(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 035048 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.22

(21) Номер заявки
201791192

(22) Дата подачи заявки
2015.12.14

(51) Int. Cl. ***B02C 18/36*** (2006.01)
B02C 19/20 (2006.01)
B02C 18/10 (2006.01)

(54) УСТРОЙСТВО ДЕЗИНТЕГРАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ СПОСОБ ПРОИЗВОДСТВА И СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ СУСПЕНЗИЙ И МИКРОТРАНСПЛАНТАТОВ ТКАНИ

(31) **MI2014A002143**
(32) **2014.12.15**
(33) **IT**
(43) **2017.11.30**
(86) **PCT/IB2015/059571**
(87) **WO 2016/097960 2016.06.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ХЬЮМАН БРЭЙН УЭЙВ С.Р.Л. (IT)

(72) Изобретатель:
Грациано Антонио, Д'акуино Риккардо (IT)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A-5731199
Alta-Tech Camlog: "Video RIGENERA. Ricerca e tecnologia per la rigenerazione dei tessuti umani.", 11 April 2014 (2014-04-11), XP054976045, Retrieved from the Internet: URL:https://www.youtube.com/watch?v=-ixE9bQSemo [retrieved on 2015-09-03] the whole document
WO-A1-02088296
WO-A1-2013070899
WO-A1-2014039697

(57) Устройство (10) дезинтеграции биологического материала, содержащее полое внешнее тело (11), образующее внутреннюю камеру (12); закрепленную дезинтегрирующую сетку (13), имеющую множество микроотверстий (13a), снабженных острыми краями, располагающуюся поперечно во внутренней камере (12) так, чтобы образовать верхнюю загрузочную камеру (12a), предназначенную для загрузки подлежащего дезинтеграции биологического материала (MB), и нижнюю сборную камеру (12b), предназначенную для сбора биологического материала (MB') после его дезинтеграции; и снабженный лопастью ротор (14), вращающийся во внутренней камере (12), предназначенный для взаимодействия при вращении с закрепленной дезинтегрирующей сеткой (13) так, чтобы подавать биологический материал (MB), содержащийся в верхней загрузочной камере (12a), и обеспечивать его контакт с микроотверстиями (13a) дезинтегрирующей сетки (13), и тем самым вызывать дезинтеграцию биологического материала (MB') при его прохождении через эти микроотверстия. Микроотверстия (13a) дезинтегрирующей сетки имеют размеры или диаметр от 70 до 80 мкм и получаются посредством процесса формования типа матрица-пуансон с использованием конического или многоугольного пуансона (P) для вытягивания и разрыва металлического листа (N) из нержавеющей стали так, чтобы каждое микроотверстие имело зубчатый острый край с несколькими кончиками, например шестью, или также с использованием опять же внутри сферы процесса формования типа матрица-пуансон, источника лазерного света. Как с достаточной точностью установлено с помощью тщательных экспериментальных тестов, благодаря характерным особенностям и конфигурации микроотверстий 13a, посредством устройства (10) дезинтеграции возможно приготавливать без помощи химических реагентов клеточные суспензии и микротрансплантаты ткани, которые сохраняют интактными и неизменными особенности, функции и жизнеспособность исходного недезинтегрированного биологического материала и которые поэтому могут выгодно использоваться в многочисленных медицинских, ветеринарных и косметических приложениях.

035048 B1

035048 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится в целом к технической области систем и устройств для дезинтегрирования и измельчения биологического материала для различных целей и приложений, и более конкретно его предметом является устройство дезинтеграции биологического материала для подготовки клеточных суспензий и микротрансплантатов ткани, которые могли бы выгодно использоваться для различных целей и во множестве приложений, например в качестве образцов для прямых анализов в лаборатории, без помощи химических реагентов, или в качестве части конкретных методов лечения.

Настоящее изобретение также относится к соответствующему способу для производства устройства дезинтеграции биологического материала и более конкретно соответствующей разделительной сетки, характеризуемой множеством микроотверстий с острыми краями, через которые биологический материал пропускается для его дезинтеграции.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к соответствующему способу для приготовления путем дезинтеграции биологического материала клеточных суспензий и микротрансплантатов ткани, предназначенных для использования с различными целями и в различных приложениях, медицинских и пр., и в частности предназначенных для непосредственного анализа в качестве образцов в лаборатории под микроскопом без помощи химических реагентов.

Настоящее изобретение также относится к новой клеточной суспензии, получаемой путем дезинтеграции исходного недезинтегрированного биологического материала, причем эта клеточная суспензия является особенно выгодной и подходящей для приготовления образцов для анализа в лаборатории без помощи химических реагентов.

Настоящее изобретение также относится к использованию устройства дезинтеграции для приготовления клеточных суспензий и микротрансплантатов ткани посредством дезинтеграции исходного биологического материала.

Наконец, настоящее изобретение также относится к инновационному и выгодному использованию, в котором устройство дезинтеграции биологического материала связано со специальным адаптером таким образом, чтобы оно могло выгодно соединяться с хирургическим щупом для взятия проб, уже имеющемся в обычном наборе инструментов для операционной, так, чтобы обеспечить приготовление путем дезинтеграции биологического материала, взятого у оперируемого пациента, микротрансплантатов ткани, которые будут имплантированы в того же самого пациента, так, чтобы устройство дезинтеграции стало элементом и существенной частью терапевтической цепочки, направленной на имплантацию оперируемому пациенту микротрансплантатов ткани, которое полностью выполняется непосредственно в операционной без необходимости в использовании инструментов и устройств для дезинтеграции биологического материала, расположенных вне операционной.

Уровень техники изобретения и предшествующий уровень техники

Дезинтеграция биологической ткани или материала, такого как человеческие, животные и растительные ткани, известна для различных целей и в качестве части различных приложений.

Например, биологический материал может дезинтегрироваться для того, чтобы выполнить с его помощью медицинскую экспертизу, такую как биопсия, или в большинстве случаев для того, чтобы получить образцы, которые будут затем исследованы и проанализированы в лаборатории для того, чтобы получить данные и информацию, относящиеся к этому материалу, для их использования в целях исследования или установления диагноза как части конкретных медицинских методов лечения.

В предшествующем уровне техники биологический материал может также дезинтегрироваться с целью изоляции клеток, присутствующих в этом биологическом материале, или приготовления фрагментов ткани или микротрансплантатов для использования, например, в клинических и регенеративных методах лечения, причем микротрансплантат понимается как набор клеток во внеклеточной матрице, имеющий субклинический размер и поэтому являющийся невидимым невооруженным глазом, а только при помощи микроскопа.

Для полноты информации фиг. 5 схематично иллюстрирует типичный биологический материал, обозначенный в целом как MB, и представляющий собой, например, биологическую ткань в ее целостной форме, которая предварительно подвергается операции дезинтеграции.

Как можно видеть на фиг. 5, биологическая ткань или материал MB, в его интактной и еще не дезинтегрированной форме, как правило имеет множество клеток, обозначенных как CEL, каждая с ее собственным ядром NU и цитоплазмой CT, которые помещаются во внеклеточной матрице MAT, схематично показанной множеством параллельных линий.

Биологический материал MB кроме того содержит в соответствующей внеклеточной матрице MAT дополнительные вещества и компоненты, которые связаны с клетками CEL и состоят, например, из факторов роста, внеклеточных белков и неорганических компонентов, обозначенных как FC на фиг. 5.

В частности эти факторы роста и вещества FC указывают на жизнеспособность клеток, то есть на их способность развиться и реагировать на внешние условия, и являются также существенными для того, чтобы клетки CEL могли полностью проявлять их свойства и функции.

Предшествующий уровень техники уже предлагает некоторые системы и устройства, которые могут использоваться оперирующим хирургом для того, чтобы дезинтегрировать биологический материал с

тем, чтобы получить образцы этого биологического материала, используемые для различных целей, а также в качестве части различных описанных выше приложений, например для выполнения биопсии или анализа клеточных соединений.

Среди этих известных устройств можно упомянуть в частности аппарат для измельчения в порошок биологического материала, описанный в американском патенте № 5731199, который содержит цилиндрический контейнер, образующий верхнюю камеру, предназначенную для приема подлежащего измельчению биологического материала; закрепленный режущий элемент, помещающийся поперек этой камеры и состоящий из перфорированной пластины; а также ротор, установленный с возможностью вращения в этой камере, имеющий измельчающий элемент в форме спиральной лопасти.

Закрепленная перфорированная пластина, включенная в этот механический аппарат для измельчения в порошок, имеет множество микроотверстий, предпочтительно имеющих квадратный или гексагональный профиль и диаметр или размер от 20 до 100 мкм, причем край каждого микроотверстия образуют измельчающие лезвия.

При использовании этого аппарата для измельчения в порошок измельчающий элемент, вращаясь, взаимодействует с режущим элементом, то есть перфорированной пластиной, таким образом, чтобы подавать биологический материал, содержащийся в верхней камере, и обеспечивать его контакт с лезвиями микроотверстий режущего элемента и, следовательно, вызвать измельчение биологического материала, заставляя его проходить через эти микроотверстия.

Это устройство для измельчения в порошок однако не свободно от ограничений и недостатков, которые было бы целесообразно исправить, в частности для того, чтобы делать образцы, которые получаются путем дезинтеграции исходного биологического материала, подходящими для использования в более широком спектре приложений и ситуаций относительно того, что сейчас возможно, как в области лабораторных анализов, так и в методах лечения.

Фактически, как можно было заметить экспериментально, механический дезинтегратор этого американского патента № 5731399, как и другие подобные устройства, производит образец дезинтегрированного биологического материала, в котором клетка или клетки отделены от их биологической ниши или "среды обитания", так что клетка или клетки, присутствующие в биологическом образце, произведенном таким образом, могут иметь форму, функции и жизнеспособность, которые были некоторым образом модифицированы и изменены относительно исходного биологического материала.

Для ясности фиг. 6 схематично показывает клетку, полученную путем дезинтегрирования исходного биологического материала с помощью обычного устройства дезинтеграции, другими словами в соответствии с предшествующим уровнем техники.

Как можно видеть на фиг. 6, клетка или клетки, присутствующие в материале, дезинтегрированном с помощью устройства дезинтеграции обычного типа, являются не только отделенными и больше не связанными с их биологической нишей, которая окружала их в исходном биологическом материале, но и имеют существенно модифицированную форму относительно их исходной формы.

В результате в предшествующем уровне техники, по той причине, что это может произойти, и в любом случае существует реальный риск того, что образец каким-то образом будет меняться и претерпит изменения во время фазы дезинтеграции относительно исходного биологического материала, часто используют химические реагенты или вообще дополнительные вещества для приготовления из измельченного биологического материала образцов для анализа, или для создания клеточных суспензий и микротрансплантатов, предусматриваемых различными клиническими методами лечения.

Кроме того, учитывая, что структура, функции и жизнеспособность клеток могут быть модифицированы и изменены во время фазы дезинтеграции, выполняемой с помощью обычных методов, всегда есть неопределенность в том, насколько точно данные и информация, полученные при анализе полученных таким образом образцов, соответствуют и отражают исходный недезинтегрированный биологический материал.

Сущность изобретения

Следовательно, первой задачей настоящего изобретения является предложить и создать новое устройство дезинтеграции биологического материала, которое обеспечивало бы улучшенные характеристики по сравнению с известными дезинтеграторами, и в частности позволяло бы получать посредством дезинтеграции исходного биологического материала биологические образцы, в которых клетки сохраняли бы свою форму и свою нишу и биологическую среду обитания и, следовательно, свою функциональную жизнеспособность, с которыми они были связаны в исходном биологическом материале, с тем, чтобы обеспечить получение более точных данных из анализа полученных образцов, а также улучшенное и более выгодное применение этих образцов в качестве части лабораторного анализа и диагностики, а также медицинской терапии.

Второй задачей настоящего изобретения, также относящейся к первой, является предложить и создать новое устройство дезинтеграции биологического материала, которое являлось бы значительно новым относительно механического аппарата для измельчения в порошок, известного из процитированного ранее американского патента № 5731199, и в частности с этой целью содержало бы закрепленную перфорированную пластину со множеством микроотверстий для дезинтеграции биологического материала,

которая имела бы оптимизированную конфигурацию, и кроме того изготавливалась бы с помощью инновационного производственного процесса, для того, чтобы получить эффективность значительно выше, чем та, которая может быть получена с помощью механического аппарата для измельчения в порошок, предложенного в американском патенте № 5731199, и в частности обеспечивало бы получение микротрансплантатов ткани и клеточных суспензий, характеризующихся высокой жизнеспособностью соответствующих клеток, которые могли бы использоваться в различных медицинских и немедицинских приложениях.

Третьей задачей настоящего изобретения, опять же относящейся к предыдущим, является предложить и создать новое устройство дезинтеграции биологического материала, которое обеспечивало бы получение микротрансплантатов ткани и клеточных суспензий, используемых для различных целей, например для лабораторных тестов и клинических методов лечения, без какой-либо необходимости в использовании химических реагентов для создания этих микротрансплантатов ткани и клеточных суспензий.

Одной дополнительной задачей настоящего изобретения является также предложить способ для получения путем дезинтеграции исходного биологического материала образцов биологического материала, таких как трансплантаты ткани и клеточные суспензии, которые могли бы выгодно использоваться в широком диапазоне приложений и обстоятельств в области исследований, лабораторных анализов и медицинской терапии.

Вышеупомянутые задачи полностью решаются устройством дезинтеграции биологического материала для подготовки клеточных суспензий и микротрансплантатов ткани, имеющим особенности, определяемые независимыми п.1 и 2 формулы изобретения, способом для производства устройства дезинтеграции биологического материала, имеющим особенности, определяемые независимыми п.9 или 12 формулы изобретения, а также способом приготовления путем дезинтеграции исходного биологического материала клеточных суспензий и микротрансплантатов ткани в соответствии с независимым п.13 формулы изобретения.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения дополнительно определяются зависимыми пунктами формулы изобретения.

Имеются многочисленные преимущества, частично уже раскрытые ранее в неявном виде, по сравнению с устройствами и системами дезинтеграции, известными и находящимися в использовании в настоящее время, которые связаны с настоящим устройством дезинтеграции биологического материала для приготовления клеточных суспензий и микротрансплантатов ткани в соответствии с настоящим изобретением, перечисленные ниже исключительно ради примера:

способность устройства приготовлять микротрансплантаты и клеточные суспензии, которые сохраняют интактными и неизменными особенности первоначального еще не дезинтегрированного исходного биологического материала, и соответственно отсутствие необходимости в использовании химических реагентов для приготовления этих микротрансплантатов ткани и клеточных суспензий;

использование микротрансплантатов ткани и клеточных суспензий, приготовленных с использованием настоящего устройства дезинтеграции, в новых и инновационных медицинских, ветеринарных

и косметических терапиях;

возможность выполнения более точных и надежных анализов с использованием в качестве анализируемых образцов микротрансплантатов ткани и клеточных суспензий, приготовленных с помощью этого устройства дезинтеграции;

возможность вставки устройства дезинтеграции в терапевтическую цепочку, включающая использование дезинтегрированного биологического материала для введения и имплантирования в пациента, оперируемого в операционной, причем эта терапевтическая цепочка выполняется полностью в одной и той же операционной, то есть без необходимости передачи куда-либо еще для дезинтегрирования биологического материала, взятого у пациента, оперируемого в этой операционной.

Краткое описание чертежей

Эти и другие предметы, особенности и преимущества настоящего изобретения станут более понятными и очевидными из следующего описания одного из его предпочтительных вариантов осуществления, данного посредством неограничивающего примера со ссылками на сопроводительные чертежи, на которых

фиг. 1 представляет собой аксонометрическую проекцию устройства дезинтеграции биологического материала для подготовки клеточных суспензий и получения микротрансплантатов ткани в соответствии с настоящим изобретением;

фиг. 2 представляет собой аксонометрическую проекцию в разобранном виде, которая показывает детали устройства дезинтеграции биологического материала, проиллюстрированного на фиг. 1;

фиг. 2A представляет собой увеличенный вид в перспективе снабженного лопастью ротора, а также дезинтегрирующей сетки устройства дезинтеграции, проиллюстрированного на фиг. 1 и фиг. 2;

фиг. 2B, поделенная на секции (a), (b) и (c), представляет собой вид сверху и увеличенные фотографии одного микроотверстия и группы микроотверстий дезинтегрирующей сетки, проиллюстрированной на фиг. 2A.

фиг. 2C, поделенная на секции (a), (b) и (c), показывает соответственно в секции (a) иллюстрацию различных фаз первого варианта осуществления процесса производства путем формования микроотверстий дезинтегрирующей сетки, входящей в состав устройства дезинтеграции биологического материала по настоящему изобретению; в секции (b) - конический перфоратор, используемый в процессе производства, проиллюстрированном в секции (a); и в секции (c) - фотографическое изображение дезинтегрирующей сетки, полученной с помощью этого процесса производства путем формования;

фиг. 2D, поделенная на секции (a), (b) и (c), показывает соответственно в секции (a) иллюстрацию различных фаз второго варианта осуществления процесса производства путем формования микроотверстий дезинтегрирующей сетки, входящей в состав устройства дезинтеграции биологического материала по настоящему изобретению; в секции (b) - многоугольный перфоратор, используемый в процессе производства, проиллюстрированном в секции (a); и в секции (c) фотографическое изображение дезинтегрирующей сетки, полученной с помощью этого процесса производства путем формования;

фиг. 2E, поделенная на секции (a), (b) и (c), показывает соответственно в секции (a) иллюстрацию различных фаз третьего варианта осуществления, включая фазу сверления посредством лазерного источника, процесса производства путем формования микроотверстий дезинтегрирующей сетки, входящей в состав устройства дезинтеграции биологического материала по настоящему изобретению; и в секциях (b) и (c) - первое и второе фотографические изображения, которые показывают дезинтегрирующую сетку и соответствующие микроотверстия, сделанные посредством лазерного источника, полученные с помощью процесса производства, схематически проиллюстрированного в секции (a), в соответствии с этим третьим вариантом осуществления;

фиг. 3A, поделенная на секции (a), (b) , и (c), представляет собой ортогональные проекции, которые показывают на виде сверху, спереди и сбоку устройство дезинтеграции биологического материала, проиллюстрированное на фиг. 1 и фиг. 2;

фиг. 3B, поделенная на секции (a), (b) и (c), показывает в увеличенном масштабе поперечные сечения устройства дезинтеграции биологического материала по настоящему изобретению, соответственно вдоль линий I-I, II-II и III-III, изображенных в секции (a) фиг. 3A;

фиг. 3C, поделенная на секции (a) и (b), показывает на виде сверху и в разрезе некоторые улучшенные варианты устройства дезинтеграции по настоящему изобретению, содержащие магнитный элемент, имеющий функцию управления давлением, прикладываемым снабженным лопастью ротором к дезинтегрирующей сетке для того, чтобы дезинтегрировать биологический материал;

фиг. 3D, поделенная на секции (a), (b), (c) и (d), показывает в трехмерной графической форме, на виде сбоку и в поперечных сечениях в концевых зонах адаптер, соединяемый с устройством дезинтеграции по настоящему изобретению, для того, чтобы соединять его с хирургическим щупом для взятия проб, имеющемся в обычном инструментарии операционной;

фиг. 4A-4F представляют собой блок-схемы, которые иллюстрируют некоторые возможные примеры применения устройства дезинтеграции биологического материала по настоящему изобретению и соответствующих клеточных суспензий и микротрансплантатов ткани, получаемых с использованием этого устройства дезинтеграции;

фиг. 5 представляет собой диаграмму, которая иллюстрирует типичную структуру биологической ткани до ее дезинтеграции;

фиг. 5A представляет собой диаграмму, которая иллюстрирует клеточную суспензию, получаемую с помощью устройства дезинтеграции по настоящему изобретению, проиллюстрированного на фиг. 1 и фиг. 2;

фиг. 6 схематично иллюстрирует одну изолированную клетку, полученную с помощью обычного устройства дезинтеграции в соответствии с предшествующим уровнем техники;

фиг. 7A-7F представляют собой примеры слайдов анализа клеточных суспензий и микротрансплантатов ткани, полученных с использованием устройства дезинтеграции биологического материала по настоящему изобретению; и

фиг. 8 представляет собой качественную диаграмму, которая показывают процент жизнеспособных клеток в клеточной суспензии, полученной с помощью устройства дезинтеграции по настоящему изобретению, в зависимости от размеров микроотверстий дезинтегрирующей сетки, содержащейся в этом устройстве.

Описание некоторых предпочтительных вариантов осуществления устройства дезинтеграции биологического материала в соответствии с настоящим изобретением

Что касается чертежей и в частности фиг. 1-3, устройство дезинтеграции биологического материала MB, такого как, например, биологическая ткань, схематично проиллюстрированная на фиг. 5, выполненное в соответствии с настоящим изобретением, в целом обозначается ссылочной цифрой 10.

Как дополнительно объясняется ниже, устройство 10 дезинтеграции является особенно подходящим и выгодным для приготовления клеточных суспензий и микротрансплантатов ткани, причем, в соответствии с тем, что уже было объяснено ранее, микротрансплантат ткани понимается как клеточная суспензия или набор клеток во внеклеточной матрице, имеющих субклинический размер, и поэтому невидимых невооруженным глазом, а только при помощи микроскопа.

Устройство 10 дезинтеграции биологического материала МВ состоит из следующих деталей:

полое внешнее тело, обозначенное ссылочной цифрой 11, имеющее по существу цилиндрическую форму и образующее внутреннюю камеру 12;

закрепленная дезинтегрирующая сетка или пластина 13, имеющая множество микроотверстий 13a, каждое из которых снабжено острыми краями, которая размещается поперечно во внутренней камере 12, образуемой внешним телом 11, так, чтобы образовать в свою очередь верхнюю загрузочную и приемную камеру, обозначенную ссылочной цифрой 12a, предназначенную для получения и загрузки в нее дезинтегрируемого биологического материала МВ, а также нижнюю сборную камеру, обозначенную ссылочной цифрой 12b, предназначенную для сбора дезинтегрированного биологического материала, обозначенного как МВ';

снабженный лопастью ротор 14, вращающийся во внутренней камере 12 и предназначенный для взаимодействия при вращении с закрепленной дезинтегрирующей сеткой 13 так, чтобы подавать биологический материал МВ, содержащийся в верхней загрузочной камере 12a, и обеспечивать его контакт с микроотверстиями 13a с острыми краями, сформированными в дезинтегрирующей сетке 13, и тем самым вызывать дезинтеграцию биологического материала МВ при его прохождении через эти микроотверстия 13a; и

крышка 15 для того, чтобы закрывать верхнюю загрузочную камеру 12a.

Вращающийся снабженный лопастью ротор 14, содержащийся в устройстве 10 дезинтеграции, в свою очередь состоит из

вала 14a, ориентированного в вертикальном направлении и имеющего верхнюю часть, которая проходит в отверстие 15a, сформированное в крышке 15, и выступает из этой крышки;

распределяющей лопасти или лопатки 14b, связанной с нижним концом этого вертикального вала 14a и имеющей криволинейную спиральную форму; и

нижнего скребка 14c, также связанного с нижним концом этого вертикального вала 14a,

причем закрепленная перфорированная дезинтегрирующая сетка 13 располагается между спиральной лопастью 14b и нижним скребком 14c, связанным с нижним концом вала 14a, посредством чего снабженный лопастью ротор 14 является подходящим для взаимодействия при вращении, посредством его спиральной лопасти 14b и его нижнего скребка 14c, соответственно с верхней поверхностью дезинтегрирующей сетки 13, обращенной к верхней загрузочной камере 12a, для обеспечения контакта подлежащего дезинтеграции биологического материала МВ с микроотверстиями 13a дезинтегрирующей сетки 13, а также с нижней поверхностью дезинтегрирующей сетки 13, обращенной к нижней сборной камере 12b, для соскабливания дезинтегрированного биологического материала МВ', который выходит из микроотверстий 13a дезинтегрирующей сетки 13, и

выгрузки его в нижнюю сборную камеру 12b, как дополнительно описывается ниже.

Цилиндрическое внешнее тело 11, содержащееся в устройстве 10 дезинтеграции по настоящему изобретению, в свою очередь связано со вторичным внутренним телом 16, образующим верхнюю загрузочную камеру 12a, и состоит из верхней части 11a, которая образует гнездо 11', которое вмещает в себя это вторичное внутреннее тело 16, и нижней части 11b, которая образует нижнюю сборную камеру 12b, причем перфорированная дезинтегрирующая сетка 13 вставляется между этим вторичным внутренним телом 16, помещенным в соответствующее гнездо 11', образуемое верхней частью 11a внешнего тела 11, и нижней частью 11b, образующей нижнюю сборную камеру 12b этого внешнего тела 11.

Кроме того, внешнее тело 11 устройства 10 дезинтеграции образует сквозное отверстие 11c, которое проходит в вертикальном направлении во внешней цилиндрической стенке этого внешнего тела 11 между верхним краем верхней части 11a и основанием нижней сборной камеры 12b, соответствующей нижней части 11b, пересекая эти две части 11a и 11b внешнего тела 11.

Следовательно, это вертикальное сквозное отверстие 11c является подходящим для обеспечения сообщения внешней стороны устройства 10 дезинтеграции с нижней сборной камерой 12b для того, чтобы обеспечить извлечение из этой нижней сборной камеры 12b дезинтегрированного биологического материального МВ', как более подробно описывается ниже.

Вторичное внутреннее тело 16, связанное с внешним телом 11, в свою очередь имеет часть 16a, образующее отверстие 16b, в котором помещается вращающийся вал 14 снабженного лопастью ротора 14, и, кроме того, присоединяется к верхней части 11a внешнего тела 11 так, чтобы оно не вращалось и таким образом предотвращало любое вращение перфорированной дезинтегрирующей сетки 13, расположенной между этим вторичным внутренним телом 16 и образующей нижнюю сборную камеру 12b нижней частью 11b внешнего тела 11, когда снабженный лопастью ротор 14 вращается во внутренней камере 12 для дезинтеграции биологического материала МВ, как более ясно иллюстрируется ниже при описании работы устройства 10 дезинтеграции.

Внешнее тело 11, крышка 15, вторичное внутреннее тело 16 и вал 14a снабженного лопастью ротора 14 выполнены из биологически совместимой пластмассы, в то время как перфорированная дезинтегрирующая сетка 13 и распределяющая лопасть 14b снабженного лопастью ротора 14 выполнены из нержавеющей стали такого типа, который является подходящим для изготовления инструментов для хирургического использования.

Как можно видеть из чертежей, все различные составные части устройства 10 дезинтеграции собираются с помощью давления без использования связующих материалов и/или инструментов, и поэтому могут быть разобраны.

Учитывая большое значение для настоящего изобретения, как будет дополнительно разъяснено в описании, микроотверстий 13a, которые характеризуют дезинтегрирующую сетку 13 и формируются в ней, в частности, в отношении их конкретных размеров и конфигурации, эти микроотверстия 13a, а также соответствующий процесс их производства будут теперь описаны подробно.

Микроотверстия дезинтегрирующей сетки устройства дезинтеграции по настоящему изобретению
и
соответствующий производственный процесс

В соответствии с одной особенностью настоящего изобретения микроотверстия 13a перфорированной дезинтегрирующей сетки или пластины 13 имеют размер или диаметр, обозначенный как D на фиг. 2B, который составляет от 70 до 80 мкм, и более предпочтительно имеют размер или диаметр D, составляющий приблизительно 75 мкм.

Благодаря этой особенности, как это стало ясно в результате тщательных тестов и экспериментов, с помощью устройства 10 по настоящему изобретению можно создавать тканевые трансплантаты и приготавливать клеточные суспензии, пригодные для различных целей и приложений, например, в качестве образцов, анализируемых для целей исследования или используемых в диагностике и терапии некоторых патологий, которые сохраняют целостными и неизменными особенности, функции и жизнеспособность клеток исходного биологического материала MB, позволяя таким образом избежать использования химических реагентов для приготовления этих микротрансплантатов ткани и клеточных суспензий, что часто было необходимо в предшествующем уровне техники.

В соответствии с одной дополнительной особенностью настоящего изобретения, также подходящей для значительных и выгодных характеристик устройства 10 дезинтеграции по настоящему изобретению, как было проиллюстрировано выше, микроотверстия 13a дезинтегрирующей сетки или пластины 13 формируется посредством специального процесса штамповки и формования, посредством формы S типа матрица-пуансон, листа или металлической полосы, в частности полосы нержавеющей стали типа AISI 316L.

Фиг. 2C схематично показывает в соответствующей секции (a) различные стадии первого варианта осуществления этого процесса производства и формования путем формования микроотверстий 13a дезинтегрирующей сетки 13, входящей в состав устройства 10 дезинтеграции биологического материала по настоящему изобретению.

Подробно процесс производства путем формования микроотверстий 13a в соответствии с этим первым вариантом осуществления содержит следующие стадии 01-05, проиллюстрированные на фиг. 2C, секция (a) при помощи стрелок:

01 - расположение ленты или листа N из нержавеющей стали AISI 316L между пуансоном, обозначенным как P, и матрицей, обозначенной как M, формы S;

02 - опускание пуансона P из верхней мертвой точки и последующее формование ленты или листа из нержавеющей стали AISI 316L;

03 - остановка пуансона P в конце его хода вниз напротив матрицы M с окончательным формованием и последующим растрескиванием материала металлического листа N в центре пуансона P;

04 - возвращение пуансона P в соответствующую верхнюю мертвую точку;

05 - извлечение сформованного и перфорированного листа N из матрицы M.

Пуансон P, используемый в этом первом варианте осуществления процесса производства и формирования микроотверстий 13a, имеет коническую остроконечную конфигурацию, как наглядно показано на фиг. 2C в секции (b).

Кроме того, для полноты информации, фиг. 2C в секции (c) показывает фотографическое изображение части дезинтегрирующей сетки 13, полученной с помощью процесса производства путем формования, схематично показанного в секции (a) той же самой фиг. 2C, причем это фотографическое изображение ясно показывает конфигурацию микроотверстий 13a, и в частности то, что каждое из них имеет отверстие с острым краем B, получающейся в результате разрыва или разрушения, вызываемого процессом производства путем формования материала исходной полосы N.

В частности показано, что отверстие, которое создается посредством разрыва или разрушения материала полосы N в вершине соответствующей вытянутой области под воздействием конического пуансона P совместно с матрицей M, не является правильным, но имеет острый зубчатый край в результате эффекта разрушения материала полосы N.

На практике путем задания подходящим образом размеров матрицы M и пуансона P в этом первом варианте осуществления процесса для производства сетки 13, проиллюстрированном на фиг. 2C, возможно получить микроотверстия 13a посредством эффекта разрушения материала, составляющего полосу N, так, чтобы каждое микроотверстие 13a имело неправильную форму и острый край, как показано на фотографическом изображении фиг. 2C в секции (c).

Средний размер или средний диаметр микроотверстий 13a, произведенных таким образом путем

разрушения материала полосы N, могут варьироваться от минимум 50 мкм до максимум 200 мкм.

Фиг. 2D в свою очередь схематично показывает в соответствующей секции (a) различные стадии второго варианта осуществления процесса производства и формования путем формования микроотверстий 13a дезинтегрирующей сетки 13, входящей в состав устройства 10 дезинтеграции биологического материала по настоящему изобретению.

Процесс производства путем формования микроотверстий 13a в соответствии с этим вторым вариантом осуществления отличается от процесса первого варианта осуществления, описанного ранее со ссылкой на фиг. 2C, тем, что пуансон P имеет многоугольную конфигурацию вместо конической, как наглядно показано на фиг. 2D в секции (b).

Подробно процесс производства путем формования микроотверстий 13a в соответствии с этим вторым вариантом осуществления содержит следующие стадии 01-05, проиллюстрированные на фиг. 2D в секции (a) при помощи стрелок:

01 - расположение полосы или листа N из нержавеющей стали AISI 316L между пуансоном, обозначенным как P, и матрицей, обозначенной как M, формы S;

02 - первоначальное опускание пуансона P из верхней мертвой точки с последующей деформацией и формованием материала полосы или листа N из нержавеющей стали AISI 316L;

03 - остановка пуансона P в конце его хода вниз напротив матрицы M с окончательным формованием и растрескиванием материала листа N в центре пуансона P;

04 - возвращение пуансона P в верхнюю мертвую точку;

05 - извлечение сформованного и перфорированного листа N из матрицы M.

Кроме того, для полноты информации, фиг. 2D в секции (c) показывает фотографическое изображение части дезинтегрирующей сетки 13, полученной с помощью процесса производства путем формования, схематично показанного в секции (a) той же самой фиг. 2D, в соответствии со вторым вариантом осуществления, причем это фотографическое изображение ясно показывает конфигурацию микроотверстий 13a, и в частности то, что каждое из них имеет острый край B, получающийся в результате разрыва или разрушения, вызываемого процессом производства путем формования материала исходной полосы N.

На практике путем задания подходящим образом размеров матрицы M и пуансона P в этом втором варианте осуществления процесса для производства сетки 13, проиллюстрированном на фиг. 2C, и аналогично первому варианту осуществления, проиллюстрированному на фиг. 2C, возможно получить микроотверстия 13a посредством эффекта разрушения материала, составляющего полосу N, так, чтобы каждое микроотверстие 13a имело неправильную форму и острый край, как показано на фотографическом изображении фиг. 2D в секции (c).

Кроме того, показано, что использование пуансона P с многоугольной конфигурацией в этом втором варианте осуществления процесса производства микроотверстий 13a позволяет выгодно сформировать микроотверстия 13a, каждое из которых имеет острый край, характеризующийся несколькими острыми кончиками, в свою очередь соответствующими количеству сторон многоугольной конфигурации пуансона P.

В этой связи также следует отметить, что многочисленные тщательные экспериментальные тесты показали, что превосходные результаты получаются с помощью устройства 10 дезинтеграции, имеющего дезинтегрирующую сетку 13, характеризующуюся микроотверстиями 13a, каждое из которых имеет шестиугольную конфигурацию с шестью острыми кончиками, получаемыми с использованием шестиугольного пуансона в этом процессе формования, проиллюстрированном на фиг. 2D.

Подводя итог, микроотверстия 13a дезинтегрирующей сетки 13, составляющие вместе с распределяющей лопастью 14b рабочую структуру устройства 10 дезинтеграции, получаются с помощью процесса формования типа пуансон-матрица, который вызывает разрушение материала листа из нержавеющей стали, так что посредством эффекта этого разрушения каждое микроотверстие 13a имеет соответствующий неправильный край, имеющий острые особенности, в частности образующий множество микролезвий.

Например, как уже описывалось ранее, выгодно, чтобы микроотверстия 13a имели шестиугольную форму, как показано на фиг. 2B, в частности получаемую путем использования шестиугольного пуансона в процессе производства, проиллюстрированном на фиг. 2D.

Естественно, возможны другие формы и конфигурации, например круглая или квадратная и т.д., или в общем случае многоугольная, причем микролезвия каждого микроотверстия 13a соответствуют сторонам соответствующего многоугольника.

В частности, для большей ясности фиг. 2B с помощью некоторых фотографических изображений, полученных на прототипе устройства 10 дезинтеграции по настоящему изобретению, подробно показывает как одиночное отверстие 13a, так и группу отверстий 13a, сформированных в дезинтегрирующей сетке 13, в которых микролезвия, связанные со сторонами каждого шестиугольного отверстия 13a, обозначены как 13a'.

Наконец, фиг. 2E схематично показывает в соответствующей секции (a) различные фазы третьего варианта осуществления процесса производства и формования путем формования микроотверстий 13a

дезинтегрирующей сетки 13, входящей в состав устройства 10 дезинтеграции биологического материала по настоящему изобретению.

Процесс производства путем формования микроотверстий 13a в соответствии с этим третьим вариантом осуществления отличается от процессов первого и второго вариантов осуществления, описанных ранее со ссылкой на фиг. 2C и фиг. 2D, тем, что пуансон P, используемый в этом процессе, имеет закругленную, а не остроконечную конфигурацию кончика, так что пуансон P выполнен с возможностью лишь деформировать и вытягивать материал полосы N, не вызывая его разрыва и растрескивания, а также тем, что окончательно микроотверстие 13a получается вместо разрыва и растрескивания материала полосы N посредством лазерного источника (усиления света за счет вынужденного испускания излучения).

Подробно процесс производства микроотверстий 13a в соответствии с этим третьим вариантом осуществления содержит следующие стадии 01-05, проиллюстрированные на фиг. 2E в секции (a) при помощи стрелок:

01 - расположение ленты или листа N из нержавеющей стали AISI 316L между пуансоном P и матрицей M формы S;

02 - первоначальная фаза опускания пуансона P из верхней мертвой точки с последующим формованием материала полосы или листа N из нержавеющей стали AISI 316L;

03 - остановка пуансона P в конце его хода вниз напротив матрицы M с формованием и вытяжкой полосы N, но без разрыва и растрескивания материала, составляющего эту полосу N;

04 - возвращение пуансона P к верхней мертвой точке и его удаление из зоны полосы N;

05 - выполнение сверления или перфорации материала полосы N, который формирует кончик вытянутой зоны, посредством лазерного источника, в частности такого типа, который имеет многофокусную головку.

Для полноты информации фиг. 2E в секциях (b) и (c) показывает два фотографических изображения части дезинтегрирующей сетки 13, которая получается с помощью процесса производства, схематически показанного в секции (a) той же самой фиг. 2E, в соответствии с этим третьим вариантом осуществления и с использованием источника лазерного света, причем эти фотографические изображения подробно показывают апертуры или отверстия, сформированные посредством источника лазерного света.

Следует отметить, что отверстие, которое создается и получается таким образом с помощью лазера внутри и в центральной области зоны, вытянутой посредством пуансона P, является особенно точным, и что эта лазерная методика позволяет создавать отверстие с требуемыми размерами, в частности в диапазоне от 50 до 70 мкм с допуском ± 5 мкм.

Кроме того, разрез, выполненный таким образом лазером, в свою очередь соответствующим образом откалиброванным для типа разреза, необходимого для формирования отверстия, имеет особенно острые края.

Опять же, с помощью лазера могут быть получены особенно сложные фигуры разреза, такие как, например, предпочтительно используемый ромбовидный разрез, овальное, крестообразное или простое круглое отверстие.

Работа устройства 10 дезинтеграции по настоящему изобретению

Как было указано ранее, устройство 10 дезинтеграции по настоящему изобретению было специально сконструировано для тонкого измельчения и дезинтегрирования биологического материала с тем, чтобы получать из него клеточную суспензию или микротрансплантат ткани, и может работать следующим образом.

Сначала, после открытия и полного извлечения крышки 15 из цилиндрического внешнего тела 11, предустановленное количество физиологического раствора вводится в верхнюю загрузочную камеру 12a, который, следовательно, накапливается на дне этой загрузочной камеры 12a.

Этот физиологический раствор имеет функцию выполнения смазывающего действия во время всего процесса дезинтеграции биологического материала, а также и прежде всего функцию средства извлечения дезинтегрированного биологического материала, получаемого в конце процесса дезинтеграции.

Затем образец, то есть дезинтегрируемый биологический материал MB загружается в верхнюю загрузочную камеру 12a в таком количестве, чтобы позволить распределяющей лопасти 14b преодолевать этот биологический материал MB на начальной фазе процесса дезинтеграции.

Затем, после повторного закрытия устройства 10 дезинтеграции верхней крышкой 15, удостоверяются в том, что устройство 10 дезинтеграции находится в вертикальном и устойчивом положении так, чтобы оно не могло вращаться во время последующей фазы дезинтеграции.

В этот момент выступающая из крышки 15 часть вала 14a снабженного лопастью ротора 14 соединяется с подходящим двигательным средством, например электродвигателем, предусмотренным для приведения во вращение снабженного лопастью ротора 14.

В частности, на этой фазе может быть полезным и выгодным использовать подходящий адаптер, более точным и подробным образом описываемый ниже, для соединения выступающей части вала 14a с электродвигателем.

После этого двигатель приводится в действие для приведения во вращение ротора 14, как указано стрелками f1 на фиг. 3B, в течение заранее заданного времени, то есть до завершения цикла дезинтегра-

ции.

Более подробно, во время этой фазы дезинтеграции распределяющая лопасть 14b снабженного лопастью ротора 14, вращаясь, распределяет биологический материал MB, загруженный в верхнюю загрузочную камеру 12a, и обеспечивает его контакт с микроотверстиями 13a, сформированными в дезинтегрирующей сетке 13, вынуждая его проходить через них, так что биологический материал MB, проходя через эти микроотверстия 13a и взаимодействуя с соответствующими микролезвиями, подходящим образом дезинтегрируется.

Кроме того, скребок 14c, вращаясь вместе с распределяющей лопастью 14b, способствует отделению дезинтегрированного биологического материала MB' после его прохождения через микроотверстия 13a от нижней поверхности дезинтегрирующей сетки 13 и его сбору на дне сборной камеры 12b, как схематически проиллюстрировано пунктирно-штриховой линией и показано стрелками f2 на фиг. 3B.

На этой фазе, исключительно для примера и поэтому без каких-либо ограничений диапазона использования и применения устройства 10 дезинтеграции по настоящему изобретению, снабженный лопастью ротор 14 может вращаться со скоростью приблизительно 80 об/мин с приложением к нему подходящего вращающего момента, например величиной 25 Н·см, для преодоления обычного механического сопротивления, которое противодействует этому вращению, и, следовательно, обеспечивать прохождение биологического материала через сетку 13 и его последующую дезинтеграцию.

Наконец, в конце фазы дезинтеграции, после отсоединения электродвигателя от вала 14a снабженного лопастью ротора 14, шприц без иглы вставляется в отверстие 11c, которое проходит вертикально в стенке цилиндрического внешнего тела 11, и клеточная суспензия или дезинтегрированный биологический материал MB', полученный таким образом, отсасывается из нижней сборной камеры 12b, как схематично указано стрелками f3 на фиг. 3B.

Методика измельчения/дезинтеграции биологического материала, лежащая в основе устройства по настоящему изобретению

Следовательно, из того, что было описано до сих пор в отношении как структуры, так и работы устройства 10 дезинтеграции, ясно, что настоящее изобретение подразумевает также новую и инновационную методику измельчения/дезинтеграции биологического материала MB.

В частности, на основе этой инновационной методики благодаря вращению снабженного лопастью ротора 14 биологический материал MB первоначально приводится в движение и вводится в контакт с дезинтегрирующей сеткой 13 распределяющей лопастью 14b, которая преодолевает биологический материал MB в загрузочной камере 12a.

Следовательно, на этой начальной фазе физиологический раствор, уже содержащийся в загрузочной камере 12a, обогащается клетками.

Кроме того, снабженный лопастью ротор 14 во время его вращения выполняет двойную функцию вращения биологического материала и перемещения физиологического раствора для того, чтобы смешать их.

Опять же, распределяющая лопасть 14b снабженного лопастью ротора 14, имея подходящим образом сформированный спиральный профиль, гарантирует, что во время фазы дезинтеграции биологического материала MB физиологический раствор, содержащийся в загрузочной камере 12a, будет непрерывно промывать поверхность дезинтегрирующей сетки 13.

Это непрерывное распределение физиологического раствора, находящегося в контакте с перфорированной разделяющей сеткой 13, в свою очередь, является таким, чтобы непрерывно очищать соответствующие отверстия 13a и тем самым обеспечивать свободный проход через них клеток так, чтобы избежать перегрева и/или сжигания тканей и клеток, или других недостатков, которые могли бы изменить особенности исходного биологического материала MB во время скольжения распределяющей лопасти 14b по дезинтегрирующей сетке 13.

Наконец, скольжение и легкое давление, прикладываемое распределяющей лопастью 14b во время ее вращения к измельчаемому биологическому материалу MB, означают, что клетки или агломераты клеток, имеющие максимальный диаметр менее 75 мкм, вынуждены проходить через подходящим образом откалиброванные отверстия 13a дезинтегрирующей сетки 13, так что с противоположной стороны перфорированной сетки 13 выходят только те клетки или агломераты клеток, входящие в биологический материал MB, которые имеют максимальный диаметр менее 75 мкм.

В частности, еще раз подчеркивается и подтверждается, что этот конкретный и точный размер 75 мкм сквозных отверстий 13a, сформированных в дезинтегрирующей сетке 13, имеет фундаментальное значение для получения в конце процесса дезинтеграции клеточных суспензий, которые сохраняют интактными особенности, функции и жизнеспособность исходного недезинтегрированного биологического материала.

Для большей ясности фиг. 5A схематично показывает клеточную суспензию, полученную путем дезинтеграции исходного биологического материала MB, показанного на фиг. 5, с использованием устройства 10 дезинтеграции по настоящему изобретению.

Как можно видеть из этой фиг. 5A, в клеточных суспензиях, полученных таким образом, дезинтегрированный биологический материал, обозначенный как MB', сохраняет интактными свои особенности и

функции, и в частности клетки CEL сохраняют их исходную форму, так же как фрагменты матрицы MAT и факторы роста FC, указывающие на жизнеспособность клеток CEL, не содержат изменений и модификаций в ущерб жизнеспособности и способности этих клеток развиваться и реагировать на внешние условия, представленные стрелками на фиг. 5A.

Таким образом, каждая одиночная клетка CEL сохраняет интактными все те органические и неорганические факторы, которые окружают ее и составляют ее биологическую нишу, и поэтому определяют ее функцию и способности, в частности такие, как способность к развитию.

В отличие от этого, как уже ранее было подчеркнуто и схематически изображено на фиг. 6, в клеточных суспензиях, которые получаются путем дезинтеграции с использованием известных и доступных в настоящее время методик, клетки имеют модифицированную форму по сравнению с той, какую они имели в исходном, еще не дезинтегрированном биологическом материале.

Кроме того, благодаря дезинтеграции, выполняемой с помощью обычных методик, клеточная матрица также подвергается изменениям и модификациям, так что в конечной клеточной суспензии, получаемой путем дезинтеграции исходного биологического материала, одиночные клетки являются свободными от всех тех органических и неорганических факторов, которые окружают их в их биологической нише и определяют их функцию и возможности.

Примеры применения устройства дезинтеграции по настоящему изобретению

Как и ожидалось, устройство 10 дезинтеграции по настоящему изобретению является особенно подходящим и выгодным для приготовления микротрансплантатов ткани и клеточных суспензий, используемых в различных целях во множестве приложений, как типично медицинских, так и нет, например для простого анализа в лаборатории образцов, или для диагностических или терапевтических или косметических или других целей, что подтверждается тщательными и обширными тестами и экспериментами.

Поэтому ниже, ссылаясь на блок-схемы на фиг. 4A-4D, будут проиллюстрированы некоторые конкретные и предпочтительные примеры использования и применения в различных областях и для различных целей устройства 10 дезинтеграции по настоящему изобретению и соответствующих клеточных суспензий и микротрансплантатов ткани, которые получаются с помощью этого устройства путем дезинтеграции биологического материала.

Пример 1 (язвы, утраты материала, растрескивания, трудные раны).

В этом первом примере 1, соответствующем блок-схеме, проиллюстрированной на фиг. 4A, достаточное количество дермы для терапии берется первоначально из неповрежденной области человеческого тела, а затем ее дезинтеграция выполняется посредством устройства 10 дезинтеграции, предлагаемого в настоящем изобретении.

Затем, когда клеточная суспензия получена, она используется для пропитки коллагенового биоматериала.

В этот момент готовится участок для трансплантации, то есть с кровопусканием подлежащего терапии поражения или раны.

Затем на этот участок трансплантируется полученный ранее биокомплекс, состоящий из клеточной суспензии и биоматериала, после чего выполняется обычное лечение.

Впоследствии выполняется ряд периодических проверок.

Также возможно выполнять дальнейшее лечение в случае очень обширных патологических изменений.

Пример 2 (эстетические приложения).

В этом примере 2, соответствующем блок-схеме, проиллюстрированной на фиг. 4B, достаточное количество дермы для выполнения терапии берется первоначально из неповрежденной области человеческого тела.

Это количество дермы затем дезинтегрируется посредством предложенного устройства.

Когда клеточная суспензия получена, она с помощью иглы соответствующего размера вводится под обрабатываемое патологическое изменение или удаляемый дефект, который может представлять собой морщины, псориаз, склеродермию, витилиго, язву, келоидный рубец, недостаток и т.д.

Затем выполняются обычные проверки.

Также возможно выполнять дальнейшее лечение в случае очень обширных патологических изменений.

Пример 3 (ортопедические - одонтологические - челюстно-лицевые приложения).

Как показано на блок-схеме, проиллюстрированной на фиг. 4C и соответствующей этому примеру 3, достаточное количество биологического материала (кость, надкостница или зубная пульпа) берется первоначально без вытягивания крови и без его перегрева, а затем фрагментируется и обрабатывается с помощью предложенного устройства 10 дезинтеграции для того, чтобы получить и приготовить соответствующую клеточную суспензию.

Затем выполняется фаза пропитки биоматериалом, то есть клеточной суспензией, устанавливаемого протеза/пластины для того, чтобы получить биокомплекс.

Затем создается приемный участок (дефект кости различной природы, трещина, место установки

протезов, таких как, например, протез тазобедренного сустава, протез коленного сустава, зубные имплантаты и т.д.), то есть выполняется хирургический доступ, и после создания приемного участка уже подготовленный биокомплекс трансплантируется на этот приемный участок.

Пример 4 (применение в регенерации периодонтальных дефектов).

В этом примере 4, соответствующем блок-схеме, проиллюстрированной на фиг. 4D, после взятия первоначально достаточного количества биологического материала (кости, надкостницы или зубной пульпы) без вытягивания крови и без его перегрева он фрагментируется и обрабатывается с помощью предложенного устройства 10 дезинтеграции.

Затем выполняется пропитка биоматериала, полученного для дезинтеграции, в результате чего подготавливается биокомплекс.

Затем создается приемный участок.

В частности на этой фазе хирургический доступ выполняется в зоне этого участка с отсечением кожных лоскутов, подходящих для периодонтальной регенеративной терапии, а также выполняется хирургическая обработка раны, то есть удаление внутрикостного дефекта обычными методами.

Затем, после создания приемного участка, полученный биокомплекс трансплантируется.

Наконец, на приемном участке выполняется утягивающий шов, и пациент подвергается последующим проверкам.

Пример 5 (ветеринарные приложения).

В этом примере применения 5 в ветеринарной области, соответствующем блок-схеме, проиллюстрированной на фиг. 4E, биологический материал после его первоначального взятия в достаточном количестве из здоровой зоны тела животного (кости, надкостницы, кожи, мышцы), без вытягивания крови и без его перегрева, фрагментируется и обрабатывается посредством предложенного устройства 10 дезинтеграции.

Затем выполняется пропитка биоматериала, полученного для дезинтеграции, в результате чего подготавливается биокомплекс.

Затем создается приемный участок.

В частности на этой фазе хирургический доступ выполняется в зоне этого участка с отсечением кожных лоскутов, подходящих для регенеративной терапии, а также выполняется хирургическая обработка раны с помощью обычных методик.

Затем, после создания приемного участка, предварительно подготовленный биокомплекс трансплантируется.

Наконец, на приемном участке выполняется утягивающий шов, и животное подвергается последующим проверкам.

Пример 6 (применение в регенерации мышечных и миокардиальных дефектов).

В этом примере 6, соответствующем блок-схеме, проиллюстрированной на фиг. 4F, достаточное количество скелетной или миокардиальной мышцы первоначально берется без вытягивания крови и с минимально инвазивным доступом, а затем фрагментируется и обрабатывается посредством предложенного устройства 10 дезинтеграции.

Затем выполняется пропитка биоматериала, полученного для дезинтеграции, для приготовления биокомплекса.

Затем создается приемный участок.

Более конкретно на этой фазе хирургическое вмешательство выполняется в зоне участка с минимально инвазивным доступом, после чего на этот участок трансплантируется подготовленный биокомплекс.

Пациент затем подвергается последующим проверкам.

Результаты эксперимента и тесты.

Устройство 10 дезинтеграции и относящиеся к нему продукты, то есть клеточные суспензии и образцы, полученные с помощью этого устройства для дезинтеграции исходного биологического материала, были подвергнуты многочисленным и всесторонним экспериментальным проверкам и тестам, направленным на сбор полезных данных и на подтверждение инновационных характеристик и преимуществ настоящего изобретения.

Для полноты описания изображения, приведенные на фиг. 7A-7F, показывают некоторые примеры слайдов и образцов, которые были проанализированы и исследованы как часть этих тестов и поэтому могут быть ясно поняты и интерпретированы специалистами, причем эти образцы, предмет анализа и изучения, были получены из дезинтегрированной ткани с помощью устройства 10 дезинтеграции биологического материала по настоящему изобретению.

Подробно лабораторные анализы, выполненные на этих образцах, показали, что первые колонии появились после приблизительно 15-20 дней и спустя месяц после посева.

Эти две колонии были затем отделены от чашки и повторно посеяны, сфотографированы и проанализированы цитофлуориметрически.

Теперь, как видно на изображениях, показанных на фиг. 7A-7F, проанализированные образцы, полученные из дезинтегрированной исходной ткани, явно имеют две разные популяции клеток, то есть

первую популяцию с удлиненной формой и вторую популяцию с более крупной ромбовидной формой.

В этой связи следует отметить, что для того, чтобы иметь возможность сфотографировать эти две популяции клеток, соответствующие ядра были окрашены в синий цвет с помощью флуоресцентного органического красителя (DAPI), в то время как для цитофлуориметрического анализа использовалась панель антител, которая обычно используется для того, чтобы характеризовать мезенхимальные клетки, плюс антитело анти-CD11b.

Подводя итог, эти анализы дали следующие результаты:

жизнеспособность: 92%,

клетки CD90+: 52%,

клетки CD105+: 82%,

клетки CD11b+: 45%

клетки CD11b-dim: 43%,

клетки CD73+: 82%,

клетки CD146+: 36%,

клетки CD146-dim: 49%,

клетки CD31+: 2%,

клетки CD80+: 3%,

клетки CD45+, CD14+, CD34, CD133: 0%.

Кроме того, в результате этих тестов было обнаружено, что эти клетки относятся к мезенхимальной линии и, как и ожидалось, являются отрицательными к маркерам гемопоэтической линии.

Кроме того, жизнеспособность этих клеток оказалась превосходной.

Более конкретно качественная диаграмма, приведенная на фиг. 8, которая суммирует и сводит вместе многочисленные тесты, выполненные для того, чтобы установить особенности и преимущества настоящего изобретения, ясно показывает, что в клеточной суспензии, полученной с помощью устройства 10 дезинтеграции по настоящему изобретению, процент жизнеспособных изолированных клеток и соответствующих факторов роста достигает своей максимальной и оптимальной величины, когда отверстия 13a дезинтегрирующей сетки 13 имеют размер или диаметр, составляющий приблизительно 75 мкм.

Вместо этого для значений размера отверстий 13a менее 75 мкм этот процент жизнеспособных изолированных клеток является существенно более низким, чем максимальное значение, как показано частью A со сплошной линией диаграммы, приведенной на фиг. 8.

Часть B со штрих-пунктирной линией диаграммы, приведенной на фиг. 8, в свою очередь должна быть отнесена к наличию в клеточной суспензии, полученной с помощью устройства 10 дезинтеграции по настоящему изобретению, кроме изолированных клеток также и агломератов клеток.

Следовательно, эти тесты, как и другие, не приведенные здесь по соображениям краткости, наглядно продемонстрировали, что устройство 10 дезинтеграции, предлагаемое настоящим изобретением, позволяет приготавливать и получать образцы биологической ткани и в более широком смысле биологического материала, полученные путем дезинтеграции ткани, которая является исходным биологическим материалом, причем получаемые образцы, и в частности соответствующие клетки, выгодно сохраняют интактными и неизменными особенности, функции и жизнеспособность клеток ткани и исходного биологического материала, и поэтому не изменяются фазой дезинтеграции, которой они были подвергнуты, с тем дополнительным преимуществом, что полученные образцы, будучи интактными и сохраняющими их исходную жизнеспособность клеток, являются подходящими для прямого анализа без необходимости в использовании химических реагентов.

В этом отношении, безусловно, будет понятно, что устройство 10 дезинтеграции по настоящему изобретению представляет собой значительное усовершенствование и важное новшество в сравнении с предшествующим уровнем техники, представленным в частности измельчающим устройством, описанным в американском патенте № 5730199, как в способе производства деталей, которые являются существенными для работы устройства дезинтеграции, так и в его использовании и возможных применениях, и в частности позволяет значительное расширить область применения этого устройства дезинтеграции относительно устройства, известного из американского патента № 5731199.

Варианты и улучшения

Без ущерба для основных концепций настоящего изобретения также ясно, что изменения и дополнительные улучшения могут быть внесены в описанное устройство дезинтеграции биологического материала для подготовки клеточных суспензий и микротрансплантатов ткани, не отступая тем самым от области охвата настоящего изобретения.

Например, лопастей снабженного лопастями ротора 14 может быть более одной, то есть ротор 14 может иметь четыре или шесть лопастей, размещенных симметрично вокруг области конца вала 14a.

Опять же, в соответствии с усовершенствованием, соответствующим вариантам осуществления, показанным на фиг. 3C, устройство 10 дезинтеграции по настоящему изобретению может быть связано с магнитным элементом, имеющим функцию подходящего управления давлением, с помощью которого снабженный лопастью ротор 14 и дезинтегрирующая сетка 13 взаимодействуют друг с другом для того, чтобы дезинтегрировать биологический материал.

Более подробно, в первом варианте осуществления, обозначенном как 10-1 и показанном в секции (a) фиг. 3C, устройство 10 дезинтеграции снабжается магнитным элементом, обозначенным как MAG и состоящим в частности из постоянного неодимового магнита, который приклеивается к основанию лотка или нижней сборной камеры 12b устройства 10 дезинтеграции.

Вместо этого во втором варианте осуществления, обозначенном как 10-2 и показанном в секции (b) фиг. 3C, устройство 10 дезинтеграции предусматривается в комбинации с дополнительным поддерживающим основанием BA, и магнитный элемент MAG присоединяется ко дну седла S, которое формируется в этом дополнительном поддерживающем основании BA и имеет функцию устойчивого приема и размещения во время использования устройства 10 дезинтеграции.

Этот магнит MAG в обоих вариантах осуществления 10-1 и 10-2 выполняет действие притягивания спиральной лопасти 14b снабженного лопастью ротора 14 с предустановленной нагрузкой так, чтобы управлять давлением, оказываемым этим снабженным лопастью ротором 14b на дезинтегрирующую сетку 13, и в частности избегать чрезмерной величины этого давления.

С этой целью две детали, которые в устройстве 19 дезинтеграции взаимодействуют в контакте и оказывают давление друг на друга для того, чтобы дезинтегрировать биологический материал, то есть спиральная лопасть 14b снабженного лопастью ротора 14 и дезинтегрирующая сетка 13, делаются из сталей, имеющих различные аллотропные фазы, аустенитную или мартенситную, так что дезинтегрирующая сетка 13, сделанная, например, из нержавеющей стали 316L, то есть аустенитной стали, является немагнитной и поэтому нечувствительной к магнитному полю, создаваемому магнитом MAG, тогда как спиральная лопасть 14b, сделанная из мартенситной стали, является чувствительной к магнитному полю, создаваемому магнитом MAG, и поэтому прижимается с управляемым давлением или усилием к дезинтегрирующей сетке 13.

Очевидно, что постоянный магнит MAG имеет такие размеры и выбирается с точки зрения мощности и способности притягивания таким образом, чтобы давление, оказываемое спиральной лопастью 14b на дезинтегрирующую сетку 13, было достаточным для получения правильной дезинтеграции биологического материала.

Следовательно, подводя итог, эти варианты 10-1 и 10-2 устройства дезинтеграции по настоящему изобретению имеют преимущество в том, что они эффективно контролируют давление, оказываемое спиральной лопастью или ротором 14b на дезинтегрирующую сетку 13 для того, чтобы получить оптимальную дезинтеграцию биологического материала и, следовательно, предотвратить и устранить некоторые недостатки, которые могут иметь место в известных устройствах дезинтеграции, таких как, например, описанное в американском патенте № 5731199, в котором такой контроль отсутствует.

Использование устройства дезинтеграции биологического материала по настоящему изобретению в операционной, когда устройство дезинтеграции соединено посредством адаптера с хирургическим щупом для взятия проб, имеющемся в инструментарии операционной

Наконец, в соответствии с одним дополнительным аспектом настоящего изобретения устройство 10 дезинтеграции биологического материала, проиллюстрированное ранее, может быть выгодно соединено при помощи подходящего адаптера с обычным хирургическим щупом для взятия проб или стерилизованным электродвигателем, уже имеющимися в операционной, так, чтобы обеспечить использование устройства 10 дезинтеграции по настоящему изобретению непосредственно в операционной.

Фиг. 3D показывает этот адаптер, обозначенный в целом как 20, который обеспечивает фактическое соединение устройства 10 дезинтеграции по настоящему изобретению с обычным хирургическим двигателем или манипулятором, входящим в поставку стерилизованных устройств и инструментов, обычно присутствующую в операционной.

Более подробно, адаптер 20 имеет удлиненную конфигурацию с первым концом 20a, предназначенным для соединения адаптера 20 с одной стороны с выступающим валом 14a устройства 10 дезинтеграции, и вторым противоположным концом 20b, имеющим подходящую форму и предназначенным для соединения адаптера 20 с другой стороны с хирургическим щупом для взятия проб, уже имеющимся в операционной.

При эффективном использовании этот адаптер 20 соединяется в операционной с одной стороны с выступающим валом 14a устройства 10 дезинтеграции, а с другой стороны с хирургическим щупом для взятия проб.

Хирургический щуп для взятия проб затем приводится в действие так, чтобы он вращался с подходящей скоростью, в частности 80 об/мин, и при приложении подходящего вращающего момента, например 25 Н·см, как уже было указано ранее, снабженный лопастью ротор 14 устройства 10 дезинтеграции вызывает дезинтеграцию биологического материала, уже взятого у пациента, оперируемого в операционной, и предварительно введенного в устройство 10 дезинтеграции.

Таким образом, то есть без передачи из операционной биологического материала, взятого у пациента, возможно подготовить дезинтегрированный биологический материал, например в форме микротрансплантата ткани, вводимого затем в тело пациента, оперируемого в операционной.

Следовательно, устройство 10 дезинтеграции по настоящему изобретению благодаря описанному ранее адаптеру 20 обеспечивает инновационные характеристики и результаты, которые выходят далеко

за рамки, допускаемые предшествующим уровнем техники, например, с помощью устройства для измельчения биологического материала, описанного в американском патенте № 5731199, который уже упоминался несколько раз ранее, чтобы составить действительную альтернативу известным системам, используемым в настоящее время.

В частности, устройство 10 дезинтеграции по настоящему изобретению, используемое в комбинации с этим адаптером 20, который обеспечивает его соединение со стерилизованным хирургическим щупом для взятия проб, уже имеющимся в операционной, больше не конфигурируется как простое устройство дезинтеграции биологического материала, такое как описанное американским патентом № 5731199, но становится и может быть сравнено, по меньшей мере функционально, с хирургическим инструментом, который может непосредственно использоваться в операционной, то есть со стерилизованным и одноразовым микроскальпелем, состоящим из множества микролезвий, например 600, если дезинтегрирующая сетка 13 устройства 10 имеет 100 микроотверстий или шестиугольных пор, то есть 100 микроотверстий, каждое из которых имеет 6 микролезвий, и в сумме фактически 600 микролезвий, причем этот микроскальпель может использоваться для резания и дезинтеграции тканей в течение нескольких минут для того, чтобы получить прямо в операционной и без дополнительных процессов фрагменты ткани калиброванных размеров, которые требуются для пациентов, оперируемых в операционной.

Следовательно, по меньшей мере, в рамках этого инновационного использования устройство 10 дезинтеграции по настоящему изобретению может быть также определено как микроскальпель для миниинвазивной микрохирургии.

В этом отношении следует подчеркнуть, что вплоть до сегодняшнего дня предшествующий уровень техники не обеспечивал эти характеристики и результаты к операционной, которые получаются вместо этого из устройства 10 дезинтеграции, соединенного, как уже упоминалось, через адаптер 20 с обычным хирургическим щупом для взятия проб, уже имеющимся в операционной.

Фактически в предшествующем уровне техники, а следовательно включая также устройство для измельчения, описанное в американском патенте № 5731199, для того, чтобы получить микрофрагменты ткани, которая будет использоваться в операционной для лечения пациента, необходимо было передать ткани, взятые у пациента, за пределы операционной, в лабораторию, оборудованную специальной машиной, имеющей функцию активации или вращения устройства для получения микрофрагментов ткани, которые затем должны были переноситься в операционную для трансплантации пациенту.

Этот перенос за пределы операционной, а также связанные с ним операции, влекли за собой манипуляции, которые в соответствии с законом не были разрешены в сфере медицинской терапии.

Вместо этого, как было описано ранее, путем соединения через адаптер 20 устройства 10 дезинтеграции по настоящему изобретению с хирургическим манипулятором, входящим в поставку стерильных инструментов и устройств, уже имеющуюся в операционной, возможно сделать доступным и использовать устройство 10 непосредственно в операционной, сохраняя стерильность и эффективность системы, и в то же самое время соблюдая закон.

Следовательно, таким образом устройство дезинтеграции по настоящему изобретению становится также неотъемлемой частью инновационной инструментальной клинической и хирургической процедуры для регенерации тканей в операционной, обеспечивающей соблюдение условий стерильности, которую было невозможно выполнить прежде с помощью инструментов, предлагаемых предшествующим уровнем техники, в частности с помощью устройства, описанного в американском патенте № 5731199.

Кроме того в дополнение к вышеупомянутым преимуществам и характеристикам, которые важны уже сами по себе в плане использования устройства 10 по настоящему изобретению непосредственно в операционной, следует учитывать, что одно и то же устройство 10 характеризуется, как было подробно проиллюстрировано ранее, инновационной технологией и процессом для формирования микроотверстий 13a соответствующей дезинтегрирующей сетки 10.

Следовательно, как уже было подчеркнуто ранее, устройство 10 дезинтеграции фактически конфигурируется и может быть корректно сравнено с хирургической фрезой или минискальпелем, снабженным множеством микролезвий, например в количестве 600, для того, чтобы резать и фрагментировать ткань пациента, оперируемого в операционной.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Устройство (10) дезинтеграции биологического материала, в частности, для приготовления клеточных суспензий или микротрансплантатов ткани или микрофрагментов ткани, сохраняющих интактными характеристики и жизнеспособность клеток исходного недезинтегрированного биологического материала, исключая использование химических реагентов при их приготовлении и содержащее

полое внешнее тело (11), образующее внутреннюю камеру (12);

перфорированную пластину или дезинтегрирующую сетку (13), закрепленную, имеющую множество микроотверстий (13a), снабженных острыми краями, причем дезинтегрирующая сетка расположена поперечно во внутренней камере (12) так, чтобы образовать верхнюю загрузочную камеру (12a), предназначенную для загрузки подлежащего дезинтеграции биологического материала (MB), и нижнюю сбор-

ную камеру (12b), предназначенную для сбора биологического материала после его дезинтеграции (MB');

и снабженный лопастью ротор (14), выполненный с возможностью вращения во внутренней камере (12),

предназначенный для взаимодействия при вращении с дезинтегрирующей сеткой (13), закрепленный так, чтобы подавать биологический материал (MB), содержащийся в верхней загрузочной камере (12a), и обеспечивать его контакт и взаимодействие с микроотверстиями (13a) с острыми краями дезинтегрирующей сетки (13) и тем самым вызывать дезинтеграцию биологического материала (MB) при его прохождении через упомянутые микроотверстия (13a);

отличающееся тем, что микроотверстия (13a) перфорированной дезинтегрирующей сетки (13) имеют размеры или диаметр (D) более 70 мкм, причем микроотверстия (13a) дезинтегрирующей сетки (13) сформированы посредством процесса производства с помощью формования типа матрица-пуансон (M, P) с использованием формовочного пуансона (P), который может иметь конический тип или форму пирамиды с основанием из многоугольника, причем пуансон (P) и матрица (M) сконфигурированы таким образом, что каждое из упомянутых микроотверстий (13a) получено посредством разрушения и разрыва материала металлического листа (N) и имеет острый край (B) за счет эффекта этого разрушения или разрыва, в частности, с образованием множества острых кончиков,

при этом во внешнем теле (11) образовано сквозное отверстие (11c), по существу, вертикальное, которое проходит между верхним краем внешнего тела (11) и основанием сборной камеры (12b), в котором сквозное отверстие (11c) имеет функцию извлечения дезинтегрированного биологического материала (MB'), накопленного в сборной камере (12b).

2. Устройство (10) дезинтеграции биологического материала по п.1, в котором микроотверстия (13a) перфорированной дезинтегрирующей сетки (13) имеют размеры или диаметр (D) от 70 до 80 мкм.

3. Устройство (10) дезинтеграции биологического материала по п.1 или 2, в котором снабженный лопастью ротор (14) состоит из

вала (14a), расположенного в вертикальном направлении;

распределяющей лопасти (14b), связанной с нижним концом вертикального вала (14a) и имеющей криволинейную спиральную форму; и

нижнего скребка (14c), также связанного с нижним концом вертикального вала (14a),

причем закрепленная дезинтегрирующая сетка (13) расположена между спиральной распределяющей лопастью (14b) и нижним скребком (14c) и оба они соединены с нижним концом вертикального вала (14a), посредством чего снабженный лопастью ротор (14) является подходящим для взаимодействия при вращении посредством его спиральной распределяющей лопасти (14b) и его нижнего скребка (14c), соответственно, с верхней поверхностью дезинтегрирующей сетки (13), обращенной к верхней загрузочной камере (12a), для распределения подлежащего дезинтеграции биологического материала (MB) и обеспечения его контакта с микроотверстиями (13a) дезинтегрирующей сетки (13), и с нижней поверхностью дезинтегрирующей сетки (13), обращенной к сборной камере (12b), для соскабливания дезинтегрированного биологического материала (MB'), который выходит из микроотверстий (13a) дезинтегрирующей сетки (13), и выгрузки (f2) его в упомянутую сборную камеру (12b).

4. Устройство (10) дезинтеграции биологического материала по п.1 или 2, в котором внешнее тело (11) связано со вторичным внутренним телом (16), образующим верхнюю загрузочную камеру (12a), и состоит из верхней части (11a), образующей гнездо (11'), в котором размещено вторичное внутреннее тело (16), и нижней части (11b), которая образует нижнюю сборную камеру (12b), причем дезинтегрирующая сетка (13) расположена между вторичным внутренним телом (16), помещающимся в упомянутом гнезде (11'), образованным верхней частью (11a) внешнего тела (11) и нижней частью (11b), образующей нижнюю сборную камеру (12b) внешнего тела (11), и причем вторичное внутреннее тело (16) образует опорное гнездо для вращательной поддержки снабженного лопастью ротора (14), и в частности соответствующего вала (14a), и соединяется с верхней частью (11a) внешнего тела (11) так, чтобы оно не вращалось и таким образом позволяло избежать любого вращения дезинтегрирующей сетки (13), расположенной между упомянутым вторичным внутренним телом (16) и нижней частью (11b) внешнего тела (11), когда снабженный лопастью ротор (14) вращается во внутренней камере (12) для того, чтобы вызвать дезинтеграцию биологического материала (MB).

5. Устройство (10) дезинтеграции биологического материала по п.1 или 2, в котором каждое микроотверстие (13a) дезинтегрирующей сетки (13) увенчивается множеством лезвий и имеет, в частности, шестиугольную форму с шестью лезвиями, каждое из которых связано с соответствующей стороной шестиугольника.

6. Устройство (10) дезинтеграции биологического материала по п.1 или 2, дополнительно содержащее съемную крышку (15) для закрывания верхней загрузочной камеры (12a), в котором снабженный лопастью ротор (14) проходит через отверстие (15a) в крышке (15), посредством чего снабженный лопастью ротор частично выступает на соответствующем верхнем конце из крышки (15) так, чтобы обеспечивать соединение снабженного лопастью ротора (14) с подходящими двигательными средствами, предназначенными для управления его вращением в внутренней камере (12).

7. Устройство (10) дезинтеграции биологического материала по п.3, в котором скребок (14c) сфор-

мован множеством лезвий в форме штифта, в частности двумя лезвиями, противоположными друг другу, которые проходят радиально из нижнего конца вала (14a) снабженного лопастью ротора (14).

8. Устройство дезинтеграции (10, 10-1; 10-2) биологического материала по п.3, содержащее магнитный элемент (MAG), состоящий, в частности, из постоянного магнита, предназначенного для притягивания с предустановленной нагрузкой спиральной лопасти (14b) снабженного лопастью ротора (14) таким образом, чтобы управлять при использовании устройства (10) дезинтеграции давлением, оказываемым этим снабженным лопастью ротором (14b) на дезинтегрирующую сетку (13).

9. Устройство дезинтеграции (10, 10-1; 10-2) биологического материала по п.8, в котором магнитный элемент (MAG) присоединен к основанию нижней сборной камеры (12b) устройства (10) дезинтеграции.

10. Устройство дезинтеграции (10, 10-1; 10-2) биологического материала по п.8, в котором магнитный элемент (MAG) присоединен к основанию опорного гнезда (S), сформированного в дополнительном поддерживающем основании (BA) и имеющего функцию приема и размещения во время использования устройства (10) дезинтеграции.

11. Способ производства устройства (10) дезинтеграции биологического материала, включающего в себя по меньшей мере одну перфорированную пластину или дезинтегрирующую сетку (13), имеющую множество микроотверстий (13a) с острыми краями, через которые биологический материал пропускают для его дезинтеграции, причем во внешнем теле устройства (11) формируют, по существу, вертикальное сквозное отверстие (11c), проходящее между верхним краем внешнего тела (11) и основанием сборной камеры (12b), причем сквозное отверстие (11c) имеет функцию извлечения дезинтегрированного биологического материала (MB'), накопленного в сборной камере (12b),

содержащий стадию формования посредством формы (S) типа матрица-пуансон металлического листа или полосы (N), состоящего, в частности, из нержавеющей стали 316L, для того, чтобы сформировать в упомянутом металлическом листе (N) микроотверстия (13a) дезинтегрирующей сетки (13);

причем матрицу (M) и пуансон (P) формы (S) конфигурируют таким образом, чтобы вытянуть и порвать во время фазы формования металлический лист (N) для того, чтобы получить посредством разрыва и разрушения металлического листа (N) микроотверстия (13a) дезинтегрирующей сетки (13); и

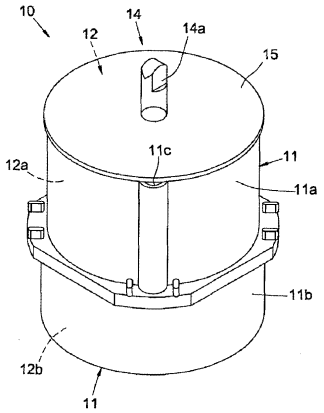
причем микроотверстия (13a) дезинтегрирующей сетки (13), полученные посредством разрыва исходной металлической полосы (N), имеют размеры или диаметр (D) более 70 мкм.

12. Способ производства устройства дезинтеграции по п.11, в котором пуансон (P) формы (S) имеет остроконечную коническую конфигурацию, подходящую для формирования упомянутых микроотверстий (13) посредством разрыва и разрушения материала исходной металлической полосы (N).

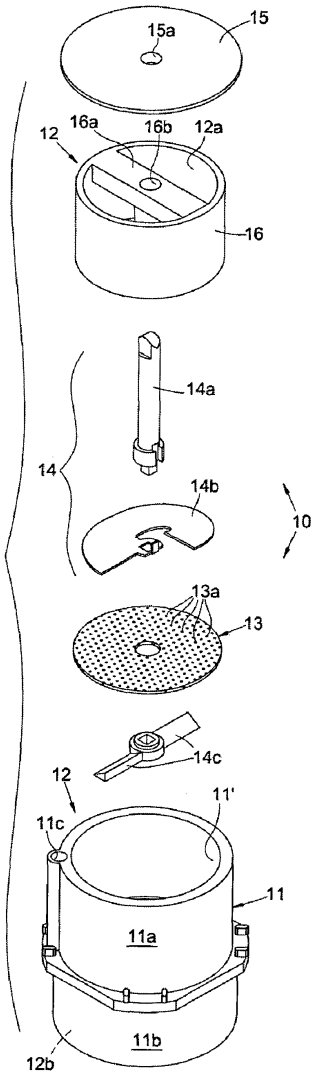
13. Способ производства устройства (10) дезинтеграции биологического материала по п.11, в котором пуансон (P) формы (S) имеет остроконечную конфигурацию в форме пирамиды с основанием из многоугольника, например с шестью сторонами, так что каждое из микроотверстий (13a) дезинтегрирующей сетки (13), получаемых посредством разрыва и разрушения исходной металлической полосы (N), имеет зубчатый острый край с несколькими кончиками, например шестью, соответствующими количеству сторон многоугольного пуансона.

14. Узел для приготовления микрофрагментов ткани для хирургических применений, содержащий устройство (10) дезинтеграции по любому из пп.1-7 для приготовления микрофрагментов ткани и адаптера (20), предназначенного для соединения этого устройства (10) с обычным хирургическим манипулятором, входящим в набор стерильных инструментов и устройств, обычно присутствующий в операционной.

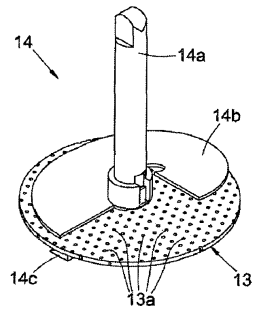
15. Узел по п.14, в котором адаптер (20) имеет удлиненную форму с одним концом (20a), соединяющимся с выступающим валом (14a) снабженного лопастью ротора (14), и противоположным концом (20b), соединяющимся с хирургическим манипулятором.



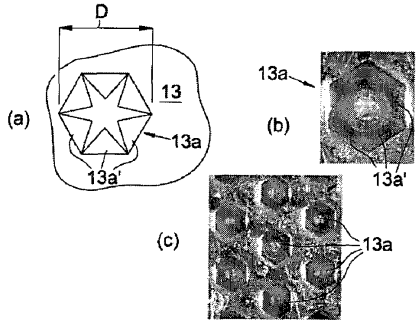
Фиг. 1



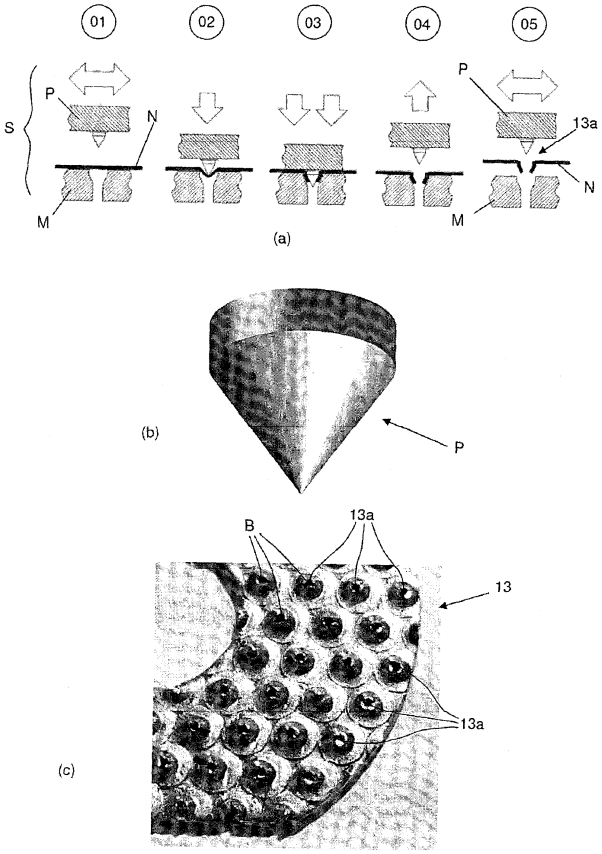
Фиг. 2



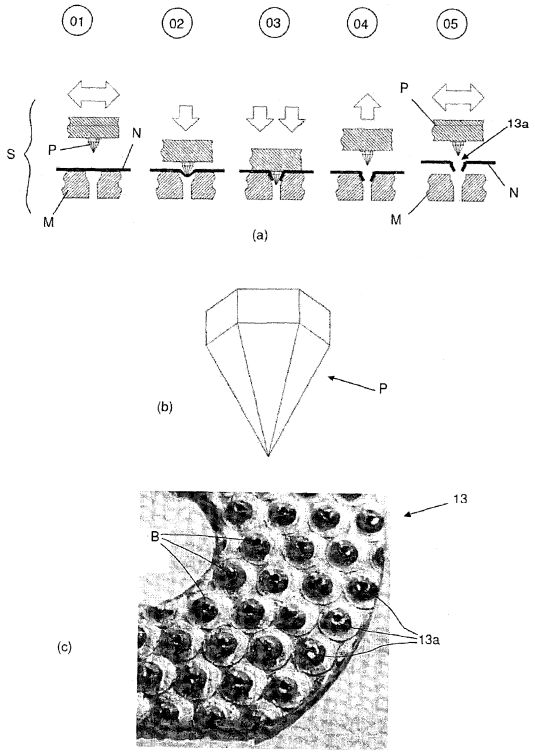
Фиг. 2А



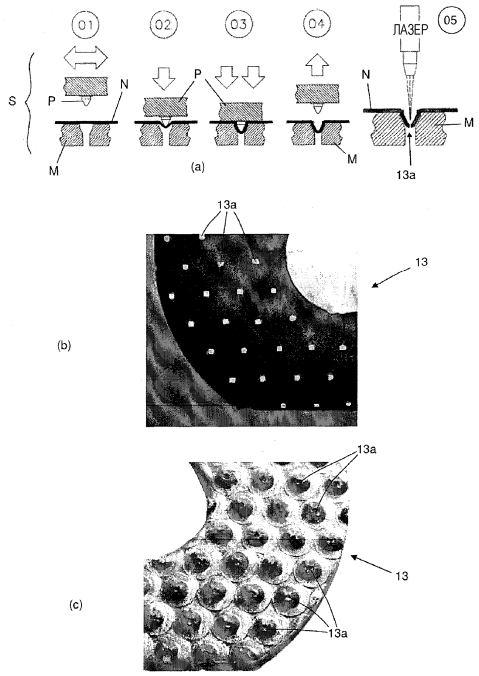
Фиг. 2В


01
02
03
04
05
S
P
N
M
13a
(a)
(b)
P
B
13a
13
13a
(c)

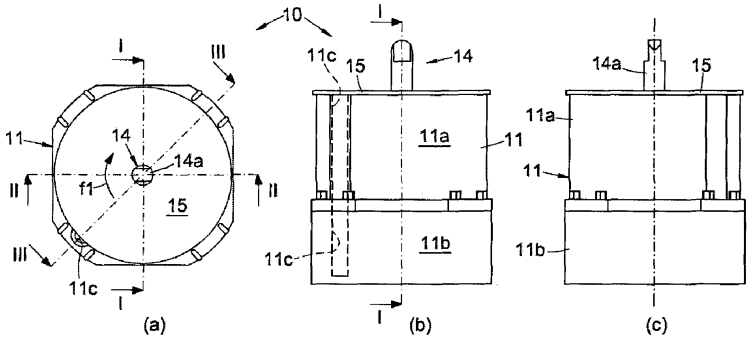
Фиг. 2C


01
02
03
04
05
S
P
N
M
13a
(a)
(b)
P
13
B
13a
(c)

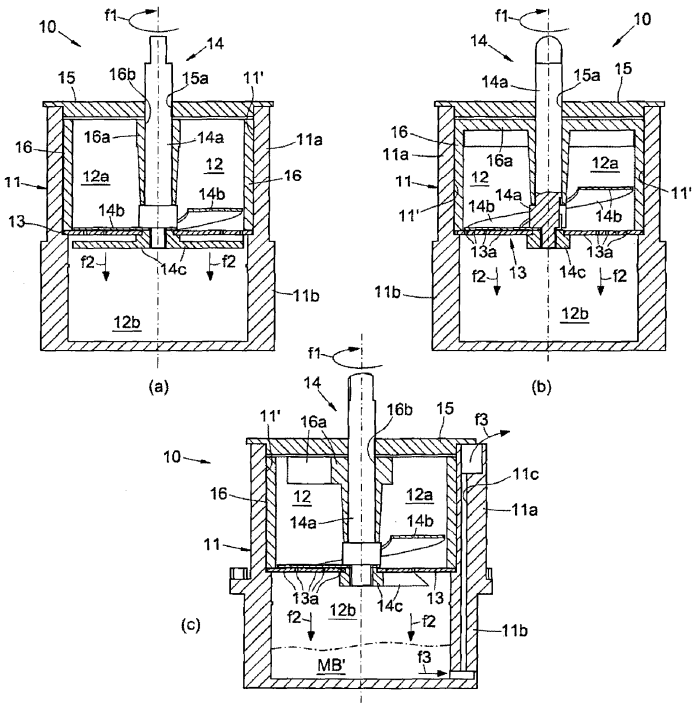
Фиг. 2D



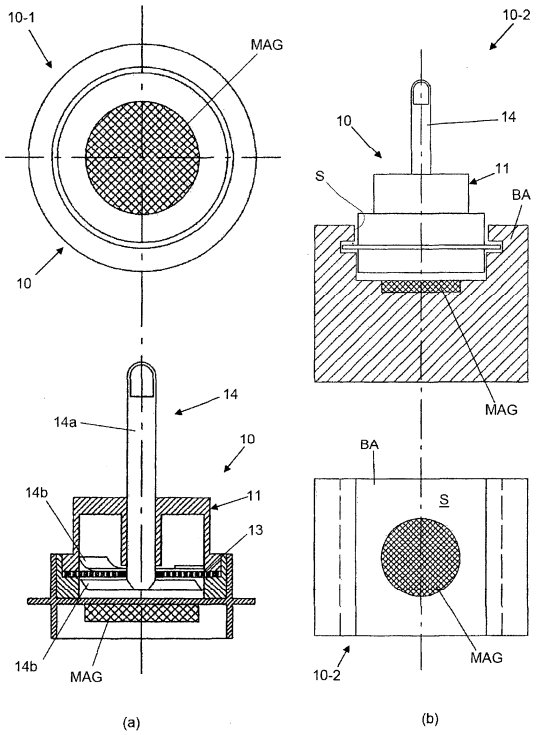
Фиг. 2E



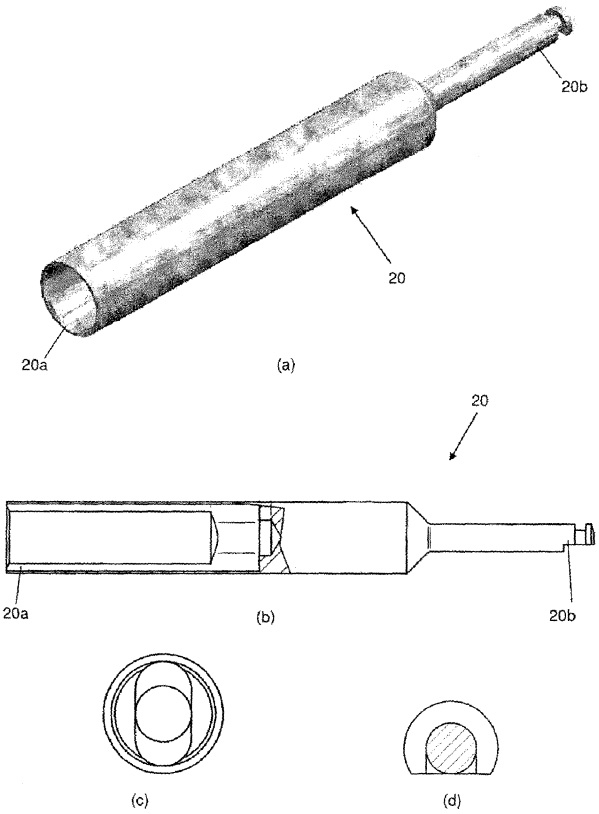
Фиг. 3A



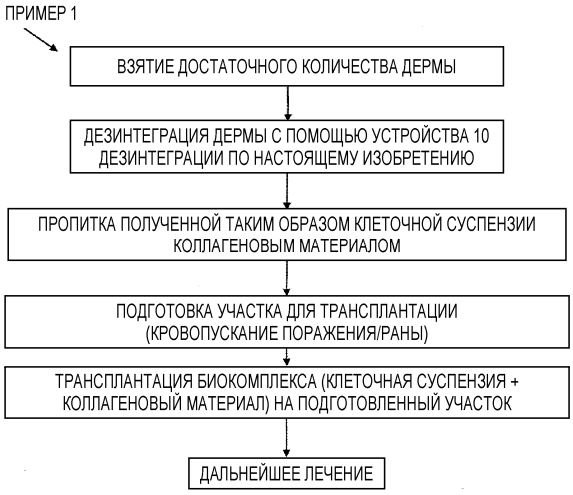
Фиг. 3B


10-1
MAG
10
10-2
14
10
11
S
BA
MAG
14
14a
10
14b
11
13
14b
MAG
BA
S
MAG
10-2
(a)
(b)

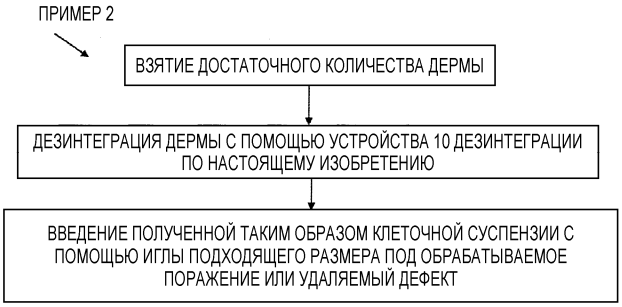
Фиг. 3C


20b
20
20a
(a)
20
20a
(b)
20b
(c)
(d)

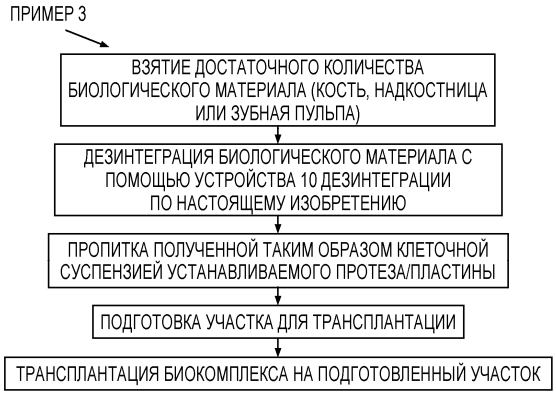
Фиг. 3D



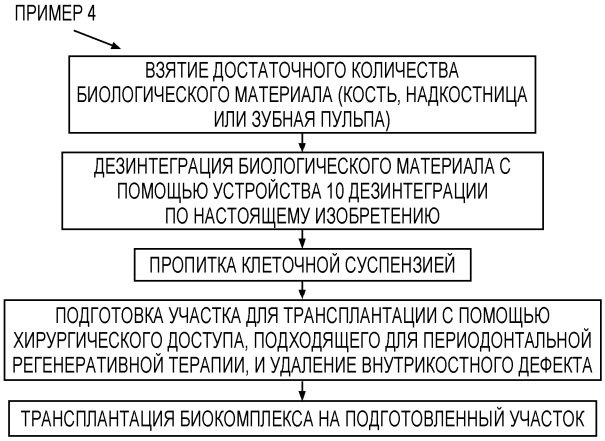
Фиг. 4A



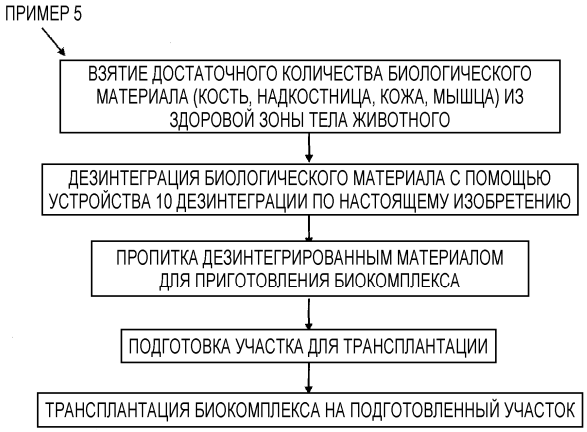
Фиг. 4B



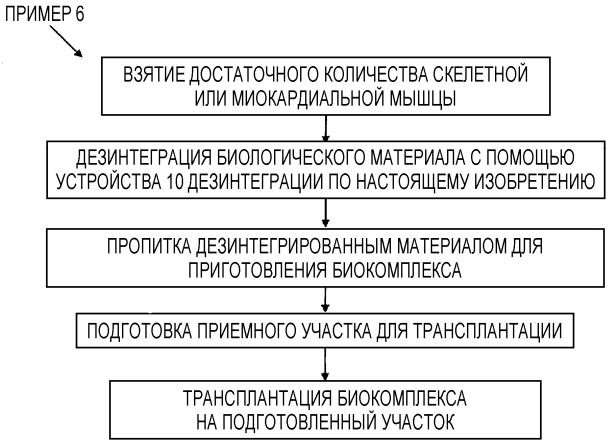
Фиг. 4C



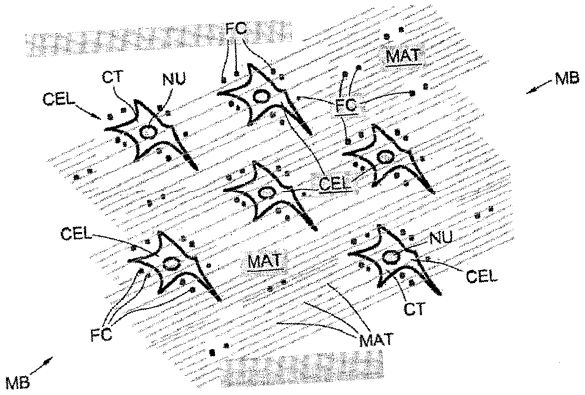
Фиг. 4D



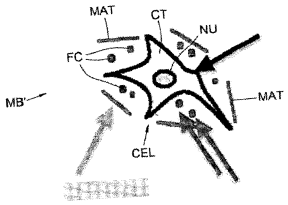
Фиг. 4E



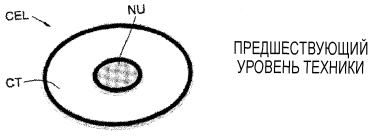
Фиг. 4F



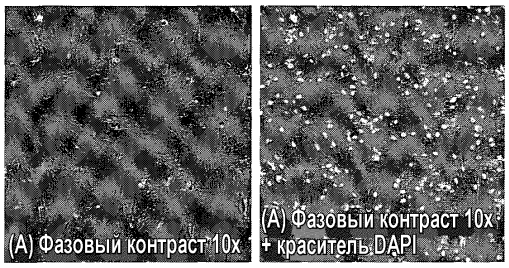
Фиг. 5



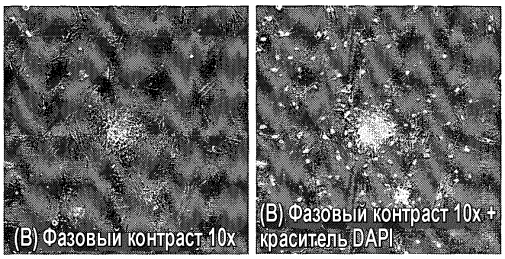
Фиг. 5A



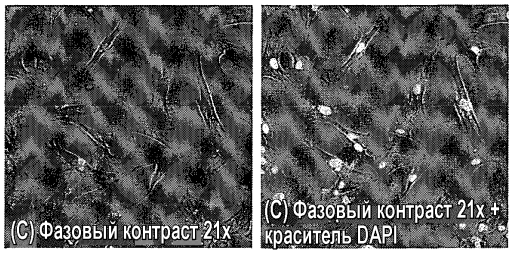
Фиг. 6



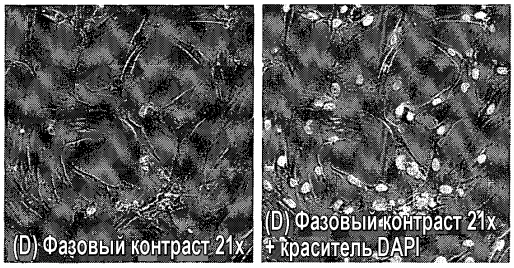
Фиг. 7A



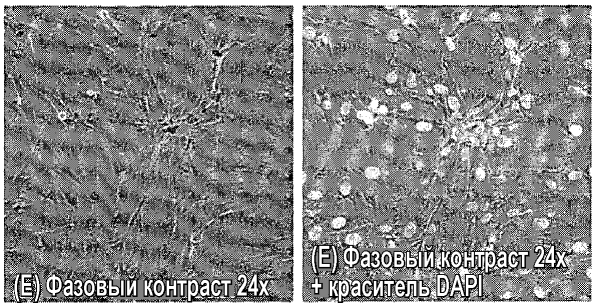
Фиг. 7B



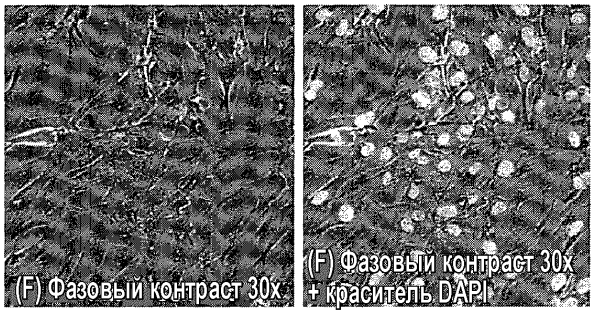
Фиг. 7C



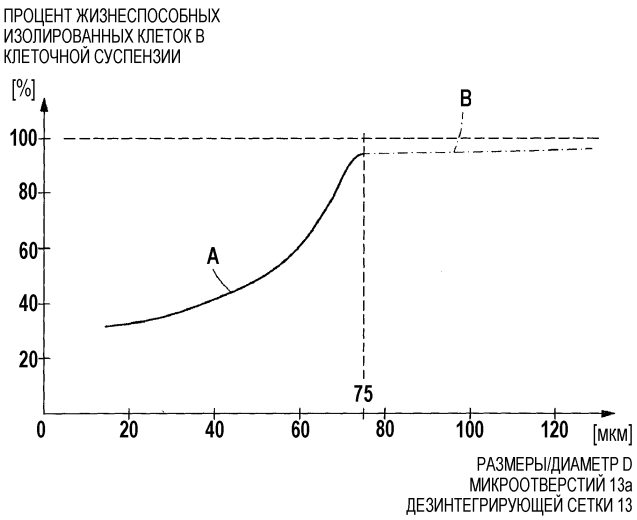
Фиг. 7D



Фиг. 7E



Фиг. 7F


ПРОЦЕНТ ЖИЗНЕСПОСОБНЫХ
ИЗОЛИРОВАННЫХ КЛЕТОК В
КЛЕТОЧНОЙ СУСПЕНЗИИ
[%]
100
80
60
40
20
0
20
40
60
75
80
100
120
[мкм]
A
B
РАЗМЕРЫ/ДИАМЕТР D
МИКРООТВЕРСТИЙ 13a
ДЕЗИНТЕГРИРУЮЩЕЙ СЕТКИ 13

Фиг. 8