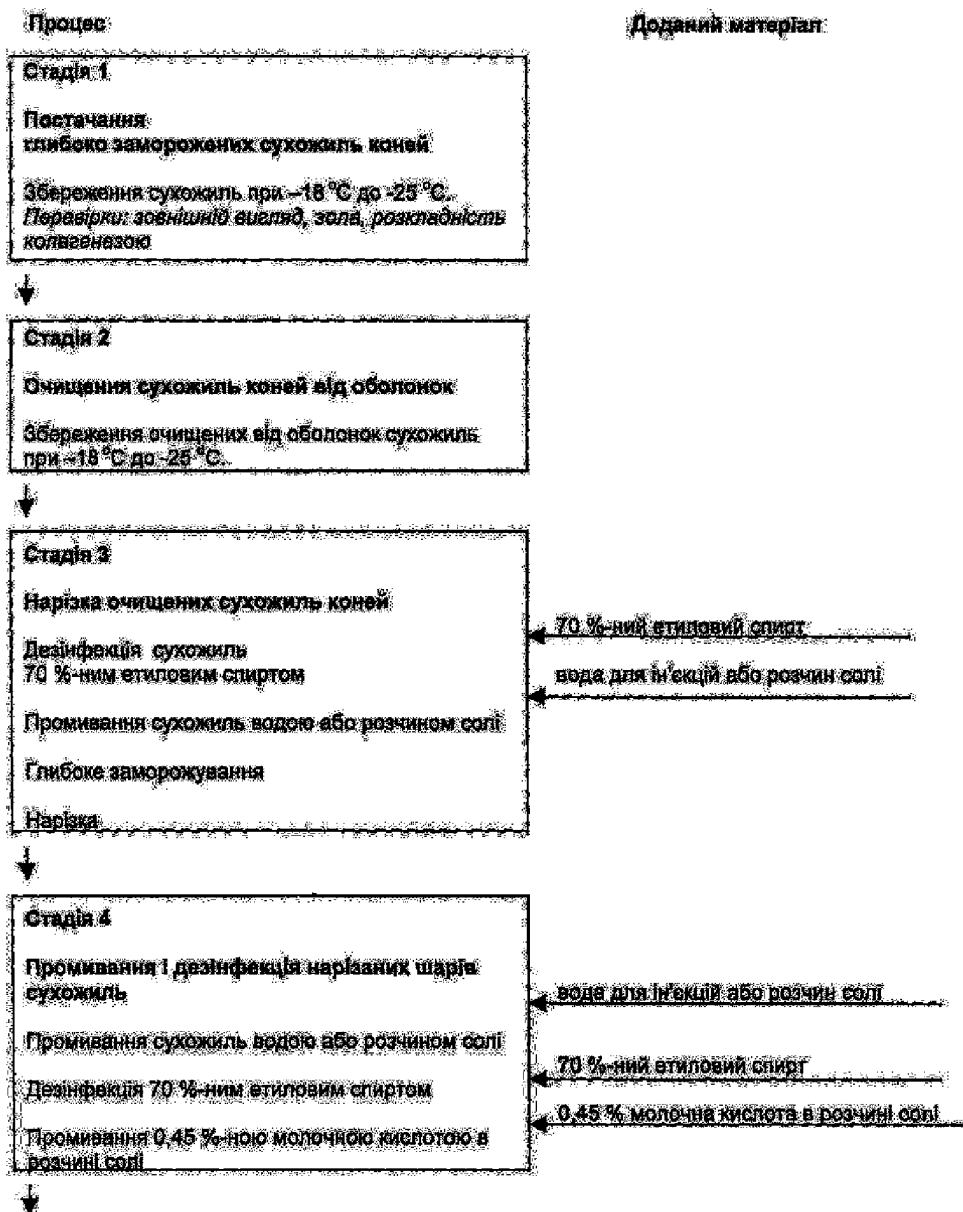
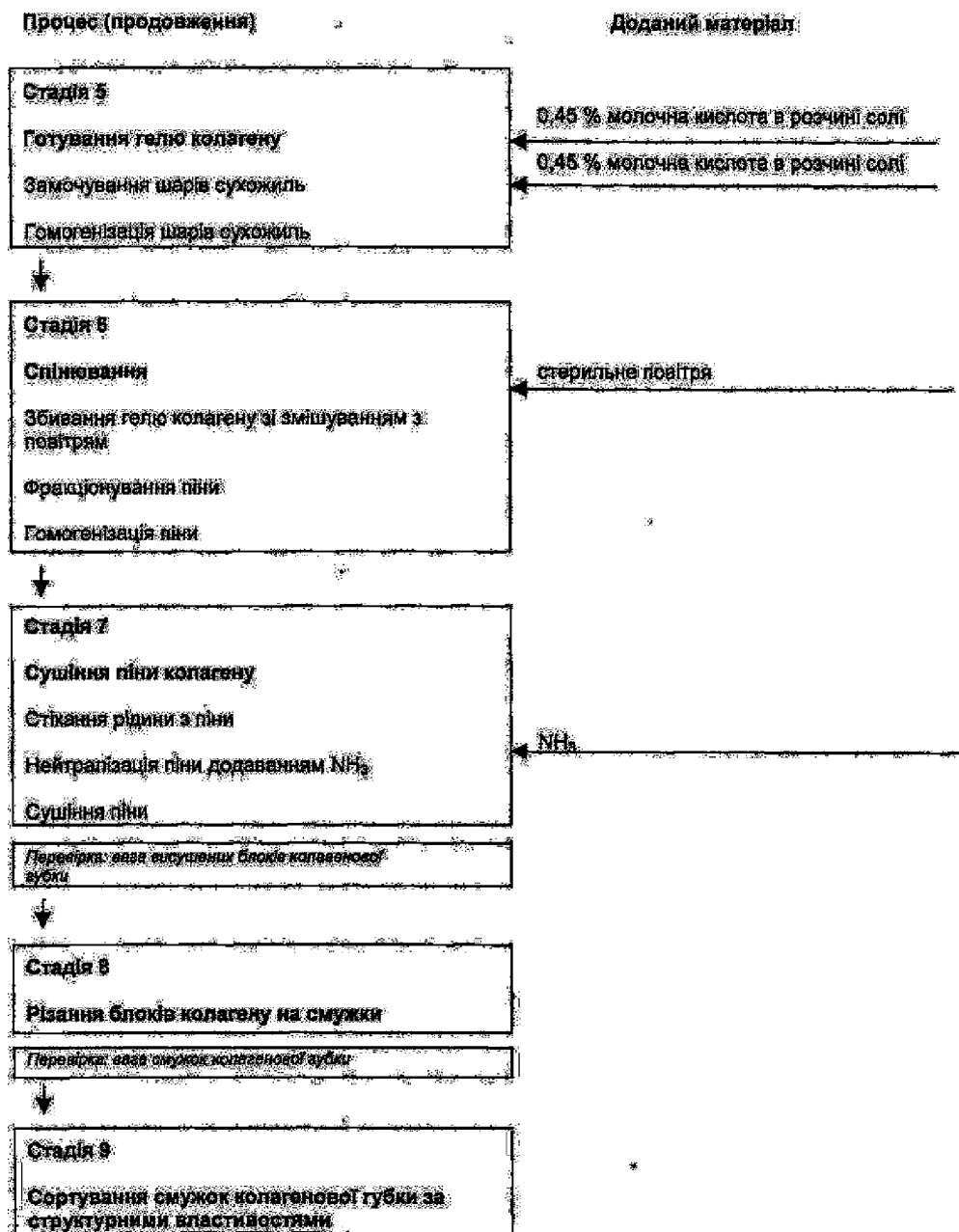


Fig. 10



Фіг. 11

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 10, 15.10.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.