



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027219

(51)⁷ A61F 13/02

(13) B

(21) 1-2013-04062

(22) 24/05/2012

(86) PCT/DK2012/050178 24/05/2012

(87) WO/2012/159635 29/11/2012

(30) 11167379.4 24/05/2011 EP

(45) 25/01/2021 394

(43) 25/04/2014 313A

(73) TAKEDA AS (NO)

Drammensveien 852, 1383 Asker, Norway

(72) SCHÖNHOFER, Wolfgang (AT); PEDERSEN, Pernille, Dybendal (DK);

BERTELSEN, Poul (DK); BRÆNDER, Henrik (DK); BLANKA, Ingrid (AT);

LARSEN, Henrik, Neuschäfer (DK).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)

(54) VẬT MANG COLAGEN CUỐN, QUY TRÌNH VÀ THIẾT BỊ SẢN XUẤT VẬT MANG NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất vật mang collagen ép cuộn và quy trình mở cuộn vật mang collagen ép cuộn. Vật mang collagen ép cuộn này dùng ngay được trong phẫu thuật ít xâm lấn. Sáng chế cũng đề cập đến vật mang collagen ép cuộn dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị tổn thương liên quan đến việc thực hiện phẫu thuật ít xâm lấn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình cuộn vật mang collagen. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn có dạng ổn định. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp phân phối vật mang collagen cuộn tới vị trí đích. Sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn dùng cho liệu pháp và/hoặc phương pháp phẫu thuật, như phương pháp phẫu thuật ít xâm lấn. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến thiết bị sản xuất vật mang collagen cuộn.

Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất vật mang collagen cuộn, hoặc vật mang collagen ép hoặc vật mang collagen ép cuộn. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn thu được bằng quy trình nêu trên.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến quy trình mở cuộn vật mang collagen cuộn, hoặc vật mang collagen ép cuộn. Sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn mở cuộn, vật mang collagen ép cuộn/mở cuộn thu được bằng quy trình nêu trên.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn hoặc vật mang collagen ép hoặc vật mang collagen ép cuộn. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn mở cuộn hoặc vật mang collagen ép cuộn mở cuộn. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn mở cuộn thu được bằng quy trình nêu trên.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn dùng cho phẫu thuật ít xâm lấn.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn dùng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị tổn thương mô và cơ quan trong quá trình phẫu thuật hở và đặc biệt là phẫu thuật ít xâm lấn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bột xốp tẩm thuốc được sử dụng trong phẫu thuật hở để làm dừng chảy máu tại chỗ (cầm máu). Chúng phản ứng sau khi tiếp xúc với máu, các dịch thể khác hoặc nước muối để tạo ra huyết khối kết dính bột xốp với bề mặt mô và cầm máu chỉ trong ít phút.

Bột xốp tẩm thuốc là bột xốp, ví dụ, vật mang collagen như được xác định dưới đây, như bột xốp xenluloza được bọc lộ trong EP2052746.

Collagen đã được sử dụng làm chất cầm máu trong hàng thập kỷ. Sản phẩm kết hợp các đặc tính cầm máu của chất kết dính fibrin với đặc tính của collagen dưới dạng chất mang đã được phát triển và sản xuất với tên thương mại TachoSil®. TachoSil® là chất mang collagen dùng ngay với lớp bao gồm các thành phần hoạt tính của chất kết dính fibrin: fibrinogen của người và trombin của người. Sản phẩm này được mô tả trong WO 02/058749, WO 02/070594 và WO 02/058750.

TachoSil® chứa fibrinogen và trombin dưới dạng lớp bao khô trên bề mặt của bột xốp collagen. Khác với dịch thể, như máu, bạch huyết hoặc dung dịch nước muối sinh lý, các thành phần của lớp bao hòa tan và khuếch tán một phần vào bề mặt vết thương. Sở dĩ như vậy là do phản ứng fibrinogen-trombin khơi mào pha muộn của quá trình ngưng kết máu sinh lý. Fibrinogen được chuyển hóa thành các monome fibrin polyme hóa một cách tự phát thành huyết khối fibrin, huyết khối này giữ cho bột xốp collagen gắn chặt vào bề mặt vết thương.

TachoSil® được bán từ năm 2004 bởi hãng Nycomed và được sử dụng trong phẫu thuật hở để cầm máu và bịt vết thương. Thông thường, phẫu thuật hở tạo ra vết rạch dài ở da.

Khác với phẫu thuật hở, quy trình ít xâm lấn là quy trình bất kỳ (phẫu thuật hoặc không phẫu thuật) ít xâm lấn hơn so với phẫu thuật hở được sử dụng cho cùng mục đích. Quy trình phẫu thuật ít xâm lấn (Minimally invasive surgery: MIS) được thực hiện thông qua một hoặc nhiều lỗ tiếp cận, ví dụ, các vết rạch ngắn ('phẫu thuật lỗ khóa') hoặc thông qua các lỗ cơ thể tự nhiên. Do đó, quy trình MIS đòi hỏi các thiết bị phẫu thuật được thiết kế chuyên dụng, đặt xuyên qua các lỗ tiếp cận này. Trong phẫu thuật ổ bụng, thiết bị thường được cho tiếp cận thông qua ống chọc hút, dùi này hầu như cứng có đường kính trong thông thường nằm trong khoảng từ 5 đến 12mm. Kích thước nhỏ của lỗ tiếp cận dùng trong MIS giới hạn vật mà có thể được lồng vào nó. Do đó, tất cả các công cụ và vật liệu phẫu thuật dùng trong quy trình MIS đều phải có kích thước và điều kiện cho phép lồng chúng qua lỗ tiếp cận và, tất nhiên, tất cả các công cụ y khoa cần phải vô trùng. Do đó, các công cụ và vật liệu luôn phải được thiết kế chuyên dụng để sử dụng trong MIS.

WO 97/21383 (Nycomed Arzneimittel GmbH) mô tả thiết bị phẫu thuật chứa cơ cấu phủ, trong đó cơ cấu phủ này chứa bộ phận dạng que để cho phép tẩm vật liệu phẫu thuật, ví dụ, TachoComb® (coated equine collagen sponge/Nycomed) được cuộn lên để tạo ra cuộn vật liệu phẫu thuật kiểu tẩm thấm trên bộ phận dạng que của cơ cấu phủ. Tuy nhiên, thiết bị vận hành bằng tay này để cuộn vật liệu phẫu thuật bằng tay, như vật mang collagen, có một số nhược điểm như được mô tả dưới đây. WO 02/058749 bộc lộ phương pháp lồng vô trùng TachoComb® vào thiết bị nội soi, trong đó mẫu được dát mỏng bằng tay để có thể quấn nó bằng tay quanh "ống" dẫn hướng. WO 02/058749 chỉ ra rằng sản phẩm collagen "vẫn phải đủ linh động trong điều kiện khô để được uốn cong và cuộn lên" (trang 29, dòng 19-20). Do đó, WO 02/058749 chỉ đề cập đến việc cuộn vô trùng TachoComb® bằng tay (tức là cuộn bằng tay) và còn chỉ ra rằng quy trình cuộn phải là "khô". Một vấn đề lớn với các phương pháp nêu trên sử dụng cơ cấu phủ hoặc ống dẫn hướng để cuộn vật mang collagen bằng tay phát sinh trong trường hợp cần phủ nhanh nhiều vật mang collagen cuộn/cuộn (ví dụ, do một vật mang collagen không đủ để cầm máu hoàn toàn, hoặc do sai sót trong quá trình phủ chất mang collagen thứ nhất)). Trong trường hợp này, cơ cấu phủ tương tự không thể được sử dụng để phủ vật mang collagen thứ hai: thực tế, phải chuẩn bị nhiều cơ cấu phủ. Sở dĩ như vậy là do để phủ các sản phẩm trên cơ sở collagen như TachoComb® một cách chính xác, cơ cấu phủ phải khô hoàn toàn để tránh hoạt hóa các đặc tính kết dính của vật mang collagen. Nếu vật mang collagen sớm bị ướt do tiếp xúc với cơ cấu phủ hoặc ống dẫn hướng ướt thì vật mang sẽ dính với cơ cấu phủ/ống dẫn hướng và/hoặc trở thành cục vật liệu dính vô tác dụng. Cách khác để cuộn tẩm phẫu thuật trên cơ sở collagen là để bác sỹ phẫu thuật dùng tay của mình theo cách giống như cuộn thuốc lá, tuy nhiên đối với trường hợp này và tất cả các trường hợp cuộn bằng tay trên đây, sản phẩm phẫu thuật cuộn không phải là dạng ổn định và do đó khó thao tác một cách có kiểm soát sau khi lồng vào cơ thể: sản phẩm không có dạng ổn định này có thể "xoắn mở" một cách không kiểm soát trong quá trình mở cuộn và kết dính một cách không chính xác. Đây là vấn đề cụ thể đối với phẫu thuật MIS, trong đó khó thao tác sản phẩm khi nó ở trong cơ thể do bác sỹ chỉ có thể tiếp cận gián tiếp với tẩm phẫu thuật thông qua thiết bị phẫu thuật nội soi. Một cách để làm giảm tác dụng của sản phẩm phẫu thuật trên cơ sở collagen cuộn có dạng không ổn định là buộc chặt sản phẩm cuộn cùng với chỉ khâu, tuy nhiên giải pháp này chỉ thích hợp nếu

vật mang cuộn không bị mở cuộn in vivo mà vẫn được duy trì trong bệnh nhân ở trạng thái cuộn (ví dụ, trong quy trình cắt bỏ một phần thận).

Do đó, đối với các ứng dụng như MIS, cần sản xuất sản phẩm phẫu thuật trên cơ sở collagen cuộn được cải thiện, sản phẩm này có các kích thước hữu ích cho ứng dụng MIS và các đặc tính hữu ích để thúc đẩy quá trình ngưng kết và quá trình bịt kín vết thương, song dễ dàng cho phép phủ nhiều hơn một vật mang collagen liên tiếp nhanh chóng và còn giúp bác sĩ phẫu thuật cải thiện việc kiểm soát quá trình vận chuyển phức tạp chất mang tới vị trí mô mong muốn và phủ nó. Vấn đề khác liên quan đến tất cả các kiểu quy trình cuộn bằng tay nêu trên đối với vật mang collagen là ở chỗ kết quả tất nhiên là phụ thuộc nhiều vào kỹ năng của từng chuyên gia y tế thực hiện quy trình cuộn, và do đó có thể thay đổi nhiều khi lặp lại, và có thể dẫn đến sản phẩm không vô trùng, không đều và do đó việc cuộn/cuộn vật mang collagen không lặp lại được, và mất mát lớp bao không dự đoán được.

Do đó, cần có vật mang collagen bao fibrinogen của người và trombin của người được thiết kế đặc biệt cho phẫu thuật ít xâm lấn để dùng ngay, duy trì độ vô trùng, và có hiệu quả cầm máu và bịt kín vết thương và lực dính bám với mô sống chấp nhận được, và cũng dễ dàng cho phép phủ nhiều hơn một vật mang collagen liên tiếp nhanh chóng đối với kỹ thuật MIS, và cũng cho phép bác sĩ phẫu thuật dễ kiểm soát việc phủ lên mô mong muốn trong quy trình MIS để tránh sự kết dính của vật mang collagen với vị trí không chính xác.

Do đó, vật mang collagen dùng ngay bao fibrinogen của người và trombin của người được thiết kế đặc biệt cho MIS, như được thiết kế để khớp với ống và/hoặc lỗ tiếp cận trong MIS, tốt hơn là được thiết kế để lồng vào dụng cụ nội soi, có thể có lợi, và cụ thể là vật mang collagen dùng ngay bao fibrinogen của người và trombin của người có hiệu quả cầm máu, lực kết dính với mô sống và độ vô trùng chấp nhận được mà dùng ngay trong MIS, dễ dàng cho phép phủ nhiều hơn một vật mang collagen liên tiếp nhanh chóng đối với kỹ thuật MIS, và cũng cho phép bác sĩ phẫu thuật dễ kiểm soát việc phủ lên mô mong muốn trong quy trình MIS để tránh sự kết dính của vật mang collagen với vị trí không chính xác, có thể có lợi.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất vật mang collagen dùng ngay bao fibrinogen của người và trombin của người được thiết kế, ví dụ, cho phẫu thuật ít xâm lấn, tốt hơn là được thiết kế để lồng vào dụng cụ nội soi, do đó giải quyết được các vấn đề nêu trên.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình cuốn vật mang collagen, vật mang collagen này chứa (i) lớp collagen và (ii) lớp bao chứa fibrinogen và trombin, quy trình này bao gồm các bước sau:

- làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên,
- cuốn vật mang collagen nêu trên bằng cách kẹp vật mang collagen này giữa cặp cơ cấu kéo giãn, và quay cặp cơ cấu kéo giãn quanh trục song song với phần kéo giãn dọc của các cơ cấu kéo giãn để cuốn vật mang collagen lên các cơ cấu này, trong khi vật mang collagen được đỡ bằng bộ phận đỡ,
- sấy khô vật mang collagen cuốn,

theo đó tạo ra vật mang collagen cuốn có dạng ổn định.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình cuốn vật mang collagen, vật mang collagen này chứa (i) lớp collagen và (ii) lớp bao chứa fibrinogen hầu như rắn và trombin hầu như rắn, quy trình này bao gồm các bước sau:

- làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên,
- cuốn vật mang collagen nêu trên bằng cách kẹp vật mang collagen này giữa cặp cơ cấu kéo giãn, và quay cặp cơ cấu kéo giãn quanh trục song song với phần kéo giãn dọc của các cơ cấu kéo giãn để cuốn vật mang collagen lên các cơ cấu này, trong khi vật mang collagen được đỡ bằng bộ phận đỡ,
- sấy khô vật mang collagen cuốn,

theo đó tạo ra vật mang collagen cuốn có dạng ổn định.

Sáng chế cũng đề xuất vật mang collagen cuốn thu được bằng quy trình theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen cuốn

- chứa lớp collagen và lớp bao nằm trên lớp collagen, lớp bao này chứa trombin và fibrinogen, và
- có hình dạng của cơ cấu kéo giãn với một số vòng cuốn vật mang collagen quanh trục dọc của cơ cấu kéo giãn và ít nhất vòng cuốn phía ngoài có hướng

sao cho lớp bao cấu thành bề mặt ngoài của mỗi vòng cuộn phía ngoài nêu trên,

trong đó

- vật mang collagen cuộn có dạng ổn định và xác định vật mang collagen theo cấu hình cuộn trong đó vòng cuộn phía ngoài nêu trên chạy dọc trục trong mặt cắt ngang của vật mang collagen.

Sáng chế còn đề xuất vật mang collagen cuộn theo sáng chế dùng cho liệu pháp và/hoặc phương pháp phẫu thuật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất thiết bị sản xuất vật mang collagen cuộn, thiết bị này bao gồm:

- bộ phận phun ẩm lên vật mang collagen trước khi cuộn vật mang collagen này,
- bộ phận cuộn bao gồm:
 - bộ phận kẹp quay được để kẹp vật mang collagen dọc theo mép và cuộn vật mang collagen, và
 - bộ phận đỡ để đỡ vật mang collagen khi bị cuộn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất vật mang collagen ép cuộn bao gồm các bước:

- a) tạo ra vật mang collagen có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này,
- b) tùy ý làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên tạo ra vật mang collagen tùy ý được làm ẩm,
- c) ép vật mang collagen tùy ý được làm ẩm nêu trên tạo ra vật mang collagen ép,
- d) cuộn vật mang collagen ép nêu trên,
- e) thu vật mang collagen ép cuộn,
- f) tùy ý sấy khô vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước e),
- g) tùy ý khử trùng vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước e) hoặc f),
- h) tùy ý đóng gói vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước e), f) hoặc g) trong vật chứa thích hợp,

và theo đó thu được vật mang collagen ép cuộn có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

- I. đường kính lớn nhất là 10mm,

II. lực dính bám ít nhất là 30mmHg, như ít nhất là 35mmHg, tốt hơn là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (pressure test: PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen ép cuộn nêu trên, và

III. mức đảm bảo khử trùng (sterility assurance level: SAL) là 10^{-6} .

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất vật mang collagen ép bao gồm các bước:

a) tạo ra vật mang collagen có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này,

b) tùy ý làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên tạo ra vật mang collagen tùy ý được làm ẩm,

c) ép vật mang collagen tùy ý được làm ẩm nêu trên tạo ra vật mang collagen ép,

d) tùy ý sấy khô vật mang collagen ép thu được ở bước c),

e) tùy ý khử trùng vật mang collagen ép thu được ở bước c) hoặc d),

f) đóng gói vật mang collagen ép thu được ở bước c), d) hoặc e) trong vật chứa thích hợp,

và theo đó thu được vật mang collagen ép có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. độ dày lớn nhất là 4mm,

II. lực dính bám ít nhất là 30mmHg, như ít nhất là 35mmHg, tốt hơn là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT), và

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất vật mang collagen cuộn bao gồm các bước:

a) tạo ra vật mang collagen có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này,

b) tùy ý làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên tạo ra vật mang collagen tùy ý được làm ẩm,

c) cuộn vật mang collagen nêu trên tạo ra vật mang collagen cuộn,

d) tùy ý sấy khô vật mang collagen cuộn thu được ở bước c),

e) tùy ý khử trùng vật mang collagen cuộn thu được ở bước c) hoặc d),

f) tùy ý đóng gói vật mang collagen cuộn thu được ở bước c), d) hoặc e) trong vật chứa thích hợp,

và theo đó thu được vật mang collagen cuộn có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. đường kính lớn nhất là 10mm,

II. lực dính bám ít nhất là 30mmHg, như ít nhất là 35mmHg, tốt hơn là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen cuộn nêu trên, và

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình mở cuộn vật mang collagen ép cuộn, bao gồm các bước:

- a) tạo ra vật mang collagen ép cuộn sản xuất được theo sáng chế,
- b) mở gói vật mang collagen ép cuộn nêu trên từ vật chứa thích hợp nêu trên,
- c) cho vật mang collagen ép cuộn nêu trên đi qua lỗ tiếp cận, như ống chọc hút,
- d) mở cuộn vật mang collagen ép cuộn nêu trên khi ra khỏi lỗ tiếp cận nêu trên,
- e) thu vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn có lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) và mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình mở cuộn vật mang collagen cuộn, bao gồm các bước:

- a) tạo ra vật mang collagen cuộn sản xuất được theo sáng chế,
- b) mở gói vật mang collagen cuộn nêu trên từ vật chứa thích hợp nêu trên,
- c) cho vật mang collagen cuộn nêu trên đi qua lỗ tiếp cận, như ống chọc hút,
- d) mở cuộn vật mang collagen cuộn nêu trên khi ra khỏi lỗ tiếp cận nêu trên,
- e) thu vật mang collagen cuộn đã mở cuộn có lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) và mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn sản xuất được bằng quy trình theo sáng chế, vật mang collagen ép cuộn này có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này, và có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. đường kính lớn nhất là 10mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn, và

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

a) tạo ra vật mang collagen có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này,

b) tùy ý làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên tạo ra vật mang collagen tùy ý được làm ẩm,

c) ép vật mang collagen tùy ý được làm ẩm nêu trên tạo ra vật mang collagen ép,

d) cuộn vật mang collagen ép nêu trên,

e) thu vật mang collagen ép cuộn,

f) tùy ý sấy khô vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước e),

g) tùy ý khử trùng vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước e) hoặc f),

h) tùy ý đóng gói vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước e), f) hoặc g) trong vật chứa thích hợp,

và theo đó thu được vật mang collagen ép cuộn có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. đường kính lớn nhất là 10mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen ép cuộn nêu trên, và

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn theo sáng chế có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. độ dày lớn nhất là 4mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT),

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

IV. vật mang collagen ép cuộn nêu trên có khả năng dính bám vào mô trong khi được mở cuộn mà không cuộn trở lại.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn theo sáng chế có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này, và có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. độ dày lớn nhất là 4mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT),

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} ,

IV. vật mang collagen ép cuộn nêu trên có khả năng dính bám vào mô trong khi được mở cuộn mà không cuộn trở lại.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép theo sáng chế có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này, và có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. độ dày lớn nhất là 4mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT),

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen cuộn theo sáng chế có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này, và có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. đường kính lớn nhất là 4mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen nêu trên,

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế để bịt kín mô, dán mô và cầm máu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế để dùng trong phẫu thuật ít xâm lấn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế để dùng trong phẫu thuật nội soi.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn theo sáng chế để bịt kín mô, dán mô và cầm máu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn theo sáng chế để dùng trong phẫu thuật ít xâm lấn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn theo sáng chế đề dùng trong phẫu thuật nội soi.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn cơ học ít nhất một phần đã mở cuộn theo sáng chế để bịt kín mô, dán mô và cầm máu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn cơ học ít nhất một phần đã mở cuộn theo sáng chế để dùng trong phẫu thuật ít xâm lấn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn cơ học ít nhất một phần đã mở cuộn theo sáng chế để dùng trong phẫu thuật nội soi.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế để ngăn ngừa hoặc điều trị cho mô cần bịt kín và/hoặc dán.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế để ngăn ngừa hoặc điều trị chảy máu ở mô cần cầm máu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế để ngăn ngừa hoặc điều trị tổn thương liên quan đến việc thực hiện phẫu thuật ít xâm lấn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế để ngăn ngừa hoặc điều trị tổn thương liên quan đến việc thực hiện điều trị nội soi, điều trị soi ổ bụng hoặc điều trị nội soi ngược.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình cuộn vật mang collagen, vật mang collagen này chứa (i) lớp collagen và (ii) lớp bao chứa fibrinogen và trombin, quy trình này bao gồm các bước theo thứ tự sau:

- làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên,
- cuộn vật mang collagen nêu trên,
- sấy khô vật mang collagen cuộn,

theo đó tạo ra vật mang collagen cuộn có dạng ổn định.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện sự dính bám của vật mang collagen (ở trạng thái mở cuộn) theo sáng chế trên mảnh mô gan (xem mô tả ở Ví dụ 2).

Fig.2 thể hiện bề ngoài của vật mang collagen cuộn trước (ở trạng thái mở cuộn) được phủ in vivo trong gan lợn, 7 ngày sau phẫu thuật (xem mô tả ở Ví dụ 7).

Fig.3 thể hiện vật mang collagen cuộn trước theo sáng chế trong ống chọc hút bên cạnh thước dây (ảnh trên). Ảnh dưới thể hiện chiều dài và chiều rộng của vật mang collagen cuộn trước theo sáng chế. Các lớp bao được định cỡ nhỏ (các lô 10419312 và 10431721).

Fig.4 thể hiện các buồng thử nghiệm PCT và thiết bị đo huyết áp.

Fig.5 thể hiện TachoSil® đã “mở lò so” từ cấu hình cuộn sau khi được cuộn bằng cách sử dụng cơ cấu đặt (được thể hiện ở bên trái hình vẽ) như được mô tả trong WO 97/21383. TachoSil® cuộn đã “mở lò so” từ cấu hình cuộn được thể hiện ở bên phải hình vẽ. Các mảnh lớp bao đã lột ra khỏi TachoSil® có thể quan sát thấy trên hình vẽ.

Fig.6 thể hiện TachoSil® (vật mang collagen có trọng lượng khoảng 1000mg) đã được cuộn một cách trực tiếp, tức là trước đó không được làm ẩm và ép. Lưu ý bề mặt rạn nứt của lớp bao. Thuật ngữ “trọng lượng” của vật mang collagen có nghĩa là trọng lượng của vật mang collagen không kể trọng lượng của lớp bao.

Fig.7 thể hiện ví dụ về cách vật mang collagen cuộn được đặt bên trong, ví dụ, khoang hoặc lỗ trong cơ quan hoặc mô, như trong phẫu thuật phổi. Cơ cấu đặt được thể hiện ở phần trên bên phải hình vẽ.

Fig.8 thể hiện vật mang collagen cuộn đã mở cuộn trên vị trí đích trong cơ quan hoặc mô, như trong phẫu thuật phổi. Vật mang collagen đã mở cuộn này được đặt liền kề và giữ vị trí đích bằng cách sử dụng kẹp. Cơ cấu đặt được thể hiện ở bên trái hình vẽ.

Fig.9 thể hiện việc làm ẩm vật mang collagen cuộn (ở trạng thái mở cuộn) được đặt bên trong, ví dụ, khoang hoặc lỗ trong cơ quan hoặc mô, như trong phẫu thuật phổi. Việc làm ẩm được thực hiện bằng cách sử dụng, ví dụ, dung dịch nước muối, và/hoặc đặt áp lực lên vật mang collagen bằng cách sử dụng miếng gạc hoặc khăn. Fig.9 thể hiện khăn được làm ẩm bằng nước muối được giữ bởi kẹp, dùng để ép sản phẩm TachoSil® lên vị trí đặt, và miếng gạc được làm ẩm bằng nước muối được sử dụng trong các trường hợp khăn không đủ và cần làm ướt và ép thêm.

Fig.10 thể hiện vật mang collagen cuộn (ở trạng thái mở cuộn) được đặt bên trong, ví dụ, khoang hoặc lỗ trong cơ quan hoặc mô, như trong phẫu thuật phổi, được mở từ túi nhựa vô trùng chứa lượng nhỏ khí bên trong bằng cách sử dụng hai bộ kẹp.

Fig.11 thể hiện phương án được ưu tiên về thiết bị sản xuất vật mang collagen cuộn theo sáng chế.

Trong các hình vẽ, các dấu hiệu giống nhau được đánh số giống nhau – ví dụ, tham khảo phần mô tả chi tiết của Fig.11 đối với các số.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Trước khi bàn luận về sáng chế một cách chi tiết, các thuật ngữ và quy ước sau sẽ được định nghĩa trước:

Thuật ngữ “vật mang collagen” theo sáng chế là vật mang thích hợp bất kỳ chứa collagen mà có thể có lớp bao chứa/gồm có lớp collagen và/hoặc lớp bao. Theo một phương án, vật mang collagen có thể được cuộn hoặc cuốn (các từ “cuộn” và “cuốn” được sử dụng thay thế cho nhau bản mô tả này). Theo phương án khác, vật mang collagen có thể ở trạng thái mở cuộn hoặc mở cuốn sau khi cuốn, tức là dưới dạng vật mang collagen mở cuộn hoặc mở cuốn (các thuật ngữ “mở cuộn” và “mở cuốn” được sử dụng thay thế cho nhau bản mô tả này). Theo một phương án, vật mang collagen cuốn theo sáng chế có thể là vật mang collagen ép cuốn, hoặc theo phương án khác là dạng mở cuốn của vật mang collagen ép cuốn. Tốt hơn, nếu vật mang collagen là xốp collagen hầu như chứa hoặc gồm có sợi collagen typ I và lớp bao. Mặc dù vật liệu mang tốt hơn là xốp collagen chứa vật liệu collagen typ I từ động vật có vú, các nguồn chuyển gen hoặc tái tổ hợp, nó cũng có thể chứa typ collagen khác, ví dụ, một hoặc nhiều typ collagen I, II, III, IV, VII và/hoặc X. Tốt hơn, nếu vật mang collagen, như xốp collagen, được bao các yếu tố ngưng kết của người là fibrinogen và trombin và tùy ý riboflavin (chất tạo màu vàng dùng để trợ giúp việc nhận dạng mặt hoạt động của vật mang collagen). Do đó, theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen là xốp collagen hầu như chứa hoặc gồm có sợi collagen typ I và lớp bao chứa fibrinogen, trombin và riboflavin. Ví dụ, fibrinogen và trombin có thể là fibrinogen và trombin của người, và có thể được tinh chế từ nguồn tự nhiên, hoặc theo cách khác có thể là, ví dụ, fibrinogen và trombin của người chuyển gen hoặc tái tổ hợp, hoặc có thể được sản xuất bằng các phương pháp khác, ví dụ, tổng hợp hóa học. Tốt hơn, nếu fibrinogen và trombin là chất rắn hoặc hầu như rắn và, theo một phương án, có thể có nguồn gốc từ người. Theo phương án khác, ít nhất một trong số và tốt hơn là cả hai thành phần fibrinogen và trombin đều có trình tự axit amin của người và có thể được sản xuất bằng công nghệ tái tổ hợp, thể vùi hoặc tổng hợp hóa học. Theo một phương án, fibrinogen và trombin là khô, như chứa nước với lượng ít hơn 5%, như ít hơn

4%, như ít hơn 3%, như ít hơn 2%, như ít hơn 1%, như ít hơn 0,8%, như ít hơn 0,6%, như ít hơn 0,4%, như ít hơn 0,2%, như ít hơn 0,1%.

Theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen chứa hoặc gồm có (i) lớp collagen và (ii) lớp bao chứa fibrinogen và tùy ý chất tạo màu, ví dụ, riboflavin. Theo một phương án, vật mang collagen có thể còn chứa các peptit khác, như các peptit khác có khả năng cầm máu.

Theo một phương án của sáng chế, các cụm từ xốp collagen, mảnh collagen, miếng collagen hoặc đơn giản là mảnh hoặc miếng là các thuật ngữ được sử dụng đồng nghĩa với vật mang collagen. Theo cách khác, vật mang có thể chỉ collagen chứa copolyme hoặc polyme có thể được vi sinh vật phân hủy như axit polyhyaluronic, axit polyhydroxy, ví dụ, axit lactic, axit glucolic, axit hydroxybutanoic, xenluloza, hoặc gelatin. Theo cách khác, vật mang có thể là polyglactin 910, tức là copolyme tổng hợp, hấp phụ được gồm 90% glycolit ($C_2H_2O_2$) và 10% lactit ($C_6H_8O_4$); ví dụ, có công thức phân tử $(C_2H_2O_2)_m$ và $(C_3H_4O_2)_n$. Theo cách khác, vật mang có thể là collagen ngựa, như collagen ngựa hoang được chiết từ gân.

Do đó, theo một phương án của sáng chế, phần collagen của vật mang collagen có thể được thay thế bằng chất nền phi collagen được bao theo cách tương tự như đối với vật mang collagen được mô tả trong bản mô tả này, tức là, theo một phương án, sáng chế đề xuất vật mang chứa hoặc gồm có chất nền phi collagen được bao lớp bao chứa hoặc gồm có fibrinogen và trombin. Một ví dụ về chất nền phi collagen thích hợp là sợi xenluloza. Theo một phương án của sáng chế, chất nền phi collagen là tấm sợi xenluloza tái sinh oxy hóa được gắn với dạ không dệt polyglactin 910. Tuy nhiên, tốt hơn, nếu vật mang collagen có dạng thích hợp làm xốp tấm thuốc. Theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen dùng trong quy trình cuộn theo sáng chế là giống với Tachosil® hoặc TachoComb® có thể sử dụng từ Nycomed, như được mô tả trong WO 02/058 749, WO 02/070 594 và WO 02/058 750.

Tốt hơn, nếu lớp collagen được ưu tiên sử dụng là xốp collagen sản xuất được bằng phương pháp theo sáng chế như được mô tả trong WO 02/070594. Tốt hơn, nếu lớp collagen được sử dụng theo sáng chế đáp ứng ít nhất một, như ít nhất hai hoặc ít nhất ba, tiêu chuẩn sau:

- độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,0,

- hàm lượng axit lactic cao nhất là 5%,
- hàm lượng amoni cao nhất là 0,5%,
- hàm lượng protein hòa tan, tính theo hàm lượng albumin, cao nhất là 0,5%,
- hàm lượng tro sulphat cao nhất là 1,0%,
- hàm lượng kim loại nặng cao nhất là 20ppm,
- độ tinh khiết vi sinh vật học cao nhất là 103CFU/g,
- hàm lượng collagen nằm trong khoảng từ 75% đến 100%,
- tỷ trọng nằm trong khoảng từ 1 đến 10mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 2 đến 7mg/cm³,
- modun đàn hồi nằm trong khoảng từ 5 đến 100N/cm², và trong đó khi tách các phần của xốp, xốp sẽ có các đặc tính sau:
 - modun đàn hồi nằm trong khoảng từ 5 đến 100N/cm²,
 - tỷ trọng nằm trong khoảng từ 1 đến 10mg/cm³,
 - đường kính khoang lớn hơn 0,75mm và nhỏ hơn 4mm, hoặc đường kính khoang trung bình lớn nhất là 3mm.

Lưu ý rằng tỷ trọng của vật mang collagen là tỷ trọng của vật mang collagen không kể lớp bao.

Tốt hơn, nếu lớp mang collagen đáp ứng ít nhất các tiêu chuẩn sau:

- độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,0,
- hàm lượng axit lactic cao nhất là 5%,
- hàm lượng amoni cao nhất là 0,5%,
- hàm lượng protein hòa tan, tính theo hàm lượng albumin, cao nhất là 0,5%,
- hàm lượng tro sulphat cao nhất là 1,0%,
- hàm lượng kim loại nặng cao nhất là 20ppm,
- độ tinh khiết vi sinh vật học cao nhất là 103CFU/g,
- hàm lượng collagen nằm trong khoảng từ 75% đến 100%,
- tỷ trọng nằm trong khoảng từ 1 đến 10mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 2 đến 7mg/cm³.

Ngoài ra, lớp collagen là không thấm khí và chất lỏng theo nghĩa một khi xốp collagen được đặt lên vết thương thì nó sẽ không cho khí hoặc chất lỏng đi qua lớp collagen này. Chất lỏng được hấp thụ trong lớp này. Tác dụng này chủ yếu đạt được do

thực tế lớp collagen có cấu trúc ba chiều với các khoang chồng lên nhau được ngăn cách và hầu như được bao kín bởi các thành làm bằng vật liệu collagen, khác với các xốp collagen có cấu trúc sợi đã biết.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “đường kính khoang” cần được hiểu là khoảng cách thành với thành theo đường thẳng lớn nhất trong khoang, tức là khoảng cách đường chéo của khoang. Các khoang có thể có dạng đa giác, như dạng bát giác. Do đó, khi vật mang được cắt, các khoang bị chia cắt thành hình tổ ong.

Đã phát hiện ra rằng đường kính khoang lớn hơn 0,75mm và nhỏ hơn 4mm, hoặc đường kính khoang trung bình lớn nhất là 3mm, làm cho xốp collagen đặc biệt hữu ích để được phủ chế phẩm dính fibrin. Khi vật mang được cắt, các khoang bị chia cắt thành hình tổ ong. Fibrinogen rắn ưu tiên và trombin rắn ưu tiên được cố định với lớp collagen và hầu hết lớp này có mặt dưới dạng tổ ong, do đó tạo ra sự phân bố hầu như đồng đều fibrinogen rắn ưu tiên và trombin rắn ưu tiên. Do sự phân bố và cố định này, có thể đưa lượng cơ bản fibrinogen và trombin lên vật mang ngược với vị trí mà các chế phẩm lỏng trombin và fibrinogen được đưa lên vật liệu này, ví dụ, được nhỏ giọt hoặc phun lên vật liệu này.

Mỗi vật mang collagen được bao cũng như lớp collagen không được bao được kiểm tra bằng mắt thường về “sự phân bố cỡ lỗ” – các lỗ rộng hơn 4mm và sâu hơn 2mm là không được chấp nhận. Nếu cần, cỡ lỗ được đo bằng thước.

Thuật ngữ cố định lớp bao với lớp collagen có nghĩa là lớp bao dính bám thông qua các tương tác cơ học, tức là bằng cách bám vào bề mặt xốp của vật mang collagen và bên trong lớp bao.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, lượng fibrinogen và trombin/cm² trong lớp bao có thể là:

- Trombin 1,3-2,7 IU/cm² và/hoặc
- Fibrinogen 3,6-7,4mg/cm²

Theo một phương án, lượng nêu trên của fibrinogen và trombin/cm² là giống với Tachosil® hoặc TachoComb® có thể sử dụng từ Nycomed, như được mô tả trong WO 02/058749, WO 02/070594 và WO 02/058750.

Thuật ngữ sự phân bố hầu như đồng đều fibrinogen rắn và trombin rắn có nghĩa là lớp bao được phân bố hầu như đồng đều trong lớp collagen, nghĩa là các thay đổi khu trú

về độ dày của lớp bao được quan sát bằng mắt thường bằng các mặt cắt ngang SEM, tức là lớp bao có thể được định vị trên bề mặt và đôi khi ở mức độ thấp hơn trong khoang hõ. Không nên có vết nứt (khe) xuyên qua bất kỳ trên lớp bao.

Theo một phương án, vật mang collagen theo sáng chế có kích thước 92-98mm * 46-50mm * 4-7mm và vật mang này được gọi là vật mang collagen kích thước lớn và có hình dạng của chiếc hộp có mặt cắt ngang hình chữ nhật với tất cả các mặt đều phẳng. Do đó, diện tích của mặt cắt ngang hình chữ nhật lớn nhất nằm trong khoảng từ 42,3 đến 49,0cm². Theo phương án khác, vật mang collagen kích thước trung bình theo sáng chế có kích thước 46-49mm * 46-50mm * 4-7mm, và có hình dạng của chiếc hộp vuông có mặt cắt ngang hình quạt. Do đó, diện tích của mặt cắt ngang hình quạt này nằm trong khoảng từ 21,2 đến 24,5cm². Vật mang collagen kích thước trung bình theo sáng chế được ưu tiên. Theo phương án khác, vật mang collagen kích thước trung bình theo sáng chế có kích thước 28-33mm * 23-27mm * 4-7mm, và có hình dạng của chiếc hộp có mặt cắt ngang hình chữ nhật với tất cả các mặt đều phẳng. Do đó, diện tích của mặt cắt ngang hình chữ nhật lớn nhất nằm trong khoảng từ 6,4 đến 8,9cm². Theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau, như ít nhất hai trong số các đặc tính vật lý sau, ít nhất ba trong số các đặc tính vật lý sau, ít nhất bốn trong số các đặc tính vật lý sau: modun đàn hồi nằm trong khoảng từ 5 đến 100N/cm², tỷ trọng nằm trong khoảng từ 1 đến 10mg/cm³, đường kính khoang lớn hơn 0,75mm và nhỏ hơn 4mm, và/hoặc có đường kính khoang trung bình nhỏ hơn 3mm và được phân bố và cố định đồng đều fibrinogen rắn và trombin rắn trên vật mang collagen nêu trên. Lưu ý rằng tỷ trọng của vật mang collagen là tỷ trọng của vật mang collagen không kể lớp bao.

Theo sáng chế, vật mang collagen có thể được thao tác bằng tay và/hoặc cơ học (tức là làm ẩm, ép, cuộn, mở cuộn, và cho qua ống tiếp cận, như ống chọc hút) tạo ra vật mang collagen được thao tác khác nhau như:

1. Vật mang collagen được làm ẩm
2. Vật mang collagen ép, tùy ý vật mang collagen ép được làm ẩm
3. Vật mang collagen cuộn, tùy ý vật mang collagen cuộn được làm ẩm
4. Vật mang collagen ép cuộn, tùy ý vật mang collagen ép cuộn được làm ẩm
5. Vật mang collagen được làm ẩm cơ học ít nhất một phần

6. Vật mang collagen ép cơ học ít nhất một phần, tùy ý vật mang collagen ép được làm ẩm cơ học ít nhất một phần

7. Vật mang collagen cuộn cơ học ít nhất một phần, tùy ý vật mang collagen cuộn được làm ẩm cơ học ít nhất một phần

8. Vật mang collagen ép cuộn cơ học ít nhất một phần, tùy ý vật mang collagen ép cuộn được làm ẩm cơ học ít nhất một phần

Cần phải lưu ý rằng tất cả các khía cạnh liên quan đến các vật mang collagen nêu trên cũng áp dụng cho các vật mang collagen sản xuất cơ học ít nhất một phần.

Thuật ngữ “cơ học” chỉ cách không phải bằng tay bất kỳ để sản xuất, thu hoặc tạo ra xấp tấm thuốc, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép theo sáng chế ít nhất là bằng quy trình bán tự động, như quy trình tự động hoàn toàn.

“Ổn định cơ học” có nghĩa là “có dạng ổn định”.

Có dạng ổn định như được sử dụng trong vật mang collagen có dạng ổn định là được ưu tiên sử dụng để chỉ vật mang collagen cuộn duy trì dạng hình học của nó mà không được cố định bằng các cơ cấu nén hoặc ép không tạo nên một phần của vật mang collagen. Ví dụ, vật mang collagen cuộn có dạng ổn định có thể duy trì dạng hình học của nó do lớp bao và/hoặc lớp collagen không có tác dụng kéo căng làm xáo trộn – như mở cuộn – vật mang collagen cuộn. Đặc tính khác của dạng ổn định là ở chỗ vật mang collagen cuộn có thể biến dạng đàn hồi và trở lại hình dạng ban đầu trước khi bị biến dạng đàn hồi bằng cách giải phóng sức căng do quá trình biến dạng đàn hồi tạo ra. Đặc tính khác của vật mang collagen cuộn có dạng ổn định là ở chỗ nó trở nên cứng ở dạng cuộn.

Dạng rắn, ví dụ, fibrinogen rắn và trombin rắn, được sử dụng theo nghĩa thông thường mà chuyên gia trong lĩnh vực này biết đến là vật liệu ở trạng thái rắn. Hầu như rắn được ưu tiên sử dụng theo nghĩa phần nhỏ của vật liệu nghiên cứu có thể ở trạng thái khác với trạng thái rắn (như nhỏ hơn 5%, như nhỏ hơn 3%, tốt hơn là nhỏ hơn 1%, như nhỏ hơn 0,5%). Theo cách khác, hầu như rắn được ưu tiên sử dụng theo nghĩa vật liệu nghiên cứu có thể chứa chất lỏng, như với lượng nhỏ hơn 5%, hoặc nhỏ hơn 1%.

Thuật ngữ “thao tác bằng tay” có nghĩa là cách thao tác bằng tay bất kỳ để sản xuất, thu hoặc tạo ra vật mang, như xấp tấm thuốc hoặc như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép theo sáng chế. Do đó, “thao tác bằng tay” có nghĩa là cách bất kỳ trong đó ít

nhất một bước của phương pháp sản xuất (ví dụ, bước cuốn và/hoặc bước ép) được thực hiện bằng cách sử dụng ít nhất một tay người, ví dụ, cuốn mảnh collagen quanh một “cái ống” bằng tay hoặc ép mảnh collagen bằng sức tay, ví dụ, ép trực tiếp mảnh này bằng cách đặt một hoặc nhiều tay người. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, ít nhất bước cuốn và/hoặc bước ép không được thực hiện bằng tay, tức là không được thực hiện bằng cách sử dụng tay người. Do đó, theo phương án được ưu tiên của sáng chế, mảnh collagen không được cuốn quanh một vật (như cái ống) bằng tay và/hoặc mảnh collagen không được ép bằng cách đặt ít nhất một tay người. Thuật ngữ “sản xuất/thao tác cơ học ít nhất một phần” có nghĩa là quy trình trong đó ít nhất một phần của bước quy trình được thực hiện một cách cơ học, ví dụ, khi vật mang collagen được ép cơ học song vật mang collagen này được đặt bằng tay vào bộ phận ép như thông qua bộ trục cuốn để ép cuốn.

Thuật ngữ “cuộn” có nghĩa là quy trình đã biết bất kỳ để cuộn một vật, tức là bằng tay, cơ học hoặc bằng cách kết hợp các cách này.

“Cuốn” như được sử dụng, ví dụ, để cuốn vật mang collagen nêu trên, được ưu tiên sử dụng để chỉ quy trình quấn vật mang collagen vào cơ cấu tốt hơn là có mặt cắt ngang hình xoắn ốc. Vật mang collagen cuốn có thể có lõi hình chữ S.

Theo một phương án của sáng chế, khi vật mang collagen được cuốn cơ học, quy trình cuốn bao gồm các bước kẹp ít nhất một mép ngoài của vật mang collagen bằng cách sử dụng ít nhất một bộ phận kẹp, như cái kẹp, ví dụ, ngón tay cơ khí, và cuốn ít nhất một bộ phận kẹp nêu trên quanh trục trung tâm của nó và theo đó cũng cuốn vật mang collagen nêu trên, và giải phóng vật mang collagen cuốn cơ học nêu trên ra khỏi ít nhất một bộ phận kẹp nêu trên. Quy trình cuốn vật mang collagen theo sáng chế cũng bao gồm bước cuốn tốt hơn là vật mang collagen ép, như vật mang collagen ép cơ học ít nhất một phần, như vật mang collagen được làm ẩm, như vật mang collagen ép được làm ẩm. Do đó, bước cuốn này có thể được áp dụng cho vật mang collagen bất kỳ, như xóp tẩm thuốc, vật mang này được sử dụng một cách trực tiếp mà không được tiếp xúc trước đó với một hoặc nhiều thao tác vật lý như làm ẩm, ép, nhiệt độ trong phòng cao và độ ẩm hoặc chiếu xạ gama. Tốt hơn, nếu quy trình cuốn này có thể được áp dụng cho vật mang collagen bất kỳ đã được tiếp xúc trước đó với một hoặc nhiều thao tác vật lý nêu trên. Theo sáng chế, các từ cuốn, cuộn, quay hoặc quay tròn được sử dụng thay thế cho nhau.

Thuật ngữ “vật mang collagen ép” được ưu tiên chỉ vật mang collagen ép đã trải qua quá trình nén (tức là ép) phân bố đều để đạt được các đặc tính vật lý sau: lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen nêu trên, và có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau ở trạng thái mở cuộn:

I. độ dày lớn nhất là 4mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg được đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn, và

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen ép nêu trên tùy ý đã được làm ẩm trước sau bước ép ít nhất một mặt của vật mang collagen nêu trên. Vật mang collagen ép nêu trên tùy ý được xử lý cơ học ít nhất một phần.

Thuật ngữ “ép” có nghĩa là quy trình ép một vật như vật mang collagen và, theo sáng chế khi vật mang collagen được ép, chịu một áp suất phân bố đều. Các từ ép hoặc nén được sử dụng thay thế cho nhau. Tương tự, các cách thể hiện một vật được ép hoặc nén được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này. Vật mang collagen có thể, ví dụ, được ép khi nó đi qua bộ trục cuộn bằng cách sử dụng kích thước khoảng trống nhất định. Tốt hơn, nếu vật mang collagen ép là vật mang collagen được làm ẩm hoặc vật mang collagen không được làm ẩm. Việc sử dụng máy nén cuộn được ưu tiên (ép cơ học). Do đó, việc ép có thể được thực hiện bằng tay hoặc cơ học thông thường bất kỳ để ép một vật bằng cách tác động vào nó một áp suất phân bố đều, tốt hơn là bằng cách cho nó qua bộ trục cuộn bằng cách nén cuộn, bằng cách đặt vật mang giữa hai bộ tấm đều/phẳng nơi tấm trên là trụ, hoặc cuộn vật hình trụ lên vật mang nêu trên đặt trên tấm có đáy bằng phẳng.

Thuật ngữ “kích thước khoảng trống” theo sáng chế là khoảng cách ngắn nhất tính bằng mm giữa các trục cuộn trong máy nén cuộn. Tốt hơn, nếu việc ép được thực hiện bằng cách nén cuộn bằng cách sử dụng kích thước khoảng trống giữa các trục cuộn không lớn hơn 0,30mm, như không lớn hơn 0,35mm, như không lớn hơn 0,40mm, như không lớn hơn 0,45mm, như không lớn hơn 0,50mm, như không lớn hơn 0,55mm, như không lớn hơn 0,60mm, như không lớn hơn 0,65mm, như không lớn hơn 0,70mm, như tốt hơn là không lớn hơn 0,75mm, như không lớn hơn 0,80mm, như không lớn hơn 0,85mm, như không lớn hơn 0,90mm, như không lớn hơn 0,95mm, như không lớn hơn

1,00mm. Tốt hơn, nếu sử dụng kích thước khoảng trống giữa các trục cuộn khoảng 0,45-0,75mm, như 0,45-0,70mm, như 0,45-0,65mm, như 0,45-0,60mm, như 0,45-0,55mm, như 0,45-0,50mm, như 0,50-0,75mm, như 0,55-0,75mm, như 0,60-0,75mm, như 0,65-0,75mm, như 0,70-0,75mm, như 0,50-0,70mm, như 0,50-0,65mm, như 0,50-0,60mm, như 0,60-0,70mm, như 0,60-0,65mm. Kích thước khoảng trống khoảng 0,40mm cho độ ép cứng/mạnh, trong khi kích thước khoảng trống khoảng 0,75mm cho độ ép nhẹ.

Tốt hơn, nếu trục cuộn thực hiện việc nén cuộn nêu trên có đường kính khoảng 100mm, như 80mm, như 70mm, như 38-62mm, như 43-57mm, tốt hơn là 48-52mm. tốt hơn, nếu các trục cuộn nêu trên được làm bằng vật liệu khó uốn và trơ, không chuyển vật liệu của trục cuộn sang vật mang collagen ép nêu trên sau khi nén, tức là bề mặt của trục cuộn là quan trọng. Theo một phương án, trục cuộn được đánh bóng.

Theo một phương án, thuật ngữ “vật mang collagen cuộn” tốt hơn là vật mang collagen cuộn được đặc trưng bởi các tính chất vật lý sau: lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen nêu trên, và có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. đường kính lớn nhất là 10mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn, và

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Ví dụ, vật mang collagen cuộn có đường kính lớn nhất là 12mm, như lớn nhất là 11mm, như lớn nhất là 10mm, ví dụ, lớn nhất là 8mm, như lớn nhất là 6mm, ví dụ, lớn nhất là 4mm, cùng với lực dính bám ít nhất là 30mmHg, như ít nhất là 35mmHg, như tốt hơn là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn, và tùy ý mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Cần phải lưu ý rằng vật mang collagen cuộn có thể tùy ý được làm ẩm trước khi cuộn ở ít nhất một mặt của vật mang collagen nêu trên (tức là vật mang này được cuộn sau khi được làm ẩm ở ít nhất một mặt), tốt hơn là ở mặt trước chứa lớp bao nêu trên tạo ra vật mang collagen cuộn có lớp bao hướng ra ngoài. Vật mang collagen cuộn nêu trên tùy ý được xử lý cơ học ít nhất một phần, cũng tùy ý được làm ẩm cơ học ít nhất một phần.

Thuật ngữ “vật mang collagen ép cuộn” có nghĩa là vật mang collagen ép cuộn được đặc trưng bởi các tính chất vật lý sau: lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen nêu trên, và có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. đường kính lớn nhất là 10mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn, và

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Cần phải lưu ý rằng vật mang collagen ép cuộn nêu trên có thể tùy ý được làm ẩm trước khi ép và/hoặc tùy ý được cuộn cơ học ít nhất một phần.

Do đó, thuận lợi theo sáng chế là ở chỗ vật mang collagen ép cuộn nêu trên dùng ngay được trong phẫu thuật ít xâm lấn, như lồng ngay vào dụng cụ nội soi.

Thuật ngữ “vật mang collagen ép cuộn cơ học” có nghĩa là vật mang collagen đã được ép cơ học và sau đó cuộn cơ học và được đặc trưng bởi các tính chất vật lý sau: lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen ép cuộn cơ học nêu trên, và có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. đường kính lớn nhất là 10mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn, và

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Tùy ý, vật mang collagen ép cuộn cơ học nêu trên được làm ẩm cơ học trong quá trình xử lý.

Thuật ngữ “làm ẩm hoặc việc làm ẩm” có nghĩa là quy trình làm ẩm/gây ẩm ít nhất một phần của vật mang collagen bằng ít nhất một dung môi lỏng tốt hơn là đối với ít nhất một mặt của vật mang nêu trên có ít nhất một mặt được bao bằng lớp bao chứa các hoạt chất sinh học. Nếu có nhiều hơn một mặt của vật mang được bao bằng lớp bao chứa hoạt chất sinh học thì thuật ngữ này có thể bao gồm việc làm ẩm như ít nhất hai mặt, như ít nhất ba mặt, như ít nhất bốn mặt, như ít nhất năm mặt, như tất cả các mặt của vật mang collagen nêu trên. Tốt hơn, nếu mặt được làm ẩm là mặt chứa lớp bao, song nó cũng có thể là mặt không chứa lớp bao.

Việc làm ẩm, như được sử dụng, ví dụ, để làm ẩm ít nhất một phần của vật mang collagen nêu trên, tốt hơn là cũng được sử dụng để chỉ bước phủ chất lỏng lên vật mang collagen.

Do đó, thuật ngữ “vật mang collagen được làm ẩm” có nghĩa là vật mang collagen đã được tiếp xúc với ít nhất một dung môi lỏng tốt hơn là đối với ít nhất một mặt của vật mang nêu trên, như ít nhất hai mặt, như ít nhất ba mặt, như ít nhất bốn mặt, như ít nhất năm mặt, như tất cả các mặt để thu được vật mang collagen được làm ẩm.

Theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen tốt hơn là được làm ẩm trên ít nhất một mặt của vật mang này (tức là mặt trước) mà có ít nhất một mặt được bao bằng lớp bao chứa hoạt chất sinh học trước khi được ép và/hoặc trước khi được cuộn. Các từ làm ẩm và gây ẩm được sử dụng thay thế cho nhau. Theo một phương án, tốt hơn là làm ẩm cả mặt trước lẫn mặt sau của vật mang collagen theo sáng chế, trong đó mặt trước chứa lớp bao nêu trên. Vật mang collagen được làm ẩm này tùy ý được xử lý cơ học ít nhất một phần.

Theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen được làm ẩm nêu trên có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen nêu trên, và có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

- I. đường kính lớn nhất là 10mm,
- II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn, và
- III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Thuật ngữ “dung môi” có nghĩa là dung môi thích hợp bất kỳ như nước muối sinh lý, nước tinh khiết, hơi nước hoặc dung môi hữu cơ thích hợp bất kỳ như etanol, etanol loại nước với hàm lượng nước lớn nhất là 0,1%, isopropanol hoặc metanol. Rượu được chọn từ nhóm bao gồm etanol, etanol loại nước với hàm lượng nước lớn nhất là 0,1%, 1-propanol, 2-propanol, 2-metyl-2-propanol, etylen glycol, 1-butanol, 2-butanol hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một phương án, dung môi được chọn từ nhóm bao gồm etanol, etanol loại nước với hàm lượng nước lớn nhất là 0,1%, isopropanol, 1-propanol, 2-metyl-2-propanol, nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo phương án khác, dung môi được chọn từ nhóm bao gồm etanol, etanol loại nước với hàm lượng nước lớn nhất là 0,1%, isopropanol, nước hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, etanol là

etanol loại nước với hàm lượng nước lớn nhất là 0,1%. Theo một phương án, về dung môi sử dụng, lượng dung môi sử dụng nằm trong khoảng 0,8-10,75mg/cm² vật mang collagen, như khoảng 1,2-10,75mg/cm² vật mang collagen, như khoảng 0,8-10,4mg/cm² vật mang collagen, như khoảng 0,8-6,1mg/cm² vật mang collagen, như khoảng 1,2-4,7mg/cm² vật mang collagen, như khoảng 2,85-4,24mg/cm². Rượu – tốt hơn là etanol – là dung môi được ưu tiên. Theo một phương án, dung môi hầu như gồm có hỗn hợp của etanol hoặc etanol loại nước với hàm lượng nước lớn nhất là 0,1% và nước hoặc isopropanol và nước, trong đó lượng nước chiếm tới 20%, như chiếm tới 18%, như chiếm tới 16%, như chiếm tới 14%, như chiếm tới 12%, như chiếm tới 10%, như chiếm tới 8%, như chiếm tới 6%, như chiếm tới 5%, như chiếm tới 4%, như chiếm tới 3%, như 2,4%, như chiếm tới 2%, như chiếm tới 1,5%, như chiếm tới 1%, như chiếm tới 0,5%. Dung môi cũng có thể chứa fibrinogen và/hoặc thrombin và/hoặc albumin và/hoặc muối xác định. Theo phương án khác, etanol hoặc etanol loại nước với hàm lượng nước lớn nhất là 0,1% là dung môi được ưu tiên và được sử dụng với lượng khoảng 9mg etanol/cm² vật mang collagen, như khoảng 8mg etanol/cm² vật mang collagen, như khoảng 7mg etanol/cm² vật mang collagen, như khoảng 6mg etanol/cm² vật mang collagen, như khoảng 5mg etanol/cm² vật mang collagen, như khoảng 4mg etanol/cm² vật mang collagen, như khoảng 3mg etanol/cm² vật mang collagen, như khoảng 2mg etanol/cm² vật mang collagen, như khoảng 1,2mg etanol/cm² vật mang collagen, như khoảng 1mg etanol/cm² vật mang collagen, như khoảng 0,5mg etanol/cm² vật mang collagen.

Nói chung, xét thấy rằng việc sử dụng lớn hơn 10,75mg etanol hoặc etanol loại nước với hàm lượng nước lớn nhất là 0,1%/cm² vật mang collagen, như khoảng 10,4mg etanol/cm² vật mang collagen có thể làm cho vật mang collagen nêu trên trở nên dính khi được ép. Do đó, việc sử dụng mức etanol không lớn hơn 10,75mg etanol/cm² mảnh collagen là được ưu tiên.

Thuật ngữ "độ ẩm tương đối (relative humidity: RH)" có nghĩa là lượng hơi nước trong hỗn hợp của không khí và hơi nước.

Theo một phương án, quy trình theo sáng chế được thực hiện ở 10-75% RH, như 30-50% RH, như 30-60%, như 30-64% RH, như 30-65% RH, như 30-70% RH, như 40-60% RH, như 40-64% RH, như 40-70% RH và tùy ý ở nhiệt độ 5-30°C, như 18-22°C,

nhiệt độ là 18-25°C. Theo phương án được ưu tiên, RH là 30-50% và nhiệt độ là 18-22°C là giới hạn độ ẩm tương đối và giới hạn nhiệt độ được ưu tiên của phòng (ví dụ, điều kiện thuận lợi cho sản xuất) tại đó vật mang collagen cuộn và/hoặc ép được xử lý. Xem thêm dưới đây khi định nghĩa về thuật ngữ "làm khô". Theo phương án khác, giới hạn độ ẩm tương đối và giới hạn nhiệt độ của phòng (ví dụ, điều kiện thuận lợi cho sản xuất) tại đó vật mang collagen cuộn và/hoặc ép được xử lý là 25°C và 64-70% RH.

Thuật ngữ "modun đàn hồi" có nghĩa là xu hướng một vật bị biến dạng đàn hồi, tức là không vĩnh cửu khi một lực được đặt lên nó. Theo sáng chế, modun đàn hồi được dùng để mô tả tính đàn hồi của vật mang collagen theo sáng chế. Modun đàn hồi theo sáng chế được tính bằng N/cm^2 . Modun đàn hồi tốt hơn là 5-100 N/cm^2 , như 15-90 N/cm^2 , như 25-80 N/cm^2 , như 35-70 N/cm^2 , như 45-60 N/cm^2 , như 50-55 N/cm^2 . Modun đàn hồi là thông số đã được biết rõ trong lĩnh vực này để đo tính đàn hồi, như được bộc lộ, ví dụ, trong cuốn sách của J.E. Gordon, *The New Science of Strong Materials or Why You Don't Fall Through the Floor* page 38-43 và EP 1053757 B1. Do đó, modun đàn hồi đại diện cho tính uốn dẻo của vật liệu, tính uốn của vật xác định bất kỳ.

"Modun đàn hồi" có nghĩa là modun Youngs, E, hằng số vật lý, được đặc trưng bởi độ cứng của vật liệu đàn hồi. E là lực (N) chia cho diện tích (mm^2), được viết dưới dạng N/mm^2 hoặc MPa.

Thuật ngữ "tỷ trọng" hoặc tỷ khối của một vật liệu là khối lượng của vật liệu đó trên đơn vị thể tích. Ký hiệu thường dùng đối với tỷ trọng là ρ , song theo sáng chế tỷ trọng được xác định là trọng lượng trên đơn vị thể tích (mg/cm^3), còn gọi là trọng lượng riêng. Phương pháp và thiết bị dùng để xác định tỷ trọng được bộc lộ chi tiết hơn trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Tỷ trọng của vật mang collagen theo sáng chế là tỷ trọng của vật mang collagen không kể lớp bao. Theo một phương án của sáng chế, tỷ trọng của vật mang collagen trước khi làm ẩm và/hoặc cuộn và/hoặc ép, như đối với vật mang collagen thu được ở bước (a) theo sáng chế, là nằm trong khoảng từ 1-10 mg/cm^3 , như nằm trong khoảng từ 1-9 mg/cm^3 , như nằm trong khoảng từ 1-8 mg/cm^3 , như nằm trong khoảng từ 1-7 mg/cm^3 , như nằm trong khoảng từ 1-6 mg/cm^3 , như nằm trong khoảng từ 1-5 mg/cm^3 , như nằm trong khoảng từ 1-4 mg/cm^3 , như nằm trong khoảng từ 1-3 mg/cm^3 , như nằm trong khoảng từ 1-2 mg/cm^3 , như nằm trong khoảng từ 2-9 mg/cm^3 , như nằm trong khoảng từ 2-8 mg/cm^3 , như nằm trong khoảng từ 2-7 mg/cm^3 , như nằm

trong khoảng từ 2-6mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 2-5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 2-4mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3-9mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3-8mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3-7mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3-6mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3-5mg/cm³, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3,0-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-4,4mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-4,3mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-4,2mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-4,1mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-4,0mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,9mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,8mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,7mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,6mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,4mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,3mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,2mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,1mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,1-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,2-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,3-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,4-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,5-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,6-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,7-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,8-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,9-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 4,0-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 4,1-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 4,2-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 4,3-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 4,4-4,5mg/cm³.

Tỷ trọng của vật mang collagen được làm ẩm và/hoặc ép và/hoặc cuốn theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1-15mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 2-15mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3-15mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 4-15mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 5-15mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 6-15mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 7-15mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 8-15mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 9-15mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 10-15mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 11-15mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 12-15mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 13-15mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 14-15mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3-14mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3-12mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3-10mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3-9mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3-8mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3-7mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3-6mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3-5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-4,4mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-4,3mg/cm³, như nằm trong

khoảng từ 3,0-4,2mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-4,1mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-4,0mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,9mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,8mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,7mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,6mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,4mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,3mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,2mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,0-3,1mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,1-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,2-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,3-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,4-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,5-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,6-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,7-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,8-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 3,9-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 4,0-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 4,1-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 4,2-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 4,3-4,5mg/cm³, như nằm trong khoảng từ 4,4-4,5mg/cm³.

Tỷ trọng của vật mang collagen được làm ẩm và/hoặc ép và cuộn theo sáng chế được đo sau khi mở cuộn vật mang collagen này. Lưu ý rằng tỷ trọng của vật mang collagen theo sáng chế là tỷ trọng của vật mang collagen không kể lớp bao.

Ưu tiên xác định tỷ trọng bằng cách cân vật mang collagen có thể tích đã biết, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép có kích thước nhất định (xem phần ví dụ thực hiện sáng chế), như vật mang collagen kích thước lớn (còn gọi là băng hoặc mảnh). Tỷ trọng được tính bằng cách chia khối lượng của vật mang collagen cho thể tích của vật mang collagen này. Phương pháp và thiết bị dùng để xác định tỷ trọng được bộc lộ chi tiết hơn trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây.

Thuật ngữ “lớp bao” được ưu tiên sử dụng để chỉ lớp bao chứa hoặc hầu như gồm có các hoạt chất sinh học fibrinogen và trombin được phân bố và cố định đều trên ít nhất một mặt của vật mang collagen theo sáng chế, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép đã mở cuộn. Lớp bao cũng có thể chứa, ví dụ, riboflavin (chất màu vàng đóng vai trò đánh dấu vùng được bao). Theo một phương án của sáng chế, các hoạt chất tốt hơn là fibrinogen rắn của người, trombin rắn của người và tùy ý riboflavin rắn. Do đó, theo một phương án, của sáng chế, lớp bao hầu như gồm có fibrinogen rắn, trombin rắn và riboflavin rắn. Lớp bao có mặt trên ít nhất một mặt của vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép, như vật mang collagen cuộn

và/hoặc ép đã mở cuộn. Do đó, theo một phương án, vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép đã mở cuộn chứa một hoặc nhiều mặt hoạt tính trong đó fibrinogen có mặt với lượng $1,3-10\text{mg}/\text{cm}^2$, như $2-10\text{mg}/\text{cm}^2$, như $4,3-6,7\text{mg}/\text{cm}^2$, tốt hơn là $3,6-7,4\text{mg}/\text{cm}^2$, như $5,5\text{mg}/\text{cm}^2$, và trombin có mặt với lượng $0,9 - 20 \text{ IU}/\text{cm}^2$, như $0,9 - 15 \text{ IU}/\text{cm}^2$, như $0,9 - 10 \text{ IU}/\text{cm}^2$, như $1,0-5,5 \text{ IU}/\text{cm}^2$, tốt hơn là $1,3-2,7 \text{ IU}/\text{cm}^2$, như $2,0 \text{ IU}/\text{cm}^2$. Lớp bao nêu trên tốt hơn là được phủ ở ít nhất một mặt của vật mang collagen nêu trên, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép đã mở cuộn.

Khi vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép đã mở cuộn, có lớp bao trên một mặt của vật mang này và khi nó được cuộn, mặt được bao hoạt chất sinh học có thể được hướng ra ngoài trên vật mang collagen cuộn nêu trên, hoặc mặt được bao hoạt chất sinh học có thể được hướng vào trong trên vật mang collagen cuộn nêu trên. Hiện tại, cách thứ nhất được ưu tiên đối với vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế, tức là hướng lớp bao ra ngoài.

Thuật ngữ “đường kính”, ví dụ, của vật mang collagen cuộn, có nghĩa là đường kính của mặt cắt ngang của loại vật mang collagen bất kỳ đã được cuộn hoặc cuộn theo sáng chế. Do đó, đường kính của vật mang collagen cuộn thu được khi đo trên mặt cắt ngang (ví dụ, mặt ngắn nhất) là $5-12\text{mm}$, như $6-11$, như $7-10\text{mm}$, như $8-9\text{mm}$, như lớn nhất là 11mm , tốt hơn nếu lớn nhất là 10mm , tốt hơn nếu lớn nhất là 9mm , như lớn nhất là 8mm , như lớn nhất là 7mm , như lớn nhất là 6mm , như lớn nhất là 5mm , như lớn nhất là $4,5\text{mm}$, như lớn nhất là 4mm , như lớn nhất là $3,5\text{mm}$, như lớn nhất là 3mm , như lớn nhất là $2,5\text{mm}$, như lớn nhất là $2,0\text{mm}$, như lớn nhất là $1,5\text{mm}$, như lớn nhất là $1,0\text{mm}$. Tốt hơn, nếu đường kính nhỏ hơn 10mm đối với mảnh kích thước trung bình, tức là mảnh kích thước trung bình có kích thước $46-49\text{mm} * 46-50\text{mm} * 4-7\text{mm}$.

Thuật ngữ “độ dày” có nghĩa là khoảng cách đo được ngắn nhất ngang qua vật mang collagen bất kỳ theo sáng chế được mở cuộn hoặc không được cuộn, nghĩa là độ dày này phụ thuộc vào việc vật mang collagen có được cuộn trước đó hay không và/hoặc nó có được ép, làm ẩm trước đó hay không. Khi thuật ngữ độ dày được dùng để mô tả loại vật mang collagen được mở cuộn hoặc không được cuộn bất kỳ theo sáng chế thì độ dày này có nghĩa là độ dày $1-10\text{mm}$, như $2-8$, như $4-6$, như lớn nhất là 10mm , như lớn nhất là 9mm , như lớn nhất là 8mm , như lớn nhất là 7mm , như lớn nhất là 6mm , như lớn

nhất là 5mm, như lớn nhất là 4mm, như lớn nhất là 3mm, như lớn nhất là 2mm, như lớn nhất là 1mm. Theo một phương án, độ dày được ưu tiên của vật mang collagen là 4-7mm. Theo một phương án, độ dày được ưu tiên của vật mang collagen đã mở cuộn lớn nhất là 4mm.

Thuật ngữ “lực dính bám” có nghĩa là khả năng của vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép, dính bám vào mô sống và do đó lực dính bám phản ánh hoạt tính được lý của vật mang collagen theo sáng chế, tức là khả năng của vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép, bịt kín mô, dán mô và cầm máu. Lực dính bám có thể được đo bằng phép đo in vitro, như thử nghiệm PCT, và có đơn vị là mmHg. Thử nghiệm PCT được mô tả ở ví dụ 4. Lực dính bám của vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép, có thể được đo bằng cách sử dụng các phương pháp thử nghiệm áp lực, các phương pháp này nghiên cứu chung về áp lực mà mẫu/dụng cụ y tế có thể chịu được trước khi vỡ/nổ. Do đó, các phương pháp này được dùng để xác định lực dính bám/bịt kín của miếng dán, như xấp tấm thuốc, tốt hơn là vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép theo sáng chế. Do đó, các phương pháp này mô phỏng lực dính bám/khả năng bịt kín của xấp tấm thuốc trong sinh vật sống như động vật có vú, ví dụ, chuột cống, chó hoặc người trải qua phẫu thuật như phẫu thuật ít xâm lấn. Các phương pháp này bao gồm các phương pháp được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ, ví dụ, Hydraulic Burst Leak Test (HBLT) (Crescent Design), như ATC's Pressure Burst Tester (ATC Inc.), như Evolution Hydraulic Burst Tester (AE Solutions, Inc.). Theo sáng chế, thử nghiệm áp lực gọi là “PCT” được dùng để mô phỏng lực dính bám in vitro của vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép theo sáng chế, vào mẫu mô hoặc mẫu mô mô phỏng. Do đó, PCT được ưu tiên theo sáng chế.

Thuật ngữ “PCT” có nghĩa là thử nghiệm áp lực dùng để đo lực dính bám/ bịt kín của vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép, vào màng tổng hợp mô phỏng sự dính bám vào mô động vật có vú. Ví dụ, thử nghiệm này được thực hiện với mẫu vật mang collagen cuộn mà sau khi mở cuộn được cắt thành hình vuông có kích thước 3×3cm. Mặt hoạt tính của mẫu cắt được làm ướt bằng nước muối và đặt lên màng tổng hợp đã được đục lỗ ở tâm ($\varnothing = 1\text{cm}$). Màng có mẫu dính bám của vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép, được đặt và cố định trên khoang kín khí mà trong đó đã được bơm khí. Áp lực cần để làm vỡ/nổ nắp bịt được tạo ra bởi vật mang

colagen, như vật mang colagen cuộn và/hoặc ép, được tính bằng mmHg và gọi là “lực dính bám” như được định nghĩa trên đây. Thử nghiệm này được mô tả chi tiết hơn ở ví dụ 4.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó mỗi vật mang colagen riêng rẽ, như vật mang colagen cuộn và/hoặc ép, trong mẫu gồm 10 vật mang colagen có lực dính bám lớn hơn 40mmHg và trong đó trị số trung bình của 10 vật mang colagen, như vật mang colagen cuộn và/hoặc ép, trong mỗi mẫu có lực dính bám lớn hơn 50mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT).

Thuật ngữ “sự dính bám” có nghĩa là khả năng in vitro của vật mang colagen, như vật mang colagen cuộn và/hoặc ép, dính bám vào mô sống theo sáng chế. Sự dính bám được nghiên cứu về mặt định lượng bằng cách quan sát bằng mắt thường sự dính bám của vật mang colagen vào mô và sự dính bám này xấp xỉ phần hoạt tính được lý của vật mang colagen, vật mang colagen cuộn và/hoặc ép theo sáng chế, tức là khả năng của vật mang colagen, như vật mang colagen cuộn và/hoặc ép, dính bám vào cơ quan hoặc mảnh mô được phân lập. Ví dụ về thử nghiệm dính bám được thể hiện ở ví dụ 2 và Fig.1 minh họa sự dính bám.

Thuật ngữ “lượng lớp bao mất đi” có nghĩa là lực dính bám/cố định của lớp bao vào lớp colagen, như của lớp bao bám vào vật mang colagen cuộn/cuộn và/hoặc ép. Lượng lớp bao mất đi được mô tả chi tiết hơn ở ví dụ 1. Không nên nhầm lẫn thuật ngữ này với “sự dính bám” như được bàn luận trên đây.

Lượng lớp bao mất đi được đo một cách gián tiếp bằng cách cân, ví dụ, vật mang colagen cuộn có kích thước định trước trước khi mở cuộn nó và cân lại ngay sau khi nó được mở cuộn, lúc đó lượng lớp bao có thể đã bị mất được tính bằng mg/cm^2 hoặc bằng tỷ lệ phần trăm, như dưới đây.

Thao tác mạnh vật mang colagen theo sáng chế như bằng thao tác cơ học (tức là làm ẩm, ép, cuộn, mở cuộn, và cho qua ống tiếp cận, như ống chọc hút) có thể dẫn đến làm bong lớp bao ra khỏi vật mang colagen, như vật mang colagen cuộn và/hoặc ép. Việc thao tác mạnh như vậy được thể hiện trên Fig.5. Phương pháp có thể được sử dụng để xác định lượng lớp bao mất đi được bộc lộ ở ví dụ 1. Vật mang colagen ép cuộn hầu như không đổi sau khi ra khỏi ống chọc hút hoặc đơn giản là sau khi mở cuộn không cho nó qua ống chọc hút và làm mất vật liệu lớp bao nhỏ hơn 20%, như nhỏ hơn 18%, như

nhỏ hơn 16%, như nhỏ hơn 14%, như nhỏ hơn 12%, như nhỏ hơn 10%, như nhỏ hơn 8%, như nhỏ hơn 6%, như nhỏ hơn 4%, như nhỏ hơn 2%, như nhỏ hơn 1,5%, như nhỏ hơn 1%, như nhỏ hơn 0,5%, như nhỏ hơn 0,2%, như 0% là chỉ thị về độ uốn dẻo của vật mang collagen và lớp bao. Theo một phương án của sáng chế, tỷ lệ phần trăm được tính như sau: vật mang collagen cuộn theo sáng chế được cân trước khi nó được cho qua ống chọc hút. Sau khi ra khỏi ống chọc hút này, vật mang collagen cuộn được mở cuộn và cân lại ngay sau đó, lúc đó lượng lớp bao có thể đã bị mất được tính bằng tỷ lệ phần trăm. Cần phải lưu ý rằng vật mang collagen đã mở cuộn theo sáng chế có trị số PCT chấp nhận được ngay cả khi nó mất vật liệu lớp bao nhỏ hơn 20%.

Tốt hơn, nếu lượng lớp bao mất đi nhỏ hơn $1,0 \text{ mg/cm}^2$, như nhỏ hơn $0,9 \text{ mg/cm}^2$, như nhỏ hơn $0,8 \text{ mg/cm}^2$, như nhỏ hơn $0,7 \text{ mg/cm}^2$, tốt hơn là nhỏ hơn $0,6 \text{ mg/cm}^2$, như nhỏ hơn $0,5 \text{ mg/cm}^2$, như nhỏ hơn $0,4 \text{ mg/cm}^2$, như nhỏ hơn $0,3 \text{ mg/cm}^2$, như nhỏ hơn $0,2 \text{ mg/cm}^2$, như nhỏ hơn $0,1 \text{ mg/cm}^2$, như $0,01 \text{ mg/cm}^2$.

Hiển nhiên, không thể đo được lượng lớp bao mất đi in vivo sau khi vật mang collagen cuộn hoặc ép cuộn theo sáng chế ra khỏi ống tiếp cận, như ống chọc hút bên trong sinh vật sống.

Thuật ngữ “mức đảm bảo khử trùng (SAL)” là thuật ngữ được dùng trong vi sinh vật học để mô tả xác suất của đơn nguyên trở nên vô trùng sau khi nó trải qua quy trình khử trùng. Ví dụ, các nhà sản xuất dụng cụ y tế thiết kế các quy trình khử trùng của họ để có SAL cực thấp dẫn đến xác suất sống sót của vi sinh vật là 10^{-6} , tức là đảm bảo rằng nhỏ hơn hoặc bằng 1 cơ hội trong 1 triệu vi sinh vật sống là có mặt trong dụng cụ đã được khử trùng, như được định nghĩa trong USP 34 <1211> (Dược điển Mỹ phiên bản 32, chương 1211). SAL cũng được dùng để mô tả hiệu quả khử trùng của quy trình khử trùng, theo đó một quy trình khử trùng rất hữu hiệu sẽ có SAL rất thấp.

Việc khử trùng có thể diễn ra trước và/hoặc sau bước đóng gói bất kỳ.

Bức xạ gamma có thể được sử dụng làm phương pháp khử trùng để tiêu diệt sinh vật sống trong quy trình gọi là chiếu xạ. Các ứng dụng của chiếu xạ bao gồm khử trùng thiết bị y tế thay cho hấp hoặc phương pháp hóa học. Theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép, được cho qua bức xạ gamma. Bức xạ gamma có thể làm giảm trị số PCT thu được của vật mang collagen, như không quá 0,5%, như không quá 1%, như không quá 2%, như không quá 3%, như không quá 4%,

như không quá 5%, như không quá 6%, như không quá 7%, như không quá 8%, như không quá 9%, tốt hơn là không quá 10%, như không quá 11%, như không quá 12%, như không quá 13%, như không quá 14%, như không quá 15%, như không quá 16%, như không quá 17%, như không quá 18%, như không quá 19%, như không quá 20%, như không quá 25%. Điều này được đánh giá in vitro bằng cách quan sát bằng mắt thường sự dính bám của vật mang collagen cuộn theo sáng chế vào mô gan. Fibrinogen tốt hơn là có mặt với lượng $2-10\text{mg}/\text{cm}^2$ và trombin tốt hơn là có mặt với lượng $1,0-5,5\text{ IU}/\text{cm}^2$ sau quy trình chiếu xạ và tốt hơn, nếu các mức này có thể vượt quá các mức tương ứng của chúng như không quá 0,5%, như không quá 1%, như không quá 2%, như không quá 3%, như không quá 4%, như không quá 5%, như không quá 6%, như không quá 7%, như không quá 8%, như không quá 9%, tốt hơn là không quá 10%, như không quá 11%, như không quá 12%, như không quá 13%, như không quá 14%, như không quá 15%, như không quá 16%, như không quá 17%, như không quá 18%, như không quá 19%, như không quá 20%, như không quá 25%. Lưu ý rằng “vượt quá các mức tương ứng của chúng” có nghĩa là các trị số này có thể tăng hoặc giảm.

Tốt hơn, nếu vật mang collagen cuộn và/hoặc ép có thể được bảo quản trong khoảng thời gian chấp nhận được mà vẫn duy trì được các đặc tính sinh học và lý hóa của nó, tức là tốt hơn, nếu việc bảo quản không ảnh hưởng đến các đặc tính vật lý và hóa học của vật mang collagen cuộn và/hoặc ép nêu trên hoặc không ảnh hưởng đến sự dính bám in vitro (vào mô gan) và lực dính bám (trị số PCT) của vật mang collagen cuộn và/hoặc ép.

Tốt hơn, nếu thời hạn sử dụng chấp nhận được đạt tới 60 tháng, như đạt tới 54 tháng, như đạt tới 48 tháng, như đạt tới 42 tháng, như đạt tới 36 tháng, như đạt tới 30 tháng, như đạt tới 24 tháng, như đạt tới 18 tháng, như đạt tới 12 tháng, như đạt tới 6 tháng, như đạt tới 5 tháng, như đạt tới 4 tháng, như đạt tới 3 tháng, như đạt tới 2 tháng, như đạt tới 1 tháng. Do đó, tốt hơn, nếu vật mang collagen cuộn và/hoặc ép theo sáng chế là ổn định.

Từ “ổn định” có nghĩa là vật mang collagen cuộn và/hoặc ép nêu trên là ổn định về mặt lý hóa và sinh học, tức là chúng vẫn giữ được các đặc tính tương tự như khi chúng được sản xuất. Do đó, vật mang collagen cuộn và/hoặc ép nêu trên vẫn giữ được độ ổn định trong khi vận chuyển, gửi kho (bảo quản), kho vận, bán, v.v. và bao gồm sử dụng

đến tận cùng vật mang collagen cuộn và/hoặc ép nêu trên, tức là vật mang collagen này duy trì các quy định và tất cả các yêu cầu sử dụng đến tận cùng.

Thuật ngữ “làm khô” có nghĩa là phương pháp đã biết bất kỳ để làm khô một vật như bằng cách làm bay hơi thụ động, hút ẩm, thổi khí có độ ẩm thấp hơn so với vật cần làm khô trên vật nêu trên, phủ nhiệt, v.v.. Theo một phương án, việc làm khô được thực hiện trong ống làm khô, tức là ống bao gồm băng chuyển để vận chuyển các khay chứa vật mang collagen cuộn đi qua ống với dòng khí giữ chặt vật làm khô. Theo một phương án, đoạn đi qua ống, tức là độ dài làm khô, mất khoảng 30 phút. Theo một phương án, ống làm khô làm bay hơi dung môi như làm bay hơi etanol, ví dụ, làm bay hơi isopropanol, ví dụ, làm bay hơi isopropanol và etanol. Nước được làm bay hơi bằng cách sử dụng chất hút ẩm như silicagel. Việc làm bay hơi nước có thể cần đến 48 giờ, như cần đến 36 giờ, như cần đến 24 giờ, như cần đến 18 giờ, như cần đến 12 giờ, như cần đến 6 giờ, như cần đến 2 giờ. Tốt hơn, nếu việc làm bay hơi nước cần đến 24 giờ.

Tốt hơn, nếu silicagel được dùng để chỉ dạng hạt, thủy tinh, xốp của silic dioxit được tổng hợp từ natri silicat. Silicagel là chất hút ẩm được sử dụng phổ biến dưới dạng các hạt được bao trong túi thẩm được.

Dụng cụ nội soi: thuật ngữ “dụng cụ nội soi” được sử dụng trong bản mô tả này chỉ dụng cụ nội soi bất kỳ được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ, ví dụ, kẹp móc nội soi, nhíp nội soi, ống phẫu tích nội soi, kẹp nội soi, kẹp Johansons hoặc kẹp nội soi khác, kéo nội soi, kẹp phẫu thuật nội soi, hai hoặc nhiều kẹp phẫu thuật, gạc soi ổ bụng (tốt hơn là được buộc vào các ghim dài hoặc cố định vào kẹp phẫu thuật), hoặc dụng cụ nội soi thích hợp khác.

Theo một phương án của sáng chế, việc làm khô vật mang collagen cuộn và/hoặc ép tùy ý được làm ẩm theo sáng chế không ảnh hưởng đến các đặc tính vật lý và hóa học của vật mang collagen này hoặc không ảnh hưởng đến sự dính bám in vitro (vào mô gan) và lực dính bám (trị số PCT) của vật mang collagen này. Theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen cuộn và/hoặc ép tùy ý được làm ẩm được làm khô bằng cách cho bay hơi thụ động dung môi, tốt hơn là etanol, bằng cách kiểm soát nhiệt độ trong phòng và độ ẩm trong phòng đến giới hạn 3-35°C, 5-80% RH, như 13-35°C, 36-65% RH, như 23-35°C, 36-65% RH, như 33-35°C, 36-65% RH, như 3-25°C, 36-65% RH, như 3-15°C, 36-65% RH, như 3-5°C, 36-65% RH, tốt hơn là 18-22°C, 40-60% RH, như 18-22°C, 36-

65% RH, như ở 20-25°C, 40-60% RH, như ở 22-25°C, 40-60% RH, như ở 24-25°C, 40-60% RH, như ở 18-23°C, 40-60% RH, như ở 18-21°C, 40-60% RH, như ở 18-19°C, 40-60% RH, như ở 18-25°C, 35-60% RH, như ở 18-25°C, 30-60% RH, như ở 18-25°C, 40-65% RH, như ở 18-25°C, 40-70% RH, như ở 18-25°C, 40-75% RH, như ở 18-25°C, 40-80% RH, như ở 18-25°C, 45-80% RH, như ở 18-25°C, 50-80% RH, như ở 18-25°C, 55-80% RH, như ở 18-25°C, 60-80% RH, như ở 18-25°C, 65-80% RH, như ở 18-25°C, 70-80% RH, như ở 18-25°C, 75-80% RH. Tốt hơn, nếu vật mang collagen cuộn và/hoặc ép tùy ý được làm ẩm nêu trên được làm khô 30 phút bằng cách thổi khí có độ ẩm thấp hơn vật mang collagen nêu trên (như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép cần làm khô) qua vật mang collagen nêu trên, tiếp theo làm bay hơi thụ động dung môi bằng cách đặt vật mang collagen nêu trên trong bình hút ẩm.

Tốt hơn, nếu thời gian làm bay hơi và/hoặc làm khô đến 24 giờ, như đến 20 giờ, như đến 15 giờ, như đến 10 giờ, như đến 5 giờ, như đến 1 giờ, như đến 50 phút, như đến 40 phút, tốt hơn là đến 30 phút, như đến 20 phút, như đến 10 phút, như đến 5 phút, như đến 1 phút, như đến 50 giây, như đến 40 giây, như đến 30 giây, như đến 20 giây, như đến 10 giây, như đến 5 giây.

Lượng sót lại của ít nhất một dung môi lỏng được sử dụng đối với vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép, là chấp nhận được như không lớn hơn 0,1% w/w, hoặc như không lớn hơn 0,2% w/w, hoặc như không lớn hơn 0,5% w/w, hoặc như không lớn hơn 0,8% w/w hoặc như không lớn hơn 1,0% w/w, hoặc như không lớn hơn 1,2% w/w, hoặc như không lớn hơn 1,4% w/w, hoặc tốt hơn là không lớn hơn 1,6% w/w, hoặc như không lớn hơn 1,8% w/w, hoặc như không lớn hơn 2,0% w/w, hoặc như không lớn hơn 2,5% w/w, hoặc như không lớn hơn 3,0% w/w, hoặc như không lớn hơn 3,5% w/w, hoặc như không lớn hơn 4,0% w/w, hoặc như không lớn hơn 5,0% w/w, hoặc như không lớn hơn 8,0% w/w, hoặc như không lớn hơn 10,0% w/w, hoặc như không lớn hơn 12,5% w/w, hoặc như không lớn hơn 15,0% w/w, hoặc như không lớn hơn 17,5% w/w, hoặc như không lớn hơn 20,0% w/w, hoặc như không lớn hơn 22,5% w/w, hoặc như không lớn hơn 25,0% w/w, hoặc như không lớn hơn 27,5% w/w, hoặc như không lớn hơn 30,0% w/w, hoặc như không lớn hơn 32,5% w/w, hoặc như không lớn hơn 35,0% w/w. Khi dung môi lỏng được sử dụng là etanol thì tốt hơn là lượng etanol sót lại không lớn hơn 1,6% w/w và/hoặc khi dung môi lỏng được sử dụng là nước thì tốt hơn là

lượng etanol sót lại không lớn hơn 8,0% w/w, tốt hơn là không lớn hơn 5,0% w/w. Lượng sót lại của ít nhất một dung môi lỏng được sử dụng, như ít nhất hai dung môi lỏng, như ít nhất ba dung môi lỏng đối với vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép, là chấp nhận được.

Có khả năng một hoặc nhiều dung môi hoặc hơi ẩm từ phòng (hơi nước) được hấp thụ một cách thụ động bởi vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép trong quá trình xử lý. Theo một phương án, nếu sự hấp thụ thụ động hơi ẩm, như nước, như vậy xảy ra thì lượng sót lại của hơi ẩm này là chấp nhận được như không lớn hơn 0,1% w/w, như không lớn hơn 0,2% w/w, như không lớn hơn 0,5% w/w, như không lớn hơn 0,8% w/w như không lớn hơn 1,0% w/w, như không lớn hơn 1,2% w/w, như không lớn hơn 1,4% w/w, như không lớn hơn 1,6% w/w, như không lớn hơn 1,8% w/w, như không lớn hơn 2,0% w/w, như không lớn hơn 2,5% w/w, như không lớn hơn 3,0% w/w, như không lớn hơn 3,5% w/w, như không lớn hơn 4,0% w/w, tốt hơn là không lớn hơn 5,0% w/w, như không lớn hơn 8,0% w/w, như không lớn hơn 10,0% w/w, như không lớn hơn 12,5% w/w, như không lớn hơn 15,0% w/w, như không lớn hơn 17,5% w/w, như không lớn hơn 20,0% w/w, như không lớn hơn 22,5% w/w, như không lớn hơn 25,0% w/w, như không lớn hơn 27,5% w/w, như không lớn hơn 30,0% w/w, như không lớn hơn 32,5% w/w, như không lớn hơn 35,0% w/w. Khi dung môi được hấp thụ thụ động là nước thì tốt hơn là lượng nước sót lại không lớn hơn 8,0% w/w, tốt hơn là không lớn hơn 5,0% w/w. Dung môi sót lại được đo bằng các phương pháp thông thường được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ, như bằng cách sử dụng sắc ký khí (gas chromatography: GC). GC là loại sắc ký phổ biến dùng trong hóa phân tích để tách và phân tích các hợp chất được làm bay hơi mà không phân hủy. Theo sáng chế, GC được dùng để xác định một hoặc nhiều dung môi hoặc hơi ẩm từ phòng (hơi nước) trong vật mang collagen. Dung môi sót lại và sự hấp thụ thụ động nó bởi vật mang collagen được mô tả chi tiết hơn ở ví dụ 9.

Thuật ngữ “khử trùng” có nghĩa là phương pháp đã biết bất kỳ để khử trùng một vật như theo sáng chế là vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép. Phương pháp khử trùng thích hợp bất kỳ như vậy cần tạo ra xác suất cần thiết để đơn nguyên trở nên vô trùng sau khi nó trải qua quy trình khử trùng. Do đó, tốt hơn, nếu không nhiều hơn một vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép, trong

một triệu có thể vô trùng sau quy trình khử trùng. Ví dụ về quy trình khử trùng là bức xạ gama. Việc khử trùng cũng có thể đạt được bằng cách áp dụng các tổ hợp chính xác của nhiệt, hóa chất, chiếu xạ và áp suất cao, song đây là các phương pháp ít được ưu tiên. Theo phương án được ưu tiên, việc khử trùng được thực hiện bằng cách chiếu xạ gama.

Thuật ngữ “gói” có nghĩa là phương pháp đã biết bất kỳ để đóng gói một vật như theo sáng chế là vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép. Bao bì và gói là các từ được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này. Bao bì có nghĩa là hệ phối hợp sản xuất hàng hóa để vận chuyển, gửi kho, kho vận, bán và sử dụng đến tận cùng. Ví dụ, bao bì có thể chứa, bảo vệ, bảo quản, vận chuyển, thông báo và bán một vật, tốt hơn là vật như vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép theo sáng chế. Vật chứa thích hợp dùng để gói vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép theo sáng chế.

Thuật ngữ “vật chứa thích hợp”, theo một phương án, có nghĩa là vật chứa bất kỳ thích hợp để vận chuyển, gửi kho (bảo quản), kho vận, bán và sử dụng đến tận cùng vật mang collagen, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép theo sáng chế. Do đó, vật chứa thích hợp nêu trên bao bọc và/hoặc bảo vệ vật mang collagen nêu trên. Do đó, tốt hơn, nếu vật mang collagen nêu trên, như vật mang collagen cuộn và/hoặc ép, hầu như vẫn giữ được các đặc tính của nó trong thời gian đóng gói. Ví dụ về vật chứa thích hợp là khay làm bằng PET (polyetylen terephthalat) hoặc polystyren có dạng phù hợp với vật mang collagen cuộn theo sáng chế. Vật chứa thích hợp theo sáng chế còn được bịt kín bằng nắp, như nắp Tyvec. Theo một phương án của sáng chế, khay bịt kín bằng nắp còn được đặt vào lá nhôm hai lớp, tốt hơn là có chất hút ẩm. Theo phương án khác của sáng chế, lá nhôm hai lớp được đánh dấu để chỉ ra rằng thành phần đã được khử trùng (xem thêm dưới đây). Các vật chứa thích hợp khác là đã được biết trong lĩnh vực này.

Theo một phương án, thử nghiệm bao bì được thực hiện và chứng minh bằng tư liệu để đảm bảo rằng bao bì đáp ứng các quy định và tất cả các yêu cầu sử dụng đến tận cùng. Các quy trình sản xuất được điều khiển và kiểm nhận để đảm bảo hiệu năng ổn định.

Tốt hơn, nếu vật chứa thích hợp theo sáng chế được khử trùng trong bao bì. Việc đóng gói dụng cụ y tế được quy định chặt chẽ và mức vô trùng phải được duy trì trong suốt quá trình phân phối để cho phép bác sỹ dùng ngay. Một loạt các thử nghiệm đóng

gói chuyên dụng là được biết rõ trong lĩnh vực này và được sử dụng để đo khả năng của bao bì duy trì mức vô trùng. Các chuẩn liên quan bao gồm: ASTM D1585 – Hướng dẫn thử nghiệm về tính hợp nhất của bao bì y tế xếp, ASTM F2097 – Hướng dẫn chuẩn về kiểu dáng và đánh giá bao bì dễ uốn cơ bản đối với sản phẩm y tế, EN 868 – Vật liệu và hệ thống đóng gói đối với các dụng cụ y tế cần khử trùng. Các yêu cầu chung và phương pháp thử nghiệm, đóng gói ISO 11607 đối với các dụng cụ y tế được khử trùng lần cuối, v.v..

Theo một phương án, vật chứa là vật liệu đóng gói bằng lá nhôm, như lá nhôm một lớp hoặc hai lớp, hoặc vật liệu đóng gói bằng nhựa, như polystyren hoặc PET (polyetylen terephthalat) hoặc kết hợp lá nhôm với vật liệu đóng gói bằng nhựa, như lá nhôm một lớp hoặc hai lớp và polystyren hoặc PET (polyetylen terephthalat).

Phẫu thuật ít xâm lấn (MIS) là kiểu quy trình phẫu thuật tương đối mới, ít gây chấn thương cho cơ thể, do đó thường giúp bệnh nhân phục hồi nhanh hơn và ít đau hơn. Các quy trình MIS thường có yêu cầu kỹ thuật cao hơn so với phẫu thuật hở, và bác sĩ phẫu thuật có thể cần tiến hành phẫu thuật hở nếu xảy ra biến chứng.

Các quy trình MIS đòi hỏi các dụng cụ phẫu thuật được thiết kế chuyên dụng như dụng cụ soi ổ bụng và thao tác điều khiển từ xa của các dụng cụ có quan sát gián tiếp trường phẫu thuật thông qua đèn nội soi hoặc dụng cụ tương tự. Các dụng cụ này được đặt xuyên qua các vết rạch nhỏ hoặc các lỗ tự nhiên (lỗ hở). Ví dụ, trong phẫu thuật ổ bụng, sự tiếp cận của các dụng cụ thường được thực hiện thông qua ống chọc hút, là một loại ống tiếp cận. Ống chọc hút là ống, như ống cứng, và tốt hơn là có đường kính trong thông thường nằm trong khoảng từ 5 đến 12mm, như nằm trong khoảng từ 5 đến 10mm.

Theo sáng chế, ống chọc hút tốt hơn là có đường kính không lớn hơn 12mm, tốt hơn là không lớn hơn 10mm, như không lớn hơn 8mm, như không lớn hơn 6mm, như không lớn hơn 4mm, như không lớn hơn 2mm. Theo sáng chế, ống chọc hút cũng có thể là ống mềm. Ống chọc hút cho phép lồng dụng cụ và vật liệu vào trong khi tạo khoảng trống để quan sát (bằng cách sử dụng đèn nội soi video) và thao tác phẫu thuật. Quy trình MIS cũng bao gồm phẫu thuật bằng người máy. Cỡ nhỏ của lỗ dùng trong MIS giới hạn vật có thể được lồng vào lỗ. Tất cả các công cụ và vật liệu phẫu thuật dùng trong quy trình MIS phải có cỡ và điều kiện cho phép chúng lồng qua lỗ tiếp cận. Các công cụ và vật liệu phần lớn là được thiết kế một cách đặc biệt để dùng trong phẫu thuật ít xâm lấn.

Do đó, thuật ngữ “phẫu thuật ít xâm lấn (MIS)” có nghĩa là quy trình bất kỳ (phẫu thuật hoặc quy trình khác) ít xâm lấn hơn so với phẫu thuật hở bụng cho cùng mục đích. Nhiều quy trình y tế được gọi là ít xâm lấn, như tiêm dưới da, tiêm áp lực khí, cấy dưới da, nội soi, phẫu thuật dưới da, phẫu thuật ổ bụng, phẫu thuật nội soi ngực, phẫu thuật nội soi khớp, phẫu thuật lạnh, vi phẫu, phẫu thuật lỗ khóa, phẫu thuật nội mạch (như tạo hình mạch), thông mạch vành, đặt điện cực não tủy lâu dài, phẫu thuật lập thể, phẫu thuật Nuss, phương pháp tạo ảnh y tế trên cơ sở hoạt tính phóng xạ, như máy ảnh gama, chụp cắt lớp bức xạ positron và SPECT (single photon emission tomography: chụp cắt lớp bức xạ đơn photon). Các quy trình liên quan là phẫu thuật dẫn hướng hình ảnh, phẫu thuật bằng người máy và can thiệp bằng X quang.

Các quy trình phẫu thuật ít xâm lấn được thực hiện thông qua một hoặc nhiều vết rạch ngắn (‘phẫu thuật lỗ khóa’) hoặc thông qua các lỗ hở tự nhiên của cơ thể. Kỹ thuật này thay đổi tùy theo đường tiếp cận phẫu thuật, kiểu phẫu thuật và công cụ được sử dụng, ví dụ, nội soi, soi ổ bụng hoặc nội soi ngực.

Nội soi có nghĩa là tìm kiếm bên trong và thường chỉ việc tìm kiếm bên trong cơ thể về các lý do y học bằng cách sử dụng đèn nội soi, một dụng cụ dùng để kiểm tra phần bên trong của cơ quan rỗng hoặc khoang cơ thể. Do đó, cụm từ “phẫu thuật nội soi” có nghĩa là phẫu thuật bất kỳ được thực hiện bằng cách sử dụng nội soi như nội soi liên quan đến đường dạ dày-ruột (đường GI): Thực quản, dạ dày và tá tràng (nội soi thực quản-dạ dày-tá tràng), ruột non (nội soi ruột non), ruột già/kết tràng (nội soi kết tràng, nội soi đại tràng sigma), nội soi khuếch đại, chụp X-quang đường mật-tụy nội soi nghịch hành ống mật (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP), nội soi đường mật-tụy có hỗ trợ bởi ống soi tá tràng, nội soi đường mật trong khi phẫu thuật, ống soi hậu môn và ống soi trực tràng với độ dài tương đương, trực tràng (nội soi trực tràng) và hậu môn (nội soi hậu môn), cả hai đều có thể được gọi chung là (nội soi trực tràng). Nội soi cũng bao gồm đường hô hấp: Mũi (nội soi mũi), đường hô hấp dưới (nội soi phế quản), tai (nội soi tai), đường niệu (nội soi bàng quang), hệ sinh dục nữ (nội soi cơ quan sinh dục nữ), cổ tử cung (nội soi âm đạo), tử cung (nội soi tử cung) và ống dẫn trứng (nội soi ống dẫn trứng). Các khoang cơ thể khép kín bình thường có thể được quan sát thông qua vết rạch nhỏ: Ổ bụng hoặc xoang chậu (nội soi ổ bụng), phần trong khớp (nội soi khớp), các cơ quan ở ngực (nội soi ngực và nội soi trung thất), trong giai đoạn mang thai:

màng ối (nội soi màng ối), thai (nội soi thai). Nội soi còn bao gồm nội soi liên vùng phẫu thuật tạo hình (hoặc nội soi ba phần) kết hợp nội soi thanh quản, nội soi thực quản và nội soi phế quản. Ngoài ra, phẫu thuật chỉnh hình và phẫu thuật tay, như tháo ống cổ tay nội soi và khoang ngoài màng cứng (nội soi ngoài màng cứng) cũng thuộc dạng nội soi.

Phẫu thuật nội soi ổ bụng bao gồm các thao tác bên trong ổ bụng hoặc xoang chậu, trong khi phẫu thuật lỗ khóa được thực hiện trong xoang ngực được gọi là phẫu thuật nội soi ngực. Phẫu thuật nội soi ổ bụng và phẫu thuật nội soi ngực đều thuộc lĩnh vực nội soi rộng hơn.

Thuật ngữ “lỗ tiếp cận” hoặc “lỗ” có nghĩa là điểm đầu vào mà vật mang collagen cuộn theo sáng chế được đưa qua đó trước khi tới vị trí đích. Đối với các phương án của sáng chế liên quan đến quy trình MIS, thuật ngữ “lỗ” hoặc “lỗ tiếp cận” có nghĩa là điểm đầu vào của công cụ và vật liệu phẫu thuật dùng trong quy trình MIS. Do đó, các công cụ và vật liệu phẫu thuật như vậy phải có kích thước và điều kiện cho phép lồng chúng qua lỗ tiếp cận. Ví dụ, lỗ tiếp cận có thể là lỗ tự nhiên trong cơ thể hoặc, ví dụ, có thể là trong ống chọc hút. Tuy nhiên, lỗ tiếp cận hoặc lỗ không nhất thiết phải là điểm đầu vào hẹp, nó cũng có thể là vùng rộng, như lỗ tiếp cận được tạo ra trong quá trình phẫu thuật hở, như phẫu thuật ổ bụng hở hoặc lỗ tiếp cận/lỗ được tạo ra trong quá trình phẫu thuật tim hở.

Thuật ngữ “sự cầm máu” có nghĩa là, ví dụ, quá trình phức tạp làm cho quá trình chảy máu dừng lại. Nó chỉ quá trình giữ máu bên trong mạch máu bị tổn hại (ngược với sự cầm máu là sự chảy máu). Hầu hết thời gian này bao gồm sự thay đổi của máu từ trạng thái lỏng sang trạng thái rắn (ngưng kết) hoặc, ví dụ, bởi sự bịt kín một cách tự nhiên các mạch máu hở.

Thuật ngữ “tổn thương” có nghĩa là sự tổn hại đối với sinh vật, như tổn thương liên quan đến việc thực hiện MIS. Tổn thương mô có thể bao gồm các tình trạng trong đó sự rò rỉ, ví dụ, máu, bạch huyết, mật, dịch não tủy hoặc không khí/khí, xuất hiện, do đó cần điều trị khu trú để không chế sự chảy máu (cầm máu) hoặc làm dừng sự rỉ dịch (làm lành mô).

Thuật ngữ “cơ quan” hoặc “mô” có nghĩa là cơ quan hoặc mô bất kỳ trong cơ thể người hoặc động vật, đã được phân lập từ cơ thể người hoặc động vật hoặc theo cách khác in vivo, ví dụ, mô hoặc cơ quan được phẫu thuật trong quy trình phẫu thuật. Ví dụ,

thuật ngữ “cơ quan” như được sử dụng trong bản mô tả này có thể chỉ cơ quan bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm: tim, mạch máu, tuyến nước bọt, thực quản, dạ dày, gan, túi mật, tụy, ruột, kết tràng, trực tràng, hậu môn, vùng dưới đồi, thể yên, tuyến yên, thể tùng, tuyến tùng, tuyến giáp, tuyến cận giáp, tuyến thượng thận, thận, niệu quản, bàng quang, niệu đạo, hạch bạch huyết, mạch bạch huyết, amidan, hạch hạnh nhân ở họng, tuyến ức, lách, da, tóc, móng, cơ, não, dây cột sống, dây thần kinh, buồng trứng, ống dẫn trứng, tử cung, âm đạo, tuyến vú, tinh hoàn, ống dẫn tinh, túi tinh, tuyến tiền liệt, dương vật, lách, họng, thanh quản, khí quản, phế quản, phổi, cơ hoành, xương, sụn, dây chằng và gân. Thuật ngữ “mô” như được sử dụng trong bản mô tả này có thể chỉ, ví dụ, loại mô bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm: biểu mô, mô liên kết, mô cơ và/hoặc mô thần kinh.

Thuật ngữ “tỷ lệ phần trăm trọng lượng-trọng lượng” hoặc “% w/w” có nghĩa là số gam chất trên số gam chất khác theo phần trăm (trên 100 gam). Do đó, ví dụ, nếu nước sót lại có mặt với lượng 2% w/w trong vật mang collagen thì có nghĩa là 2 gam nước có mặt với 98 gam vật mang collagen. Tổng trọng lượng sẽ là 100 gam vật mang collagen bao gồm nước sót lại song thể tích của 100 gam này có thể khác với 100ml.

Lưu ý rằng “trọng lượng” của vật mang collagen có nghĩa là trọng lượng của vật mang collagen không kể trọng lượng của lớp bao.

Cần phải lưu ý rằng các phương án và dấu hiệu được mô tả theo một trong số các khía cạnh của sáng chế cũng áp dụng cho các khía cạnh khác của sáng chế, tức là tất cả các khía cạnh liên quan đến vật mang collagen ép cuộn cũng áp dụng cho vật mang collagen ép hoặc vật mang collagen cuộn hoặc vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn hoặc vật mang collagen cuộn (do các thuật ngữ “cuộn” và “cuốn” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này), và tương tự đối với các khía cạnh quy trình.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến quy trình cuộn vật mang collagen, vật mang collagen này chứa (i) lớp collagen và (ii) lớp bao chứa fibrinogen và trombin, quy trình này bao gồm các bước sau:

- làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên,
- cuộn vật mang collagen nêu trên bằng cách kẹp vật mang collagen này giữa cặp cơ cấu kéo giãn, và quay cặp cơ cấu kéo giãn quanh trục song song với phần kéo giãn dọc của các cơ cấu kéo giãn để cuộn vật mang collagen lên các cơ cấu này, trong khi vật mang collagen được đỡ bằng bộ phận đỡ,

- sấy khô vật mang collagen cuộn,

theo đó tạo ra vật mang collagen cuộn có dạng ổn định.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình cuộn vật mang collagen, vật mang collagen này chứa (i) lớp collagen và (ii) lớp bao tốt hơn là chứa fibrinogen và trombin, quy trình này bao gồm các bước theo thứ tự sau:

- làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên,
- cuộn vật mang collagen nêu trên,
- sấy khô vật mang collagen cuộn,

theo đó tạo ra vật mang collagen cuộn có dạng ổn định.

Loại fibrinogen và/hoặc trombin bất kỳ đều có thể được sử dụng trong lớp bao, tốt hơn là fibrinogen và/hoặc trombin được sử dụng trong lớp bao là hầu như rắn và/hoặc rắn. Tốt hơn, nếu fibrinogen và/hoặc trombin là khô. Tốt hơn, nếu các bước theo thứ tự nêu trên là các bước liên tiếp. Theo một phương án của sáng chế, quy trình gồm có các bước xử lý nêu trên. Theo phương án khác, quy trình bao gồm hoặc gồm có các bước xử lý nêu trên và thêm bước đóng gói trong đó sản phẩm cuộn được bọc kín trong vật chứa, và được khử trùng. Theo một phương án của sáng chế, bước cuộn được thực hiện bằng cách kẹp vật mang collagen bằng ít nhất một bộ phận kẹp. Theo một phương án của sáng chế, việc cuộn được thực hiện bằng cách kẹp vật mang collagen bằng ít nhất hai cái kẹp hoặc kìm.

Bước sấy khô vật mang collagen cuộn có thể được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình sấy khô thích hợp bất kỳ, ví dụ, bằng cách thổi khí có độ ẩm thấp hơn so với vật mang collagen cuộn và tùy ý tác động nhiệt lên khí này. Tốt hơn, nếu bước sấy khô kéo dài ít nhất 5 phút, như nằm trong khoảng từ 5 phút đến 1 giờ, như nằm trong khoảng từ 20 đến 40 phút, như nằm trong khoảng từ 25 đến 35 phút. Ví dụ, ống thông gió có thể được sử dụng cho bước sấy khô.

Bề mặt bất kỳ của vật mang collagen đều có thể được làm ẩm. Tốt hơn, nếu ít nhất là lớp bao của vật mang collagen nêu trên được làm ẩm. Theo một phương án của sáng chế, chỉ có lớp bao được làm ẩm, theo phương án khác của sáng chế cả mặt trên lẫn mặt dưới của vật mang collagen được làm ẩm. Theo phương án khác của sáng chế, bề mặt được làm ẩm là lớp collagen.

Tốt hơn, nếu vật mang collagen được làm ẩm bằng dung môi. Dung môi thích hợp bất kỳ đều có thể được sử dụng, như dung môi hữu cơ hoặc nước. Theo một phương án của sáng chế, dung môi bao gồm hoặc gồm có etanol, như etanol loại nước với hàm lượng nước lớn nhất là 0,1%. Theo phương án khác, dung môi bao gồm hoặc gồm có etanol, như etanol loại nước với hàm lượng nước lớn nhất là 0,1%, và nước. Dung môi cũng có thể bao gồm hoặc gồm có isopropanol. Theo cách khác, dung môi có thể là hỗn hợp của ít nhất 70% etanol như etanol loại nước với hàm lượng nước lớn nhất là 0,1% với dung môi khác (như nước), như ít nhất 80% etanol, như ít nhất 90% etanol, như ít nhất 95% etanol. Theo phương án khác, dung môi có thể là hỗn hợp của ít nhất 80% isopropanol với dung môi khác (như nước), như ít nhất 90% hoặc 95% isopropanol. Dung môi cũng có thể bao gồm fibrinogen và/hoặc trombin và/hoặc các yếu tố khác. Theo phương án được ưu tiên, etanol có thể là etanol loại nước với hàm lượng nước lớn nhất là 0,1%.

Theo một phương án của sáng chế, bước cuộn/cuốn được thực hiện sau khi lớp bao đã được làm mềm.

Tốt hơn, nếu lớp bao của vật mang collagen được làm ẩm bằng dung môi. Theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen được làm ẩm ở lớp bao bằng dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 25mg/cm² bề mặt của lớp bao, như nằm trong khoảng từ 1,2 đến 10,75mg/cm² bề mặt của lớp bao. Đối với các dạng cuộn có kích thước chuẩn TachoSil® có bán trên thị trường (ví dụ, các mảnh kích thước trung bình), các lượng dung môi sau được ưu tiên đối với lớp bao: 30-160mg dung môi (như etanol)/vật mang collagen, như 30-100mg dung môi (như etanol)/vật mang collagen, tốt hơn là 90-100mg dung môi (như etanol)/vật mang collagen, như đối với vật mang collagen có bề mặt lớp bao 25cm² như đối với vật mang collagen TachoSil® kích thước nhỏ hoặc trung bình. Theo một phương án của sáng chế, dung môi bao gồm hoặc gồm có etanol hoặc etanol loại nước với hàm lượng nước lớn nhất là 0,1%.

Theo một phương án của quy trình cuộn vật mang collagen, quy trình này còn bao gồm bước ép vật mang collagen để làm giảm độ dày của vật mang collagen. Ví dụ, vật mang collagen có thể được ép với tỷ lệ ép nằm trong khoảng từ 2 đến 18, như nằm trong khoảng từ 4 đến 14, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6 đến 12. Theo một phương án, bước ép có thể được thực hiện bằng cách cho vật mang collagen đã được làm ẩm qua bộ trục

cuốn có kích thước khoảng trống nhỏ hơn độ dày của vật mang collagen trước khi qua bộ trục cuốn này. Kích thước khoảng trống được lấy làm ví dụ nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2mm, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,4 đến 1,6mm, như nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,0mm, hoặc không lớn hơn 0,75mm, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 0,75mm. Một kích thước khoảng trống được ưu tiên là 0,6mm. Tốt hơn, nếu bước ép được thực hiện trước khi cuốn vật mang collagen.

Trong bước sấy khô của quy trình cuốn, vật mang collagen cuốn có thể được đỡ bằng bộ phận đỡ, ví dụ, bằng cách tiếp xúc với bộ phận đỡ. Ví dụ, ít nhất một mép của vật mang collagen cuốn được cố định bởi bộ phận đỡ một cách tương đối với vật mang collagen cuốn trong quá trình sấy khô, tức là mép của vật mang collagen cuốn được đẩy vào bộ phận đỡ. Bộ phận đỡ có thể có dạng thích hợp bất kỳ, như dạng chữ U, dạng tròn, dạng ống hoặc dạng khác bất kỳ có khả năng đỡ hoặc duy trì dạng cuốn của vật mang collagen trong khi nó đang khô, trước khi sản phẩm trở thành dạng ổn định ở trạng thái khô. Theo một phương án được ưu tiên, bộ phận đỡ là khoang dưới dạng đoạn của hình trụ có ít nhất một đầu hở, và trong đó phần cong của đoạn hình trụ này mở rộng ít nhất 180° (ví dụ, xem Fig.11). Theo một phương án của sáng chế, mép của vật mang collagen cuốn được bố trí bên trong đoạn hình trụ và mép này tiếp giáp với bề mặt trong của hình trụ.

Tốt hơn, nếu quy trình theo sáng chế còn bao gồm bước rút cơ cấu kéo giãn ra khỏi vật mang collagen cuốn. Ví dụ, việc rút cơ cấu kéo giãn được thực hiện trước khi sấy khô vật mang collagen cuốn. Cơ cấu kéo giãn có thể là cái kẹp, ví dụ, để việc rút ít nhất một cái kẹp có thể được thực hiện trước khi sấy khô vật mang collagen cuốn. Tốt hơn, nếu cơ cấu kéo giãn tạo ra bộ phận kẹp.

Theo một phương án của sáng chế, quy trình này còn bao gồm bước bố trí vật mang collagen cuốn có dạng ổn định trong vật chứa và tiếp theo bịt kín vật chứa. Ví dụ, vật mang collagen cuốn có thể được bố trí trong vật chứa trong và vật chứa trong này có thể được bố trí trong vật chứa ngoài, ngoài ra tùy ý bao gồm bước bố trí chất hút ẩm bên trong vật chứa ngoài trước khi bịt kín vật chứa này.

Tốt hơn, nếu quy trình theo sáng chế bao gồm bước khử trùng vật mang collagen cuốn. Ví dụ, bước này có thể được thực hiện bằng bức xạ gama. Một phương án của sáng

chế bao gồm bước khử trùng vật mang collagen cuộn tới mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} bằng bức xạ gama.

Quy trình theo sáng chế có thể bao gồm bước trong đó nhãn chứa thông tin liên quan đến sản phẩm theo sáng chế, như liên quan đến mức khử trùng, được đặt lên phía ngoài vật chứa ngoài.

Theo một phương án của sáng chế, quy trình cuộn vật mang collagen có đặc điểm không khí bao quanh vật mang collagen và bộ phận làm ẩm trong quá trình làm ẩm, ép và cuộn, được duy trì ở nhiệt độ và/hoặc độ ẩm định trước. Ví dụ, nhiệt độ và/hoặc độ ẩm có thể là 10-40°C và 10-70% RH. Tốt hơn, nếu nhiệt độ là 18-22° C và độ ẩm tương đối là 30-50%.

Theo một phương án, nhiệt độ là 5-30°C, như 10-25°C, như 10-30°C, như 15-30°C. Theo một phương án, độ ẩm tương đối là 2-60% RH, như 10-55% RH, như 20-55% RH, như 30-55% RH, như 40-55% RH, tốt hơn là 30-50% RH.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn thu được bằng quy trình cuộn hoặc cuộn bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này (các thuật ngữ “cuộn” và “cuộn” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này). Ví dụ, theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn thu được bằng quy trình theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn

- chứa lớp collagen và lớp bao nằm trên lớp collagen, lớp bao này chứa trombin (tốt hơn là hầu như rắn) và fibrinogen (tốt hơn là hầu như rắn), và
- có hình dạng của cơ cấu kéo giãn với một số vòng cuộn vật mang collagen quanh trục dọc của cơ cấu kéo giãn và ít nhất vòng cuộn phía ngoài có hướng sao cho lớp bao cấu thành bề mặt ngoài của mỗi vòng cuộn phía ngoài nêu trên,

trong đó

- vật mang collagen cuộn có dạng ổn định và xác định vật mang collagen theo cấu hình cuộn trong đó vòng cuộn phía ngoài nêu trên chạy dọc trục trong mặt cắt ngang của vật mang collagen.

Các vòng cuộn được coi là các vòng cuộn phía ngoài tốt hơn là mỗi vòng cuộn vật mang collagen cuộn ngoại trừ hầu hết vòng cuộn phía trong thường được cuộn để xác định dạng chữ S khi được quan sát theo mặt cắt ngang. Theo một số phương án, vật

mang collagen cuộn có thể chỉ chứa một vòng cuộn phía ngoài và trong các trường hợp như vậy vòng cuộn được coi là vòng cuộn phía ngoài tốt hơn là vòng cuộn phía ngoài duy nhất này.

Vật mang collagen cuộn chứa lớp collagen. Lớp collagen có thể được làm từ collagen thích hợp bất kỳ, ví dụ, bột hoặc xộp collagen, như sản phẩm “TachoTop” có bán trên thị trường của hãng Nycomed. Loại collagen được ưu tiên là collagen của người, như bột collagen của người hóa rắn. Vật mang collagen cuộn cũng chứa lớp bao nằm trên lớp collagen, chứa trombin và fibrinogen. Tốt hơn, nếu trombin là hầu như rắn hoặc rắn. Tốt hơn, nếu fibrinogen là hầu như rắn hoặc rắn. Tốt hơn, nếu cả trombin lẫn fibrinogen đều là rắn. Tốt hơn, nếu lớp bao cũng chứa riboflavin, chất này tạo ra màu vàng và cho phép nhân viên y tế xác định mặt nào của vật mang collagen là mặt hoạt tính.

Theo các phương án ưu tiên của sáng chế, ít nhất vòng cuộn phía ngoài hoặc mỗi vòng cuộn vật mang collagen cuộn có hướng sao cho lớp bao cấu thành bề mặt trong của mỗi vòng cuộn. theo các phương án khác của sáng chế, mỗi vòng cuộn hoặc ít nhất vòng cuộn phía ngoài của vật mang collagen cuộn có hướng sao cho lớp bao cấu thành bề mặt ngoài của mỗi vòng cuộn nêu trên.

Theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen tốt hơn là cấu trúc dạng lớp, ví dụ, gồm có lớp collagen và lớp bao nằm trên lớp collagen.

Vật mang collagen cuộn theo sáng chế có dạng ổn định. Điều này có nghĩa là, ví dụ, nó không mở cuộn “khi nghỉ ngơi”. Theo một phương án của sáng chế, dạng ổn định của vật mang collagen cuộn co lại khi phun hơi ẩm lên nó, nghĩa là sản phẩm này trở nên mềm hơn (tức là dạng ít ổn định hơn). Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, dạng ổn định của vật mang collagen cuộn được tạo ra hầu như chỉ bởi lớp bao. Theo một phương án, ít nhất một phần dạng ổn định của vật mang collagen cuộn được tạo ra bởi hầu hết vòng cuộn phía ngoài của vật mang này. Theo một phương án của sáng chế, dạng ổn định của vật mang collagen cuộn được tạo ra bởi vùng ở mép của vật mang collagen cuộn dính bám với vòng cuộn liền kề. Theo phương án khác, dạng ổn định của vật mang collagen cuộn được tạo ra bởi sự dính bám giữa các vòng cuộn. Theo một phương án của sáng chế, dạng ổn định của vật mang collagen cuộn được tạo ra bởi vật mang collagen cuộn không có sức căng cơ học. Theo một phương án của sáng chế, dạng ổn định của vật mang collagen cuộn được tạo ra bởi sức căng cơ học lớn hơn đóng vai trò mở cuộn vật

mang collagen cuộn bởi sự dính bám giữa các vòng cuộn. Theo một phương án của sáng chế, dạng ổn định của vật mang collagen cuộn được tạo ra bởi vòng cuộn này có modun đàn hồi là $5-100\text{N/cm}^2$.

Theo một phương án của sáng chế, dạng ổn định được tạo ra bởi vật mang collagen cuộn tạo ra vòng cuộn giòn, khi nén bị vỡ mà không biến dạng đáng kể.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, vật mang collagen cuộn ở cấu hình mở cuộn là tấm (tốt hơn là hình chữ nhật hoặc hình vuông), tốt hơn là có chiều rộng, chiều dài và độ dày. Tốt hơn, nếu vật mang collagen cuộn là tấm hình chữ nhật hoặc hình vuông. Tốt hơn, nếu tấm này có độ dày nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10mm, như nằm trong khoảng từ 0,5 đến 8mm, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 6mm. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, độ dày tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 4mm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 3mm. Theo một phương án, độ dày lớn nhất là 4mm, hoặc lớn nhất là 5mm, hoặc lớn nhất là 6mm, hoặc lớn nhất là 7mm. Tốt hơn, nếu vật mang collagen mở cuộn có diện tích bề mặt đối với bề mặt trên cùng của nó (tốt hơn là được bao bằng lớp bao) nằm trong khoảng từ 4 đến 100cm^2 , tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 75cm^2 , như nằm trong khoảng từ 10 đến 50cm^2 , như nằm trong khoảng từ 20 đến 30cm^2 , ví dụ, 25cm^2 mà có thể được xác định, ví dụ, bởi bề mặt trên cùng của tấm collagen hình vuông $5\text{cm} \times 5\text{cm}$.

Theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen cuộn chứa hoặc gồm có ba, bốn hoặc năm vòng cuộn.

Theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen cuộn có dạng hình trụ với đường kính ngoài nhỏ hơn 12mm, như nhỏ hơn 11mm, như nhỏ hơn 10mm, như nhỏ hơn 9mm, như nhỏ hơn 8mm, như nhỏ hơn 7mm, như nhỏ hơn 6mm, như nhỏ hơn 5mm, như nhỏ hơn 4mm, như nhỏ hơn 3mm. Ví dụ, vật mang collagen cuộn có đường kính ngoài nằm trong khoảng từ 1 đến 12mm, như nằm trong khoảng từ 3 đến 11mm, như nằm trong khoảng từ 5 đến 10mm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 9mm, như nằm trong khoảng từ 6 đến 8mm.

Theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen cuộn có hầu hết vòng cuộn phía trong hình chữ S quanh trục dọc của vật mang collagen cuộn.

Tốt hơn, nếu lớp bao của vật mang collagen cuộn không có vết nứt xuyên qua, như vết nứt xuyên qua nhìn được bằng mắt thường.

Sáng chế cũng đề cập đến vật mang collagen cuộn đóng gói, bao gồm vật mang collagen cuộn theo sáng chế được bố trí trong vật chứa. Ví dụ, vật chứa có thể được bịt kín để ngăn ngừa sự nhiễm bẩn và/hoặc sự phân hủy và/hoặc để duy trì dạng ổn định của vật mang collagen cuộn. Tốt hơn, nếu vật chứa được bịt kín để ngăn ngừa sự nhiễm bẩn và/hoặc sự hấp thụ dung môi lỏng như nước. Theo một phương án, vật chứa có thể còn chứa chất hút ẩm, như silicagel, được bố trí trong vật chứa.

Theo một phương án, vật chứa có thể bao gồm vật chứa trong và vật chứa ngoài. Tốt hơn, nếu vật chứa trong bao gồm khoang dưới dạng đoạn của hình trụ, và trong đó phần cong của đoạn hình trụ này mở rộng ít nhất 180° , khoang được bịt kín bằng lá nhôm xé được hoặc bẻ được. Tốt hơn, nếu vật chứa ngoài bao gồm túi kín mà trong đó vật chứa trong kín được bố trí cùng với chất hút ẩm.

Vật mang collagen cuộn đóng gói theo sáng chế có thể còn chứa nhãn được bố trí để quan sát được bằng mắt thường mà không mở gói và chỉ ra gói nào có vật mang collagen cuộn đã được khử trùng bằng bức xạ, như tia X, như tia X năng lượng cao, hoặc bức xạ gama, hoặc chùm điện tử, hoặc ánh sáng cực tím. Ví dụ, nhãn có thể được bố trí bên phía ngoài của vật chứa ngoài.

Vật mang collagen cuộn đóng gói theo sáng chế cũng có thể bao gồm túi nhựa vô trùng chứa lượng khí tối thiểu bên trong, tốt hơn là không chứa khí trong túi, túi này đặc biệt thích hợp để bảo vệ vật mang collagen cuộn khỏi bị hoạt hóa bởi dịch thể khi dùng nó, ví dụ, trong phẫu thuật. Điều này được mô tả trên Fig.10. Túi nhựa mỏng này có thể tùy ý được sử dụng sau khi đã mở gói vật mang collagen cuộn đóng gói theo sáng chế.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất vật mang collagen ép cuộn bao gồm các bước:

- a) tạo ra vật mang collagen có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này,
- b) tùy ý làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên tạo ra vật mang collagen tùy ý được làm ẩm,
- c) ép vật mang collagen tùy ý được làm ẩm nêu trên tạo ra vật mang collagen ép,
- d) cuộn vật mang collagen ép nêu trên,
- e) thu vật mang collagen ép cuộn,
- f) tùy ý sấy khô vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước e),

g) tùy ý khử trùng vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước e) hoặc f),
 h) tùy ý đóng gói vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước e), f) hoặc g) trong vật chứa thích hợp,

và theo đó thu được vật mang collagen ép cuộn có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

- I. đường kính lớn nhất là 10mm,
- II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen ép cuộn nêu trên, và
- III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó các bước sản xuất vật mang collagen ép cuộn nêu trên bao gồm:

- a) làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên tạo ra vật mang collagen được làm ẩm,
- b) ép vật mang collagen được làm ẩm nêu trên tạo ra vật mang collagen ép,
- c) cuộn vật mang collagen ép nêu trên tạo ra vật mang collagen ép cuộn,
- d) sấy khô vật mang collagen ép cuộn nêu trên,
- e) tùy ý khử trùng vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước c) hoặc d),
- f) tùy ý đóng gói vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước c), d) hoặc e) trong vật chứa thích hợp.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó các bước sản xuất vật mang collagen ép cuộn nêu trên bao gồm:

- a) làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên tạo ra vật mang collagen được làm ẩm,
- b) ép vật mang collagen được làm ẩm nêu trên tạo ra vật mang collagen ép,
- c) cuộn vật mang collagen ép nêu trên tạo ra vật mang collagen ép cuộn,
- d) sấy khô vật mang collagen ép cuộn nêu trên,
- e) khử trùng vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước c) hoặc d),
- f) tùy ý đóng gói vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước c), d) hoặc e) trong vật chứa thích hợp.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó các bước sản xuất vật mang collagen ép cuộn nêu trên bao gồm:

- a) làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên tạo ra vật mang collagen được làm ẩm,
- b) ép vật mang collagen được làm ẩm nêu trên tạo ra vật mang collagen ép,
- c) cuộn vật mang collagen ép nêu trên tạo ra vật mang collagen ép cuộn,
- d) sấy khô vật mang collagen ép cuộn nêu trên,
- e) khử trùng vật mang collagen ép cuộn nêu trên,
- f) đóng gói vật mang collagen ép cuộn nêu trên trong vật chứa thích hợp.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen ép cuộn nêu trên có lực dính bám ít nhất là 50mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen ép cuộn nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen ép cuộn nêu trên có lực dính bám ít nhất là 60mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen ép cuộn nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó etanol được sử dụng để làm ẩm ít nhất một phần của vật mang collagen nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó etanol nêu trên được phun với lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 10,4mg/cm² vật mang collagen.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó etanol nêu trên được phun với lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 6,1mg/cm² vật mang collagen.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó etanol được phun với lượng nằm trong khoảng từ 1,2 đến 4,7mg/cm² vật mang collagen.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó etanol nêu trên được phun lên ít nhất một mặt của vật mang collagen nêu trên chứa lớp bao nêu trên, ví dụ, etanol được phun lên ít nhất một mặt của vật mang collagen nêu trên, trong đó ít nhất một mặt này chứa lớp bao.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó etanol nêu trên được phun lên ít nhất một mặt của vật mang collagen nêu trên không chứa lớp bao nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó etanol nêu trên được phun lên ít nhất hai mặt đối diện của vật mang collagen nêu trên, trong đó ít nhất một trong hai mặt này chứa lớp bao nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó lớp bao nêu trên hướng ra ngoài trên vật mang collagen ép cuộn nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó lớp bao nêu trên hướng vào trong trên vật mang collagen ép cuộn nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó bước ép được thực hiện bằng cách sử dụng trục cuộn với kích thước khoảng trống giữa các trục cuộn không lớn hơn 0,75mm và trong đó đường kính của trục cuộn nằm trong khoảng từ 10 đến 100mm.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó bước khử trùng nêu trên được thực hiện bằng bức xạ gama.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen nêu trên được xử lý ở 3-35°C và 5-80% RH (độ ẩm tương đối).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen nêu trên được xử lý ở 18-22°C và 36-65% RH (độ ẩm tương đối).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó bước sấy khô nêu trên tạo ra vật mang collagen ép cuộn chứa etanol (sót lại) với lượng không lớn hơn 2,0% w/w.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó bước sấy khô nêu trên tạo ra vật mang collagen ép cuộn chứa etanol (sót lại) với lượng không lớn hơn 1,6% w/w.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó bước sấy khô nêu trên tạo ra vật mang collagen ép cuộn chứa nước (sót lại) với lượng không lớn hơn 10,0% w/w.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó bước sấy khô nêu trên tạo ra vật mang collagen ép cuộn chứa nước (sót lại) với lượng không lớn hơn 8,0% w/w.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó lớp bao chứa fibrinogen rắn của người với lượng $5,5\text{mg}/\text{cm}^2$ và trombin rắn của người với lượng $2,0\text{ IU}/\text{cm}^2$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen ép cuộn nêu trên có mức hao hụt lớp bao ngay sau khi mở cuộn nhỏ hơn $0,6\text{mg}/\text{cm}^2$ khi đo bằng cách cân.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen ép cuộn nêu trên được xử lý cơ học ít nhất một phần, theo đó tạo ra vật mang collagen ép cuộn cơ học ít nhất một phần, như vật mang collagen ép cuộn cơ học.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen nêu trên có tỷ trọng nằm trong khoảng từ 3,0 đến $4,5\text{mg}/\text{cm}^3$. Tỷ trọng của vật mang collagen theo sáng chế là tỷ trọng của vật mang collagen không kể lớp bao.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất vật mang collagen ép bao gồm các bước:

a) tạo ra vật mang collagen có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này,

b) tùy ý làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên tạo ra vật mang collagen tùy ý được làm ẩm,

c) ép vật mang collagen tùy ý được làm ẩm nêu trên tạo ra vật mang collagen ép,

d) tùy ý sấy khô vật mang collagen ép thu được ở bước c),

e) tùy ý khử trùng vật mang collagen ép thu được ở bước c) hoặc d),

f) đóng gói vật mang collagen ép thu được ở bước c), d) hoặc e) trong vật chứa thích hợp,

và theo đó thu được vật mang collagen ép có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. độ dày lớn nhất là 4mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT), và

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen ép nêu trên có lực dính bám ít nhất là 50mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen ép nêu trên có lực dính bám ít nhất là 60mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen nêu trên có tỷ trọng nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4,5mg/cm³. Lưu ý rằng tỷ trọng của vật mang collagen theo sáng chế là tỷ trọng của vật mang collagen không kể lớp bao.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất vật mang collagen cuộn bao gồm các bước:

a) tạo ra vật mang collagen có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này,

b) tùy ý làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên tạo ra vật mang collagen tùy ý được làm ẩm,

c) cuộn vật mang collagen nêu trên tạo ra vật mang collagen cuộn,

d) tùy ý sấy khô vật mang collagen cuộn thu được ở bước c),

e) tùy ý khử trùng vật mang collagen cuộn thu được ở bước c) hoặc d),

f) tùy ý đóng gói vật mang collagen cuộn thu được ở bước c), d) hoặc e) trong vật chứa thích hợp,

và theo đó thu được vật mang collagen cuộn có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. đường kính lớn nhất là 10mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen cuộn nêu trên, và

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10⁻⁶.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen cuộn nêu trên có lực dính bám ít nhất là 50mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen cuộn nêu trên có lực dính bám ít nhất là 60mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen cuộn nêu trên có mức hao hụt lớp bao ngay sau khi mở cuộn nhỏ hơn $0,6\text{mg}/\text{cm}^2$ khi đo bằng cách cân.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen nêu trên có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

modun đàn hồi nằm trong khoảng từ 5 đến $100\text{N}/\text{cm}^2$,

tỷ trọng nằm trong khoảng từ 1 đến $10\text{mg}/\text{cm}^3$,

đường kính khoang lớn hơn 0,75mm và nhỏ hơn 4mm và/hoặc đường kính khoang trung bình nhỏ hơn 3mm và được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen nêu trên

a) fibrinogen rắn

b) trombin rắn.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen nêu trên có mật độ nằm trong khoảng từ 3,0 đến $4,5\text{ mg}/\text{cm}^3$.

Lưu ý rằng tỷ trọng của vật mang collagen theo sáng chế là tỷ trọng của vật mang collagen không kể lớp bao.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình mở cuộn vật mang collagen ép cuộn, bao gồm các bước:

a) tạo ra vật mang collagen ép cuộn sản xuất được theo sáng chế,

b) mở gói vật mang collagen ép cuộn nêu trên từ vật chứa thích hợp nêu trên,

c) cho vật mang collagen ép cuộn nêu trên đi qua lỗ tiếp cận, như ống chọc hút,

d) mở cuộn vật mang collagen ép cuộn nêu trên khi ra khỏi lỗ tiếp cận nêu trên,

e) thu vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn có lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) và mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen ép cuộn nêu trên có mức hao hụt lớp bao ngay sau khi mở cuộn nhỏ hơn $0,6\text{mg}/\text{cm}^2$ khi đo bằng cách cân.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen ép cuộn nêu trên có lực dính bám ít nhất là 50mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen ép cuộn nêu trên có lực dính bám ít nhất là 60mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen nêu trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình mở cuộn vật mang collagen cuộn, bao gồm các bước:

- a) tạo ra vật mang collagen cuộn sản xuất được theo sáng chế,
- b) mở gói vật mang collagen cuộn nêu trên từ vật chứa thích hợp nêu trên,
- c) cho vật mang collagen cuộn nêu trên đi qua lỗ tiếp cận, như ống chọc hút,
- d) mở cuộn vật mang collagen cuộn nêu trên khi ra khỏi lỗ tiếp cận nêu trên,
- e) thu vật mang collagen cuộn đã mở cuộn có lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) và mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen cuộn nêu trên có mức hao hụt lớp bao ngay sau khi mở cuộn nhỏ hơn $0,6\text{mg}/\text{cm}^2$ khi đo bằng cách cân.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen cuộn nêu trên có lực dính bám ít nhất là 50mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen cuộn nêu trên có lực dính bám ít nhất là 60mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen nêu trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế, vật mang collagen này có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này, và có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

- I. đường kính lớn nhất là 10mm,
- II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn,
- III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế, trong đó lớp bao chứa fibrinogen rắn của người với lượng $5,5\text{mg}/\text{cm}^2$ và trombin rắn của người với lượng $2,0\text{ IU}/\text{cm}^2$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế, trong đó vật mang collagen nêu trên có đường kính lớn nhất là 8mm.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế, trong đó lớp bao nêu trên hướng ra ngoài.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế, trong đó lớp bao nêu trên hướng vào trong.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế, trong đó bước sấy khô nêu trên tạo ra vật mang collagen nêu trên chứa etanol (sót lại) với lượng không lớn hơn 2,0% w/w.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế chứa etanol (sót lại) với lượng không lớn hơn 1,6% w/w.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế chứa nước (sót lại) với lượng không lớn hơn 8,0% w/w. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế chứa nước (sót lại) với lượng không lớn hơn 5,0% w/w.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế, trong đó vật mang collagen này được chiếu xạ bằng bức xạ gama.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế, trong đó vật mang collagen này có lực dính bám ít nhất là 50mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế, trong đó vật mang collagen này có lực dính bám ít nhất là 60mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến sản phẩm theo sáng chế, trong đó vật mang collagen ép cuộn nêu trên được xử lý cơ học ít nhất một phần, theo đó tạo ra vật mang collagen ép cuộn cơ học ít nhất một phần, như vật mang collagen ép cuộn cơ học.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

a) tạo ra vật mang collagen có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này,

b) tùy ý làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên tạo ra vật mang collagen tùy ý được làm ẩm,

c) ép vật mang collagen tùy ý được làm ẩm nêu trên tạo ra vật mang collagen ép,

d) cuộn vật mang collagen ép nêu trên,

e) thu vật mang collagen ép cuộn,

f) tùy ý sấy khô vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước e),

g) tùy ý khử trùng vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước e) hoặc f),

h) tùy ý đóng gói vật mang collagen ép cuộn thu được ở bước e), f) hoặc g) trong vật chứa thích hợp,

và theo đó thu được vật mang collagen ép cuộn có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. đường kính lớn nhất là 10mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen nêu trên, và

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn thu được bằng quy trình theo sáng chế, trong đó vật mang collagen ép cuộn nêu trên được xử lý cơ học ít nhất một phần, theo đó tạo ra vật mang collagen ép cuộn cơ học ít nhất một phần, như vật mang collagen ép cuộn cơ học.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn theo sáng chế có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. độ dày lớn nhất là 4mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT),

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} ,

IV. vật mang collagen ép cuộn nêu trên có khả năng dính bám vào mô trong khi được mở cuộn mà không cuộn trở lại.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn theo sáng chế, trong đó vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn này được xử lý cơ học ít

nhất một phần, theo đó tạo ra vật mang collagen ép cuộn cơ học ít nhất một phần đã mở cuộn, như vật mang collagen ép cuộn cơ học đã mở cuộn.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn theo sáng chế có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này, và có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. độ dày lớn nhất là 4mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT),

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} ,

IV. vật mang collagen ép cuộn nêu trên có khả năng dính bám vào mô trong khi được mở cuộn mà không cuộn trở lại.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn theo sáng chế, trong đó vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn này được hoặc đã được xử lý cơ học ít nhất một phần, theo đó tạo ra vật mang collagen ép cuộn cơ học ít nhất một phần đã mở cuộn, như vật mang collagen ép cuộn cơ học đã mở cuộn.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép theo sáng chế có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này, và có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. độ dày lớn nhất là 4mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT),

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép theo sáng chế, trong đó vật mang collagen ép này được xử lý cơ học ít nhất một phần, theo đó tạo ra vật mang collagen ép cơ học ít nhất một phần, như vật mang collagen ép cơ học.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vật mang collagen cuộn theo sáng chế có lớp bao chứa fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này, và có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau:

I. đường kính lớn nhất là 10mm,

II. lực dính bám ít nhất là 40mmHg khi đo bằng thử nghiệm áp lực (PCT) sau khi mở cuộn vật mang collagen nêu trên,

III. mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn theo sáng chế, trong đó vật mang collagen cuộn này được xử lý cơ học ít nhất một phần, theo đó tạo ra vật mang collagen cuộn cơ học ít nhất một phần, như vật mang collagen cuộn cơ học.

Phân phối vật mang collagen cuộn/cuộn theo sáng chế tới vị trí đích

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp phân phối vật mang collagen cuộn theo sáng chế tới vị trí đích. Phương pháp này bao gồm bước cho vật mang collagen cuộn nêu trên đi qua lỗ tiếp cận hoặc ống tiếp cận tới vị trí đích. Dụng cụ thích hợp bất kỳ, thậm chí là tay của nhân viên y tế, đều có thể được sử dụng để đưa vật mang collagen cuộn qua lỗ hoặc ống tiếp cận. Ví dụ, dụng cụ thích hợp có thể là một hoặc nhiều dụng cụ sau: kéo phẫu thuật, kẹp phẫu thuật, kẹp, dụng cụ phẫu tích hoặc banh.

Theo một phương án của sáng chế, ống tiếp cận được sử dụng, và tốt hơn là khô (tức là không chứa hơi ẩm). Tốt hơn, nếu ống tiếp cận này là ống chọc hút phẫu thuật, như ống chọc hút dùng một lần. “Vị trí đích” tốt hơn là chỉ vị trí bất kỳ cần tiếp xúc và/hoặc dính bám với vật mang collagen cuộn theo sáng chế. Theo một phương án, vị trí đích là mô hình phẫu thuật tổng hợp cho mục đích trưng bày/giáo dục. Theo phương án khác, vị trí đích có thể là cơ quan hoặc mô. Theo một phương án của sáng chế, vị trí đích là cơ quan hoặc mô đã được tách ra khỏi người hoặc động vật, như lợn. Theo phương án khác của sáng chế, vị trí đích là in vivo ở người hoặc động vật, như cơ quan (ví dụ, được chọn từ nhóm bao gồm: phổi, thận, gan, mạch máu) hoặc cơ quan bất kỳ trong số các cơ quan nêu trên đây trong phần định nghĩa.

Sau khi phân phối tới vị trí đích, vật mang collagen cuộn có thể được duy trì ở trạng thái cuộn và không mở cuộn. Điều này là có lợi, ví dụ, trong trường hợp phủ vật mang collagen cuộn bên trong, ví dụ, khoang hoặc lỗ trong cơ quan hoặc mô, như trong phẫu thuật phổi, như được minh họa trên Fig.7. Theo phương án khác của sáng chế, phương pháp phân phối vật mang collagen cuộn còn bao gồm bước mở cuộn vật mang collagen cuộn trước hoặc trong quá trình phủ lên vị trí đích. Ví dụ, bước mở cuộn này có thể được thực hiện bằng cách cho tiếp giáp và duy trì mép của vật mang collagen cuộn với vị trí đích, như được mô tả trên Fig.8. Theo phương án khác của sáng chế, vật mang collagen cuộn được mở cuộn trước khi tiếp xúc với vị trí đích, như được mô tả trên Fig.10. Theo phương án khác của sáng chế, vật mang collagen cuộn được đóng gói trong túi nhựa vô trùng chứa lượng nhỏ không khí bên trong đặc biệt thích hợp để ngăn ngừa

vật mang collagen cuộn khỏi bị hoạt hóa bởi dịch thể khi dùng nó, ví dụ, trong phẫu thuật. Điều này cũng được minh họa trên Fig.10 mặc dù loại túi nhựa được thể hiện là loại túi lớn so với các loại được ưu tiên sử dụng. Túi nhựa vô trùng được ưu tiên sử dụng chứa lượng nhỏ không khí bên trong có thể tùy ý được sử dụng sau khi đã mở gói vật mang collagen cuộn đã đóng gói theo sáng chế nhưng trước khi cho vật mang collagen cuộn đi qua lỗ hoặc ống tiếp cận.

Một hoặc nhiều dụng cụ dẫn hướng thích hợp để dẫn hướng việc mở cuộn vật mang collagen cuộn có thể được sử dụng để dẫn hướng quá trình mở cuộn, như dụng cụ phẫu thuật chuẩn thích hợp bất kỳ, như dụng cụ nội soi thích hợp bất kỳ. Theo một phương án, dụng cụ mở cuộn chuyên dụng có thể được sử dụng, ví dụ, thích hợp để kẹp vật mang collagen cuộn ở một đầu và mở cuộn ở đầu còn lại. Theo một phương án được ưu tiên, vật mang collagen cuộn được kẹp ở một đầu bằng một dụng cụ dẫn hướng (như kim kẹp hoặc kẹp phẫu thuật hoặc kẹp), và dụng cụ dẫn hướng khác (như kẹp phẫu thuật) được sử dụng để mở cuộn một cách cẩn thận vật mang collagen trên vị trí đích.

Theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen được đặt vào vị trí đích bằng ít nhất một kẹp phẫu thuật. Tùy ý, dụng cụ dẫn hướng khác được sử dụng để dẫn hướng quá trình mở cuộn, như bằng cách sử dụng dụng cụ thứ hai như kẹp phẫu thuật.

Theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen cuộn được sử dụng trong phẫu thuật hở. Đối với các ứng dụng phẫu thuật hở, vật mang collagen cuộn có thể được mở cuộn, ví dụ, bằng tay của nhân viên y tế hoặc dụng cụ phẫu thuật chuẩn bất kỳ, như một hoặc nhiều dụng cụ sau: kéo phẫu thuật, kẹp phẫu thuật, kẹp, dụng cụ phẫu tích hoặc banh.

Trong suốt quy trình mở cuộn/mở cuộn đối với vật mang collagen cuộn, dụng cụ dẫn hướng, dụng cụ phẫu thuật hoặc tay của nhân viên y tế tốt hơn là chỉ cần tiếp xúc với mặt không phủ của vật mang collagen này để ngăn ngừa việc làm hỏng mặt phủ. Trong suốt và sau quy trình mở cuộn ở vị trí đích, bác sĩ phẫu thuật có thể chọn cách làm ẩm thêm vật mang collagen bằng cách sử dụng, ví dụ, dung dịch nước muối, và/hoặc ép lên vật mang collagen, ví dụ, bằng cách sử dụng tay của nhân viên y tế hoặc gạc hoặc khăn, như gạc hoặc khăn ẩm, tùy ý được phủ bằng cách sử dụng, ví dụ, kẹp phẫu thuật. Việc tùy ý làm ẩm vật mang collagen bằng hệ thống rửa/hút/phun cũng có thể được áp dụng. Theo một phương án, nhiều gạc hoặc khăn ẩm được phủ (ví dụ, được phủ bằng cách sử

dụng nhiều kẹp phẫu thuật), như bằng cách sử dụng hai gạc hoặc khăn ẩm được phủ bằng cách sử dụng hai bộ kẹp phẫu thuật, ví dụ, như được minh họa trên Fig.9. Nếu áp lực được tác dụng lên vật mang collagen sau khi đặt lên vị trí đích thì việc này được thực hiện, ví dụ, trong thời gian từ 30 giây đến 6 phút, như từ 1 đến 5 phút, ví dụ, từ 3 đến 5 phút hoặc từ 2 đến 3 phút hoặc 2 phút hoặc 3 phút. Nhiều chu kỳ làm ẩm và ép có thể được tác dụng lên vật mang collagen. Trong trường hợp không cầm máu được hoàn toàn bằng cách phủ một vật mang collagen, có thể phủ thêm vật mang collagen, ví dụ, phủ thêm 1 hoặc 2 vật mang collagen.

Nếu vật mang collagen bao (như TachoSil®) được sử dụng trong quy trình mở cuốn thì vật mang collagen này tốt hơn là được mở cuốn với mặt bao của vật mang collagen đối diện với vị trí đích.

Sau khi phân phối tới vị trí đích, vật mang collagen tốt hơn là dính bám vào vị trí đích và làm cầm máu ở vị trí đích và quanh vị trí đích. Tốt hơn, nếu gạc hoặc khăn bất kỳ được sử dụng được loại bỏ một cách cẩn thận, tùy ý giữ cho vật mang collagen đứng vị trí bằng cách sử dụng dụng cụ phẫu thuật thích hợp, như nhíp hoặc kẹp phẫu thuật.

Theo một phương án được ưu tiên về phương pháp mở cuốn, tất cả các vật tiếp xúc với vật mang collagen cuốn trước khi vật mang collagen cuốn tiếp xúc với vị trí đích (ví dụ: găng phẫu thuật, dụng cụ phẫu thuật và ống hoặc lỗ tiếp cận) là khô và không chứa hơi ẩm hoặc dịch. Cũng được ưu tiên là vật mang collagen vẫn khô cho đến khi phủ lên vùng đích. Ví dụ, điều này có thể đạt được bằng cách thao tác vật mang collagen thật chính xác và cẩn thận hoặc bằng cách giữ vật mang collagen bên trong túi nhựa cho đến khi phân phối tới vị trí đích. Do đó, theo một phương án của sáng chế, vật mang collagen cuốn được phân phối tới vị trí đích trong túi nhựa vô trùng chứa lượng nhỏ không khí bên trong. Vật mang collagen cuốn có thể đã được đóng gói sẵn trong túi nhựa vô trùng chứa lượng nhỏ không khí bên trong trong bao bì sản phẩm, hoặc theo cách khác vật mang collagen có thể được lồng vào túi vô trùng sau khi lấy ra khỏi bao bì sản phẩm. Túi nhựa có thể được loại bỏ sau khi vật mang collagen tới vị trí đích.

Túi nhựa vô trùng chứa lượng nhỏ không khí bên trong có thể được sử dụng để đặt áp lực lên vật mang collagen sau khi phủ lên vị trí đích. Túi nhựa này có thể tùy ý là một phần của bao bì sản phẩm gốc, tức là, theo một phương án của sáng chế, vật mang

colagen cuộn được đóng gói sẵn trong túi nhựa vô trùng chứa lượng nhỏ không khí bên trong.

Theo một phương án về phương pháp mở cuộn/phân phối được mô tả ở đây, cuộn vật mang colagen có đường kính ngoài không lớn hơn 12mm và trong đó lỗ hoặc ống tiếp cận (như ống chọc hút) có đường kính không lớn hơn 12mm. Phương pháp mở cuộn/phân phối có thể còn bao gồm bước mở gói vật mang colagen cuộn từ vật chứa. Ví dụ, điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dụng cụ mở gói và/hoặc tay đeo găng.

Cụ thể, vật mang colagen cuộn/cuộn theo sáng chế là dùng cho liệu pháp và/hoặc phương pháp phẫu thuật, ví dụ, được thực hiện trên cơ thể người hoặc động vật. Ở đây, các thuật ngữ “phẫu thuật” và “phương pháp phẫu thuật” được sử dụng thay thế cho nhau. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang colagen cuộn theo sáng chế dùng cho liệu pháp. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến vật mang colagen cuộn theo sáng chế dùng cho phẫu thuật.

Đối với liệu pháp và/hoặc phương pháp phẫu thuật này, tốt hơn là sử dụng ít nhất một số (hoặc tất cả) đặc tính của một hoặc nhiều phương pháp phân phối vật mang colagen cuộn tới vị trí đích như được mô tả ở đây. Một phương án sử dụng vật mang colagen cuộn theo sáng chế cho liệu pháp và/hoặc phương pháp phẫu thuật là phương pháp cầm máu liên quan đến việc thực hiện phẫu thuật ít xâm lấn bằng cách sử dụng vật mang colagen cuộn theo sáng chế. Phương án khác là phương pháp điều trị tổn thương liên quan đến việc thực hiện điều trị nội soi, điều trị soi ổ bụng hoặc điều trị soi ngực bằng cách sử dụng vật mang colagen cuộn theo sáng chế. Phương án khác là phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa tổn thương liên quan đến việc thực hiện phẫu thuật nội soi bằng cách sử dụng vật mang colagen cuộn theo sáng chế. Phương án khác là phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa chảy máu ở mô hoặc mẫu mô của người hoặc động vật cần cầm máu bằng cách sử dụng vật mang colagen cuộn theo sáng chế. Phương án khác là phương pháp điều trị mô hoặc mẫu mô của người hoặc động vật cần bịt kín và/hoặc dán bằng cách sử dụng vật mang colagen cuộn theo sáng chế. Phương án khác là sử dụng vật mang colagen cuộn theo sáng chế cho phẫu thuật lỗ khóa. Phương án khác là sử dụng vật mang colagen cuộn theo sáng chế cho phẫu thuật hở, trong đó vật mang colagen cuộn có thể được sử dụng và để mở cuộn in vivo, hoặc trong đó vật mang colagen này được mở

cuốn (ví dụ, bằng cách sử dụng hai hoặc nhiều bộ kẹp phẫu thuật thông thường). Phương án khác là phương pháp điều trị mô hoặc mẫu mô của người hoặc động vật cần che phủ để ngăn ngừa sự phát triển dính bám mô hậu phẫu. Phương án khác là sử dụng vật mang collagen cuộn theo sáng chế cho nội soi, soi ổ bụng hoặc soi ngực.

Ví dụ về quy trình phẫu thuật thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: cắt bỏ kết tràng, liệu pháp lạnh đối với thận, cắt bỏ thận một phần, phẫu thuật phổi, phẫu thuật soi ngực có sử dụng video, phẫu thuật cắt bỏ gan, tiêm dưới da, tiêm áp lực khí, cấy dưới da, nội soi, phẫu thuật dưới da, phẫu thuật ổ bụng, phẫu thuật nội soi ngực, phẫu thuật nội soi khớp, phẫu thuật lạnh, vi phẫu, phẫu thuật lỗ khóa, phẫu thuật nội mạch (như tạo hình mạch), thông mạch vành, đặt điện cực não tủy lâu dài, phẫu thuật lập thể, phẫu thuật Nuss, phương pháp tạo ảnh y tế trên cơ sở hoạt tính phóng xạ, như máy ảnh gama, chụp cắt lớp bức xạ positron và SPECT (single photon emission tomography: chụp cắt lớp bức xạ đơn photon), phẫu thuật dẫn hướng hình ảnh, phẫu thuật bằng người máy, can thiệp bằng X quang, nội soi thực quản-dạ dày-tá tràng, nội soi ruột non, nội soi kết tràng, nội soi đại tràng sigma, nội soi khuếch đại, chụp X-quang đường mật-tụy nội soi nghịch hành ống mật (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP), nội soi đường mật-tụy có hỗ trợ bởi ống soi tá tràng, nội soi đường mật trong khi phẫu thuật, nội soi trực tràng, nội soi hậu môn và trực tràng, nội soi mũi, nội soi phế quản, nội soi tai, nội soi bàng quang, nội soi cơ quan sinh dục nữ, nội soi âm đạo, nội soi tử cung, nội soi ống dẫn trứng, nội soi ổ bụng, nội soi khớp, nội soi ngực, nội soi trung thất, nội soi màng ối, nội soi thai, nội soi liên vùng phẫu thuật tạo hình, nội soi thanh quản, nội soi thực quản, nội soi phế quản, phẫu thuật chỉnh hình, phẫu thuật tay (như tháo ống cổ tay nội soi và khoang ngoài màng cứng (nội soi ngoài màng cứng)).

Tốt hơn, nếu vật mang collagen cuộn/cuốn theo sáng chế được sử dụng dưới dạng liệu pháp hỗ trợ trong quy trình phẫu thuật hoặc dưới dạng liệu pháp hỗ trợ phòng bệnh trong quy trình phẫu thuật. Vật mang collagen cuộn/cuốn theo sáng chế cũng có thể được sử dụng dưới dạng hỗ trợ cầm máu trong phẫu thuật (như phẫu thuật tim mạch), như khi việc cầm máu bằng các kỹ thuật phẫu thuật chuẩn (như khâu, buộc hoặc đốt) là không hữu hiệu hoặc không khả thi. Ví dụ, vật mang collagen cuộn có thể được sử dụng để cải thiện việc cầm máu và/hoặc để thúc đẩy quá trình bịt kín mô, và/hoặc để hỗ trợ đường khâu (như trong phẫu thuật mạch).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế để bịt kín mô, dán mô và cầm máu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế để dùng trong phẫu thuật ít xâm lấn.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế để dùng trong phẫu thuật nội soi.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn cơ học ít nhất một phần theo sáng chế để bịt kín mô, dán mô và cầm máu.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn cơ học ít nhất một phần theo sáng chế để dùng trong phẫu thuật ít xâm lấn.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn cơ học ít nhất một phần theo sáng chế để dùng trong phẫu thuật nội soi.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn theo sáng chế để bịt kín mô, dán mô và cầm máu.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn theo sáng chế để dùng trong phẫu thuật ít xâm lấn.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn theo sáng chế để dùng trong phẫu thuật nội soi.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn cơ học ít nhất một phần đã mở cuộn theo sáng chế để bịt kín mô, dán mô và cầm máu.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn cơ học ít nhất một phần đã mở cuộn theo sáng chế để dùng trong phẫu thuật ít xâm lấn.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuộn cơ học ít nhất một phần đã mở cuộn theo sáng chế để dùng trong phẫu thuật nội soi.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị mô cần bịt kín và/hoặc dán, phương pháp này bao gồm bước phủ vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế lên mô nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị chảy máu ở mô cần cầm máu, phương pháp này bao gồm bước phủ vật mang collagen ép cuộn theo sáng chế lên mô nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị tổn thương liên quan đến việc thực hiện phẫu thuật ít xâm lấn, phương pháp này bao gồm bước phủ vật mang collagen ép cuốn theo sáng chế lên tổn thương nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị tổn thương liên quan đến việc thực hiện điều trị nội soi, điều trị soi ổ bụng hoặc điều trị soi ngực, phương pháp này bao gồm bước phủ vật mang collagen ép cuốn theo sáng chế lên tổn thương nêu trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng vật mang collagen ép cuốn theo sáng chế để bảo chế được phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị mô cần bịt kín và/hoặc dán.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng vật mang collagen ép cuốn theo sáng chế để bảo chế được phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị chảy máu ở mô cần cầm máu.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng vật mang collagen ép cuốn theo sáng chế để bảo chế được phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị tổn thương liên quan đến việc thực hiện phẫu thuật ít xâm lấn.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng vật mang collagen ép cuốn theo sáng chế để bảo chế được phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị tổn thương liên quan đến việc thực hiện điều trị nội soi, điều trị soi ổ bụng hoặc điều trị soi ngực.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuốn theo sáng chế dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị mô cần bịt kín và/hoặc dán.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuốn theo sáng chế dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị chảy máu ở mô cần cầm máu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuốn theo sáng chế dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị tổn thương liên quan đến việc thực hiện phẫu thuật ít xâm lấn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen ép cuốn theo sáng chế dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị tổn thương liên quan đến việc thực hiện điều trị nội soi, điều trị soi ổ bụng hoặc điều trị soi ngực.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn theo sáng chế dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị chảy máu ở mô hoặc mẫu mô của người hoặc động vật cần cầm máu.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn theo sáng chế dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị tổn thương liên quan đến việc thực hiện phẫu thuật ít xâm lấn.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn theo sáng chế dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị tổn thương liên quan đến việc thực hiện điều trị nội soi, điều trị soi ổ bụng hoặc điều trị soi ngực.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn theo sáng chế dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị tổn thương liên quan đến việc thực hiện phẫu thuật nội soi.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn theo sáng chế dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị dính bám mô hậu phẫu.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn theo sáng chế dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị dính bám mô hậu phẫu ở mô hoặc mẫu mô của người hoặc động vật cần che phủ.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn theo sáng chế dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị mô hoặc mẫu mô cần bịt kín/dán.

Cần phải hiểu rằng các phương án và dấu hiệu được mô tả trong một trong số các khía cạnh của sáng chế cũng áp dụng cho các khía cạnh khác của sáng chế, tức là tất cả các khía cạnh đề cập đến vật mang collagen ép cuộn cũng áp dụng cho vật mang collagen ép, hoặc vật mang collagen cuộn, hoặc vật mang collagen ép cuộn đã mở cuộn.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn trong các ví dụ không giới hạn sau đây.

Thiết bị

Fig.11 thể hiện phương án được ưu tiên về thiết bị 10 để sản xuất vật mang collagen cuộn. Thiết bị này bao gồm một số cơ cấu như được thể hiện trên hình vẽ và cụ thể là bao gồm bộ phận phun ẩm 2 lên vật mang collagen 3 trước khi cuộn vật mang collagen này như được mô tả ở đây.

Bộ phận phun ẩm 2 bao gồm vòi phun 4 hướng về bề mặt của lớp bao của vật mang collagen, vòi phun 4 tạo giọt dung môi dưới dạng sương mù hoặc bụi. Do đó, vật mang collagen được dẫn hướng bề mặt lớp bao của nó đối diện với vòi phun 4. Dung môi thấm vào vật mang collagen 3 và làm mềm vật mang collagen 3. Đã phát hiện ra rằng có thể chỉ cần làm ẩm lớp bao hoặc phần trên lớp bao của vật mang collagen, mặc dù có thể ưu tiên tắm ướt toàn bộ vật mang collagen, tức là tắm ướt cả lớp bao lẫn lớp collagen.

Thiết bị 10 có thể còn bao gồm bộ phận cuốn 5, mà được làm thích nghi để kẹp vật mang collagen đã được làm ẩm 3 dọc theo mép và cuốn nó thành vật mang collagen cuốn 1. Bộ phận cuốn 5 bao gồm bộ phận kẹp quay được 6 để kẹp vật mang collagen dọc theo mép 7 của vật mang collagen 3 và cuốn vật mang collagen 3 bằng cách quay bộ phận kẹp 6 quanh trục song song với phần kéo giãn dọc của bộ phận kẹp 6.

Việc kẹp dọc theo mép 7 và quay bộ phận kẹp 6 không thể tạo ra sự cuốn hoặc vật mang collagen cuốn 1 có hình dạng mong muốn nếu vật mang collagen không được đỡ trong quá trình cuốn. Để đảm bảo có sự cuốn và hỗ trợ việc xác định hình dạng của vật mang collagen cuốn 1, bộ phận cuốn 5 còn bao gồm bộ phận đỡ 8 để đỡ vật mang collagen trong khi bị cuốn. Bộ phận đỡ 8 thường là khoang được bố trí một cách tương đối so với bộ phận kẹp 6 để bề mặt của bộ phận đỡ 8 đóng vai trò bộ phận đối áp suất bởi ít nhất một phần của vật mang collagen 3 tiếp giáp với ít nhất một phần của bề mặt trong của khoang trong quá trình cuốn. Như đã nêu, hình dạng của bề mặt bộ phận đỡ ít nhất là trợ giúp việc xác định hình dạng của vật mang collagen cuốn 1.

Bộ phận kẹp 6 bao gồm cặp cơ cấu kéo giãn 9, như hai cái kẹp hoặc kim. Cơ cấu kéo giãn 9 có phần kéo giãn dọc khớp với chiều rộng của vật mang collagen 1 – chiều rộng của vật mang collagen được coi là chiều song song với phần kéo giãn của cơ cấu kéo giãn 9 – theo đó vật mang collagen được kẹp ở mép dọc theo toàn bộ chiều rộng bởi cơ cấu kéo giãn 9.

Việc kẹp vật mang collagen 3 được thực hiện bằng cách làm giảm khoảng cách giữa cặp cơ cấu kéo giãn 9 khi vật mang collagen 3 nằm giữa các cơ cấu kéo giãn 9 đến mức làm cho việc kẹp đủ để tạo ra sự cuốn khi cơ cấu kéo giãn 9 được quay.

Như được thể hiện trên Fig.11, bộ phận đỡ 8 là khoang bao gồm phần đáy dưới dạng đoạn của hình trụ có ít nhất một đầu hở mà các cơ cấu kéo giãn dọc đi qua, và trong

đó phần cong của đoạn hình trụ này mở rộng ít nhất 180° . Phần trên của khoang được cấu tạo bởi hai đoạn thành thẳng song song 8a để khoang có dạng máng.

Cơ cấu kéo giãn 9 của bộ phận kẹp 6 có thể kéo giãn vào khoang của bộ phận đỡ 8 thông qua lỗ hở. Cơ cấu kéo giãn 9 còn co rút được để khi vật mang collagen 3 đã được cuộn và nằm trong khoang của bộ phận đỡ 8 thì cơ cấu kéo giãn 9 được rút khỏi vật mang collagen cuộn 1. Cơ cấu kéo giãn 9 được rút theo hướng song song với phần kéo giãn dọc của cơ cấu kéo giãn. Khi vật mang collagen 3 khác được cuộn, cơ cấu kéo giãn 9 được đưa trở lại khoang của bộ phận đỡ 8 bằng cách di chuyển cơ cấu kéo giãn 9 theo hướng ngược với hướng khi rút.

Như được chỉ ra trên Fig.11, kết quả của việc cuộn là vật mang collagen cuộn có dạng của cơ cấu kéo giãn với lõi hình chữ S. Hai đường cong chữ S được xác định bởi cơ cấu kéo giãn 9. Hơn nữa, việc quay bộ phận kẹp 6 được điều hợp để bố trí mép 14 sao cho nó tiếp giáp với thành khoang cố định mép 14 một cách tương đối với phần còn lại của vật mang collagen cuộn 1.

Thiết bị 10 còn bao gồm bộ phận ép 11. Bộ phận ép 11 được bố trí để ép vật mang collagen đã được làm ẩm 3 trước khi cuộn vật mang này, tức là như được chỉ ra trên Fig.11, bộ phận ép được bố trí sau bộ phận phun ẩm 2 và trước bộ phận cuộn 5.

Bộ phận ép bao gồm cặp trục cuộn 12 được bố trí để ép vật mang collagen đã được làm ẩm 3 trước khi cuộn vật mang này. Bước ép được đề xuất do khoảng trống giữa cặp trục cuộn là nhỏ hơn so với độ dày của vật mang collagen đã được làm ẩm. Như được chỉ ra trên Fig.11, các trục cuộn 12 quay theo các hướng ngược nhau để vận chuyển vật mang collagen qua cặp trục cuộn 12 tới bộ phận cuộn 5.

Sau khi vật mang collagen 3 đã được cuộn thành vật mang collagen cuộn, nó vẫn còn ẩm (chứa dung môi) và vẫn còn mềm. Để tạo ra vật mang collagen cuộn có dạng ổn định 1, vật mang collagen được khử ẩm bằng cách sấy khô vật mang collagen cuộn 1. Theo đó, thiết bị còn bao gồm ít nhất một bộ phận sấy khô (không được thể hiện trên hình vẽ) để sấy khô một hoặc nhiều vật mang collagen cuộn sau khi cuộn.

Bộ phận sấy khô thường được thể hiện dưới dạng ống sấy khô để vật mang collagen cuộn 1 đi qua và bên trong ống sấy nhiệt độ được nâng lên một cách tương đối theo nhiệt độ của vật mang collagen cuộn 1 và hàm lượng dung môi tương đối trong không khí được giữ ở mức thấp. Hai số đo này (nhiệt độ cao và hàm lượng dung môi

tương đối thấp) thúc đẩy quá trình vận chuyển dung môi từ vật mang collagen cuộn 1 đến không khí trên trong ống sấy khô. Thuận lợi, nếu không khí tuần hoàn cưỡng bức được sử dụng để tăng cường quá trình loại bỏ dung môi ra khỏi vật mang collagen cuộn 1.

Thuận lợi, nếu thiết bị được thể hiện để sản xuất tự động vật mang collagen cuộn 1. Như được chỉ ra trên Fig.11, thiết bị được thể hiện dưới dạng dây chuyền để tải các vật mang collagen 3 qua các giai đoạn sản xuất khác nhau.

Do đó, thiết bị 10 bao gồm dụng cụ băng tải thứ nhất 13 để tải vật mang collagen 3 trước khi cuộn qua bộ phận làm ẩm 2 và tới bộ phận cuộn 5. Trên đường từ bộ phận làm ẩm 2 và tới bộ phận cuộn 5, vật mang collagen đã được làm ẩm 3 đi qua cặp trục cuộn 12 được bố trí để ép vật mang collagen đã được làm ẩm trước khi cuộn vật mang collagen này, và dụng cụ băng tải thứ nhất 13 tải vật mang collagen đã được làm ẩm 3 tới cặp trục cuộn 12. Lưu ý rằng việc tải vật mang collagen đã được làm ẩm 3 từ đầu của dụng cụ băng tải thứ nhất 13 và đến khoảng trống giữa cặp trục cuộn 12 có thể được hỗ trợ bởi bộ phận dẫn hướng (không được thể hiện), bộ phận này dẫn hướng vật mang collagen đã được làm ẩm 3 tới cặp trục cuộn 12. Khi việc ép được thực hiện bởi cặp trục cuộn 12, các trục cuộn 12 quay để tải vật mang collagen đã được làm ẩm 3 qua bộ phận ép 11 và tới bộ phận cuộn 5. Hơn nữa, bộ phận dẫn hướng thích hợp (không được thể hiện) có thể được sử dụng để dẫn hướng vật mang collagen 3 tới vị trí trong khoang của bộ phận cuộn 5 trong đó bộ phận kẹp 6 có thể kẹp vật mang collagen dọc theo mép và cuộn vật mang collagen 3. Bộ phận dẫn hướng được sản xuất từ vật liệu trơ không làm hỏng vật mang collagen, ví dụ, bởi sự làm mòn vật liệu.

Hơn thế nữa, để giúp sản xuất tự động vật mang collagen cuộn 1, khoang của bộ phận cuộn 5 được tạo ra trong dụng cụ băng tải thứ hai. Mặc dù dụng cụ băng tải thứ nhất 13 tải vật mang collagen 3 với tốc độ không đổi, dụng cụ băng tải thứ hai thường tải vật mang collagen cuộn 1 kiểu bậc thang; tức là chỉ cần quá trình cuộn xảy ra, dụng cụ băng tải thứ hai ở trạng thái nghỉ và khi quá trình cuộn kết thúc (mép 14 được bố trí để tiếp giáp với bề mặt của khoang và cơ cấu kéo giãn được rút ra 9) dụng cụ băng tải thứ hai chuyển động để bố trí khoang rỗng bên dưới cặp trục cuộn và ở trước cơ cấu kéo giãn được rút ra 9.

Tốc độ tải của dụng cụ băng tải thứ nhất được đặt theo lượng dung môi được sử dụng từ vòi 14 để thu được lượng dung môi phun định trước cho mỗi đơn vị diện tích bề mặt của vật mang collagen 3.

Hướng và bố trí tương hỗ của các phần khác nhau thể hiện trên Fig.11 được lắp đặt trong thiết bị như được lắp đặt trên hình vẽ. Tức là, dụng cụ băng tải thứ nhất 13 được bố trí bên trên bộ phận cuốn 5 với cặp trục cuốn 12 được bố trí ở giữa.

Việc làm bản vật mang collagen luôn là vấn đề phải được quan tâm trong suốt quá trình làm ẩm, ép, cuốn và sấy khô. Để tránh việc làm bản, các phần khác nhau dùng để sản xuất vật mang collagen cuốn được bảo vệ khỏi môi trường bằng vỏ. Do đó, thiết bị thường bao gồm vỏ bọc kín bộ phận làm ẩm 2, và/hoặc cặp trục cuốn 12, và/hoặc bộ phận cuốn 5, và/hoặc bộ phận đỡ 8, và/hoặc dụng cụ băng tải thứ nhất và/hoặc dụng cụ băng tải thứ hai.

Các quy trình

Các thiết bị được mô tả ở đây được thích ứng để thực hiện quy trình cuốn vật mang collagen chứa lớp collagen và lớp bao chứa fibrinogen hầu như rắn và trombin hầu như rắn. Sau đây, các phương án được ưu tiên về quy trình theo sáng chế sẽ được mô tả. Việc dẫn tới Fig.11 và các cơ cấu và các bộ phận được thể hiện trong đó được viện dẫn bằng các số chỉ dẫn – điều này không giới hạn các quy trình đối với thiết bị được mô tả trên Fig.11.

Quy trình theo sáng chế thường bao gồm các bước theo thứ tự làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen 3, và cuốn vật mang collagen 3 bằng cách kẹp vật mang collagen 3 giữa cặp cơ cấu kéo giãn 9, và quay cặp cơ cấu kéo giãn 9 quanh trục song song với phần kéo giãn dọc của cơ cấu kéo giãn 9 để cuốn vật mang collagen 3 trên cơ cấu này, trong khi vật mang collagen 3 được đỡ bằng bộ phận đỡ 8.

Tốt hơn, nếu các bước làm ẩm và cuốn được thực hiện dưới dạng hai bước riêng như được mô tả trên đây liên quan đến phương án về thiết bị 10, các bước này được thực hiện nối tiếp nhau. Thời gian giữa bước làm ẩm và bước cuốn được chọn để tác dụng làm mềm thu được bằng cách làm ẩm trên vật mang collagen 3 trong khi vật mang collagen 3 được cuốn.

Sau khi vật mang collagen 3 đã được cuốn, quy trình bao gồm bước sấy khô vật mang collagen cuốn 1. Các bước sấy khô loại bỏ dung môi ra khỏi vật mang collagen cuốn

và bước sấy khô thường và tốt hơn là được thực hiện trong khi vật mang collagen cuộn được đỡ để duy trì hình dạng cuộn trong suốt quá trình sấy khô. Kết quả của quy trình là vật mang collagen cuộn có dạng ổn định 1.

Bước cuộn được thực hiện bằng cách kẹp vật mang collagen bằng cách sử dụng ít nhất một bộ phận kẹp và vật mang collagen được kẹp dọc theo mép của vật mang collagen 3. Bước cuộn được thực hiện bằng cách kẹp vật mang collagen bằng cách sử dụng ít nhất hai cái kẹp hoặc kìm 9.

Bước sấy khô vật mang collagen cuộn 1 thường được thực hiện bằng cách thổi khí có độ ẩm thấp hơn vật mang collagen cuộn và tùy ý tác động nhiệt lên khí này để tăng cường, ví dụ, quá trình bay hơi chất lỏng dùng để làm ẩm vật mang collagen 3. Lưu ý rằng thuật ngữ độ ẩm cần được hiểu theo nghĩa rộng và không chỉ giới hạn ở nước. Ví dụ, độ ẩm cũng được sử dụng để chỉ nồng độ dung không khí của môi trong dùng để làm ẩm vật mang collagen 3.

Như được lưu ý trên đây, quy trình theo sáng chế bao gồm bước làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen và, theo một số phương án của sáng chế, phần được làm ẩm là lớp bao. Thông thường, bước làm ẩm được thực hiện bằng cách phun giọt chất lỏng lên bề mặt của lớp bao, và việc làm ẩm đạt được do chất lỏng thấm vào lớp bao của vật mang collagen 3, ví dụ, do tác dụng mao dẫn. Do đó, lượng chất lỏng có mặt, ví dụ, trong lớp bao, có thể thay đổi theo độ sâu; tuy nhiên, khi mục đích của việc làm ẩm là làm mềm vật mang collagen 3 thì các biến đổi về lượng chất lỏng như vậy là chấp nhận được. Theo nhiều phương án được ưu tiên, lớp bao được làm ẩm bằng cách sử dụng dung môi phun lên bề mặt của lớp bao với lượng nằm trong khoảng từ 1,2 đến 10,75mg/cm² bề mặt của vật mang collagen 3. Dung môi được sử dụng thường chứa hoặc là etanol.

Quy trình theo sáng chế có thể còn bao gồm bước ép vật mang collagen 3 để làm giảm độ dày của vật mang collagen. Mặc dù tỷ lệ ép khác nhau, tức là tỷ lệ giữa độ dày của vật mang collagen 3 trước và sau khi ép, có thể thay đổi, vật mang collagen tốt hơn là được ép với tỷ lệ ép nằm trong khoảng từ 6 đến 12. Bước ép được thực hiện sau bước làm ẩm và trước bước cuộn, tức là việc ép được thực hiện trước khi cuộn vật mang collagen.

Việc ép được chứng minh là hữu hiệu bằng cách cho vật mang collagen đã được làm ẩm đi qua bộ trục cuộn 12 có kích thước khoảng trống nhỏ hơn độ dày của vật mang

colagen 3 trước khi đi qua bộ trục cuốn 12. Kích thước khoảng trống được chọn để tạo ra tỷ lệ ép mong muốn. Thông thường và trị số được ưu tiên đối với kích thước khoảng trống là không lớn hơn 0,5, tốt hơn là không lớn hơn 0,6 hoặc nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,0mm, hoặc không lớn hơn 0,75mm. Tuy nhiên, kích thước khoảng trống cần được chọn theo độ dày của vật mang colagen 3 để thu được tỷ lệ ép mong muốn.

Sau khi vật mang colagen 3 được làm ẩm, tùy ý ép và cuốn, vật mang colagen cuốn 1 vẫn còn mềm và có thể có xu hướng mở cuốn trong quá trình sấy khô, ví dụ, do tác dụng trọng lực và/hoặc sức căng cơ học nhất định trong vật mang colagen cuốn 1. Để đảm bảo vật mang colagen cuốn 1 cứng ở dạng cuốn, mép (xem số 14 trên Fig.11) của vật mang colagen cuốn 1 được bố trí trên mặt ngoài của cuốn sau khi cuốn là tiếp giáp với bề mặt của khoang và theo đó được cố định bởi bộ phận đỡ 8 một cách tương đối theo vật mang colagen cuốn 1 trong quá trình sấy khô.

Khi vật mang colagen cuốn 1 đã khô, các phần mềm của vật mang colagen cứng lại và vật mang colagen cuốn 1 có dạng ổn định.

Bộ phận đỡ 8 là như được mô tả trên đây (Fig.11) với khoang có phần đáy dưới dạng đoạn của hình trụ có ít nhất một đầu hở mà các cơ cấu kéo giãn dọc đi qua vào khoang, và trong đó phần cong của đoạn hình trụ này mở rộng ít nhất 180° . Trong quy trình cuốn, mép ngoài 14 của vật mang colagen được bố trí bên trong phần khoang dạng đoạn của hình trụ và mép 14 tiếp giáp với bề mặt trong của khoang. Khi mép 14 tiếp giáp với bề mặt trong, quy trình cuốn kết thúc và bộ phận kẹp ở dạng cặp cơ cấu kéo giãn 9 được rút ra khỏi vật mang colagen cuốn qua đầu hở của khoang.

Việc rút cơ cấu kéo giãn 9 ra khỏi vật mang colagen cuốn 1 có thể bao gồm việc giữ chặt vật mang colagen cuốn 1 bên trong khoang nếu cơ cấu kéo giãn 9 không dễ dàng trượt ra khỏi vật mang colagen cuốn 1. Việc giữ chặt như vậy có thể đạt được bằng cách ép cơ học vật mang colagen cuốn về phía đáy khoang trong khi rút cơ cấu kéo giãn, hoặc kết cấu giàn có thể được bố trí để ngăn ngừa vật mang colagen cuốn trượt ra khỏi khoang qua đầu hở của khoang trong khi rút cơ cấu kéo giãn; theo đó tác dụng kéo từ cơ cấu kéo giãn trên vật mang colagen cuốn 1 có thể tăng lên bởi kết cấu giàn này, hoặc tác dụng ép.

Khi cơ cấu kéo giãn 9 được rút ra, tác dụng giữ chặt bất kỳ được giải phóng. Việc rút cơ cấu kéo giãn 9 thường được thực hiện trước khi sấy khô vật mang colagen cuốn.

Cặp cơ cấu kéo giãn này có thể được cấu tạo bởi cặp kẹp và quy trình nêu trên là tương tự.

Không khí xung quanh vật mang collagen 3 và bộ phận làm ẩm 2 trong khi vật mang collagen 3 được làm ẩm, ép và cuộn thường được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18 đến 22°C và độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 30 đến 50%.

Sau khi vật mang collagen cuộn 1 được sấy khô để tạo ra vật mang collagen có dạng ổn định, quy trình có thể bao gồm bước bố trí vật mang collagen cuộn có dạng ổn định 1 trong vật chứa và tiếp theo bịt kín vật chứa. Bước bố trí vật mang collagen cuộn trong vật chứa bịt kín ngăn ngừa vật mang collagen cuộn 1 khỏi bị ẩm và/hoặc bẩn. Hơn thế nữa, bước bố trí vật mang collagen cuộn trong vật chứa bịt kín cũng có thể bao gồm các bước bố trí vật mang collagen cuộn 1 trong vật chứa trong và bố trí vật chứa trong trong vật chứa ngoài. Ngoài ra, chất hút ẩm có thể được bố trí bên trong vật chứa ngoài trước khi bịt kín vật chứa này.

Mặc dù mục đích của quy trình là tạo ra vật mang collagen cuộn vô trùng được đóng gói trong một hoặc nhiều vật chứa, quy trình này có thể còn bao gồm bước khử trùng trong đó vật chứa chứa vật mang collagen cuộn được tiếp xúc với quy trình khử trùng. Bước khử trùng này thường là khử trùng bằng phóng xạ. Để dễ dàng phát hiện vật mang collagen cuộn 1 đã được khử trùng, nhãn chỉ ra bước khử trùng có được thực hiện hay không được bố trí trên mặt ngoài của vật chứa ngoài hoặc vật chứa nói chung.

Bước khử trùng thường được ưu tiên bao gồm việc khử trùng vật mang collagen cuộn 1 bằng cách sử dụng bức xạ gama. Việc khử trùng vật mang collagen cuộn 1 thường được thực hiện tới mức đảm bảo khử trùng (SAL) là 10^{-6} bằng cách sử dụng bức xạ gama.

Vật mang collagen cuộn

Quy trình và thiết bị như nêu trên đây được sử dụng để sản xuất vật mang collagen cuộn có dạng ổn định 1. Quy trình và thiết bị được mô tả trên đây được chứng minh là hữu hiệu để sản xuất vật mang collagen cuộn 1; tuy nhiên, vật mang collagen cuộn 1 thu được theo cách này được coi là thuộc phạm vi của sáng chế.

Do đó, sáng chế đề cập đến vật mang collagen cuộn 1 có lớp collagen và lớp bao nằm trên lớp collagen. Lớp bao chứa trombin hầu như rắn và fibrinogen hầu như rắn mặc dù toàn bộ trombin và/hoặc toàn bộ fibrinogen đều có thể là rắn.

Vật mang collagen cuộn thường có hình dạng của cơ cấu kéo giãn với một số vòng cuộn vật mang collagen 3 quanh trục dọc của cơ cấu kéo giãn và ít nhất vòng cuộn ngoài và tốt hơn là mỗi vòng cuộn có hướng sao cho lớp bao cấu thành bề mặt ngoài của mỗi vòng cuộn. Đặc tính khác của vật mang collagen cuộn 1 là ở chỗ, nó có dạng ổn định và xác định vật mang collagen theo cấu hình cuộn trong đó vòng cuộn phía ngoài chạy dọc trục trong mặt cắt ngang của vật mang collagen.

Dạng ổn định thường được tạo ra do lớp collagen và/hoặc lớp bao cứng lại ở hình dạng cuộn, theo đó không cần các cơ cấu bổ sung như cơ cấu ép để giữ vật mang collagen cuộn ở hình dạng cuộn của nó.

Vật mang collagen cuộn 1 là tấm hình chữ nhật khi ở cấu hình mở cuộn, tốt hơn là có chiều rộng, chiều dài và độ dày lớn nhất là 4mm, như lớn nhất là 5mm, tốt hơn là lớn nhất là 6mm, như lớn nhất là 7mm. Vật mang collagen cuộn thường được cuộn theo chiều rộng sao cho chiều rộng của vật mang collagen cuộn 1 là chiều rộng của cấu hình mở cuộn. Tuy nhiên, vật mang collagen cuộn được cuộn theo chiều dài cũng là một lựa chọn. Vật mang collagen cuộn thường bao gồm ba, bốn hoặc năm vòng cuộn.

Vật mang collagen cuộn 1 được ưu tiên có dạng hình trụ với đường kính ngoài nhỏ hơn 12mm, như nhỏ hơn 11mm, như nhỏ hơn 10mm, như nhỏ hơn 9mm, như nhỏ hơn 8mm, như nhỏ hơn 7mm, như nhỏ hơn 6mm, như nhỏ hơn 5mm, như nhỏ hơn 4mm, như nhỏ hơn 3mm. Hơn thế nữa, vật mang collagen cuộn có hầu hết vòng cuộn phía trong hình chữ S quanh trục dọc của vật mang collagen cuộn như được mô tả, ví dụ, trên Fig.11.

Lớp bao của vật mang collagen cuộn 1 không có vết nứt xuyên qua. Vật mang này thường được thu bằng cách sản xuất vật mang collagen cuộn theo cách trong đó lớp bao và/hoặc lớp collagen được làm mềm bằng hơi ẩm trước khi cuộn, việc làm mềm này cho phép kéo giãn lớp bao và/hoặc lớp collagen mà không gây rạn nứt (khe hở) trong quá trình cuộn. Bước sấy khô tiếp theo làm cứng lớp đã được làm mềm, giúp cố định hình dạng cuộn ở dạng ổn định. Tốt hơn, nếu lớp bao được làm ẩm.

Vật mang collagen cuộn 1 thường được bố trí trong vật chứa. Vật chứa này thường được bịt kín để ngăn ngừa nhiễm bẩn và/hoặc phân hủy và/hoặc để duy trì dạng ổn định của vật mang collagen cuộn. Chất hút ẩm, như silicagel, có thể được bố trí trong vật chứa.

Các vật chứa như vậy chứa vật mang collagen cuộn 1 được coi là thuộc phạm vi của sáng chế.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, vật mang collagen cuộn được đóng gói 1 bao gồm vật chứa trong và vật chứa ngoài. Vật chứa trong bao gồm khoang có đáy dưới dạng đoạn của hình trụ, và trong đó phần cong của đoạn hình trụ này mở rộng ít nhất 180° như được mô tả trên Fig.11 (số 8). Khoang được bịt kín bằng lá nhôm xé được hoặc bẻ được và vật chứa ngoài bao gồm túi kín mà trong đó vật chứa trong kín được bố trí cùng với chất hút ẩm.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả theo các phương án cụ thể, sáng chế không nên được hiểu theo cách bất kỳ bị giới hạn ở các ví dụ được trình bày. Phạm vi của sáng chế được quy định bởi bộ yêu cầu bảo hộ kèm theo. Trong ngữ cảnh của các điểm yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ “bao gồm” không loại trừ các cơ cấu hoặc chi tiết có thể khác. Ngoài ra, đề cập đến các tham chiếu như “một”... không nên được hiểu là loại trừ số nhiều. Việc sử dụng các ký hiệu tham chiếu trong các điểm yêu cầu bảo hộ đối với các cơ cấu được chỉ ra trong các hình vẽ cũng sẽ không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Hơn nữa, các dấu hiệu riêng lẻ được đề cập trong các điểm yêu cầu bảo hộ khác nhau, có thể được kết hợp một cách có lợi, và đề cập đến các dấu hiệu này trong các điểm yêu cầu bảo hộ khác nhau không loại trừ rằng sự kết hợp của các dấu hiệu là không thể và có lợi.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 – hao hụt lớp bao

Ví dụ 1.1 - hao hụt lớp bao ngay sau khi mở cuộn

Hao hụt lớp bao được xác định ngay sau khi mở cuộn vật mang collagen theo sáng chế. Vật mang collagen không thể hao hụt nhiều hơn $0,6\text{mg}/\text{cm}^2$ khi được đo bằng cách cân ngay sau khi mở cuộn.

Việc mở cuộn được thực hiện bằng cách cố định một đầu của TachoSil® cuộn trước, như vật mang collagen cuộn theo sáng chế giữa các ngón của một tay đeo găng trong khi phần còn lại của TachoSil® cuộn trước, như vật mang collagen cuộn theo sáng chế được mở cuộn nhờ các ngón của tay đeo găng còn lại nhằm đảm bảo rằng lớp bao

quay xuống sau khi mở cuộn. Việc mở cuộn được thực hiện với cài đặt phòng thí nghiệm chuẩn được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ.

Ví dụ 1.2 – hao hụt lớp bao mà không mở cuộn

Quy trình phân tích này mô tả việc xác định mức độ dính bám của lớp bao của TachoSil® cuộn trước, như vật mang collagen cuộn theo sáng chế, bằng phép đo tỷ trọng. Nói cách khác, quy trình này mô tả hao hụt lớp bao của vật mang collagen cuộn khi tiếp xúc với tác dụng vật lý có kiểm soát như được mô tả dưới đây. Các phép đo được thực hiện với cài đặt phòng thí nghiệm chuẩn được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ. Tay đeo gang chuẩn thường được sử dụng.

1.1 Hệ phân tích

Cân phân tích

Máy trộn xoáy

Thước đo milimet

Ống thuốc thử có đường kính trong 2cm

1.2 Mẫu

Mở gói TachoSil® cuộn trước, như vật mang collagen cuộn theo sáng chế, từ bao bì của nó bằng tay đeo gang. Đo chiều dài và chiều rộng của mẫu. Mẫu cần vừa khít trong ống thuốc thử mà không phải uốn.

1.3 Thực hiện

Đặt mẫu vào ống thuốc thử đã cân và lắc trên máy trộn xoáy (tần số: khoảng 1000 vòng/phút) trong 2 phút. Lấy mẫu ra và cân lại lượng chất bao sót lại (khối lượng sót lại).

1.4 Tính toán

Diện tích bề mặt (cm^2) = chiều dài [cm] x chiều rộng [cm]

Độ mài mòn (mg/cm^2) =
$$\frac{(\text{khối lượng sót lại [g]} - \text{ống thuốc thử trừ bì [g]} \times 1000)}{\text{diện tích bề mặt } (\text{cm}^2)}$$

Giá trị được thông báo: độ mài mòn tính bằng mg/cm^2 ; các giá trị $\leq 0,1 \text{mg}/\text{cm}^2$ được thông báo là $\leq 0,1 \text{mg}/\text{cm}^2$.

TachoSil® cuộn trước, như vật mang collagen cuộn, không thể hao hụt nhiều hơn $0,6 \text{mg}/\text{cm}^2$ khi được đo bằng cách cân ngay sau khi mở cuộn và thử nghiệm theo quy trình phân tích được mô tả trong ví dụ này.

Ví dụ 2 – đo độ dính bám

Thuật ngữ “độ dính bám” có nghĩa là khả năng dính bám in vitro của vật mang collagen vào mô sống theo sáng chế. Độ dính bám được nghiên cứu định lượng bằng cách quan sát bằng mắt thường sự dính bám của vật mang collagen cuộn đã mở cuộn vào mô động vật có vú, tức là khả năng vật mang collagen dính bám vào mô.

Đặt mô gan lợn vừa giết mổ vào đĩa Petri và đặt vật mang collagen cuộn theo sáng chế lên mô gan bằng cách sử dụng tay đeo găng trong khi được mở cuộn bằng tay đeo găng và tiếp theo dùng tay đeo găng ép nhẹ. Fig.1 thể hiện sự dính bám của vật mang collagen đã mở cuộn vào mô gan.

Ví dụ 3 – đo tỷ trọng

Việc xác định tỷ trọng được thực hiện bằng cách cân mảnh collagen kết hợp với sự hiểu biết về kích thước, tức là thể tích của mảnh có thể giúp cho việc tính tỷ trọng của mảnh collagen. Sử dụng thiết bị phòng thí nghiệm chuẩn để đo trọng lượng của các mảnh collagen (lưu ý rằng “trọng lượng” của vật mang collagen có nghĩa là trọng lượng của vật mang collagen không kể trọng lượng của lớp bao). Tỷ trọng trung bình của vật mang collagen ép được thể hiện trong Ví dụ 4 dưới đây. Lưu ý rằng tỷ trọng của vật mang collagen theo sáng chế là tỷ trọng của vật mang collagen không kể lớp bao.

Ví dụ 4 – lực dính bám (thử nghiệm PCT)

Dưới đây (Ví dụ 4.1), thử nghiệm áp lực in vitro để đo lực dính bám vào mẫu mô mô phỏng (màng latec) của vật mang collagen theo sáng chế được mô tả. Thử nghiệm này cũng có thể được sử dụng khi đánh giá lực dính bám của TachoSil® cuộn trước.

Ví dụ 4.2 – 4.3 chứng minh các giá trị PCT thu được khi đo vật mang collagen cuộn đã mở cuộn theo sáng chế, trong đó các vật mang collagen cuộn có tỷ trọng trung bình khác nhau nằm trong khoảng từ 3,62 đến 4,05mg/cm³. Ví dụ 4.4 chứng minh lực dính bám của vật mang collagen không được làm ẩm, ép và cuộn.

Ví dụ 4.1

Sản phẩm cần thử nghiệm: TachoSil® cuộn trước hoặc vật mang collagen cuộn theo sáng chế. Sản phẩm cần thử nghiệm có kích thước trung bình, tức là 46-49mm * 46-50mm * 4-7mm.

4.1.1 Hướng dẫn

Quy trình này áp dụng cho việc thực hiện thử nghiệm áp lực (PCT) để xác định độ dính bám của vật mang collagen cuộn theo sáng chế hoặc TachoSil® cuộn trước vào màng latec.

4.1.2 Phân tích và điều kiện

Khi lớp bao của vật mang collagen cuộn đã mở cuộn theo sáng chế hoặc TachoSil® cuộn trước đã mở cuộn được làm ướt, áp lực cực đại mà vật mang collagen có thể chịu được, lực dính bám của chúng và tính thấm khí của chúng có thể được đo bằng thử nghiệm áp lực.

4.1.3 Thiết bị

Buồng áp lực (buồng PCT) được làm từ Plexiglas 20x20x20cm, từ MHM Morawitz, Nuremberg.

PCT-Test Membrane (Red THM với lỗ chuẩn Ø 1cm; từ MHM Morawitz, Nuremberg) PCT-Test Membrane (Red THM không có lỗ; từ MHM Morawitz, Nuremberg).

Thiết bị đo huyết áp, thiết bị chuyên dụng GMP. Các thiết bị đo huyết áp chuyên dụng GMP khác có thể được sử dụng.

Quả cân Teflon (150,0g, Ø 3cm).

Hộp nhựa kín khí chứa chất hút ẩm.

Khuôn để cắt mảnh vật mang collagen (3 x 3cm).

Kẹp, dao mổ và kéo.

Đồng hồ bấm dây.

Fig.4 thể hiện buồng thử PCT và thiết bị đo huyết áp.

4.1.4 Thuốc thử

Dung dịch NaCl 0,9% (nước muối đẳng trương).

4.1.5 Mẫu

Khuyến cáo thực hiện 5 lần cho mỗi miếng dán/điều kiện. Lưu ý: Điều quan trọng là tập trung vào việc làm giảm thiểu sự tiếp xúc của vật mang collagen cuộn theo sáng chế hoặc TachoSil® cuộn trước với hơi ẩm từ không khí. Do đó, cần bảo quản mảnh đã mở gói trong hộp kín khí chứa chất hút ẩm. Trước khi thực hiện thử nghiệm PCT, thử nghiệm về tính phù hợp hệ thống phải được thực hiện đối với tất cả các buồng PCT sẽ được sử dụng.

4.1.6 Thực hiện thử nghiệm PCT

- Đặt màng (có lỗ) lên buồng thử nghiệm PCT
- Nhẹ nhàng mở cuộn vật mang collagen cuộn theo sáng chế hoặc TachoSil® cuộn trước và đặt mặt màu vàng (tức là lớp bao) quay xuống. Sử dụng khuôn cắt để cắt mảnh vật mang collagen cuộn hình vuông 3x3cm ra khỏi vật mang collagen đã mở cuộn.
- Đặt ngay mảnh vật mang collagen đã cắt vào trong hộp khô nếu không thể đặt ngay nó lên màng.
- Cẩn thận làm ướt vật lớp bao bằng cách nhúng mặt bao (màu vàng) vào dung dịch NaCl 0,9% (trong khoảng 5 giây). Không được làm ướt lớp collagen đã cắt. Ngay sau đó, đặt lớp collagen đã cắt lên màng của buồng PCT với mặt màu vàng quay xuống đối diện với màng. Ấn nhẹ bằng ngón tay lên các mép, sau đó cẩn thận đặt quả cân teflon lên trên. Đặt thời gian 5 phút.
- Sau 5 phút, cẩn thận lấy quả cân ra và sử dụng dụng cụ áp lực để thêm áp lực vào buồng PCT.
- Áp lực cực đại được thông báo từ thiết bị đo huyết áp và được ghi lại trong bảng (xem dưới).
- Để đánh giá độ dính bám, kéo mỗi góc cắt bằng kẹp. Kết quả được ghi lại trong bảng 2 (xem dưới).
- Sự rò khí qua mảnh cắt vật mang collagen (xem bảng 1 dưới đây) cũng được ghi lại.
- Loại bỏ màng đã sử dụng và đặt một màng mới lên.

4.1.7 Mức chấp nhận

Giá trị PCT trung bình đối với các mảnh cắt vật mang collagen phải lớn hơn 50mmHg. Mảnh cắt vật mang collagen không được nhỏ hơn ít nhất 30mmHg, như ít nhất 35mmHg, tốt hơn là 40mmHg.

4.1.8 Thử nghiệm về tính phù hợp hệ thống

Thử nghiệm về tính phù hợp hệ thống được thực hiện đối với tất cả các buồng dùng để đo PCT. Mỗi khi sử dụng màng mới (không có lỗ), áp lực phải được đặt lên nó

một lần (hoạt hóa màng) trước khi thực hiện thử nghiệm rò áp lực thực, do màng mới tạo ra giá trị PCT cao hơn lần đầu nó được sử dụng.

Màng đã hoạt hóa có thể được sử dụng 4-6 lần hoặc cho đến khi nó rách. Nó chỉ có thể được sử dụng trong vòng một ngày. Nếu màng rách, phép đo bị loại bỏ. Màng khác được hoạt hóa và sử dụng thay thế.

Thử nghiệm này được thực hiện cả trước và sau khi đo PCT của mẫu.

Hoạt hóa màng:

1. Đặt màng lên buồng PCT.
2. Đặt áp lực lên buồng và màng bị phồng lên.

Thực hiện thử nghiệm:

1. Đặt màng lên buồng PCT thứ nhất.
2. Đặt áp lực lên buồng và ghi lại giá trị này.
3. Lặp lại thử nghiệm với tất cả các buồng được sử dụng.

Bảng ghi số lượng thử nghiệm

Số lượng thử nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng lần lượt một, hai hoặc ba buồng PCT (sau khi hoạt hóa màng)			
Số lượng buồng	Một buồng PCT	Hai buồng PCT	Ba buồng PCT
Số lượng thử nghiệm			
Số lượng thử nghiệm thực hiện trước mẫu cho mỗi buồng	2	1	1
Số lượng thử nghiệm thực hiện sau mẫu cho mỗi buồng	1	1	1

Yêu cầu đối với thử nghiệm: Giá trị (sau khi hoạt hóa màng) phải >75mmHg.

Khác biệt về giá trị giữa các buồng khác nhau không thể lớn hơn 10mmHg và không lớn hơn 5mmHg đối với cùng buồng.

Ví dụ 4.2

Trong thí nghiệm sau, vật mang collagen có tỷ trọng trung bình 3,62mg/cm³ được ép giữa hai trục cuốn (đường kính trục cuốn là 50mm) sau khi phun etanol lên mặt bao

fibrinogen và trombin của vật mang collagen. Cuốn vật mang collagen đã ép này bằng bộ phận kẹp. Tiếp theo, mở cuốn vật mang collagen cuốn để thử nghiệm về lực dính bám (thử nghiệm PCT). Như có thể thấy từ bảng dưới đây, giá trị PCT trung bình của vật mang collagen đã mở cuốn là 78mmHg và tất cả các giá trị PCT riêng rẽ đều lớn hơn 50mmHg. Kết quả này chỉ ra rằng vật mang collagen theo sáng chế có thể trải qua quy trình làm ẩm, ép và cuốn theo sáng chế mà vẫn duy trì được lực dính bám. Giá trị lực dính bám là số đo gián tiếp về các đặc tính cầm máu/bịt kín của vật mang collagen cuốn.

Vật mang collagen dùng cho thí nghiệm này trước hết có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau: modun đàn hồi nằm trong khoảng từ 5 đến 100N/cm², tỷ trọng nằm trong khoảng từ 1 đến 10mg/cm³, đường kính khoang lớn hơn 0,75mm và nhỏ hơn 4mm và/hoặc đường kính khoang trung bình nhỏ hơn 3mm và có fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này.

Bảng 1: Tỷ trọng trung bình của vật mang collagen là 3,62mg/cm³

Tỷ trọng trung bình của vật mang collagen (mg/cm ³)	Etanol được phun mg/cm ²	Kích thước khoảng trống giữa các trục cuốn	Giá trị PCT mmHg
3,62	4,3	0,6	92
3,62	4,3	0,6	79
3,62	4,3	0,6	77
3,62	4,3	0,6	81
3,62	4,3	0,6	52
3,62	4,3	0,6	101
3,62	4,3	0,6	81
3,62	4,3	0,6	70
3,62	4,3	0,6	72
3,62	4,3	0,6	71
			Trung bình: 78

Tỷ trọng trung bình của vật mang collagen nêu trên được tính dưới dạng tỷ trọng trung bình của vật mang collagen không kể lớp bao.

Ví dụ 4.3

Trong thí nghiệm sau, vật mang collagen có tỷ trọng trung bình 4,05mg/cm³ được ép giữa hai trục cuốn (đường kính trục cuốn là 50mm) sau khi phun etanol lên mặt bao

fibrinogen và trombin của vật mang collagen. Cuốn vật mang collagen đã ép này bằng bộ phận kẹp. Tiếp theo, mở cuốn vật mang collagen cuốn để thử nghiệm về lực dính bám (thử nghiệm PCT). Như có thể thấy từ bảng dưới đây, giá trị PCT trung bình của vật mang collagen đã mở cuốn là 94mmHg và tất cả các giá trị PCT riêng rẽ đều lớn hơn 50mmHg. Kết quả này chỉ ra rằng vật mang collagen theo sáng chế có thể trải qua quy trình làm ẩm, ép và cuốn theo sáng chế mà vẫn duy trì được lực dính bám. Giá trị lực dính bám là số đo gián tiếp về các đặc tính cầm máu/bịt kín của vật mang collagen cuốn.

Vật mang collagen dùng cho thí nghiệm này trước hết có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau: modun đàn hồi nằm trong khoảng từ 5 đến 100N/cm², tỷ trọng nằm trong khoảng từ 1 đến 10mg/cm³, đường kính khoang lớn hơn 0,75mm và nhỏ hơn 4mm và/hoặc đường kính khoang trung bình nhỏ hơn 3mm và có fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này.

Tỷ trọng trung bình của vật mang collagen (mg/cm ³)	Etanol được phun mg/cm ²	Kích thước khoảng trống giữa các trục cuốn	Giá trị PCT mmHg
4,05	4,2	0,6	107
4,05	4,2	0,6	67
4,05	4,2	0,6	95
4,05	4,2	0,6	103
4,05	4,2	0,6	89
4,05	4,2	0,6	98
4,05	4,2	0,6	86
4,05	4,2	0,6	114
4,05	4,2	0,6	103
4,05	4,2	0,6	75
			Trung bình: 94

Ví dụ 4.4

Bảng 3 thể hiện kết quả về lực dính bám của vật mang collagen khi đo bằng thử nghiệm PCT. Lưu ý rằng vật mang này chưa qua quy trình làm ẩm, ép và cuốn như trong các ví dụ trên đây, tức là Ví dụ 4.1 và Ví dụ 4.2.

Vật mang collagen dùng cho thí nghiệm này trước hết có ít nhất một trong số các đặc tính vật lý sau: modun đàn hồi nằm trong khoảng từ 5 đến 100N/cm², tỷ trọng nằm

trong khoảng từ 1 đến 10mg/cm³, đường kính khoảng lớn hơn 0,75mm và nhỏ hơn 4mm và/hoặc đường kính khoảng trung bình nhỏ hơn 3mm và có fibrinogen rắn và trombin rắn được phân bố và cố định đều trên vật mang collagen này.

Bảng 3: Tỷ trọng trung bình của vật mang collagen là 4,08mg/cm³. Tỷ trọng trung bình của vật mang collagen nêu trên được tính dưới dạng tỷ trọng trung bình của vật mang collagen không kể lớp bao.

Tỷ trọng trung bình của vật mang collagen (mg/cm ³)	Giá trị PCT mmHg
4,08	96
4,08	83
4,08	81
4,08	59
4,08	82
4,08	76
4,08	102
4,08	82
4,08	83
4,08	90
	Trung bình: 83

Ví dụ 5 – lượng etanol

Ví dụ này được thực hiện để thử nghiệm ảnh hưởng của các yếu tố sau tới giá trị PCT: lượng etanol được phun và trọng lượng dải đối với kích thước khoảng trống cố định và RH cố định trong phòng. Thuật ngữ “trọng lượng” của vật mang collagen có nghĩa là trọng lượng của vật mang collagen không kể trọng lượng của lớp bao.

TachoSil® cuộn trước thành công hoặc vật liệu collagen cuộn thành công theo sáng chế là cái mà có giá trị PCT trung bình ≥ 50 mmHg và các giá trị PCT đơn nhất ≥ 40 mmHg.

5.1 Vật liệu được sử dụng

Thử nghiệm dựa trên việc sử dụng ba loại mảnh có kích thước trung bình sau (không mảnh nào được chiếu xạ gama):

- 10622250 (trọng lượng dải: khoảng 920mg trên cơ sở đo 10 dải).
- 10634435 (trọng lượng dải: khoảng 1180mg).
- 10657586 (trọng lượng dải: khoảng 1261 – 1500 có chỉ định là 1380mg).

Lưu ý rằng “trọng lượng” của vật mang collagen có nghĩa là trọng lượng của vật mang collagen không kể trọng lượng của lớp bao.

5.2. Các hệ số được sử dụng

Mô hình được sử dụng là mô hình giai thừa 3^2 đầy đủ với ba lần lặp tâm điểm.

Hệ số cố định: Kích thước khoảng trống cố định: 0,6mm. RH trong phòng: $\leq 50\%$ (được phép trệch tới 55%). Nhiệt độ trong phòng (18) 20-22°C.

Hệ số biến thiên: Mức etanol: 30-40mg/mảnh; 90 – 100mg/mảnh; 150 – 160mg/mảnh. Trọng lượng dài.

5.3 Đáp ứng

PCT (mmHg)

Các kích thước mảnh sau khi cuộn (đường kính (cm) và chiều dài (cm))

5.4 Kết quả

Bảng thể hiện nhiệt độ và RH khi xử lý mảnh.

“Trọng lượng dài” có nghĩa là trọng lượng của vật mang collagen không kể trọng lượng của lớp bao.

Thí nghiệm	Etanol {mg/mảnh}	Trọng lượng dài (mg)	Nhiệt độ (°C) RH % Trong quá trình cuộn	Nhiệt độ (°C) RH % Trước khi sấy khô	Nhiệt độ (°C) RH % Sau khi sấy khô
N10	95	1180	21,8 - 22,1°C 45,2-53%	22,1°C 55,2%	21,6°C 54,3%
N4	39	1180	20,5 - 20,9°C 46,8-47,7%	21,0°C 48,1%	22,2°C 53,8%
N1	39	920	21-1-21,4°C 48,6-48,8%	21,4°C 49,0%	22,2°C 54,3
N5	98	1180	20,5-20,7°C 50,6-51,0	20,8°C 51,4%	21°C 55%
N7	39	1380	20,8-20,9°C 53,0-53,2%	21,0°C 53,5%	21,0°C 59,2%
N6	153	1180	21,2-21,3°C 54,5-54,6%	21,4°C 55,0%	20,9°C 56,6%
N11	94	1180	19,0-19,1°C 51,7-51,9%	19,2°C 51,8%	19,9°C 55,0%
N12	94	1180	19,3-19,4°C 51,8-51,9%	19,4°C 52,0%	20,1°C 55,2%
N8	94	1380	19,4-19,6°C 52,2-52,4%	19,6°C 52,3%	20,2°C 55,9%
N3	158	920	19,6-19,8°C 53,5-53,4%	19,9°C 53,5%	19,8°C 56,7%
N2	104	920	18,9-19,2°C 53,0%	19,3°C 53,0%	20,0°C 52,9%
N9	154	1380	19,8-19,9°C 53,9-54,0%	20,0°C 54,0%	20,8°C 55,8%

Bảng thể hiện kích thước mảnh sau khi cuốn (đường kính (cm) và chiều dài (cm)) và giá trị PCT trung bình thu được tính bằng mmHg.

“Trọng lượng dải” có nghĩa là trọng lượng của vật mang collagen không kể trọng lượng của lớp bao.

Thí nghiệm	Etanol {mg/mảnh}	Trọng lượng dải {mg strip}	Chiều dài mảnh cuốn trung bình {cm}	Đường kính mảnh cuốn trung bình {cm}	Giá trị PCT trung bình {mmHg}
N1	39	920	4,72	0,88	90
N2	104	920	4,76	0,86	77
N3	158	920	4,68	0,81	72
N4	39	1180	4,85	0,91	95
N5	98	1180	4,76	0,88	79
N6	153	1180	4,62	0,86	85
N7	39	1380	4,64	0,90	92
N8	94	1380	4,69	0,87	86
N9	154	1380	4,63	0,84	80
N10	95	1180	4,75	0,86	84
N11	94	1180	4,72	0,86	98
N12	94	1180	4,80	0,87	90

Từ bảng kết quả trên đây, rõ ràng rằng tất cả các mảnh được thử nghiệm đều thành công, tức là chúng đều có giá trị PCT trung bình $\geq 50\text{mmHg}$ và các giá trị PCT đơn nhất $\geq 40\text{mmHg}$ (số liệu không thể hiện).

Ngoài ra, như thấy rõ từ kết quả trên đây, đường kính trung bình của mảnh cuộn là nhỏ hơn 10mm và chiều dài của các mảnh cuộn là nhỏ hơn 5cm. Tương tự, thấy rõ từ kết quả trên đây rằng khi sử dụng quy trình theo sáng chế, việc duy trì không khí quanh vật mang collagen và bộ phận làm ẩm trong khi được ép ẩm và cuộn ở nhiệt độ khoảng 18-22°C và độ ẩm tương đối khoảng 30-50% tạo ra các mảnh mong muốn bằng cách sử dụng các mức etanol 30-40mg/mảnh; 90 – 100mg/mảnh; 150 – 160mg/mảnh.

Ví dụ 6 – cuộn trực tiếp TachoSil®

Ví dụ này nghiên cứu các bước làm ẩm và ép vật mang collagen theo sáng chế, tức là TachoSil®.

TachoSil® đã được cuộn trực tiếp mà không làm ẩm và ép trước. Việc cuộn này được thực hiện bên trong thiết bị theo sáng chế ngoại trừ các bước làm ẩm và ép.

TachoSil® thu được bằng cách cuộn trực tiếp có bề ngoài “mịn” và lớp bao của chúng có các vết nứt xuyên qua có thể nhìn thấy bằng mắt thường (xem Fig.6).

Khi so sánh TachoSil® được cuộn trực tiếp với vật mang collagen cuộn theo sáng chế (xem Fig.3), dễ thấy các khác biệt, tức là vật mang collagen cuộn theo sáng chế có dạng ổn định theo nghĩa chúng không mở cuộn “khi ở trạng thái nghỉ”, như khi để không giá đỡ trên bề mặt phẳng. Ngoài ra, lớp bao của chúng không có vết nứt xuyên qua và trông không “mịn” mà có bề mặt nhẵn, hầu như bằng phẳng.

Ví dụ 7: Sử dụng TachoSil® cuộn trước trong phẫu thuật ít xâm lấn trong mô hình lợn

Để kiểm tra các đặc tính cầm máu của sản phẩm TachoSil® cuộn trước, mô hình lợn cái được phẫu thuật bằng soi ổ bụng và việc cầm máu được thực hiện bằng cách sử dụng TachoSil® cuộn trước dùng ngay.

Quy trình:

Sau khi luồn ống vào miệng-khí quản, tràn khí phúc mạc được thiết lập theo kỹ thuật Hasson thông thường. Chúng tôi sử dụng ống chọc hút 12mm. Bơm từ từ khí CO₂ vào cho đến khi đạt tới mức cực đại 12mmHg. Sau khi lồng ống quang học, đặt ống chọc

hút 12mm hở vào góc trên bên trái và đặt một ống chọc hút 5mm vào góc trên bên phải theo quan sát trực tiếp.

Tạo một vết 3x3cm bằng phẫu thuật trên thùy gan phải với độ sâu 2mm. Máu bắt đầu chảy khuếch tán. Lồng TachoSil® cuốn trước vào vị trí chảy máu bằng cách sử dụng panh phẫu tích qua ống chọc hút 12mm. Việc lồng được thực hiện một cách dễ dàng mà không làm rách cuốn. Mở cuốn thành công bằng panh phẫu tích và kẹp phẫu thuật mà không gặp phải vấn đề gì. Đặt mẫu TachoSil® cuốn trước lên vết thương đã tạo ra và ấn lên gan bằng xóp ướt trong 2 phút. Thực hiện quy trình tương tự đối với vị trí gan trái. Việc không chế chảy máu ở các vị trí vết thương cho thấy rằng việc cầm máu đã thành công. Sau khi phẫu thuật, theo dõi lợn trong 7 ngày để kiểm tra biến chứng bất kỳ (nhưng không quan sát thấy).

7 ngày sau phẫu thuật, mổ lợn và kiểm tra miếng dán TachoSil® cuốn trước trên bề mặt gan về tính không đều bất kỳ (xem ảnh trên Fig.2). Tính không đều không xuất hiện so với quan sát thấy với sản phẩm TachoSil® (đóng gói phẳng, không cuốn) có bán trên thị trường. Sự chảy máu đã được không chế thành công ở cả hai vị trí.

Ví dụ 8 – sự hấp thu nước vào etanol và ảnh hưởng đến giá trị PCT

Để kiểm tra lượng nước được hấp thu trong etanol tuyệt đối dưới dạng hàm thời gian khi tiếp xúc với các điều kiện khoảng 50% RH và 20°C, thí nghiệm sau được thực hiện:

Cho etanol tuyệt đối tiếp xúc với hơi ẩm khi giữ trong cốc mở.

8.1 Kết quả - hấp thu nước vào etanol

Khoảng từ ½ đến 1½ giờ: Khoảng 0,5% (nồng độ etanol: khoảng 99,5%).

Khoảng 20 giờ: Cực đại 2,4% (nồng độ etanol: $\geq 97,6\%$).

8.2 - ảnh hưởng đến giá trị PCT

Trên cơ sở phát hiện sự hấp thu nước vào etanol, đã nghiên cứu về việc sử dụng etanol chứa 2,4% nước có ảnh hưởng gì đến quy trình cuốn hoặc đến giá trị PCT hay không khi được thử nghiệm sau khi cuốn và sấy khô.

8.3 – Cài đặt thử nghiệm – giá trị PCT và quy trình cuốn

Miếng dán số 10657586 (trọng lượng dải: khoảng 1261 – 1500 có chỉ định 1380mg. Các mảnh này không được chiếu xạ gama.

“Trọng lượng dải” có nghĩa là trọng lượng của vật mang collagen không kể trọng lượng của lớp bao.

Các hệ số:

Cổ định: Kích thước khoảng trống = 0,6mm, RH trong phòng = $\leq 50\%$, được phép trệch đến 55%),

Mức etanol = 80mg/mảnh $\pm$ 10mg/mảnh

Biến thiên: Nồng độ etanol = 99,9% và 97,6%.

Đáp ứng: PCT (mmHg)

Mô hình: 10 mảnh được cuộn trên cơ sở làm ẩm bằng etanol 97,6% và

10 mảnh được cuộn trên cơ sở làm ẩm bằng etanol tuyệt đối (99,9%)

8.4 Kết quả - Giá trị PCT và quy trình cuộn

Miếng dán 10657586 (trọng lượng dải $\approx$ 1380mg):

- Etanol 99,9% được sử dụng để làm ẩm: Giá trị PCT trung bình: 107mmHg và các giá trị PCT đơn nhất: 107, 111, 108, 122, 112, 113, 119, 76, 98, 105mmHg.
- Etanol 97,6% được sử dụng để làm ẩm: Giá trị PCT trung bình: 101mmHg và các giá trị PCT đơn nhất: 95, 110, 85, 113, 119, 100, 109, 90, 114, 71mmHg.

“Trọng lượng dải” có nghĩa là trọng lượng của vật mang collagen không kể trọng lượng của lớp bao.

Phép thử t-Student đối với sự khác biệt có thể có giữa việc sử dụng etanol 99,9% và 97,6%: $P(T \leq t) = 0,32$ chỉ ra rằng không phát hiện thấy sự khác biệt đáng kể.

Do đó, việc bổ sung nước lên đến 2,4% vào etanol được sử dụng để làm ẩm trong quy trình cuộn, tức là khoảng 20 giờ tiếp xúc với RH lên đến 50% ở 20°C, không có ảnh hưởng đáng kể bất kỳ đến giá trị PCT hoặc đến đặc tính của mảnh trong quá trình cuộn.

Ví dụ 9 – ảnh hưởng của RH của không khí xung quanh đến vật mang collagen trong quá trình xử lý

9.1 Mục đích

Ví dụ này chứng minh ảnh hưởng của các điều kiện trong phòng (20 – 22°C/40 – 60% RH) đến giá trị PCT trong quá trình sản xuất mảnh PreRolled TachoSil®. Hàm lượng nước (giá trị KF) được đo bằng phương pháp chuẩn độ Karl Fischer chuẩn.

Các hệ số: Kích thước khoảng trống: 0,6mm và mức etanol: 94mg/mảnh

9.2 Kết quả - PCT (miếng dán TachoSil® số 10634435 – Không được chiếu xạ gamma):

Điều kiện trong phòng	Giá trị PCT (mmHg)
I (20-21°C/45-49% RH)	Giá trị đơn nhất: 90, 112, 115, 41, 57, 104, 44, 71, 112, 68, 65 Giá trị trung bình: 80 (std.: 28)
II (20-21°C/51-52% RH)	Giá trị đơn nhất: 66, 104, 77, 97, 75, 110, 95, 67, 87, 51, 74, 53, 89 Giá trị trung bình: 80 (std.: 18)
III (20-21°C/57-58% RH)	Giá trị đơn nhất: 69, 61, 40, 59, 112, 60, 75, 64, 97, 39 , 67, 73, 73 Giá trị trung bình: 68 (std.: 20)
IV (20-21°C/61-63% RH)	Giá trị đơn nhất: 61, 67, 54, 51, 66, 89, 61, 74, 81, 60, 54, 66, 59 Giá trị trung bình: 65 (std.: 11) Nhận xét: Các cuộn có dạng nhót khi mở cuộn để đo PCT

Như có thể thấy từ bảng trên đây, 57-58% RH tạo ra giá trị PCT đơn nhất nhỏ hơn 40mmHg, tức là điều kiện trong phòng III.

Điều kiện trong phòng	KF, % hàm lượng nước; n = 2 – 4. Được đo ngay sau 30 phút sấy khô etanol
I (20-21°C/45-49% RH)	Trung bình: 11,21% (%RSD: 1,28)
II (20-21°C/51-52% RH)	Trung bình: 12,48% (%RSD: 0,83)
III (20-21°C/57-58% RH)	Trung bình: 13,42% (%RSD: 4,02)
IV (20-21°C/61-63% RH)	Trung bình: 16,12% (%RSD: 0,61)

Như có thể thấy từ bảng trên đây, % hàm lượng nước trong vật mang collagen gia tăng khi RH gia tăng, song giá trị PCT vẫn được thỏa mãn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình cuốn vật mang collagen, vật mang collagen này chứa (i) lớp collagen và (ii) lớp bao chứa fibrinogen và trombin, quy trình này bao gồm các bước:

- làm ẩm ít nhất một phần vật mang collagen nêu trên,
- cuốn vật mang collagen nêu trên bằng cách kẹp vật mang collagen này giữa cặp cơ cấu kéo giãn, và quay cặp cơ cấu kéo giãn quanh trục song song với phần kéo giãn dọc của các cơ cấu kéo giãn để cuốn vật mang collagen lên các cơ cấu này, trong khi vật mang collagen được đỡ bằng bộ phận đỡ,
- sấy khô vật mang collagen cuốn,

theo đó tạo ra vật mang collagen cuốn có dạng ổn định.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó bước cuốn được thực hiện bằng cách kẹp vật mang collagen bằng ít nhất hai cái kẹp hoặc kim.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó ít nhất lớp bao của vật mang collagen được làm ẩm, và trong đó lớp bao được làm ẩm bằng dung môi.

4. Quy trình theo điểm 3, trong đó dung môi chứa hoặc gồm có etanol.

5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó quy trình này còn bao gồm bước ép vật mang collagen để làm giảm độ dày của vật mang collagen này.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó quy trình này còn bao gồm bước bố trí vật mang collagen cuốn có dạng ổn định trong vật chứa và tiếp theo bịt kín vật chứa này.

7. Vật mang collagen cuốn:

- chứa lớp collagen và lớp bao nằm trên lớp collagen, lớp bao này chứa trombin và fibrinogen, và
- có hình dạng của cơ cấu kéo giãn với một số vòng cuốn vật mang collagen quanh trục dọc của cơ cấu kéo giãn và ít nhất vòng cuốn phía ngoài có hướng sao cho lớp bao cấu thành bề mặt ngoài của mỗi vòng cuốn phía ngoài nêu trên,

trong đó:

- vật mang collagen cuốn có dạng ổn định và xác định vật mang collagen theo cấu hình cuốn trong đó vòng cuốn phía ngoài nêu trên chạy dọc trục trong mặt cắt ngang của vật mang collagen.

8. Vật mang collagen cuộn theo điểm 7, trong đó vật mang collagen ở cấu hình mở cuộn là tấm hình chữ nhật, tốt hơn là có chiều rộng, chiều dài và độ dày lớn nhất là 4mm, như lớn nhất là 5mm, tốt hơn là lớn nhất 6mm, như lớn nhất là 7mm.

9. Vật mang collagen cuộn theo điểm bất kỳ trong số các điểm 7, 8, bao gồm ba, bốn, hoặc năm vòng cuộn.

10. Vật mang collagen cuộn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 9, trong đó vật mang collagen cuộn này có dạng hình trụ với đường kính ngoài nhỏ hơn 12mm, như nhỏ hơn 11mm, như nhỏ hơn 10mm, như nhỏ hơn 9mm, như nhỏ hơn 8mm, như nhỏ hơn 7mm, như nhỏ hơn 6mm, như nhỏ hơn 5mm, như nhỏ hơn 4mm, như nhỏ hơn 3mm.

11. Vật mang collagen cuộn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 10, trong đó lớp bao không có vết nứt xuyên qua.

12. Vật mang collagen cuộn đóng gói, chứa vật mang collagen cuộn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 11 được bố trí trong vật chứa.

13. Thiết bị sản xuất vật mang collagen cuộn, thiết bị này bao gồm:

- bộ phận phun ẩm lên vật mang collagen trước khi cuộn vật mang collagen này,
- bộ phận cuộn bao gồm:

- bộ phận kẹp quay được để kẹp vật mang collagen dọc theo mép và cuộn vật mang collagen, và

- bộ phận đỡ để đỡ vật mang collagen khi bị cuộn.

14. Thiết bị theo điểm 13, trong đó bộ phận kẹp bao gồm một cặp cơ cấu kéo giãn, như một cặp kẹp hoặc kim.

15. Thiết bị theo điểm 13 hoặc 14, trong đó thiết bị này còn bao gồm bộ phận ép được bố trí để ép vật mang collagen đã được làm ẩm trước khi cuộn vật mang collagen đã được làm ẩm này.

16. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 15, thiết bị này còn bao gồm ít nhất một bộ phận sấy khô để sấy khô một hoặc nhiều vật mang collagen cuộn sau khi cuộn.

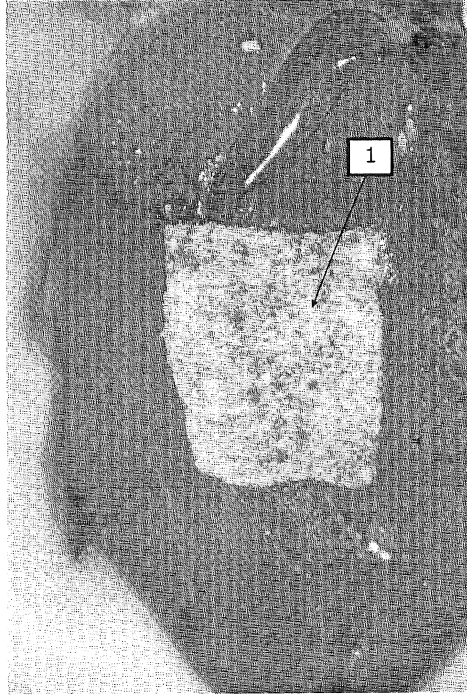
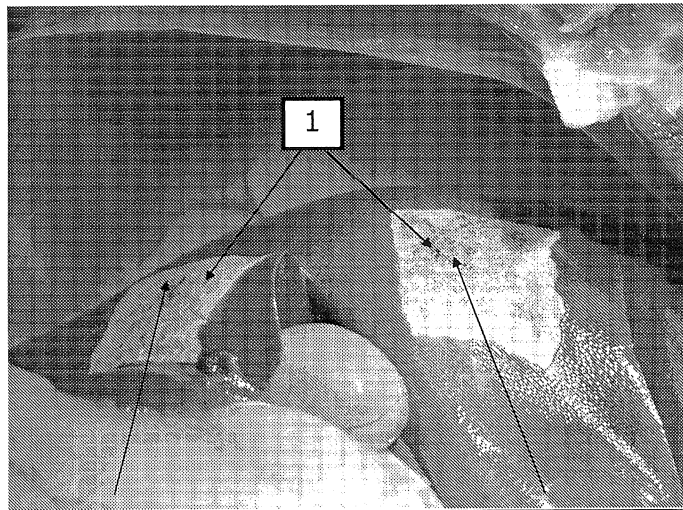


Fig.1



Vị trí gan phải

Vị trí gan trái

Fig.2

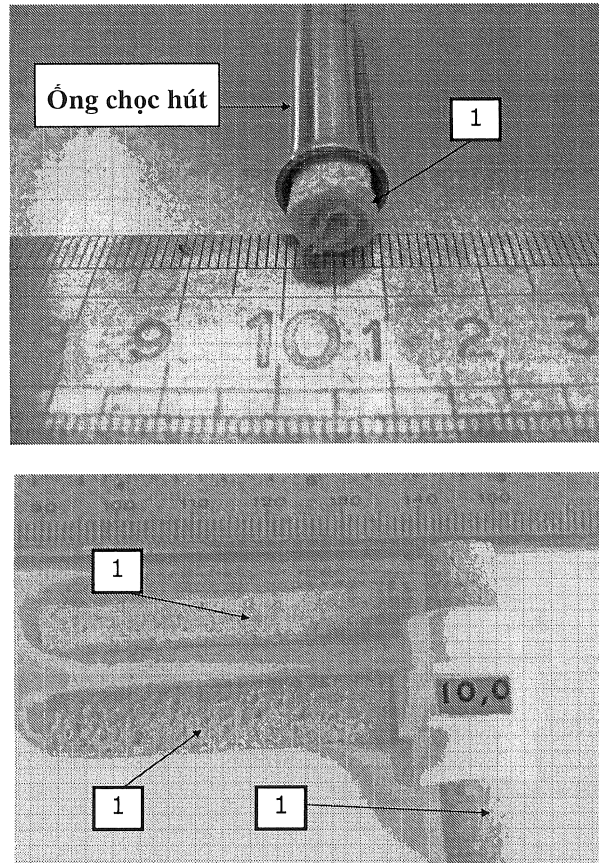
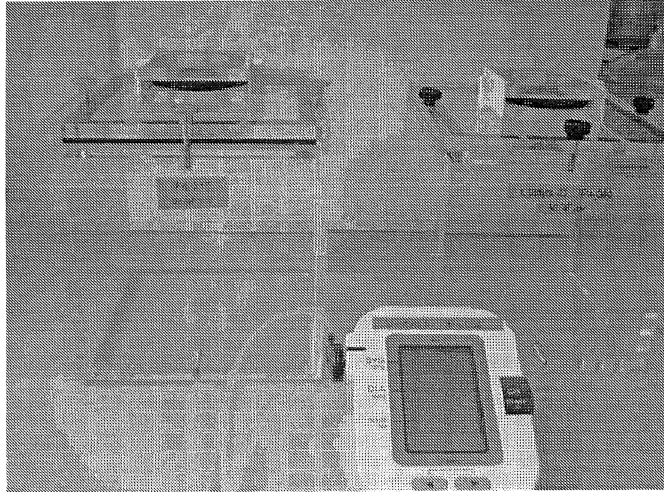


Fig.3

**Fig.4**

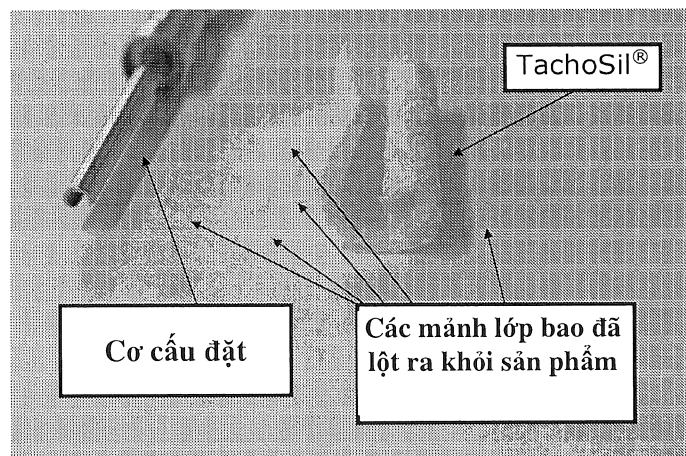
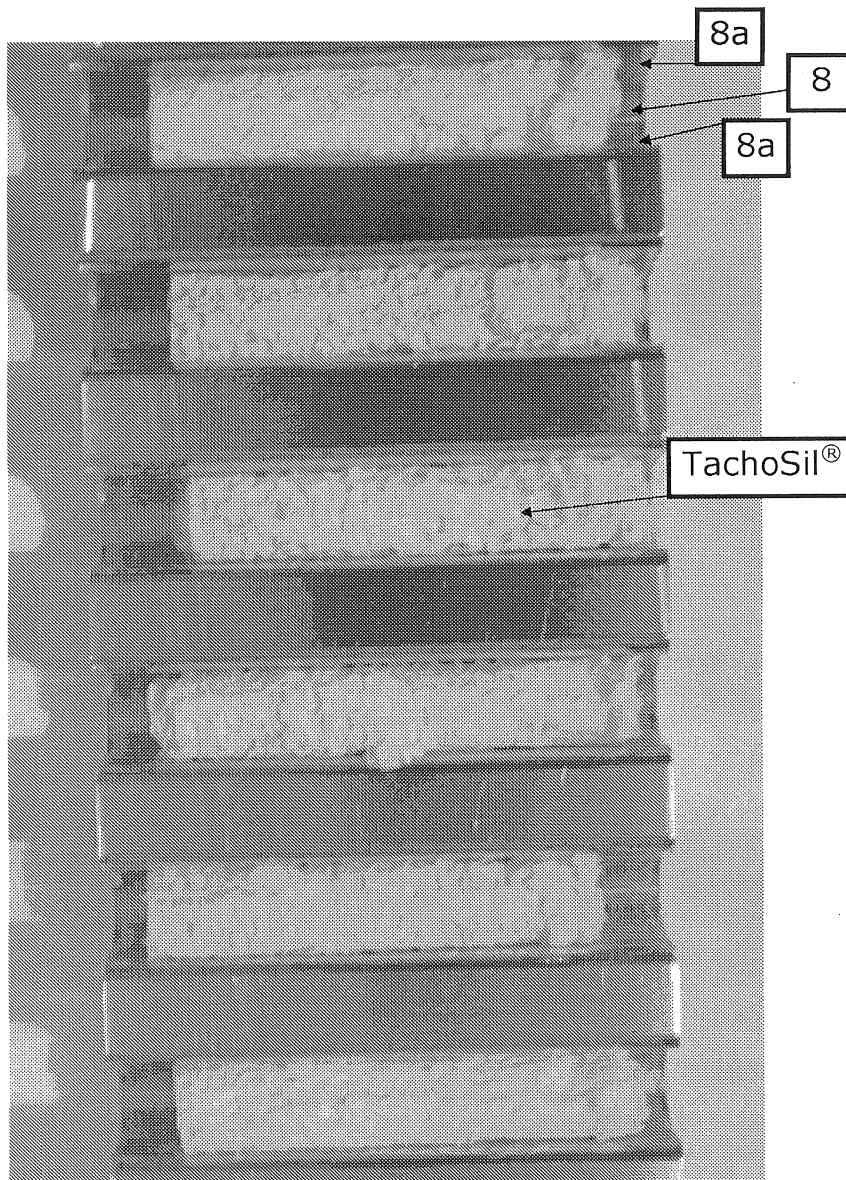
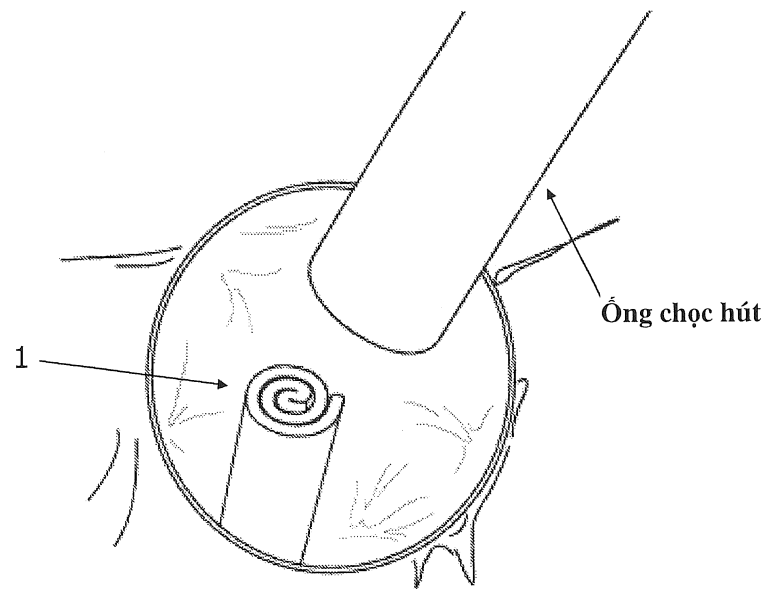


Fig.5

**Fig.6**

**Fig.7**

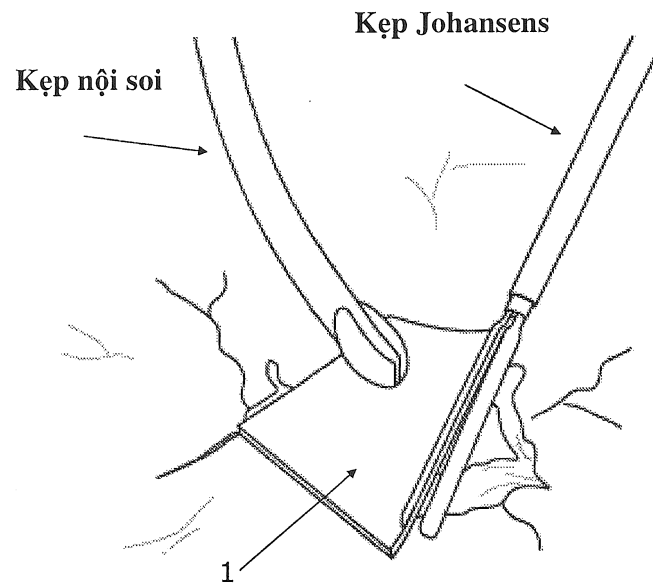
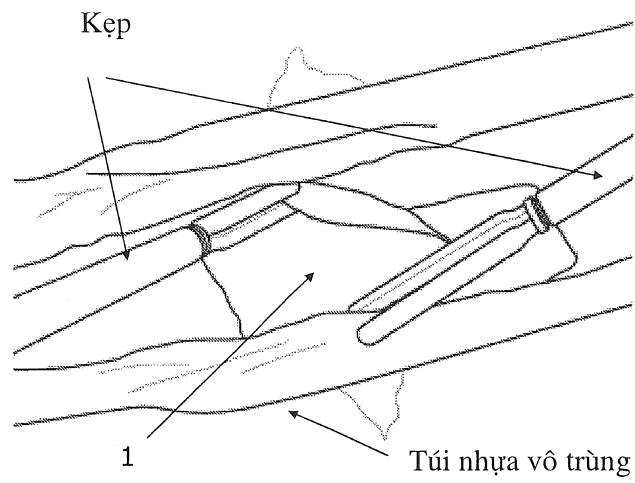


Fig.8

**Fig.9**

**Fig.10**

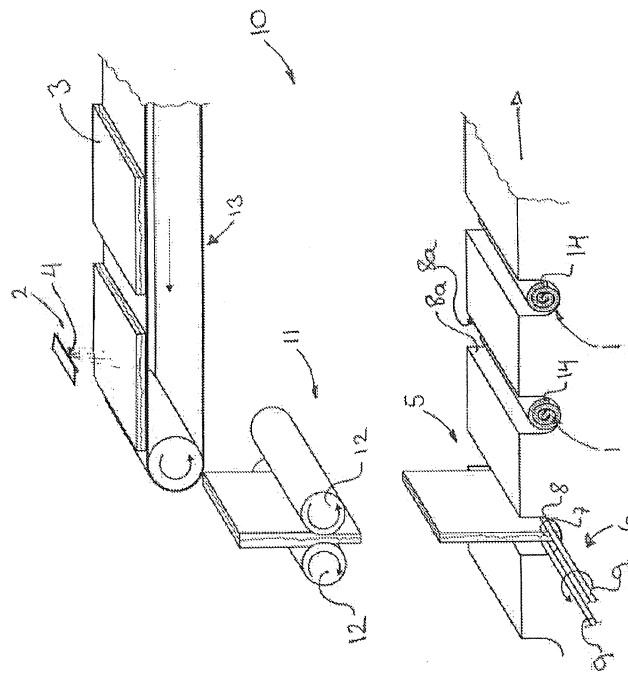


Fig.11