



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.09

(21) Номер заявки
201791084

(22) Дата подачи заявки
2015.11.26

(51) Int. Cl. **A61M 1/02** (2006.01)
A61K 35/16 (2006.01)
A61K 35/28 (2006.01)
A61K 35/35 (2015.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61L 33/00 (2006.01)
A61M 1/34 (2006.01)
A61M 39/10 (2006.01)

**(54) НАБОР ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАТА КОСТНОГО МОЗГА (ВМС) И/ИЛИ
КОНЦЕНТРАТА ПЛАЗМЫ (РС)**

(31) **1421013.2**

(32) **2014.11.26**

(33) **GB**

(43) **2017.09.29**

(86) **PCT/EP2015/077853**

(87) **WO 2016/083549 2016.06.02**

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и
патентовладелец:

ТУРЗИ АНТУАН (CH)

(74) Представитель:

**Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Гизатуллина
Е.М., Глухарёва А.О., Дементьев
В.Н., Карпенко О.Ю., Клюкин В.А.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.
(RU)**

(56) **WO-A2-2011110948**

EP-A1-2361644

US-A1-2005205498

WO-A2-2010122548

WO-A1-2013111130

WO-A2-03095974

AHMAD GHORBANI ET AL.: "Isolation of adipose tissue mesenchymal stem cells without tissue destruction: A non-enzymatic method", *TISSUE and CELL*, vol. 46, no. 1, 1 February 2014 (2014-02-01), pages 54-58, XP55152919, ISSN: 0040-8166, DOI: 10.1016/j.tice.2013.11.002, the whole document

KIMURA Y. ET AL.: "Adipose tissue engineering based on human preadipocytes combined with gelatin microspheres containing basic fibroblast growth factor", *BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB*, vol. 24, no. 14, 1 June 2003 (2003-06-01), pages 2513-2521, XP004419996, ISSN: 0142-9612, DOI: 10.1016/S0142-9612(03)00049-8, abstract, See Abstract and Materials and Methods

MATSUMOTO D. ET AL.: "Cell-assisted lipotransfer: supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection", *TISSUE ENGINEERING, LARCHMONT, NY, US*, vol. 12, no. 12, 18 December 2006 (2006-12-18), pages 3375-3382, XP002570692, ISSN: 1076-3279, DOI: 10.1089/TEN.2006.12.3375, page 3376, left-hand column, paragraph 4-right-hand column, paragraph 1

KENTARO DOI ET AL.: "Enrichment isolation of adipose-derived stem/stromal cells from the liquid portion of liposuction aspirates with the

use of an adherent column", *CYTOTHERAPY*, vol. 16, no. 3, 1 March 2014 (2014-03-01), pages 381-391, XP55152918, ISSN: 1465-3249, DOI: 10.1016/j.jcyt.2013.09.002, abstract, page 382, left-hand column, paragraph 4-page 383, left-hand column, paragraph 1

ZIQING DONG ET AL.: "In vivo injectable human adipose tissue regeneration by adipose-derived stem cells isolated from the fluid portion of liposuction aspirates", *TISSUE and CELL*, vol. 46, no. 3, 1 June 2014 (2014-06-01), pages 178-184, XP55152920, ISSN: 0040-8166, DOI: 10.1016/j.tice.2014.04.001, page 179, left-hand column, paragraph 4-right-hand column, paragraph 4

SHOHAM NAAMA ET AL.: "The mechanics of hyaluronic acid/adipic acid dihydrazide hydrogel: Towards developing a vessel for delivery of preadipocytes to native tissues", *JOURNAL OF THE MECHANICAL BEHAVIOR OF BIOMEDICAL MATERIALS*, vol. 28, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 320-331, XP028772251, ISSN: 1751-6161, DOI: 10.1016/J.JMBBM.2013.08.009, abstract, page 322, left-hand column, paragraph 2-page 323, left-hand column, paragraph 3

ZUK P.A. ET AL.: "Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells", *MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL, AMERICAN SOCIETY FOR CELL BIOLOGY, US*, vol. 13, no. 12, 20 December 2002 (2002-12-20), pages 4279-4295, XP002249630, ISSN: 1059-1524, DOI: 10.1091/MBE.02-02-0105, page 4279, left-hand column, paragraph 1-page 4280, right-hand column, paragraph 1

BRANDL F.P. ET AL.: "Enzymatically degradable poly(ethyleneglycol) based hydrogels for adipose tissue engineering", *BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB*, vol. 31, no. 14, 1 May 2010 (2010-05-01), pages 3957-3966, XP026947570, ISSN: 0142-9612, DOI: 10.1016/J.BIOMATERIALS.2010.01.128 [retrieved on 2010-02-18], See p. 2.8, Cell seeding and cell culture

DOHAN EHRENFEST D.M. ET AL.: "Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF)", *TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB*, vol. 27, no. 3, 1 March 2009 (2009-03-01), pages 158-167, XP025958233, ISSN: 0167-7799, DOI: 10.1016/J.TIBTECH.2008.11.009 [retrieved on 2009-01-31], the whole document

US-A-6020196

CAROLINA FRANKE MARKARIAN ET AL.: "Isolation of adipose-derived stem cells: a comparison among different methods", *BIOTECHNOLOGY LETTERS*, vol. 36, no. 4, 10 December 2013 (2013-12-10), pages 693-702, XP55155215, ISSN: 0141-5492, DOI: 10.1007/

sl0529-013-1425-x, See Materials and Methods, p. 694 onwards

CHOUDHERY M.S. ET AL.: "Comparison of human mesenchymal stem cells derived from adipose and cord tissue", CYTOTHERAPY, ISIS MEDICAL

MEDIA, OXFORD, GB, vol. 15, no. 3, 1 March 2013 (2013-03-01), pages 330-343, XP002716010, ISSN:1465-3249, DOI:10.1016/J.JCYT.2012.11.010, see Methods, from p. 331 onwards
WO-A2-2013144883

- (57) Изобретение относится к области регенерации тканей. Более конкретно, оно относится к набору для получения концентрата костного мозга (ВМС) и/или концентрата плазмы (РС), содержащему: А) первую емкость, где указанная первая емкость содержит: i) по меньшей мере один антикоагулянт, ii) гель-селектор клеток (CSG), и iii) первый биоматериал, причем к указанной первой емкости прикреплено устройство для сбора крови и/или костного мозга в указанную первую емкость, и В) вторую емкость для сбора РС и/или ВМС из указанной первой емкости, где указанная вторая емкость содержит второй биоматериал, где по меньшей мере один из указанного первого и второго биоматериала выбран из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина или любой их комбинации.

035982
B1

035982
B1

Область техники

Изобретение относится к области регенерации тканей. Более конкретно, оно относится к новым формам стандартизации и медицинским устройствам, предназначенным для получения PRP, A-PRP, BMC, жировой ткани, отдельно или в комбинации с биоматериалом или клеточным экстрактом.

Уровень техники

Были разработаны различные методы получения тромбоцитарно-обогащенной плазмы (PRP) с помощью центрифугирования. Тем не менее, в связи с чувствительностью тромбоцитов и непостоянством эффективности способов отделения тромбоцитов от эритроцитов среди способов, применяемых для получения концентратов тромбоцитов, существует большая вариабельность. Существует также значительная потеря ценной биологической ткани, взятой у пациентов, при получении PRP с помощью старых эмпирических или полуавтоматических устройств. Кроме того, для получения концентратов тромбоцитов необходимо применение относительно сложных наборов и дорогостоящего специализированного оборудования и столь же дорогостоящее участие узкопрофильных специалистов.

Таким образом, существует потребность в разработке простых в применении и экономически эффективных гематологических пробирок фармацевтического стандарта, которые обеспечивают возможность безопасного сбора крови, устранения всех эритроцитов и получения плазматических клеток с высокими выходами тромбоцитов и лейкоцитов. Также существует потребность в разработке медицинских устройств, обеспечивающих получение PRP в комбинации с другими композициями, такими как клеточные экстракты или биоматериалы, возможно в больших количествах.

Кроме того, существует потребность в разработке новых установок для гематологических пробирок с целью производства на уровне фармацевтических стандартов и с постоянными, прогнозируемыми и надежными биологическими результатами.

Сущность изобретения

Изобретение относится к набору для получения концентрата костного мозга (BMC) и/или концентрата плазмы (PC), где набор содержит:

А) первую емкость, где указанная первая емкость содержит: i) по меньшей мере один антикоагулянт,

ii) гель-селектор клеток (CSG), и

iii) первый биоматериал, причем к указанной первой емкости прикреплено устройство для сбора крови и/или костного мозга в указанную первую емкость; и

В) вторую емкость для сбора PC и/или BMC из указанной первой емкости, где указанная вторая емкость содержит второй биоматериал, где по меньшей мере один из указанного первого и второго биоматериала выбран из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина или любой их комбинации.

Согласно одному аспекту осуществления настоящего изобретения указанная первая емкость дополнительно содержит по меньшей мере один раствор для хранения крови, костного мозга, клеток и/или тромбоцитов.

Согласно еще одному аспекту осуществления настоящего изобретения набор дополнительно содержит устройство для сбора PC и/или BMC из указанной первой емкости в указанную вторую емкость.

Согласно еще одному аспекту осуществления настоящего изобретения указанная первая и/или вторая емкость представляет собой пробирку под вакуумом.

Согласно еще одному аспекту осуществления настоящего изобретения вторая емкость представляет собой шприц. Указанный шприц может содержать две или более камер, причем каждая камера содержит композицию, выбранную из указанного биоматериала, причем указанные композиции изолированы друг от друга в своей соответствующей камере.

Согласно еще одному аспекту осуществления настоящего изобретения указанная первая или вторая емкость дополнительно содержит клеточный экстракт. Указанный клеточный экстракт может быть выбран из экстракта кератиноцитов, костного мозга, фибробластов, клеток надкостницы или роговицы, меланоцитов и клеток Лангерганса, жировых клеток, мышечных клеток, таких как миообласты и клетки-сателлиты, остеобластов, хондроцитов, клеток пуповины, мезенхимальных стволовых клеток (MSC), преадипоцитов, адипоцитов, предшественников эндотелиальных клеток, шванновских клеток или клеток из ахиллесова сухожилия.

Согласно еще одному аспекту осуществления настоящего изобретения указанная первая или вторая емкость дополнительно содержит активатор коагуляции.

Согласно еще одному аспекту осуществления настоящего изобретения указанная первая или вторая емкость дополнительно содержит тромбоиновую сыворотку, трикальцийфосфат (TCP), заменитель костной ткани, глюконат кальция, сахарат кальция, фиброин-белок шелка или фиброиновые белки, факторы роста, маннит, коллаген, альбумин, аскорбиновую кислоту, крем, жировые клетки, жировую ткань, лубрицин, cd-желатин, или ботулинический токсин.

Согласно еще одному аспекту осуществления настоящего изобретения набор дополнительно характеризуется тем, что:

а) указанный набор содержит пробирку или шприц, которые позволяют отбирать от приблизительно 1 мл до приблизительно 20 мл цельной крови, костного мозга, PC или BMC, и/или

b) указанный набор содержит емкость и/или шприц, которые являются стерильными и/или апилогенными, и/или

c) указанный набор содержит емкость, которая является подходящей для получения PRP, аутологичной PRP, PC, аутологичного PC и/или аутологичного BMC, и/или

d) указанный набор содержит емкость, которая является подходящей для получения от приблизительно 2 мл до приблизительно 10 мл PRP, аутологичной PRP, аутологичного PC и/или аутологичного BMC, и/или

e) указанный набор содержит шприц, содержащий от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл указанного биоматериала, и/или

f) указанный набор содержит емкость, содержащую от приблизительно 1 мл до приблизительно 4 мл геля-селектора клеток, и/или

g) указанный набор содержит емкость, содержащую от приблизительно 0,2 мл до приблизительно 1 мл антикоагулянта, и/или

h) указанный набор содержит емкость или шприц, содержащие от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл гиалуроновой кислоты, и/или

i) указанная гиалуроновая кислота имеет форму геля, и/или j) указанная гиалуроновая кислота находится в буфере, и

k) указанная гиалуроновая кислота подходит для инъекции, мезотерапии и/или нанесения, и

n) указанная гиалуроновая кислота присутствует в количестве от приблизительно 40 мг до приблизительно 200 мг на емкость, предпочтительно или необязательно приблизительно 80 мг на емкость, и

o) указанная гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу от приблизительно 1000 кДа до приблизительно 2000 кДа, и

p) указанная гиалуроновая кислота составляет от приблизительно 0,1% до приблизительно 3%, и

q) указанная гиалуроновая кислота получена путем ферментации.

Согласно еще одному аспекту осуществления изобретения набор дополнительно содержит:

a) устройство для сбора, предназначенное для сбора крови или костного мозга, и/или

b) устройство для сбора содержащее или состоящее из фиксатора для сбора и устройства для переноса, предназначенное для сбора PC и/или BMC в указанную емкость и/или указанный шприц, и

c) аксессуары для флеботомии или аксессуары для венепункции.

Согласно еще одному аспекту осуществления настоящего изобретения набор содержит:

a) пробирку для получения PRP или BMC под вакуумом, позволяющую производить извлечение приблизительно 4 мл крови или костного мозга, которая содержит:

i) приблизительно 2,5 мл инертного геля-селектора клеток;

ii) приблизительно 0,6 мл антикоагулянта,

b) пробирку под вакуумом, позволяющую производить извлечение приблизительно 4 мл PRP или BMC из указанной пробирки a), которая содержит приблизительно 2 мл геля гиалуроновой кислоты в фосфатном буфере, необязательно хлорид натрия, гидроортофосфат калия, дигидрофосфат калия, хлорид калия и воду для инъекций,

c) устройство для сбора, предназначенное для сбора крови и/или костного мозга, состоящее из фиксатора для сбора с предохранительным замком и иглой-бабочкой,

d) устройство для сбора, необязательно состоящее из фиксатора для сбора и устройства для переноса, предназначенное для сбора PC и/или BMC из указанной пробирки a) в указанную пробирку b).

Согласно еще одному аспекту осуществления настоящего изобретения набор содержит:

a) пробирку для получения PRP или BMC под вакуумом, позволяющую производить извлечение приблизительно 4 мл крови или костного мозга, которая содержит:

i) приблизительно 2,5 мл инертного геля-селектора клеток;

ii) приблизительно 0,6 мл антикоагулянта,

b) шприц, позволяющий извлекать приблизительно 4 мл PRP или BMC из указанной пробирки a), который содержит приблизительно 2 мл геля гиалуроновой кислоты в фосфатном буфере,

c) устройство для сбора, предназначенное для сбора крови и/или костного мозга, состоящее из фиксатора для сбора с предохранительным замком и иглой-бабочкой,

d) устройство для сбора, состоящее из фиксатора для сбора и устройства для переноса, предназначенное для сбора PC и/или BMC из указанной пробирки a) в указанный шприц b).

Согласно еще одному аспекту осуществления изобретения набор дополнительно содержит канюлю для забора ткани, канюлю для инъекции, поршневую заглушку, по меньшей мере один самоклеящийся диск, соединитель с фиксатором люэра, раствор анестетика, аксессуары для инъекции, такие как иглы и/или шприцы, шприцы для забора и перемешивания ткани, по меньшей мере одну канюлю для переноса, клипсу, емкость с дозатором для дозирования PC и/или BMC, троакар, ампулу с активатором коагуляции, бумажную маску, устройство для одновременного высвобождения PC и тромбиновой сыворотки или любой другой комбинации из PC, BMC, вещества, биоматериала или активатора коагуляции, причем такое устройство содержит по меньшей мере один шприц, насадку для нанесения спрея, двойную поршневую заглушку, фиксатор и/или соединитель шприца аппликатора или любую их комбинацию.

Согласно еще одному аспекту осуществления изобретения по меньшей мере один из указанных первого и второго биоматериалов представляет собой гиалуроновую кислоту.

Краткое описание чертежей

Прилагаемые чертежи, которые включены в настоящий документ и составляют часть описания, иллюстрируют предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения и вместе с описанием служат для объяснения принципов настоящего изобретения.

Фиг. 1 - схематическое изображение пробирки для получения PRP с устройством для сбора крови и аксессуарами;

фиг. 2 - схематическое изображение пробирки для получения PRP, на котором изображены различные слои, полученные после центрифугирования, где сначала идут эритроциты (RBC), затем геле-селектор клеток (CSG) или тиксотропный гель, затем клеточный осадок и наконец сверху расположена надосадочная плазма, содержащая плазменный концентрат (PC) или PRP. Аналогичную пробирку можно применять для получения BMC;

фиг. 3 - схематическое изображение первой пробирки для получения PRP и второй пробирки, содержащей или предварительно заполненной биоматериалом (например, на данной фигуре гиалуроновой кислотой), с устройством для переноса PRP из первой пробирки во вторую пробирку с целью получения композиции, содержащей PRP и биоматериал. Такой перенос может происходить автоматически при помощи второй пробирки под вакуумом;

фиг. 4 - схематическое изображение пробирки для получения PRP и шприца, содержащего или предварительно заполненного биоматериалом (например, на данной фигуре гиалуроновой кислотой), с устройством для переноса PRP из пробирки в шприц с целью получения композиции, содержащей PRP и биоматериал;

фиг. 4-7 - схематическое изображение установки, осуществляющей получение/дозирование высоковязкого геля, характеризующейся бесконечным винтом для создания механического давления. Манипуляции с гелем происходят в условиях окружающей среды. Механическое давление позволяет сохранить изначальную вязкость геля;

фиг. 8 - схематическое изображение устройства с несколькими соединителями и с несколькими кранами (для контролируемого высвобождения потока), соединенного с различными шприцами (содержащими различные композиции или вещества, которые необходимо одновременно или последовательно смешать) и мешком (например, для сбора отходов);

фиг. 9 - схематическое изображение канюли (канюли для забора жира), присоединенной к шприцу (с целью сбора жировой ткани, забираемой через канюлю). Такой шприц, показанный на фиг. 9, может быть присоединен, например, к устройству с несколькими соединителями, которое показано на фиг. 8;

фиг. 10 - схематическое изображение канюли для забора жира.

Подробное описание изобретения

Изобретение относится к области регенерации тканей. В частности, в настоящем документе описаны новые формы стандартизации, пробирки и медицинские устройства для тромбина, концентрата тромбоцитов и препаратов для лечения раны, композиции, композиции с PRP или A-PRP, композиции с BMC или A-BMC и их применение.

В настоящем документе описана емкость для получения концентрата костного мозга (BMC) и/или плазменного концентрата (PC), которая отличается тем, что указанная емкость (1) содержит или предварительно заполнена:

i) по меньшей мере одним антикоагулянтом и/или ii) по меньшей мере одним фильтром и/или композицией, обеспечивающей отделение эритроцитов (RBC).

Описана емкость для получения PC и/или BMC в комбинации по меньшей мере с одним биоматериалом, предпочтительно или необязательно выбранным из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина, клеточного экстракта или любой их комбинации, которая отличается тем, что указанная емкость содержит или предварительно заполнена биоматериалом, предпочтительно или необязательно выбранным из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина, клеточного экстракта или любой их комбинации.

Описан также шприц для получения PC и/или BMC в комбинации по меньшей мере с одним биоматериалом, предпочтительно или необязательно выбранным из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина, клеточного экстракта или любой их комбинации, который характеризуется тем, что указанный шприц содержит или предварительно заполнен биоматериалом, предпочтительно или необязательно выбранным из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина, клеточного экстракта или любой их комбинации.

Описано также медицинское устройство или набор, состоящий из или содержащий по меньшей мере одну емкость и/или по меньшей мере один шприц, упомянутые выше.

Кроме того, в настоящем документе описан способ получения композиции, предпочтительно PC и/или BMC необязательно в комбинации по меньшей мере с одним биоматериалом с применением по меньшей мере одной емкости и/или одного шприца, упомянутые выше.

В настоящем документе также описана композиция, предпочтительно PC и/или BMC необязательно

в комбинации по меньшей мере с одним биоматериалом, полученная с применением по меньшей мере одной емкости и/или одного шприца, упомянутых выше.

В настоящем документе также описано применение композиции, способа, медицинского устройства, набора, емкости или шприца, упомянутых выше, в терапии, дерматологии, стоматологии, ортопедии, спортивной медицине, косметике, эстетике, хирургии, офтальмологии, мезотерапии, инъекциях, инфильтратах, подкожных применениях, уходе за раной, увеличении объема, коррекции объема, механической поддержке и/или вискоапплементарной терапии.

В настоящем документе также представлены сведения, относящиеся к канюле для забора жира, устройству с несколькими соединителями, позволяющему смешивать различные вещества или композиции, медицинскому устройству, содержащему такую канюлю и/или устройство с несколькими соединителями, способам применения таких устройств для забора жира, промывания жира, обогащения жира в замкнутом контуре и их применениям.

В последующих абзацах приведены определения терминов в соответствии с настоящим изобретением, и они предназначены для единообразного применения по всему описанию и в формуле изобретения, если явно не указано иное определение, которое обеспечивает более широкое определение.

Выражение "тиксотропный" означает гель, который становится более жидким в результате перемешивания или оказания на него давления, т.е. гель, вязкость которого снижается в результате перемешивания или оказания на него давления. Термин "вязкость" относится к тем характеристикам указанного материала(материалов), которые определяют степень гелеобразования, как, например, прочность или твердость материала, степень, с которой материал оказывает сопротивление потоку по типу жидкости. Тиксотропный гель в соответствии с настоящим изобретением включает гель на основе сложного полиэфира или смесь с ним, который является нерастворимым в воде и химически инертным по отношению к компонентам крови и который можно применять в соответствии с настоящим изобретением. Типичные тиксотропные гели применяют при разделении клеток крови с целью диагностики и протеомики. Тиксотропный гель в настоящем документе также называют "гелем-селектором клеток". В настоящем изобретении можно применять и другие разновидности геля. Таким образом, такие гели позволяют производить "отделение эритроцитов".

Выражение "у постели больного" означает все услуги, предоставляемые пациентам у постели больного. Все емкости, пробирки, шприцы и/или медицинские устройства в соответствии с любым аспектом или вариантом осуществления настоящего изобретения можно применять у постели больного.

Выражение "аксессуары для флеботомии" или "аксессуары для венепункции" означает аксессуары, которые позволяют проколоть вену иглой с целью отбора крови. Все емкости, пробирки, шприцы и/или медицинские устройства в соответствии с любым аспектом или вариантом осуществления изобретения могут дополнительно содержать аксессуары для флеботомии или аксессуары для венепункции.

Альтернативными выражениями для "средство для заживления ран", или "средство для заклеивания ран", или "средство для заживления тканей", или "средство для заклеивания тканей", или "композиция для заживления ран", или "композиция для заживления тканей" являются "биоадгезивное средство для заклеивания" или "фибриновый клей".

Выражение "средство для заживления ран", или "средство для заклеивания ран", или "средство для заживления тканей", или "средство для заклеивания тканей", или "композиция для заживления ран", или "композиция для заживления тканей", или "биоадгезивное средство для заклеивания", или "фибриновый клей" означает средство или композицию, которые могут способствовать рубцеванию раны и/или увеличивать его скорость и/или качество. Средства для заживления или средства для заклеивания ран могут способствовать регенерации ткани. Выражение "рана" означает любую поврежденную ткань, например, после травмы или хирургической операции. В число ран у млекопитающих входят, например, пролежни, язвы, рваные раны и ожоги, участки трансплантата (донорские и акцепторные участки трансплантата), фистулы, повреждения периодонта, диабетические незаживающие раны, последствия травм или любого акта хирургического вмешательства. В своем общем смысле выражение предназначено также для охвата повреждений кожи в случаях, когда поверхность кожи имеет несколько угнетенное состояние без необходимости разреза на ее поверхности, таких как возрастные повреждения тканей (например, морщины) и шрамы, такие как, например, акне (особенно после дермабразивного лечения) или шрамы после краснухи.

Выражение "PRP" означает тромбоцитарно-обогащенную плазму, которая предпочтительно имеет происхождение от млекопитающего или человека, более предпочтительно является аутологичной, полученную способом по настоящему изобретению с целью осаждения и удаления эритроцитов и концентрирования в плазме лейкоцитов, тромбоцитов и адгезивных белков по сравнению с нативной цельной кровью. Выражение "аутологичный", или "аутогенный", или "эндогенный" означает способ *in vivo*, предусматривающий применение крови, ткани и/или клетки одного донора, и причем кровь, ткань и/или клетка, экстрагированные от этого донора, предназначены для применения на том же доноре. В настоящем документе A-PRP означает аутологичную тромбоцитарно-обогащенную плазму. В противоположность этому "аллогенные" способы предусматривают применение крови, ткани и/или клетки от одной или нескольких третьих сторон для применения на доноре ("гомологичном" или "гетерологичном"). Аутологичный продукт позволяет избежать некоторых общеизвестных проблем, связанных с применением био-

логических материалов от третьих сторон, таких как, например, скрининг для того, чтобы убедиться, что донор был биологически или иммунологически совместим с пациентом, и потенциальное заражение гепатитом, ВИЧ, прионом, болезнью Крейцфельда-Якоба и т.п. "Плазменный концентрат" может относиться к композиции, содержащей тромбоциты в более высокой концентрации, чем в цельной крови, например, к цельной плазме или PRP.

Выражение "ВМС" означает концентрат костного мозга, который состоит из концентрата жидкости, взятой из костного мозга. Для удаления костного мозга из кости можно применять иглу. Это можно осуществлять под действием болеутоляющего или под общей анестезией. Костный мозг можно взять из таза, но можно взять и из других участков. Забирают образец костного мозга, а затем крутят его в центрифуге для отделения клеток с целью получения жидкости, называемой в настоящем документе ВМС, которая имеет высокую концентрацию стволовых клеток. Хирург может вводить стволовые клетки или ВМС непосредственно в операционное поле. Стволовые клетки или ВМС можно применять для лечения костей и суставов, восстановления хряща и выращивания новых кровеносных сосудов. С помощью стволовых клеток или ВМС можно лечить отсроченное срастание или несрастание переломов костей, дефекты хряща, остеонекроз, хронические проблемы с сухожилиями или хронические раны.

Выражение "активатор коагуляции" означает средство, например фермент, который способен инициировать или активировать коагуляцию плазмы и агрегацию тромбоцитов. Активатор коагуляции содержит активатор тромбина, и/или активатор фибриногена, и/или тромбин, и/или аутологичный тромбин, и/или аутологичную тромбиновую сыворотку, и/или хлорид кальция, и/или глюконат кальция, и/или сахарат кальция. Факторы коагуляции можно объединять в комбинации для изменения жесткости композиций.

Выражение "активатор тромбина" означает средство, которое способно активировать тромбин и инициировать коагуляцию. Типичными активаторами тромбина являются некоторые кофакторы, такие как натрий или кальций. При осуществлении на практике настоящего изобретения активация тромбина предпочтительно происходит в присутствии ионов кальция. Ионы кальция обычно добавляют к концентрату тромбоцитов в виде солевого раствора до получения конечной концентрации, в целом равной или составляющей приблизительно 0,1 мг/мл концентрата тромбоцитов. Подходящие кальциевые соли включают без ограничения CaCO_3 , CaSO_4 или CaCl_2 . Предпочтительной кальциевой солью для применения в настоящем изобретении является глюконат кальция (CaGL). CaGL доступен в виде инъекционной формы геля кальция, USP 10%. Выражение "активатор фибриногена" означает средство, которое способно активировать превращение фибриногена в фибрин и инициировать образование сгустка. Типичными активаторами фибриногена являются тромбин или батроксобин. Термин "тромбин" может включать кальцинированный тромбин, в частности от или приблизительно равный 100 до 10 единиц тромбина на 1 мл 10%-ного водного раствора глюконата кальция; он может включать кальцинированный бычий тромбин, аллогенный тромбин или рекомбинантный тромбин человека, предпочтительно аутологичный тромбин. Активатор фибриногена может представлять собой тромбино-обогащенную композицию, такую как тромбин-содержащие композиции, которые описаны в патенте США 6472162, или аутологичную тромбиновую сыворотку в соответствии с настоящим изобретением. Активатор фибриногена по настоящему изобретению можно применять вместо или в комбинации с активатором коагуляции в соответствии с любым аспектом или вариантом осуществления настоящего изобретения.

Выражение "терапевтически эффективное количество" означает количество или количества составляющих элементов или их комбинации, необходимое для улучшения заживления ран, такого как, например, уменьшение объема или площади поверхности раны, увеличение количества грануляционной ткани или другого биологического материала, облегчающего сборку коллагена, прорастание сосудов, пролиферацию фибробластов или общее заживление; предполагается, что все описанные в настоящем документе варианты настоящего изобретения содержат терапевтически эффективное количество(количества) составляющих веществ или их комбинаций. Под выражением "фармацевтически приемлемый носитель" подразумевают фармацевтически приемлемый дополнительный ингредиент, такой как стабилизаторы, противомикробные средства, буферы, вспомогательные вещества, анестетики, кортикостероиды и тому подобное. Под выражением "косметически приемлемый носитель" подразумевают косметически приемлемый дополнительный ингредиент, такой как стабилизаторы, буферы, красители, ароматизаторы, вспомогательные вещества и тому подобное.

Выражение "циклоолефиновый сополимер" (COC) или "циклоолефиновый полимер" (COP) означает аморфный полимер, сополимер этилена; COC; COP; сополимер на основе циклоолефина; циклоолефиновый полимер; сополимер этилена и норборнена. В COP задействован один тип мономера, тогда как в COC задействованы разные типы мономеров. Настоящее изобретение относится к циклоолефиновым сополимерам, в основе которых лежат различные типов циклических мономеров и способов полимеризации. Циклоолефиновые сополимеры или полимеры по настоящему изобретению можно получить путем цепной сополимеризации циклических мономеров, таких как 8,9,10-тринорборн-2-ен (норборнен) или 1,2,3,4,4a,5,8,8a-октагидро-1,4:5,8-диметанафталин с этеном, TOPAS от компании Ticona, APEL от компании Mitsui Chemical, или путем метатезисной полимеризации с раскрытием цикла различных циклических мономеров с последующей гидрогенизацией (например, ARTON от компании Japan Synthetic Rubber, Zeonex и Zeonor от компании Zeon Chemical). Из COC или COP могут быть выполнены все емко-

сти, пробирки, шприцы, аксессуары по настоящему изобретению.

Выражение "гиалуроновая кислота" или "НА" (также называемая гиалуронаном или гиалуронатом) означает анионный, несulfатированный гликозаминогликан, широко распространенный во всех соединительных, эпителиальных и нервных тканях. Она уникальна среди гликозаминогликанов тем, что она является несulfатированной, образуется в плазматической мембране вместо комплекса Гольджи и может иметь очень большой размер, при этом ее молекулярная масса зачастую достигает миллиона. Один из главных компонентов внеклеточного матрикса, гиалуронан, вносит значительный вклад в пролиферацию и миграцию клеток. Гиалуроновая кислота обеспечивает гидратацию тканей и придает им эластичность. Тромбоцитарно-обогащенная плазма содержит факторы роста (PDGF, TGF- β , IGF, EGF, VEGF), которые способствуют и ускоряют заживление твердых и мягких тканей. При нанесении на поврежденные ткани как биоматериала (например, НА), так и PRP, улучшается эластичность и ускоряется заживление.

Выражение "хитозан" означает линейный полисахарид, состоящий из случайно распределенного β -(1-4)-связанного D-глюкозамина (деацетилированного звена) и N-ацетил-D-глюкозамина (ацетилированного звена). Хитозан на промышленном уровне получают путем деацетилирования хитина, который является структурным элементом экзоскелета ракообразных (крабов, креветок и т. д.) и клеточных стенок грибов. Степень деацетилирования (%DD) можно определить с помощью ЯМР-спектроскопии, и % DD в промышленных хитозанах лежит в диапазоне 60-100%. В среднем, молекулярная масса промышленно полученного хитозана составляет от 3800 до 20000 Да. Общеизвестным способом синтеза хитозана является деацетилирование хитина с использованием избытка гидроксида натрия в качестве реагента и воды в качестве растворителя. Этот путь реакции, если ей позволяют пройти до завершения (полное деацетилирование), дает на выходе до 98% продукта. Аминогруппа в хитозане имеет значение pK_a , составляющее $\sim 6,5$, что приводит к протонированию в кислотно-нейтральном растворе с плотностью заряда, зависящей от pH и значения % DA. Это делает хитозан водорастворимым и биоадгезивом, который легко связывается с отрицательно заряженными поверхностями, такими как слизистые оболочки. Хитозан усиливает транспорт полярных лекарственных средств через эпителиальные поверхности и является биосовместимым и биоразлагаемым.

Раствор для сохранения и/или стимуляции крови, костного мозга, клеток и/или тромбоцитов в настоящем документе может быть определен как раствор, который способен сохранять форму, функцию и/или эффективность компонентов крови или костного мозга и/или способен активировать, стимулировать или усиливать активность, эффективность, функцию компонентов крови или костного мозга, усиливать, стимулировать или активировать высвобождение факторов роста или других факторов, присутствующих в компонентах крови или костного мозга, клеток и/или тромбоцитов, для стимуляции пролиферации клеток или тромбоцитов.

ВСТ в настоящем документе означает терапию (разновидности терапии) на основе кровяных клеток или пробирку (пробирки) для сбора крови.

Настоящее изобретение относится к новым способам и медицинским устройствам, позволяющим получать концентраты тромбоцитов (PC) или концентраты костного мозга (BMC) отдельно или в комбинации с биоматериалами, такими как гиалуроновая кислота, предпочтительно в больших объемах.

Преимущества и новые признаки настоящего изобретения будут отчасти изложены в последующем описании и отчасти станут очевидными для специалистов в настоящей области после изучения приведенного далее описания или могут быть изучены при осуществлении на практике настоящего изобретения. Объекты и преимущества настоящего изобретения могут быть реализованы и достигнуты с помощью средств, комбинаций, композиций и способов, которые конкретно указаны в прилагаемой формуле изобретения.

Настоящее изобретение относится к стерильным и апиrogenным емкостям, предпочтительно к пробиркам, позволяющим смешивать PC (например, тромбоцитарно-обогащенную плазму (PRP)) или BMC с биоматериалами, например гиалуроновой кислотой (НА), преимущественно в одинаковой пропорции (например, 4 мл PRP на 4 мл НА), преимущественно необязательно в больших объемах. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к медицинскому устройству, состоящему из или содержащему одну пробирку для получения PC или BMC или одну пробирку, предварительно заполненную гиалуроновой кислотой, которые предпочтительно соединены посредством устройства, обеспечивающего перенос PC или BMC в пробирку, предварительно заполненную биоматериалом. Предпочтительно, такой перенос происходит автоматически, например благодаря вакууму в пробирке, содержащей биоматериал. Аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения позволяют получать комбинацию концентрата тромбоцитов (PC) или концентрата костного мозга (BMC) с биоматериалом или клеточным экстрактом в объеме по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мл или более.

Пробирка для PC/BMC (пробирка, обеспечивающая получение PC и/или BMC) может обеспечивать получение 4 мл PRP/BMC и может содержать инертный гель-селектор клеток на основе сложного полиэфира и жидкий антикоагулянт. Пробирка с НА предназначена для прямого переноса PRP/BMC из пробирки для PRP/BMC и их смешивания с гиалуроновой кислотой. Пробирка с НА может содержать только гель гиалуроновой кислоты, в количестве приблизительно 4 мл. Обе пробирки предпочтительно предна-

значены только для одноразового применения и предназначены для применения со стерильным и одноразовым материалом для флеботомии, поставляемым в том же наборе.

В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение относится к емкости (фиг. 1, 2, верхняя часть фиг. 3, верхняя часть фиг. 4) для получения концентрата костного мозга (ВМС) и/или плазменного концентрата (РС), характеризующейся тем, что:

- а) указанная емкость содержит или предварительно заполнена:
 - i) по меньшей мере одним антикоагулянтом, и/или
 - ii) по меньшей мере одним фильтром и/или композицией, которые позволяют отделять эритроциты (RBC), предпочтительно или необязательно гелем-селектором клеток (CSG), предпочтительно или необязательно тиксотропным гелем, предпочтительно или необязательно инертным CSG на основе сложного полиэфира, и
 - iii) необязательно по меньшей мере одним биоматериалом, предпочтительно или необязательно выбранным из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина или любой их комбинации, и
 - iv) необязательно по меньшей мере одним раствором для хранения и/или стимуляции крови, костного мозга, клеток и/или тромбоцитов, предпочтительно или необязательно плазмалитом-А, и
- б) необязательно устройство для сбора, необязательно или предпочтительно содержащее или состоящее из фиксатора для сбора с аксессуарами, предпочтительно или необязательно предохранительным замком и иглой-бабочкой (фиг. 1), может быть прикреплено к указанной емкости для сбора крови и/или костного мозга в указанную емкость, и причем указанный сбор предпочтительно или необязательно происходит в замкнутом контуре, предпочтительно или необязательно автоматически, предпочтительно или необязательно под действием вакуума, и
- в) необязательно устройство для сбора может быть прикреплено к указанной емкости для сбора тромбоцитарной сыворотки, предпочтительно или необязательно аутологичной тромбоцитарной сыворотки, в указанную емкость, и причем указанный сбор предпочтительно или необязательно происходит в замкнутом контуре, предпочтительно или необязательно автоматически, и
- г) необязательно устройство для переноса (фиг. 3, 4) может быть прикреплено к указанной емкости для переноса указанного РС и/или указанного ВМС в другую емкость, причем указанная емкость представляет собой предпочтительно или необязательно пробирку или шприц, предпочтительно или необязательно под вакуумом, причем указанный перенос предпочтительно или необязательно происходит в замкнутом контуре, предпочтительно или необязательно автоматически, предпочтительно или необязательно под действием вакуума, предпочтительно или необязательно либо путем прямого контакта между двумя емкостями, либо посредством устройства, и
- е) необязательно дополнительно содержит по меньшей мере один фильтр или вещество для отделения других компонентов крови и/или компонентов костного мозга, необязательно или предпочтительно для лимфоцитов,
- ф) указанная емкость необязательно находится под вакуумом, и может подходить:
 - i) для сбора костного мозга и/или цельной крови в указанную емкость, и
 - ii) для центрифугирования, и
 - iii) необязательно для вакуумизации, и/или перемешивания содержимого, и/или переворачивания указанной емкости, и может подходить для одного или обоих из:
 - iv) сбора указанного РС и/или ВМС из указанной емкости; и/или
 - v) переноса указанного РС и/или ВМС в другую емкость.

"Подходящий для" в настоящем документе может (в соответствии с любым аспектом или вариантом осуществления настоящего изобретения) заменен на "при применении в".

В соответствии с этим аспектом настоящего изобретения емкость может содержать либо:

- i) по меньшей мере один антикоагулянт, либо
- ii) по меньшей мере один фильтр и/или композицию, позволяющую отделять эритроциты (RBC), предпочтительно или необязательно гелем-селектором клеток (CSG), либо
- iii) комбинацию по меньшей мере одного антикоагулянта и:
 - а) по меньшей мере одного фильтра, или
 - б) композиции, позволяющей отделять эритроциты (RBC), предпочтительно или необязательно гелем-селектора клеток (CSG), или
 - в) комбинации по меньшей мере одного фильтра и композиции, позволяющей отделять эритроциты (RBC), предпочтительно или необязательно гелем-селектора клеток (CSG).

В соответствии со вторым аспектом настоящее изобретение относится к емкости (фиг. 3, нижняя часть) для получения РС и/или ВМС в комбинации по меньшей мере с одним биоматериалом, предпочтительно или необязательно выбранным из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина, клеточного экстракта или любой их комбинации, характеризующейся тем, что:

- а) указанная емкость (фиг. 3, нижняя часть) содержит или предварительно заполнена биоматериалом, предпочтительно или необязательно выбранным из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина, клеточного экстракта или любой их комбинации, и
- б) необязательно устройство для сбора (фиг. 3), предпочтительно или необязательно содержащее

фиксатор для сбора, может быть прикреплено к указанной емкости для сбора РС и/или ВМС в указанную емкость, и

с) необязательно можно собирать указанные РС и/или ВМС в комбинации по меньшей мере с одним биоматериалом, предпочтительно или необязательно в замкнутом контуре, и

д) указанная емкость необязательно дополнительно содержит или предварительно заполнена активатором коагуляции, предпочтительно или необязательно выбранным из тромбиновой сыворотки, глюконата кальция и/или хлорида кальция, и

е) указанная емкость необязательно находится под вакуумом,

ф) указанная емкость необязательно содержит две или более камер, причем каждая камера может содержать композицию, выбранную из вещества, биоматериала, клеточного экстракта, РС или ВМС и/или активатора коагуляции, причем указанные композиции изолированы друг от друга в своей соответствующей камере, и причем указанные композиции необязательно могут вступать в контакт друг с другом или смешиваться друг с другом внутри и или снаружи указанной емкости, причем указанные камеры разделены химическим или биологическим веществом, мембраной или любым другим средством разделения, причем такое средство разделения может со временем необязательно разрушаться или являться биоразлагаемым, и может подходить для:

i) сбора РС и/или ВМС из емкости для РС и/или ВМС, предпочтительно или необязательно из емкости по первому аспекту, причем указанный перенос необязательно происходит в замкнутой цепи, предпочтительно или необязательно автоматически, предпочтительно или необязательно под действием вакуума, предпочтительно или необязательно либо посредством прямого контакта между двумя емкостями, либо посредством устройства для сбора, и

ii) необязательно центрифугирования, и

iii) сбора или переноса указанного РС и/или ВМС в комбинации по меньшей мере с одним биоматериалом в другое устройство, предпочтительно или необязательно шприц, предпочтительно или необязательно в замкнутом контуре, предпочтительно или необязательно автоматически, и

iv) необязательно смешивания и/или переворачивания.

В соответствии с третьим аспектом настоящее изобретение относится к шприцу (фиг. 4, нижняя часть) для получения РС и/или ВМС в комбинации по меньшей мере с одним биоматериалом, предпочтительно или необязательно выбранным из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина, клеточного экстракта или любой их комбинации, характеризующемуся тем, что:

а) указанный шприц (фиг. 4, нижняя часть) содержит или предварительно заполнен биоматериалом, предпочтительно или необязательно выбранным из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина, клеточного экстракта или любой их комбинации,

б) необязательно устройство для сбора (фиг. 4), предпочтительно или необязательно фиксатор для сбора, может быть прикреплено к указанному шприцу для сбора РС и/или ВМС в указанный шприц,

с) необязательно указанный шприц содержит или предварительно заполнен активатором коагуляции, предпочтительно или необязательно выбранным из тромбиновой сыворотки, глюконата кальция и/или хлорида кальция,

д) указанный шприц необязательно содержит две или более камер, причем каждая камера может содержать композицию, выбранную из вещества, биоматериала, клеточного экстракта, РС или ВМС и/или активатора коагуляции, причем указанные композиции изолированы друг от друга в своей соответствующей камере, и причем указанные композиции необязательно могут вступать в контакт друг с другом или смешиваться друг с другом внутри и или снаружи указанного шприца, причем указанные камеры разделены химическим или биологическим веществом, мембраной или любым другим средством разделения, причем такое средство разделения может со временем необязательно разрушаться или являться биоразлагаемым, и может подходить для:

i) сбора РС и/или ВМС из емкости для РС и/или ВМС, предпочтительно или необязательно из емкости по первому аспекту настоящего изобретения, причем указанный сбор предпочтительно или необязательно происходит в замкнутом контуре либо посредством прямого контакта между указанным шприцем и указанной емкостью, либо посредством средства для сбора, предпочтительно или необязательно автоматически, и

ii) необязательно переворачивания, и

iii) необязательно нанесения или инъекции указанного РС и/или ВМС в комбинации по меньшей мере с одним биоматериалом на или в человека или животное, предпочтительно или необязательно в замкнутом контуре, предпочтительно или необязательно автоматически.

В соответствии со следующими вариантами осуществления настоящее изобретение относится к емкости или шприцу по любому из предыдущих аспектов, которые дополнительно содержат или предварительно заполнены:

i) по меньшей мере одним антикоагулянтом, и/или

ii) по меньшей мере одним фильтром и/или композицией, которые позволяют отделять эритроциты (RBC), предпочтительно или необязательно гелем-селектором клеток (CSG), предпочтительно или необязательно тиксотропным гелем, предпочтительно или необязательно инертным CSG на основе слож-

ного полиэфира, и

iii) необязательно по меньшей мере одним биоматериалом, предпочтительно или необязательно выбранным из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина или любой их комбинации, и/или

iv) необязательно по меньшей мере одним раствором для хранения PC или BMC, необязательно или предпочтительно плазмалитом-А, и/или

v) необязательно по меньшей мере одним активатором коагуляции, тромбиновой сывороткой, трикальцийфосфатом (ТСР), заменителем костной ткани, композицией с гиалуроновой кислотой, глюконатом кальция, сахаратом кальция, хитозаном, фиброином, фиброин-белком шелка или фиброиновыми белками, факторами роста, маннитом, коллагеном, альбумином, аскорбиновой кислотой, кремем, жировыми клетками, жировой тканью, концентратом костного мозга, лубрицином, cd-желатином, ботулиническим токсином и/или одним или более клеточными экстрактами, предпочтительно аутологичным клеточным экстрактом, выбранным из экстракта кератиноцитов, костного мозга, фибробластов, клеток надкостницы или роговицы, меланоцитов и клеток Лангерганса, жировых клеток, мышечных клеток, таких как миообласты и клетки-сателлиты, остеобластов, хондроцитов, клеток пуповины, стволовых клеток, мезенхимальных стволовых клеток (MSC), преадипоцитов, адипоцитов, предшественников эндотелиальных клеток, шванновских клеток или клеток из ахиллесова сухожилия. В соответствии со следующими вариантами осуществления настоящее изобретение относится к емкости или шприцу по любому из предыдущих аспектов или вариантов осуществления, которые дополнительно отличаются тем, что:

a) по меньшей мере две емкости, по меньшей мере одна емкость и один шприц или по меньшей мере два шприца могут быть соединены вместе посредством соединительного устройства, позволяющего переносить любое вещество, материал, PC, BMC, клеточный экстракт или композицию из одной емкости или шприца в другую емкость или шприц,

b) указанная емкость представляет собой пробирку, и/или

c) указанные пробирка или шприц позволяют отбирать от приблизительно 1 мл до приблизительно 20 мл цельной крови, костного мозга, PC или BMC, предпочтительно или необязательно от приблизительно 2 мл до приблизительно 10 мл, предпочтительно или необязательно приблизительно 4 мл,

d) указанные емкость и/или шприц являются стерильными и/или апиrogenными, и/или

e) указанная емкость подходит для получения PRP, аутологичной PRP, PC, аутологичного PC и/или аутологичного BMC, и/или

f) указанная емкость подходит для получения от приблизительно 2 мл до приблизительно 10 мл, предпочтительно или необязательно от приблизительно 3 мл до приблизительно 6 мл, предпочтительно или необязательно приблизительно 4 мл PRP, аутологичной PRP, аутологичного PC и/или аутологичного BMC, и/или

g) указанный шприц предварительно заполнен или содержит от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл биоматериала, предпочтительно или необязательно приблизительно 2 мл биоматериала, и/или

h) указанная емкость предварительно заполнена или содержит от приблизительно 1 мл до приблизительно 4 мл геля-селектора клеток, предпочтительно или необязательно от приблизительно 1,5 мл до приблизительно 3,5 мл, предпочтительно или необязательно приблизительно 1,5 мл, приблизительно 2 мл, приблизительно 2,5 мл или приблизительно 3 мл геля-селектора клеток, и/или

i) указанная емкость содержит или предварительно заполнена от приблизительно 0,2 мл до приблизительно 1 мл антикоагулянта, предпочтительно или необязательно приблизительно 0,6 мл антикоагулянта, предпочтительно или необязательно цитрата натрия, от приблизительно 2% до приблизительно 6%, предпочтительно или необязательно приблизительно 4%, и/или

j) указанные емкость или шприц содержат от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл гиалуроновой кислоты, предпочтительно или необязательно приблизительно 2 мл гиалуроновой кислоты, и/или

k) указанная гиалуроновая кислота имеет форму геля, и/или

l) указанная гиалуроновая кислота находится в буфере, предпочтительно или необязательно фосфатном буфере, предпочтительно или необязательно содержащем или состоящем из хлорида натрия, гидроортофосфата калия, дигидрофосфата калия, хлорида калия и воды, и/или

m) указанная гиалуроновая кислота подходит для инъекции, мезотерапии и/или нанесения, и/или

n) указанная гиалуроновая кислота присутствует в количестве от приблизительно 40 мг до приблизительно 200 мг на емкость, предпочтительно или необязательно приблизительно 80 мг на емкость, и/или

o) указанная гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу от приблизительно 1000 кДа до приблизительно 2000 кДа, предпочтительно или необязательно приблизительно 1550 кДа, и/или

p) указанная гиалуроновая кислота составляет от приблизительно 0,1% до приблизительно 3%, предпочтительно от приблизительно 1% до приблизительно 2%, и/или

q) указанная гиалуроновая кислота получена путем ферментации, и/или

r) указанная емкость предварительно заполнена:

1) в процессе изготовления, и/или

2) перед центрифугированием, либо до, и/либо после сбора крови или костного мозга в указанную емкость, и/или

3) по меньшей мере одним веществом, биоматериалом, гелем и/или антикоагулянтом или любой их комбинацией, и она содержится в наборе или медицинском устройстве.

В соответствии с четвертым аспектом настоящее изобретение относится к медицинскому устройству или набору, состоящему из или содержащему любое из:

a) по меньшей мере одной емкости и/или по меньшей мере одного шприца по любому из аспектов или вариантов осуществления,

b) по меньшей мере одной емкости по первому аспекту настоящего изобретения, по меньшей мере одной емкости по второму аспекту настоящего изобретения и/или по меньшей мере одного шприца по третьему аспекту настоящего изобретения или любой их комбинации,

c) по меньшей мере одной емкости по первому аспекту настоящего изобретения и по меньшей мере одной емкости по второму аспекту настоящего изобретения,

d) по меньшей мере одной емкости по первому аспекту настоящего изобретения и по меньшей мере одного шприца по третьему аспекту настоящего изобретения,

e) по меньшей мере одной емкости по первому аспекту настоящего изобретения, по меньшей мере одной емкости по второму аспекту настоящего изобретения и по меньшей мере одного шприца по третьему аспекту настоящего изобретения,

f) по меньшей мере одной емкости по второму аспекту настоящего изобретения и по меньшей мере одного шприца по третьему аспекту настоящего изобретения,

g) по меньшей мере одной емкости по первому аспекту настоящего изобретения для получения РС и по меньшей мере одной емкости по первому аспекту настоящего изобретения для получения ВМС,

h) по меньшей мере одной емкости по первому аспекту настоящего изобретения для получения РС, и/или по меньшей мере одной емкости по первому аспекту настоящего изобретения для получения ВМС, и по меньшей мере одной емкости по второму аспекту настоящего изобретения, содержащей или предварительно заполненной клеточным экстрактом, и по меньшей мере одной емкости по второму аспекту настоящего изобретения, содержащей или предварительно заполненной гиалуроновой кислотой, хитозаном, белком шелка или фиброином или любой их комбинацией,

i) по меньшей мере одной емкости по первому аспекту настоящего изобретения для получения РС, и/или по меньшей мере одной емкости по первому аспекту настоящего изобретения для получения ВМС, и по меньшей мере одной емкости по второму аспекту настоящего изобретения, содержащей или предварительно заполненной клеточным экстрактом, и по меньшей мере одного шприца по третьему аспекту настоящего изобретения, содержащего или предварительно заполненного гиалуроновой кислотой, хитозаном, белком шелка или фиброином или любой их комбинацией,

j) по меньшей мере одной емкости по первому аспекту настоящего изобретения для получения РС, и/или по меньшей мере одной емкости по первому аспекту настоящего изобретения для получения ВМС, и по меньшей мере одного шприца по третьему аспекту настоящего изобретения, содержащего или предварительно заполненного клеточным экстрактом, и по меньшей мере одной емкости по второму аспекту настоящего изобретения, содержащей или предварительно заполненной гиалуроновой кислотой, хитозаном, белком шелка или фиброином или любой их комбинацией, причем указанное медицинское устройство или указанный набор необязательно дополнительно содержат:

k) по меньшей мере одну емкость по первому аспекту настоящего изобретения, емкость по второму аспекту настоящего изобретения и/или шприц по третьему аспекту настоящего изобретения или любую их комбинацию, и/или

l) по меньшей мере одну емкость для получения тромбиновой сыворотки, предпочтительно аутологичной тромбиновой сыворотки, и/или

m) соединительное устройство, обеспечивающее перенос любого вещества, материала, РС, ВМС, клеточного экстракта или композиции из одной емкости или одного шприца в другую емкость или другой шприц.

В соответствии со следующими вариантами осуществления настоящее изобретение относится к медицинскому устройству или набору, содержащему:

a) емкость по первому аспекту настоящего изобретения, и

b) емкость по первому аспекту настоящего изобретения, емкость по второму аспекту настоящего изобретения или шприц по третьему аспекту настоящего изобретения, и

c) необязательно устройство для сбора, предназначенное для сбора крови или костного мозга, предпочтительно или необязательно содержащее или состоящее из фиксатора для сбора предпочтительно или необязательно с предохранительным замком и иглой-бабочкой, и

d) необязательно устройство для сбора, предпочтительно или необязательно содержащее или состоящее из фиксатора для сбора и устройства для переноса, предназначенное для сбора РС и/или ВМС в указанную емкость по первому аспекту настоящего изобретения, указанную емкость по второму аспекту настоящего изобретения и/или указанный шприц по третьему аспекту настоящего изобретения, и

e) необязательно аксессуары и/или одноразовый материал для флеботомии.

В соответствии со следующими вариантами осуществления настоящее изобретение относится к медицинскому устройству или набору, содержащему:

а) пробирку для получения PRP или BMC под вакуумом, позволяющую производить извлечение приблизительно 4 мл крови или костного мозга, которая содержит:

ii) приблизительно 2,5 мл инертного геля-селектора клеток,

iii) приблизительно 0,6 мл антикоагулянта, предпочтительно или необязательно цитрата натрия с концентрацией приблизительно 4%,

б) пробирку под вакуумом, позволяющую производить извлечение приблизительно 4 мл PRP или BMC из указанной пробирки а), которая содержит приблизительно 2 мл геля гиалуроновой кислоты в фосфатном буфере, предпочтительно или необязательно хлорид натрия, гидроортофосфат калия, дигидрофосфат калия, хлорид калия и воду для инъекций,

с) устройство для сбора, предназначенное для сбора крови и/или костного мозга, состоящее из фиксатора для сбора с предохранительным замком и иглой-бабочкой,

д) устройство для сбора, предпочтительно или необязательно состоящее из фиксатора для сбора и устройства для переноса, предназначенное для сбора PC и/или BMC из указанной пробирки а) в указанную пробирку б).

В соответствии со следующими вариантами осуществления настоящее изобретение относится к медицинскому устройству или набору, содержащему:

а) пробирку для получения PRP или BMC под вакуумом, позволяющую производить извлечение приблизительно 4 мл крови или костного мозга, которая содержит:

i) приблизительно 2,5 мл инертного геля-селектора клеток,

ii) приблизительно 0,6 мл антикоагулянта, предпочтительно или необязательно цитрата натрия с концентрацией приблизительно 4%,

б) шприц, позволяющий извлекать приблизительно 4 мл PRP или BMC из указанной пробирки а), который содержит приблизительно 2 мл геля гиалуроновой кислоты в фосфатном буфере, предпочтительно или необязательно хлорид натрия, гидроортофосфат калия, дигидрофосфат калия, хлорид калия и воду для инъекций,

с) устройство для сбора, предназначенное для сбора крови и/или костного мозга, состоящее из фиксатора для сбора с предохранительным замком и иглой-бабочкой,

д) устройство для сбора, предпочтительно или необязательно состоящее из фиксатора для сбора и устройства для переноса, предназначенное для сбора PC и/или BMC из указанной пробирки а) в указанный шприц б).

В соответствии со следующими вариантами осуществления настоящее изобретение относится к медицинскому устройству или набору по любому из предыдущих аспектов или вариантов осуществления, дополнительно содержащему канюлю для забора ткани, предпочтительно или необязательно канюлю для забора жировой ткани, канюлю для инъекции, предпочтительно или необязательно прямую или изогнутую, поршневую заглушку, по меньшей мере один самоклеящийся диск, соединитель с фиксатором люэра, раствор анестетика, аксессуары для инъекции, такие как иглы и/или шприцы, шприцы для забора и перемешивания ткани, предпочтительно или необязательно шприцы с фиксатором люэра, по меньшей мере одну канюлю для переноса, клипсу, емкость с дозатором для дозирования PC и/или BMC, троакар, ампулу с активатором коагуляции, таким как хлорид кальция или глюконат кальция, бумажную маску, устройство для одновременного высвобождения PC и тромбиновой сыворотки или любой другой комбинации из PC, BMC, вещества, биоматериала или активатора коагуляции, причем такое устройство содержит по меньшей мере один шприц, насадку для нанесения спрея, двойную поршневую заглушку, фиксатор и/или соединитель шприца аппликатора или любую их комбинацию.

В соответствии с пятым аспектом настоящее изобретение относится к способу получения композиции, предпочтительно PC и/или BMC необязательно в комбинации по меньшей мере с одним биоматериалом, предпочтительно или необязательно выбранным из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина или любой их комбинации, с применением по меньшей мере одной/одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или более емкостей и/или шприцев по любому из предыдущих аспектов или вариантов осуществления, причем способ предпочтительно или необязательно предназначен для применения в терапии, дерматологии, стоматологии, ортопедии, спортивной медицине, косметике, эстетике, хирургии, офтальмологии, мезотерапии, инъекциях, инфильтратах, подкожных применениях, уходе за раной, увеличении объема, коррекция объема, механической поддержке и/или вискоэластичной терапии.

В соответствии с шестым аспектом настоящее изобретение относится к композиции, предпочтительно PC и/или BMC необязательно в комбинации по меньшей мере с одним биоматериалом, предпочтительно выбранным из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина или любой их комбинации, полученной с применением по меньшей мере одной/одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или более емкостей и/или шприцев по любому из предыдущих аспектов или вариантов осуществления или полученной с применением способа по любому из предыдущих аспектов или вариантов осуществления, указанная композиция необязательно дополнительно объединена в ком-

бинации с активатором коагуляции, тромбоиновой сывороткой, трикальцийфосфатом (ТСР), композицией с заменителем костной ткани, гиалуроновой кислотой, глюконатом кальция, сахаратом кальция, хитозаном, фиброином, фиброином-белком шелка или фиброиновыми белками, факторами роста, маннитом, коллагеном, альбумином, аскорбиновой кислотой, кремем, жировыми клетками, жировой тканью, концентратом костного мозга, лубрицином, сд-желатином, ботулиническим токсином и/или одним или несколькими клеточными экстрактами, необязательно или предпочтительно аутологичным клеточным экстрактом, выбранным из экстракта кератиноцитов, костного мозга, фибробластов, клеток надкостницы или роговицы, меланоцитов и клеток Лангерганса, жировых клеток, мышечных клеток, таких как миообласты и клетки-сателлиты, остеобластов, хондроцитов, клеток пуповины, стволовых клеток, мезенхимальных стволовых клеток (MSC), преадипоцитов, предшественников эндотелиальных клеток, шванновских клеток или клеток из ахиллесова сухожилия, причем указанная композиция предпочтительно или необязательно предназначена для применения в терапии, дерматологии, стоматологии, ортопедии, спортивной медицине, косметике, эстетике, хирургии, офтальмологии, мезотерапии, инъекциях, инфильтрациях, подкожных применениях, уходе за раной, увеличении объема, коррекциях объема, механической поддержке и/или вискоасплементарной терапии.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу лечения для заживления ран или тканей, или для стимуляции роста кости или периодонта, и/или регенерации кости и/или ткани, такой как кожа, хрящ, мышца, сухожилие, связка, жировая ткань, роговая оболочка, периферические нервы, позвоночный столб или кость, с применением по меньшей мере одной/одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или более емкостей и/или шприцев по любому из предыдущих аспектов или вариантов осуществления.

В соответствии с седьмым аспектом настоящее изобретение относится к применению композиции, способа, медицинского устройства, набора, емкости или шприца по любому из предыдущих аспектов или вариантов осуществления в терапии, дерматологии, стоматологии, ортопедии, спортивной медицине, косметике, эстетике, хирургии, офтальмологии, мезотерапии, инъекциях, инфильтрациях, подкожных применениях, уходе за раной, увеличении объема, коррекциях объема, механической поддержке и/или вискоасплементарной терапии, на/в отношении раны, поврежденной ткани, поврежденной кости или периодонтального дефекта или полости, для клеточной регенерации, для тканевой адгезии, для стимуляции заживления ран или заживления тканей, и/или заклеивания и/или регенерации ткани и/или хряща и/или кости и/или нерва в ране или ткани у человека или животного, или для индукции регенерации периодонта в ране или периодонтальном дефекте у млекопитающего с периодонтитом или другим состоянием, для которого необходима регенерация периодонта, или для реконструкции связки и/или хряща, или для стимуляции регенерации кожи в шраме или морщине, или для увеличения объема жировой ткани у млекопитающего с кожно-жировым трансплантатом или другим состоянием, для которого необходима регенерация жировой ткани, или для индукции регенерации миокарда у млекопитающего с дефектом миокарда или другим состоянием, для которого необходима тканевая регенерация для регенерации миокарда, или для индукции регенерации роговой оболочки у млекопитающего с дефектом роговой оболочки или другим состоянием, для которого необходима регенерация роговой оболочки, или для индукции регенерации сустава или хряща у млекопитающего с дефектом сустава или хряща или другим состоянием, для которого необходима регенерация суставной или хрящевой ткани, или для стимуляции регенерации кожи в шраме, морщине или при недостатке жировой ткани у человека или низшего животного, или для индукции регенерации периферических нервов у млекопитающего с повреждением периферических нервов, швом нерва, или повреждением спинного мозга, или другим состоянием, для которого необходима регенерация периферических нервов, или для индукции регенерации кости у млекопитающего с повреждением кости, дефектом кости или другим состоянием, для которого необходима регенерация кости, или для инъекций в ортопедических целях и инъекций в эстетических целях, или для регенерации и/или омоложения кожных тканей, в частности, при стимуляции и/или инициации регенерации кожи, например, при уменьшении морщин кожи, глубоких морщин, акне, ожогов, шрамов после краснухи или оспы, витилиго и липодистрофии, уменьшении носогубных линий и лечении повреждений или нарушений кожи, таких, как ожоги кожи, саркома Капоши, келоиды на коже или контрактура Дюпюитрена, и при уменьшении боли, ассоциированной с регенерацией кожи и ткани, или для лечения, направленного на заживление или регенерацию раны или ткани, особенно лечения ран, полученных в результате травмы или хирургической операции, такого как подбор и/или удержание и/или приклеивание "родных" или простетических трансплантатов; лечения васкулита; язв, таких как диабетические нейропатические язвы или пролежни, диабетической язвы, прободящей язвы или диабетической прободящей язвы, артрита, остеоартрита, псевдоартрита, лучевого дерматита и для закрытия фистул, лечения фистул или при нарушениях со стороны сердца, для регенерации сердечных тканей, например, при лечении сердечной слабости, хронической сердечной недостаточности, ишемической и неишемической сердечной недостаточности и кардиомиопатии, или при нарушениях кости, хряща и суставов, таких как повреждение хряща, травма хряща и/или кости, такое как глубокое повреждение, и/или эрозия, и/или артроскопия хряща, разрыв сухожилия и мышцы-вращателя плеча, или при нарушениях роговой оболочки, таких как синдром сухого глаза; помутнении роговой оболочки, таком как случаи, вызванные химическими ожога-

ми, недостаток, вызванный синдромом Стивенса-Джонсона; рубцевании роговой оболочки и язвах роговой оболочки, или при повреждении периферических нервов, шве нерва и повреждении спинного мозга, диабетических ранах, ранах с большими сосудами, глубоких инъекциях, внутрикожных инъекциях, внутрисуставных инфильтратах, для глазных капель, средства для промывки глаз, для лечения суставов, при поражениях мышц, в качестве маски после лазерной обработки, после пилинга, для монотерапии, для придания блеска, лоска, яркости или белизны.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к медицинскому устройству, содержащему или состоящему из:

- a) иглы-бабочки с предохранительным замком, собранной с фиксатором для сбора,
- b) предварительно собранного устройства для переноса,
- c) пробирки под вакуумом, позволяющей производить извлечение крови, которая содержит:
 - i) приблизительно 2,5 мл инертного геля-селектора клеток,
 - ii) приблизительно 0,6 мл антикоагулянта (например, цитрата натрия, 4%),
- d) пробирки под вакуумом, позволяющей производить извлечение PRP, которая содержит приблизительно 2 мл геля гиалуроновой кислоты в фосфатном буфере (хлорид натрия, гидроортофосфат калия, дигидрофосфат калия, хлорид калия и вода для инъекций), причем гиалуроновая кислота содержится предпочтительно в количестве приблизительно 80 мг на пробирку, массой приблизительно 1550 кДа, и предпочтительно получена в результате ферментации.

Содержимое емкостей и шприцев по настоящему изобретению можно применять на больших или глубоких ранах или в качестве биологического клея.

Емкости и шприцы по настоящему изобретению, содержащие биоматериал, предпочтительно простерилизованы влажным паром и предпочтительно упакованы в атмосфере с низким содержанием микроорганизмов. Другие емкости, шприцы или компоненты по настоящему изобретению, например, пробирки для получения PC, основного материала для флеботомии, предпочтительно простерилизованы посредством воздействия минимальной дозой, составляющей приблизительно 25 кГр, гамма-излучения после предпочтительно двойной блистерной упаковки.

Для получения наиболее действенного эффекта и наиболее длительного уменьшения боли рекомендуется применять одну дозу биоматериала либо с PRP, либо с PC, например приблизительно 8 мл смеси HA/PRP, за обработку. Обработка может быть либо уникальной в случае хирургической операции, либо повторяться каждую неделю в случае глубоких ран согласно решению врача. Одновременно можно обрабатывать несколько областей.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу получения биоматериала в комбинации с PC или BMC, предусматривающему стадии:

i) сбора цельной крови по меньшей мере в одной емкости или одном шприце, по любому из предыдущих аспектов или вариантов осуществления, предпочтительно путем:

a) выполнения венепункции предпочтительно с применением иглы-бабочки, соединенной с фиксатором для сбора,

b) необязательно прокалывания пробки емкости для заполнения ее цельной кровью с применением внутренней иглы в системе для сбора. Предпочтительно, вакуум в емкости будет обеспечивать автоматический сбор необходимого объема крови, например, приблизительно 8 мл,

c) необязательно аккуратного переворачивания емкости вверх дном, предпочтительно несколько раз,

d) необязательно закрытия иглы для сбора крови предпочтительно при помощи системы предохранительного замка,

ii) центрифугирования, предпочтительно в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 10 мин, предпочтительно при центробежной силе, составляющей приблизительно 1500 g,

iii) необязательно гомогенизации PC или BMC, предпочтительно путем осторожного переворачивания емкости несколько раз, предпочтительно ресуспендирования клеточного осадка в надосадочной жидкости (можно получить приблизительно 4 мл PC или BMC),

iv) необязательно переноса PC или BMC в емкость или шприц, которые содержат биоматериал и/или клеточный экстракт, предпочтительно путем:

a) присоединения емкости для PC или BMC на устройство для переноса,

b) переворачивания емкости для PC или BMC для приведения PC или BMC в контакт с пробкой на емкости,

c) присоединения емкости или шприца, которые содержат биоматериал и/или клеточный экстракт, на устройство для переноса,

d) ожидания до полного переноса PC или BMC в емкость или шприц, которые содержат биоматериал и/или клеточный экстракт,

e) отсоединения емкости или шприца, которые содержат биоматериал и/или клеточный экстракт, от устройства для переноса,

v) необязательно гомогенизации полученной смеси PC/BMC с биоматериалом/клеточным экстрактом, предпочтительно путем осторожного переворачивания емкости или шприца несколько раз, предпоч-

тительно путем гомогенизации смеси РС/ВМС с биоматериалом/клеточным экстрактом (можно получить приблизительно 8 мл смеси),

vi) необязательно применения, предпочтительно путем забора, РС/ВМС с биоматериалом/клеточным экстрактом, предпочтительно в шприце (необходимо применять частичную или всю дозу).

В соответствии со следующими аспектами настоящее изобретение относится к канюле для забора жира, устройству с несколькими соединителями, позволяющему смешивать различные вещества или композиции, медицинскому устройству, содержащему такую канюлю и/или устройство с несколькими соединителями, способам применения таких устройств для забора жира, промывания жира, обогащения жира и их применениям. Преимущественно, эти способы предусматривают меньше и более простые стадии (менее времязатратные и более экономичные), чем традиционные способы, которые полностью выполняют в замкнутом контуре. Преимущественно, способы предусматривают одну процедуру (все стадии можно выполнять без необходимости прерывания), выполняемую у постели больного врачом или хирургом.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу получения адипоцитов в комбинации с РС, предусматривающему стадии:

- i) получение жирового экстракта, предпочтительно путем:
 - a) присоединения канюли для забора (например, показанной на фиг. 9 и 10) к шприцу (например, 10 мл Луер-Лок), рассечения участка введения канюли и забора жировой ткани,
 - b) необязательно очистки жировой ткани предпочтительно путем промывания, осаждения и/или центрифугирования,
 - ii) одновременно или последовательно со стадией i) сбора цельной крови в емкость или шприц по настоящему изобретению предпочтительно путем:
 - a) выполнения венепункции предпочтительно с применением иглы-бабочки, соединенной с фиксатором для сбора,
 - b) необязательно прокалывания пробки емкости для заполнения ее цельной кровью с применением предпочтительно внутренней иглы в системе для сбора. Предпочтительно, вакуум в емкости будет обеспечивать автоматический сбор необходимого объема крови, например, приблизительно 8 мл. Предпочтительно применяют самоклеящийся диск для пломбировки бреши в защитной пленке, покрывающей емкость,
 - c) необязательно аккуратного переворачивания пробирок вверх дном несколько раз,
 - d) необязательно закрытия иглы для сбора крови предпочтительно при помощи системы предохранительного замка,
 - iii) центрифугирования, предпочтительно в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 10 мин, предпочтительно при центробежной силе, составляющей приблизительно 1500 g,
 - iv) необязательно гомогенизации РС, предпочтительно путем осторожного переворачивания емкости несколько раз, предпочтительно ресуспендирования клеточного осадка в надосадочной жидкости (можно получить приблизительно 4 мл РС),
 - v) получения и объединения в комбинацию адипоцитов с РС предпочтительно путем:
 - a) присоединения устройства для переноса к шприцу (например, 10 мл), содержащему очищенную жировую ткань,
 - b) введения емкости для РС в устройство для переноса,
 - c) сбора необходимого объема РС,
 - d) присоединения предпочтительно соединителя с фиксатором люэра к шприцу, а затем предпочтительно второго шприца к другой стороне соединителя с фиксатором люэра,
 - e) переноса содержимого из одного шприца в другой для смешивания РС и очищенной жировой ткани, предпочтительно с применением канюли (прямой или изогнутой) для инъекции смеси.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу получения композиции, содержащей стволовые клетки, предусматривающему стадии:

- i) сбора биологической ткани, предпочтительно жировой ткани, или биологической жидкости, предпочтительно костного мозга, и
- ii) обработки указанной биологической ткани, предпочтительно жировой ткани, или указанной биологической жидкости, предпочтительно костного мозга, до получения подходящей ткани/клеток (например, адипоцитов или ткани с необходимыми стволовыми клетками) или концентрата костного мозга (ВМС), и
- iii) любого из:
 - a) обогащения или смешивания клеток указанной ткани, адипоцитов или указанного ВМС с любым из биоматериала, РС, PRP, РС в комбинации с гиалуроновой кислотой, гиалуроновой кислоты, РС в комбинации с хитозаном, РС в комбинации с шелком, хитозана или шелка, или
 - b) культивирования указанной жировой ткани со стадий i), ii), iv) или v) в любом из 20-80% РС, PRP, биоматериала, РС в комбинации с гиалуроновой кислотой, гиалуроновой кислоты, РС в комбинации с хитозаном, РС в комбинации с шелком, хитозана или шелка, и
 - iv) необязательно инъекции полученной композиции, содержащей стволовые клетки со стадии iii-a) или iii-b), предпочтительно чрескожно, или нанесения на необходимый участок.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу получения адипоцитов в комбинации с РС, предусматривающему стадии:

- i) сбора жировой ткани при помощи канюли, например при помощи канюли, показанной на фиг. 9 и 10, и при помощи шприца, присоединенного в замкнутом контуре к такой канюле, как показано на фиг. 9, и
- ii) аспирирования жировой ткани через канюлю в шприц одновременным или последовательным образом относительно стадии i); в соответствии с другим вариантом осуществления жировую ткань переносят из канюли в шприц способом, отличным от аспирации, и
- iii) необязательно присоединения указанного шприца посредством соединителя к другому шприцу,
- iv) необязательно смешивания указанной жировой ткани предпочтительно поступательно-возвратными движениями до разрушения взрослых адипоцитов или в течение 15, 30 с, 1, 2, 3, 4 или 5 мин, и
- v) необязательно промывания жировой ткани промывочным раствором, предпочтительно фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) или раствором физиологической сыворотки, предпочтительно до устранения триглицеридов или образования "чистой" жировой ткани, или в течение 15, 30 с, 1, 2, 3, 4 или 5 мин, предпочтительно 30 с, и
- vi) любого из:
 - a) обогащения (например, 20, 30, 40 с, 1, 2 мин, предпочтительно 30 с) или смешивания указанной жировой ткани с биоматериалом, РС, PRP, РС в комбинации с гиалуроновой кислотой, гиалуроновой кислотой, РС в комбинации с хитозаном, РС в комбинации с шелком, хитозаном или шелком, или
 - b) культивирования указанной жировой ткани со стадий i), ii), iv) или v) в 20-80% РС, PRP, биоматериале, РС в комбинации с гиалуроновой кислотой, гиалуроновой кислоте, РС в комбинации с хитозаном, РС в комбинации с шелком, хитозане или шелке, и
 - vii) необязательно инъекции полученной композиции, предпочтительно чрескожно, или нанесения на необходимый участок.

Стадия смешивания указанной жировой ткани предпочтительно поступательно-возвратными движениями до разрушения взрослых адипоцитов обеспечивает сбор матрикса, групп стволовых клеток и/или перицитов.

В соответствии с одним вариантом осуществления стадию промывки жировой ткани промывочным раствором, предпочтительно фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) или раствором физиологической сыворотки, выполняют при помощи системы, показанной на фиг. 4 или 5, где один шприц содержит PBS или раствор физиологической сыворотки, а другой шприц содержит жировую ткань. Альтернативно, в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления такую стадию промывки выполняют с применением устройства с несколькими соединителями, показанного на фиг. 8, которое преимущественно обеспечивает смешивание нескольких композиций в отсеках и позволяет удалять отходы, при этом вся процедура выполняется в замкнутом контуре.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к устройству с несколькими соединителями, позволяющему смешивать по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или более веществ или композиций, характеризующемуся тем, что:

- i) по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или более емкостей, предпочтительно шприцев, могут быть присоединены, предпочтительно в замкнутом контуре, в различных отдельных точках устройства с несколькими соединителями (причем эти отдельные точки соответствуют различным входам), см. вариант осуществления на фиг. 8 с 4 шприцами, пронумерованными 1-4, соответственно с 4 входами,
- ii) необязательно по меньшей мере один мешок, два мешка, три мешка, четыре мешка, пять мешков, шесть мешков или более для сбора отходов и/или сбора веществ или композиций, выходящих из одной или нескольких емкостей, одновременно или последовательно, причем указанные мешки соединены предпочтительно в замкнутый контур; см. вариант осуществления на фиг. 8, где только один мешок присоединен к соединителю устройства с несколькими соединителями; в соответствии с одним вариантом осуществления мешок может быть присоединен к соединителю устройства с несколькими соединителями для каждой емкости (в соответствии с одним вариантом осуществления имеем пять мешков: мешок 1 для шприца 1, мешок 2 для шприца 2, мешок 3 для шприца 3, мешок 4 для шприца 5 и мешок, который проиллюстрирован на фиг. 8; мешки могут быть расположены на противоположной стороне шприцев, в виде непосредственного продолжения или между 2 шприцами; такие мешки могут собирать отходы только из 1 шприца или предпочтительно отходы, выходящие из 2 или более шприцев, предпочтительно 2 шприцев),
- iii) необязательно по меньшей мере одно устройство, два устройства, три устройства, четыре устройства, пять устройств, шесть устройств или более, причем такое устройство (такие устройства) предпочтительно представляет собой кран, расположенный на указанном устройстве с несколькими соединителями:
 - a) на конце каждой емкости i) на устройстве с несколькими соединителями, как, например, проиллюстрировано на фиг. 8 и/или (любой или комбинации),
 - b) между емкостями i) на устройстве с несколькими соединителями, причем такие устройства обеспечивают контроль высвобождения композиций или веществ, содержащихся в различных емкостях (на-

пример, шприцах), что также преимущественно обеспечивает разделение на отсеки (сегментацию) различных зон устройства с несколькими соединителями в случае, когда такие устройства, например, расположены между каждой емкостью (например, на равном расстоянии между емкостями на устройстве с несколькими соединителями).

Преимущественно, кран на конце емкости обеспечивает контроль высвобождения композиции или вещества, содержащихся в указанном шприце, в то время как кран между двумя шприцами обеспечивает контроль потока композиций или веществ, выходящих из 2, 3, 4, 5, 6 или более емкостей (контроль потока смеси из различных композиций или веществ из различных емкостей или шприцев).

Шприцы могут варьировать по форме и размеру. Объем шприцев также может варьировать, например, емкостью от 1 до 60 мл.

В соответствии с одним вариантом осуществления устройство или кран расположены на устройстве с несколькими соединителями между шприцем 2 и шприцем 3, согласно фиг. 8, что обеспечивает разделение на отсеки/сегментацию шприцев 1 и 2 от шприцев 3 и 4, согласно фиг. 8, что обеспечивает контроль за потоком. Преимущественно, оператор, таким образом, может принимать решение, остановить или разрешить поток между этими двумя отсеками или даже контролируемый поток (от слабого до сильного оттока между отсеками). Преимущественно, в соответствии с одним вариантом осуществления оператор, таким образом, может смешивать последовательно, но предпочтительно одновременно (i) вещества или композиции, содержащиеся в шприцах 1 и 2, и (ii) вещества или композиции, содержащиеся в шприцах 3 и 4, без смешивания этих веществ или композиций, содержащихся в шприцах 1, 2, 3 и/или 4, друг с другом.

В соответствии с одним вариантом осуществления эти отсеки можно даже разделить или соединить с другим содержащим соединитель устройством. Другими словами, в соответствии с одним вариантом осуществления устройства с несколькими соединителями можно соединить друг с другом (например, устройство с несколькими соединителями, обеспечивающее соединение двух емкостей, соединяют с другим идентичным устройством с несколькими соединителями с получением собранного устройства с несколькими соединителями с возможностью присоединения четырех емкостей). Для оператора это обеспечивает преимущество в раздельной обработке в устройствах с несколькими соединителями для конкретных требуемых стадий, а после этого их сборке для стадии, предусматривающей, например, смешивание веществ или композиций, которые содержались в емкостях, расположенных на раздельных устройствах с несколькими соединителями.

В соответствии с одним вариантом осуществления кран обеспечивает режим "вкл./выкл." (либо полное высвобождение, либо полное отсутствие высвобождения) или позволяет обеспечивать точный контроль за высвобождением или оттоком композиции или вещества, содержащихся в каждой емкости (шприце), от открытого (полное высвобождение) и до закрытого положения (полное отсутствие высвобождения).

Веществами или композициями, которые могут присутствовать в емкостях или шприцах, являются РС, PRP, биоматериал, РС в комбинации с гиалуроновой кислотой, гиалуроновая кислота, РС в комбинации с хитозаном, РС в комбинации с шелком, хитозан, белок шелка, фиброин, антикоагулянт, раствор для хранения РС или BMC, плазмалит-А, активатор коагуляции, тромбиновая сыворотка, трикальций-фосфат (TCP), заменитель костной ткани, глюконат кальция, сахарат кальция, факторы роста, маннит, коллаген, альбумин, аскорбиновая кислота, биологическая ткань со стволовыми клетками (например, жировая ткань), биологическая жидкость со стволовыми клетками (например, концентрат костного мозга), крем, жировые клетки, стволовые клетки, концентрат костного мозга, лубрицин, сд-желатин, ботулинический токсин и/или один или более клеточных экстрактов, предпочтительно аутологичный клеточный экстракт, выбранный, например, из экстракта кератиноцитов, костного мозга, фибробластов, клеток надкостницы или роговицы, меланоцитов и клеток Лангерганса, жировых клеток, мышечных клеток, таких как миобласты и клетки-сателлиты, остеобластов, хондроцитов, клеток пуповины, мезенхимальных стволовых клеток (MSC), преадипоцитов, адипоцитов, предшественников эндотелиальных клеток, шванновских клеток или клеток из ахиллесова сухожилия.

В настоящем документе определены варианты осуществления с различными возможными конфигурациями для веществ или композиций, содержащихся в различных емкостях или шприцах, которые должны быть присоединены к устройству с несколькими соединителями. Настоящее изобретение относится и к другим типам конфигураций.

В соответствии с одним вариантом осуществления устройство с несколькими соединителями присоединено к трем шприцам с одним мешком, см. фиг. 8, но без одного шприца, например шприца 4. В соответствии с таким вариантом осуществления применяют 3 шприца с нумерацией 1-3 и мешок (см. фиг. 8). Шприц 1 содержит биоматериал, предпочтительно выбранный из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина или любой их комбинации, концентрат тромбоцитов, PRP, BMC или комбинацию биоматериала с концентратом тромбоцитов (PRP), предпочтительно PRP с гиалуроновой кислотой. Шприц 2 содержит биологическую ткань со стволовыми клетками (например, жировую ткань), биологическую жидкость со стволовыми клетками (например, концентрат костного мозга), жировые клетки, стволовые клетки, концентрат костного мозга и/или один или более клеточных экстрактов, пред-

почтительно аутологичный клеточный экстракт, выбранный, например, из экстракта кератиноцитов, костного мозга, фибробластов, клеток надкостницы или роговицы, меланоцитов и клеток Лангерганса, жировых клеток, мышечных клеток, таких как миобласты и клетки-сателлиты, остеобластов, хондроцитов, клеток пуповины, мезенхимальных стволовых клеток (MSC), преадипоцитов, адипоцитов, предшественников эндотелиальных клеток, шванновских клеток или клеток из ахиллесова сухожилия. Шприц 3 содержит промывочный раствор по типу PBS или физиологической сыворотки. В соответствии с таким вариантом осуществления промывочный раствор применяют для промывки вещества или композиции, содержащихся в шприце 2, предпочтительно композиции жировой ткани, содержащей стволовые клетки, причем отходы собирают в мешок, который проиллюстрирован на фиг. 8. После промывки вещества или композиции, содержащихся в шприце 2, его содержимое смешивают с композицией из шприца 1, предпочтительно PRP. Композиция в шприце 1 может быть разбавленной композицией, в диапазоне от 20% до 80%, например 20-80% PRP. В настоящем изобретении процесс смешивания композиции или вещества из шприца 2 с содержимым из шприца 1 можно назвать обогащением. В соответствии с одним вариантом осуществления промытую жировую ткань из шприца 2 смешивают с PRP из шприца 1. После проведения смешивания (10, 20, 30, 40 с, 1, 2 мин или дольше), полученную композицию, содержащую PRP и жировую ткань, можно наносить или вводить инъекцией людям или животным. Такие полученные в результате композиции в настоящем документе могут называться композицией для заживления ран или тканей.

В соответствии с другим вариантом осуществления устройство с несколькими соединителями присоединено к четырем шприцам с одним мешком, см. фиг. 8. В соответствии с таким вариантом осуществления применяют 4 шприца с нумерацией 1-4 и мешок (см. фиг. 8). Шприц 1 содержит активатор коагуляции по типу глюконата кальция, тромбиновой сыворотки, предпочтительно аутологичной тромбиновой сыворотки или комбинации глюконата кальция с аутологичной тромбиновой сывороткой. Шприц 2 содержит биоматериал, предпочтительно выбранный из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фибрина или любой их комбинации, концентрат тромбоцитов, PRP, BMC или комбинацию биоматериала с концентратом тромбоцитов (PRP), предпочтительно PRP с гиалуроновой кислотой. Шприц 3 содержит биологическую ткань со стволовыми клетками (например, жировую ткань), биологическую жидкость со стволовыми клетками (например, концентрат костного мозга), жировые клетки, стволовые клетки, концентрат костного мозга и/или один или несколько клеточных экстрактов, предпочтительно аутологичный клеточный экстракт, выбранный, например, из экстракта кератиноцитов, костного мозга, фибробластов, клеток надкостницы или роговицы, меланоцитов и клеток Лангерганса, жировых клеток, мышечных клеток, таких как миобласты и клетки-сателлиты, остеобластов, хондроцитов, клеток пуповины, мезенхимальных стволовых клеток (MSC), преадипоцитов, адипоцитов, предшественников эндотелиальных клеток, шванновских клеток или клеток из ахиллесова сухожилия. Шприц 4 содержит промывочный раствор по типу PBS или физиологической сыворотки. В соответствии с таким вариантом осуществления промывочный раствор применяют для промывки вещества или композиции, содержащихся в шприце 3, предпочтительно композиции жировой ткани, содержащей стволовые клетки, причем отходы собирают в мешок, который проиллюстрирован на фиг. 8. После промывки вещества или композиции, содержащихся в шприце 3, его содержимое смешивают с композицией из шприца 2, предпочтительно PRP. Композиция в шприце 2 может быть разбавленной композицией, в диапазоне от 20 до 80%, например 20-80% PRP. В настоящем изобретении процесс смешивания композиции или вещества из шприца 3 с содержимым из шприца 2 можно назвать обогащением. В соответствии с одним вариантом осуществления промытую жировую ткань из шприца 3 смешивают с PRP из шприца 2. После проведения смешивания (10, 20, 30, 40 с, 1, 2 мин или дольше), полученную композицию, содержащую PRP и жировую ткань, можно затем смешать с композицией или веществом из шприца 1 (например, глюконатом кальция, аутологичной тромбиновой сывороткой или их комбинацией). Такое последнее смешивание будет обеспечивать активацию коагуляции PRP. Полученную в результате композицию (например, PRP, жировой ткани и активатора коагуляции) можно наносить или вводить инъекцией людям или животным. Такие полученные в результате композиции в настоящем документе могут называться композицией для заживления ран или тканей.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения все вышеупомянутые способы предусматривают применение помимо всего прочего или только устройства с несколькими соединителями для смешивания веществ или композиций (содержащихся в отдельных емкостях или шприцах) для обработки любого из веществ или композиций (содержащихся в отдельных емкостях или шприцах), например, ферментативной обработки, обработки с целью промывки и т.п. и/или для удаления любых отходов.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к канюле для обработки тканей (например, жира), которая показана на фиг. 9 и 10. Такая канюля в настоящем документе может взаимозаменяемо называться "канюлей для забора ткани" или "канюлей для липосакции". В соответствии с другим аспектом изобретение относится к канюле для забора ткани или липосакции, содержащей:

а) трубчато-кольцевую трубку, имеющую дистальный конец и проксимальный конец, причем проксимальный конец трубчато-кольцевой трубки можно вводить в ткань или полость;

b) множество производящих отслаивающее действие отверстий, каждое из которых характеризуется винтообразной брешью или винтообразным отверстием (или спиральной брешью или отверстием).

Такие винтообразные брешы или отверстия могут быть получены путем (см. фиг. 10B и 10C):

(i) создания брешей на трубчато-кольцевой трубке, и

(ii) сдавливания или растягивания трубки канюли в двух противолежащих участках одновременно с участками, которые перпендикулярны оси каждой брешы.

В соответствии с другим вариантом осуществления винтообразные или спиральные брешы или отверстия могут характеризоваться уменьшающимся радиусом.

Винтообразные или спиральные брешы или отверстия могут характеризоваться тем, что:

i) сдавливаемые участки расположены ближе к осевой части брешы, в сравнении с остальной частью трубчато-кольцевой трубки, или тем, что они имеют меньший диаметр, чем остальная часть трубчато-кольцевой трубки; и/или

ii) фактическое продолжение одного края отверстия будет находиться под другим краем отверстия.

Преимущественно, такие винтообразные или спиральные брешы обеспечивают атравматичное направление отслаивание биологической ткани. Такая структура позволяет собирать тонкие слои биологической ткани, сохраняя целостность клеток (атравматичный сбор), что соответствует мягкому забору или мягкому отслаиванию и мягкой липосакции в случае жировой ткани. Такие слои можно рассматривать как тканевые (жировые) зерна или клочки. Это также облегчает перенос биологической ткани в емкость или шприц, присоединенные к канюле (см. фиг. 9), поскольку расслоенная биологическая ткань постепенно смещается к дистальному концу канюли под действием входящей расслоенной биологической ткани.

В соответствии с другим вариантом осуществления канюля может дополнительно характеризоваться тем, что отверстия расположены на проксимальном конце канюли, причем все они расположены на 1/3, 1/4 или 1/5 от проксимального конца канюли (см. фиг. 10). В соответствии с одним вариантом осуществления канюля имеет три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать или более отверстий, предпочтительно пять отверстий. Преимущественно, это позволяет производить локализованное отслаивание биологической ткани, представляющей собой подходящую поверхность для забора ткани. Кроме того, преимущественно это также позволяет производить глубокий сбор в операционном поле биологической ткани (которое расположено на проксимальном конце).

В соответствии с другим вариантом осуществления канюля может дополнительно характеризоваться тем, что все отверстия расположены осесимметрично, по радиусу и/или под углом. Предпочтительно, отверстия и брешы расположены спиралевидно (фиг. 10). Каждую из брешей или отверстий отделяет угол, составляющий приблизительно 30, 32, 34, 36, 38 или 40°, предпочтительно 36°. Преимущественно, такая конфигурация брешей или отверстий также способствует атравматичному сбору тканей. Это также облегчает перенос биологической ткани в емкость или шприц, присоединенные к канюле (см. фиг. 9), путем более легкого продвижения биологической ткани к дистальному концу канюли.

В соответствии с другим вариантом осуществления канюля может дополнительно характеризоваться тем, что к дистальному концу канюли может быть присоединен аспирационный шланг для аспирации отслоенной биологической ткани.

В соответствии с другим вариантом осуществления канюля (например, канюля для забора жира) может быть присоединена к емкости или шприцу, предпочтительно в закрытом контуре, в которые окончательно собирают тонкие слои биологической ткани для последующей обработки (фиг. 9). Такой шприц, показанный на фиг. 9, может быть присоединен, например, к устройству с несколькими соединителями, которое показано на фиг. 8. Забор биологической ткани из проксимального конца канюли в указанную присоединенную емкость или шприц может быть усилен посредством механической аспирации из емкости или шприца и/или посредством автоматической аспирации с применением аспирационной пробырки и/или под действием вакуума внутри емкости или шприца.

Размер отверстий может составлять приблизительно 10 мм, расстояние между каждым отверстием или брешью - приблизительно 4 мм, причем вся канюля имеет длину приблизительно 170 мм, внешний диаметр канюли равен 2,5 мм, внутренний диаметр канюли равен 2,1 мм (см. фиг. 10).

В соответствии с другим вариантом осуществления брешы в канюле могут быть деформированы путем увеличения углов брешей (фиг. 10D).

В соответствии с одним вариантом осуществления производящие отслаивающее действие отверстия могут отдельно или раздельно закрываться оператором. В соответствии с другим вариантом осуществления производящие отслаивающее действие отверстия могут постепенно закрываться оператором (например, хирургом) с помощью, например, скользящего устройства с дистального к проксимальному концу канюли. Чем дальше скользящее устройство проталкивают к проксимальному концу канюли, тем больше закрывается отверстий. В соответствии с таким вариантом осуществления оператор может закрыть с дистального конца только первое отверстие, первые два отверстия, первые три отверстия, четыре первых отверстия или все отверстия по окончании сбора жира. Это дает преимущество в маневренности для оператора в зависимости от размера участка, который необходимо забрать (если размер важен, тогда открывают все отверстия; если необходим лишь небольшой участок забора, то можно закрыть несколько

отверстий). В соответствии с такими вариантами осуществления, где отверстия могут быть закрыты, трубчато-кольцевая трубка может содержать больше отверстий или отверстия по всей трубке, в отличие от схемы, изображенной на фиг. 10.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к композиции (например, i) PRP/биоматериалу с ii) жировой тканью/биологической тканью или биологической жидкостью; или i) PRP/биоматериалу, ii) жировой ткани/биологической ткани/жидкости с iii) активатором коагуляции), полученной с применением одного или нескольких из указанных устройств с несколькими соединителями (например, показанных на фиг. 8) и/или указанной канюли (например, показанной на фиг. 9 и 10).

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу получения композиции, композиции для заживления ран или композиции для заживления тканей (например, i) PRP/биоматериала с ii) жировой тканью/биологической тканью или биологической жидкостью; или i) PRP/биоматериала, ii) жировой ткани/биологической ткани/жидкости с iii) активатором коагуляции) с применением одного или нескольких из указанных устройств с несколькими соединителями (например, показанных на фиг. 8) и/или указанной канюли (например, показанной на фиг. 9 и 10).

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к применению композиции, композиции для заживления ран или композиции для заживления тканей (например, i) PRP/биоматериала с ii) жировой тканью/биологической тканью или биологической жидкостью; или i) PRP/биоматериала, ii) жировой ткани/биологической ткани/жидкости с iii) активатором коагуляции) при уходе за кожей, остеоартрите, на суставах, сухожилиях и/или связках, в терапии, дерматологии, стоматологии, ортопедии, спортивной медицине, косметике, эстетике, хирургии, офтальмологии, мезотерапии, инъекциях, инфильтратах, подкожных применениях, уходе за раной, увеличении объема, коррекция объема, механической поддержке и/или вискоапплементарной терапии. В настоящем документе описаны и дополнительные применения.

В соответствии с другим аспектом изобретение относится к медицинскому устройству, содержащему или состоящему из одной или нескольких указанных канюль (например, показанных на фиг. 9 и 10). В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к медицинскому устройству, содержащему или состоящему из одного или нескольких указанных устройств с несколькими соединителями (как показано на фиг. 8). В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к медицинскому устройству, содержащему или состоящему из одного или нескольких указанных устройств с несколькими соединителями и одной или нескольких указанных канюль. В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к медицинскому устройству, содержащему или состоящему из одного или нескольких указанных устройств с несколькими соединителями и одного или нескольких шприцев. В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к медицинскому устройству, содержащему или состоящему из одной или нескольких указанных канюль и одного или нескольких шприцев. В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к медицинскому устройству, содержащему или состоящему из одного или нескольких указанных устройств с несколькими соединителями, и одной или нескольких указанных канюль, и одного или нескольких шприцев. В указанные медицинские устройства могут быть включены дополнительные устройства или емкости, такие как аксессуары для флеботомии, иглы, емкость(емкости) и/или пробирка(пробирки), которые в настоящем документе упомянуты в отношении фиг. 8, емкость(емкости) и/или пробирка(пробирки), предварительно заполненные биоматериалом(биоматериалами), антикоагулянтом(антикоагулянтами) и/или гелем-селектором клеток (например, пробирка(пробирки) с тиксотропным гелем и антикоагулянтом или пробирка(пробирки) с тиксотропным гелем, антикоагулянтом и гиалуроновой кислотой).

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу получения глазных капель, предусматривающему стадии:

i) сбора цельной крови по меньшей мере в одной емкости или одном шприце, по любому из предыдущих аспектов или вариантов осуществления, предпочтительно путем:

a) выполнения венепункции предпочтительно с применением иглы-бабочки, соединенной с фиксатором для сбора,

b) необязательно прокалывания пробки емкости для заполнения ее цельной кровью с применением внутренней иглы в системе для сбора. Предпочтительно, вакуум в емкости будет обеспечивать автоматический сбор необходимого объема крови, например приблизительно 8 мл,

c) необязательно аккуратного переворачивания емкости вверх дном, предпочтительно несколько раз,

d) необязательно закрытия иглы для сбора крови предпочтительно при помощи системы предохранительного замка,

ii) центрифугирования, предпочтительно в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 10 мин, предпочтительно при центробежной силе, составляющей приблизительно 1500 g,

iii) необязательно гомогенизации PC, предпочтительно путем осторожного переворачивания емкости несколько раз, предпочтительно ресуспендирования клеточного осадка в надосадочной жидкости (можно получить приблизительно 4 мл PC),

iv) необязательно получения глазных капель, содержащих PC или BMC, предпочтительно в однора-

зовом дозаторе капель, предпочтительно путем:

- а) извлечения РС из емкости для РС предпочтительно с применением по меньшей мере одного шприца (например, 5 мл) и по меньшей мере одного устройства для переноса,
- б) переноса РС в емкость для глазных капель предпочтительно путем присоединения по меньшей мере одной канюли к шприцу,
- с) фиксирования или проталкивания дозатора в емкость и необязательно герметизации дозатора с емкостью.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу получения глюконата кальция в комбинации с РС, предусматривающему стадии:

- i) сбора цельной крови по меньшей мере в одной емкости или одним шприце, по любому из предыдущих аспектов или вариантов осуществления, предпочтительно путем:

- а) выполнения венепункции предпочтительно с применением иглы-бабочки, соединенной с фиксатором для сбора,
- б) необязательно прокалывания пробки емкости для заполнения ее цельной кровью с применением внутренней иглы в системе для сбора. Предпочтительно, вакуум в емкости будет обеспечивать автоматический сбор необходимого объема крови, например, приблизительно 8 мл,
- с) необязательно аккуратного переворачивания емкости вверх дном, предпочтительно несколько раз,
- д) необязательно закрытия иглы для сбора крови предпочтительно при помощи системы предохранительного замка,

- ii) центрифугирования, предпочтительно в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 10 мин, предпочтительно при центробежной силе, составляющей приблизительно 1500 g,

- iii) необязательно гомогенизации РС, предпочтительно путем осторожного переворачивания емкости несколько раз, предпочтительно ресуспендирования клеточного осадка в надосадочной жидкости (можно получить приблизительно 4 мл РС),

- iv) сбора РС в шприце (например, 3 мл) предпочтительно путем закручивания в устройство для переноса,

- v) необязательно добавления глюконата кальция к РС путем предпочтительно присоединения иглы (калибра 17G) к шприцу для РС и предпочтительно добавления от приблизительно 10% до приблизительно 30% глюконата кальция. Предпочтительно, РС с глюконатом кальция гомогенизируют в шприце, предпочтительно путем осторожного его переворачивания.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу получения ВМС в комбинации с РС и/или тромбиновой сывороткой (например, ATS), предусматривающему стадии:

- i) взятия крови из костномозговой полости с применением по меньшей мере одного шприца, предпочтительно в стерильном поле,

- ii) переноса по меньшей мере в одну пробирку, предпочтительно путем присоединения каждого шприца, содержащего кровь из костномозговой полости, к устройству для переноса предпочтительно путем аккуратного надевания его на пробку пробирки и приложения незначительного давления через защитную пленку (кровь будет вытягиваться непосредственно пробиркой, обеспечивая конечный объем около 8 мл),

- iii) необязательно повторения этой процедуры для заполнения всех доступных пробирок,

- iv) необязательно, по завершении заполнения, нанесения самоклеящегося диска для пломбировки бреши в защитной пленке, покрывающей пробирку,

- v) необязательно осторожного переворачивания пробирки для достижения однородного распределения антикоагулянта,

- vi) центрифугирования пробирки(пробирок) предпочтительно за два центрифугирования, причем первое центрифугирование проводят с приблизительно 2600 g в течение приблизительно 2 мин, а второе центрифугирование с приблизительно 2000 g в течение 6 мин (после центрифугирования кровь из костномозговой полости фракционируется, эритроциты захватываются и остаются под гелем, а клеточные элементы оседают на поверхности геля),

- vii) получения конечного объема концентрата из костномозговой полости, предпочтительно путем осторожного проведения процедур с пробиркой(пробирками), предпочтительно путем:

- а) необязательно удаления защитной пленки, поддерживающей стерильность пробирки(пробирок),

- б) необязательно вытягивания, предпочтительно осторожно, избытка надосадочной жидкости (приблизительно 2 мл) с применением предпочтительно шприца, оснащенного канюлей, прокалывая пробку пробирки,

- с) необязательно переворачивания, предпочтительно осторожного, пробирки(пробирок) для ресуспендирования клеток, осевших на гель,

- д) изъятия клеточного концентрата с применением шприца, предпочтительно оснащенного устройством для переноса,

- viii) одновременно или последовательно с предыдущими стадиями, получение РС необязательно с аутологичной тромбиновой сывороткой (ATS), предусматривающее стадии:

vi) сбора цельной крови по меньшей мере в одной емкости или одном шприце, по любому из предыдущих аспектов или вариантов осуществления, предпочтительно путем:

а) выполнения венепункции предпочтительно с применением иглы-бабочки, соединенной с фиксатором для сбора,

б) необязательно прокалывания пробки емкости для заполнения ее цельной кровью с применением внутренней иглы в системе для сбора. Предпочтительно, вакуум в емкости будет обеспечивать автоматический сбор необходимого объема крови, например, приблизительно 8 мл,

с) необязательно аккуратного переворачивания емкости вверх дном, предпочтительно несколько раз,

д) необязательно закрытия иглы для сбора крови предпочтительно при помощи системы предохранительного замка,

е) необязательно повторения той же процедуры для сбора ATS,

vii) центрифугирования, предпочтительно в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 10 мин, предпочтительно 9 мин, предпочтительно с центробежной силой приблизительно 1500 g (в пробирке для PC/BMC после центрифугирования кровь фракционируется, а клеточные элементы оседают на поверхности геля в пробирке(пробирках); в пробирке для ATS после центрифугирования сгусток оседает на геле, жидкая часть представляет собой активированную тромбиновую сыворотку), и

viii) необязательно гомогенизации PC, предпочтительно путем осторожного переворачивания емкости несколько раз, предпочтительно ресуспендирования клеточного осадка в надосадочной жидкости (можно получить приблизительно 4 мл PC),

ix) сбора растворов PC и/или ATS и смешивания растворов предпочтительно путем:

а) забора PC в пробирку(пробирки) предпочтительно с применением шприца, оснащенного устройством (8) для переноса, и/или

б) забора надосадочной жидкой сыворотки (аутологичной тромбиновой сыворотки) в пробирку для ATS предпочтительно с применением приблизительно 1 мл стерильного шприца, оснащенного канюлей (например, 80 мм),

с) необязательно смешивания всех препаратов. Биоматериал, гиалуроновая кислота и/или хитозан, полимер и/или антикоагулянт могут быть предварительно заполнены последовательно или одновременно, необязательно в процессе производства, необязательно с помощью одного или более инжекторов. Предпочтительно, гиалуроновая кислота и/или хитозан, полимер и/или антикоагулянт предварительно заполнены последовательно.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу автоматического производства емкостей или шприцев по любому из аспектов или вариантов осуществления настоящего изобретения, предусматривающему:

а) наполнение емкости(емкостей), пробирки(пробирок) или шприца(шприцев) любым из:

i) антикоагулянта,

ii) полимера и антикоагулянта,

iii) биоматериала и антикоагулянта или iv. биоматериала, полимера и антикоагулянта,

б) необязательно создание контролируемого вакуума и/или заполнение емкости(емкостей), пробирки(пробирок) или шприца(шприцев).

Гель-селектор клеток в настоящем документе может называться полимером.

Другие описываемые в настоящем документе вещества можно объединять в комбинации в ходе одной или нескольких стадий способа производства по настоящему изобретению.

В соответствии с другим аспектом изобретение относится к способу автоматического производства емкостей или гематологических пробирок посредством установки для наполнения, предусматривающему создание контролируемого вакуума и заполнение емкостей или гематологических пробирок.

В соответствии с одним вариантом осуществления емкости или шприцы по любому из аспектов или вариантов осуществления настоящего изобретения предварительно заполнены веществом, выбранным из агара, желозы, коллагена, хитозана, факторов роста, аскорбиновой кислоты, альбумина, фиброина, белка шелка или фиброин-фиброиновых белков или гиалуроновой кислоты.

Агар, желоза, коллаген, аскорбиновая кислота, альбумин, белок шелка или фиброин-фиброиновые белки - все могут характеризоваться стабилизирующими свойствами и/или регулирующими вязкость свойствами, пригодными для композиции по настоящему изобретению. В соответствии с одним вариантом осуществления гиалуроновую кислоту или хитозан можно заменить на или объединить в комбинации с агаром, желозой, коллагеном, аскорбиновой кислотой, альбумином, фиброином и/или белком шелка или фиброин-фиброиновыми белками. Предпочтительно, гиалуроновую кислоту или хитозан можно заменить на или объединить в комбинации с фиброином, или белком шелка, или фиброин-фиброиновыми белками. В соответствии с одним вариантом осуществления фиброин, или белок шелка, или фиброин-фиброиновые белки можно объединить в комбинации с PC и/или BMC. В соответствии с другим вариантом осуществления фиброин, или белок шелка, или фиброин-фиброин белки можно объединить в комбинации с хитозаном и/или HA в комбинации с PC и/или BMC. В соответствии с другим вариантом осуществления альбумин можно объединить в комбинации с PC и/или BMC. В соответствии с другим вари-

антом осуществления альбумин можно объединить в комбинации с хитозаном и/или НА в комбинации с РС и/или ВМС. В соответствии с другим вариантом осуществления альбумин можно объединить в комбинации с хитозаном и/или НА, белком шелка или фиброин-фиброиновыми белками и дополнительно объединить в комбинации с РС и/или ВМС.

В соответствии с одним вариантом осуществления в емкости или шприцы по любому из аспектов или вариантов осуществления настоящего изобретения может быть предварительно заполнено вещество, выбранное из агара, гелозы, коллагена, хитозана, факторов роста, аскорбиновой кислоты, альбумина, фиброина, белка шелка, или фиброин-фиброиновых белков, или гиалуроновой кислоты и/или любой их комбинации.

В соответствии с одним вариантом осуществления вместо гиалуроновой кислоты или в комбинации с гиалуроновой кислотой можно применять или объединять в комбинацию схожее вещество, например гелозу, агар, коллаген, хитозан, альбумин и/или белок шелка или фиброин-фиброиновые белки и/или любые их комбинации.

Предпочтительно, антикоагулянтом является цитрат или цитрат натрия.

Предпочтительно, полимером является тиксотропный гель.

Предпочтительно, емкость, пробирка, шприц, набор или устройство предназначено для применения на человеке или для лечения людей. В соответствии с одним вариантом осуществления емкость, пробирка, шприц, набор или устройство можно применять на животных или адаптировать для ветеринарного применения или лечения животных.

Предпочтительно, способ производства по любому из предыдущих аспектов выполняют под ламинным потоком и/или в условиях контролируемой биологической нагрузки.

Емкости, пробирки или шприцы могут иметь различные формы и быть выполнены из кварца, стекла, пластика или металла. Предпочтительно, емкости, пробирки или шприцы выполнены из пластика, предпочтительно СОР или СОС, предпочтительно без фталатов.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к гиалуроновой кислоте (НА) массой от приблизительно 1000 кДа до приблизительно 2000 кДа в концентрации от приблизительно 1,5% до приблизительно 2,5%, от приблизительно 1400 кДа до приблизительно 1600 кДа в концентрации от приблизительно 1,8% до приблизительно 2,2%, от приблизительно 1550 кДа в концентрации от приблизительно 1,8% до приблизительно 2,2%, более предпочтительно в концентрации от приблизительно 1,7% до приблизительно 2%. Такая НА, в частности, адаптирована для инъекций или инфилтратов, внутривенных инъекций, подкожных применений, внутрисуставных инфилтратов, фистул и/или в качестве биологического клея.

Такие композиции с гиалуроновой кислотой также, в частности, адаптированы для комбинации с концентратом тромбоцитов, предпочтительно тромбоцитарно-обогащенной плазмы (PRP).

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к гиалуроновой кислоте массой приблизительно по меньшей мере 4000 кДа (приблизительно 4000 кДа или более 4000 кДа) в концентрации от приблизительно 1,5% до приблизительно 2,5%, приблизительно по меньшей мере 4000 кДа (приблизительно 4000 кДа или более 4000 кДа) в концентрации от приблизительно 1,8% до приблизительно 2,2%, более предпочтительно приблизительно 4000 кДа в концентрации приблизительно 2%, гиалуроновой кислоте массой от приблизительно 4000 кДа до приблизительно 6000 кДа в концентрации от приблизительно 1,8% до приблизительно 2,2%. Такие композиции, в частности, адаптированы для механической поддержки, для внутривенных инъекций, подкожных применений, коррекций объемов и или внесения в качестве добавки для коррекции вязкости (в вискоапплементарной терапии).

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к комбинации по меньшей мере из двух видов гиалуроновой кислоты, отличающихся молекулярной массой и концентрацией.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к композиции с гиалуроновой кислотой, содержащей по меньшей мере одну низкомолекулярную гиалуроновую кислоту и по меньшей мере одну высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, характеризующейся тем, что

низкомолекулярная гиалуроновая кислота имеет массу менее 600 кДа или приблизительно 600 кДа, а высокомолекулярная гиалуроновая кислота имеет массу приблизительно 4000 кДа или выше 4000 кДа (приблизительно по меньшей мере 4000 кДа).

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к композиции с гиалуроновой кислотой, содержащей одну низкомолекулярную гиалуроновую кислоту и одну высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, характеризующейся тем, что

низкомолекулярная гиалуроновая кислота имеет массу менее 600 кДа или приблизительно 600 кДа, а высокомолекулярная гиалуроновая кислота имеет массу приблизительно 4000 кДа или выше 4000 кДа (приблизительно по меньшей мере 4000 кДа).

По меньшей мере одна гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу менее 600 кДа или молекулярную массу приблизительно 600 кДа, и по меньшей мере одна гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу более 4000 кДа или молекулярную массу приблизительно 4000 кДа. В соответствии с одним вариантом осуществления по меньшей мере одна гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу

от приблизительно 400 кДа до приблизительно 600 кДа, и по меньшей мере одна гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу от приблизительно 4000 кДа до приблизительно 6000 кДа.

НА может быть сетчатой или не сетчатой.

Предпочтительно, соответствующее соотношение составляет приблизительно 2:3 (низкомолекулярной гиалуроновой кислоты к высокомолекулярной гиалуроновой кислоте; т.е. гиалуроновой кислоты с массой менее 600 кДа или приблизительно 600 кДа к гиалуроновой кислоте с массой более 4000 кДа или приблизительно 4000 кДа) с общей концентрацией, составляющей от приблизительно 2,2% до приблизительно 2,8%. В качестве альтернативы, соответствующее соотношение составляет приблизительно 8:5 с общей концентрацией, составляющей от приблизительно 3% до приблизительно 3,5%. Такие составы, в частности, адаптированы для механической поддержки, для внутрикожных инъекций, подкожных применений, коррекций объемов и или вискоасплементарной терапии.

Преимущественно, такие комбинации гиалуроновой кислоты обеспечивают подходящую вязкость для манипуляции. Преимущественно, в комбинации НА с различной молекулярной массой высокомолекулярная НА может повышать вязкость, подходящую для механической поддержки, а низкомолекулярная НА может способствовать клеточной пролиферации/регенерации, защищая клетки и их активность.

Хитозан, в частности, может подходить в комбинации с НА и/или концентратом тромбоцитов благодаря его стабилизирующим свойствам и свойствам поддержания вязкости. Хитозан может дополнительно увеличивать стабильность и/или эффективность композиции с PRP-НА. Более того, хитозан обладает коагуляционными свойствами при физиологической температуре, т.е. около 37°C. Коагуляционные свойства отсутствуют при комнатной температуре, делая хитозан, в частности, пригодным для применения на людях. Предпочтительно, в композиции по настоящему изобретению нет необходимости в каком-либо другом активаторе коагуляции, кроме хитозана. Поэтому хитозан может подходить не только за его стабилизирующие свойства и свойства поддержания вязкости, но также и в качестве активатора коагуляции. Поэтому хитозан может особенно подходить для всех составов, для которых необходим активатор коагуляции с целью получения тромбоцитарно-обогащенной плазмы. Наличие хитозана делает такой состав особенно подходящим для всех показаний или способов лечения, связанных с хрящом. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения активатор коагуляции по настоящему изобретению может быть заменен на хитозан или объединен в комбинации с хитозаном.

НА или хитозан в настоящем документе можно заменить на или объединять в комбинации с фиброином и/или белком шелка, или фиброин-фиброиновыми белками, или любым другим биоматериалом.

Предпочтительно, гиалуроновая кислота расположена на дне пробирки или шприца, после чего идет тиксотропный гель, а выше - антикоагулянт, предпочтительно цитрат натрия.

Антикоагулянтом по настоящему изобретению может быть цитрат, например буферный раствор цитрата натрия в концентрации приблизительно 0,10М или безводный цитрат натрия с концентрацией приблизительно 3,5 мг/мл. Предпочтительно, цитрат натрия составляет приблизительно 0,109М.

В соответствии с предпочтительным аспектом настоящее изобретение относится к емкости, предпочтительно пробирке, содержащей приблизительно 2,0 г гиалуроновой кислоты массой 1550 кДа, приблизительно 1,9 г полимерного геля (тиксотропного геля) и приблизительно 0,7 мл раствора цитрата натрия в концентрации приблизительно 0,109М.

Предпочтительно, емкость, предпочтительно пробирка, содержит от приблизительно 1 мл до приблизительно 2 мл гиалуроновой кислоты, приблизительно 2 г геля-селектора клеток или тиксотропного геля и приблизительно 1 мл цитрата натрия в концентрации 0,109М.

В соответствии со следующими вариантами осуществления настоящее изобретение относится к емкости, предпочтительно пробирке, которую можно применять для получения композиции для заживления ран или композиции для заживления тканей, выбранной из:

i) стеклянной разделительной пробирки, содержащей гиалуроновую кислоту и/или хитозан, тиксотропный гель на основе сложного полиэфира и буферный раствор цитрата натрия в концентрации приблизительно 0,10М,

ii) полиэтилентерефталатной разделительной пробирки, содержащей гиалуроновую кислоту и/или хитозан, высокотиксотропный гель, образованный полимерной смесью и безводным цитратом натрия в концентрации приблизительно 3,5 мг/мл,

iii) разделительной пробирки из циклоолефинового сополимера (COC) или циклоолефинового полимера (COP), содержащей гиалуроновую кислоту и/или хитозан, тиксотропный гель на основе сложного полиэфира и буферный раствор цитрата натрия в концентрации приблизительно 0,10М, или

iv) фильтровальной и разделительной пробирки из циклоолефинового сополимера (COC) или циклоолефинового полимера (COP), содержащей гиалуроновую кислоту и/или хитозан и буферный раствор цитрата натрия в концентрации приблизительно 0,10М или безводный цитрат натрия в концентрации приблизительно 3,5 мг/мл.

Предпочтительно, НА смешана или концентрирована, предпочтительно в количестве приблизительно 2%, в фосфатном буфере (PBS).

В соответствии с другим аспектом биоматериал, предпочтительно НА, подвергнут стерилизации паром. В соответствии с одним вариантом осуществления биоматериал, предпочтительно НА подвергнут

стерилизации паром от приблизительно 105°C в течение приблизительно 8 мин до приблизительно 121°C в течение приблизительно 20 мин. Предпочтительно, биоматериал, предпочтительно НА, подвергнут стерилизации паром при приблизительно 105°C в течение приблизительно 8 мин. В соответствии с одним вариантом осуществления емкость, шприц или пробирка, содержащая состав с НА, подвергнута стерилизации паром.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к средству для заживления ран или средству для заживления тканей, содержащему композицию по настоящему изобретению.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к композиции по настоящему изобретению для применения в терапии.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу или процессу получения средства для заживления ран или средства для заживления тканей, содержащему концентрат тромбоцитов, или тромбоцитарно-обогащенную плазму, или ВМС, предусматривающему стадии:

а) центрифугирования цельной крови или костного мозга в емкости, предпочтительно емкости, пробирке или шприце по настоящему изобретению, и

б) сбора средства для заживления ран или средства для заживления тканей, содержащего концентрат тромбоцитов или тромбоцитарно-обогащенную плазму, или ВМС.

Предпочтительно, стадию центрифугирования выполняют при силе, равной или в диапазоне от приблизительно 1500 g вплоть до приблизительно 2000 g (эта скорость соответствует радиусу приблизительно 20 см в диапазоне от приблизительно 2500 до приблизительно 3000 об/мин). Предпочтительно, стадию центрифугирования выполняют в течение достаточного промежутка времени для образования барьера между плазмой, содержащей тромбоциты, лимфоциты и моноциты, и гелем, содержащим эритроциты. Предпочтительно, время центрифугирования составляет от приблизительно 3 мин до приблизительно 15 мин, предпочтительно от 5 мин до приблизительно 10 мин. В соответствии с одним предпочтительным вариантом осуществления скорость центрифугирования составляет приблизительно 1500 g со временем центрифугирования приблизительно 5 мин или приблизительно 9 мин. Время центрифугирования и скорость зависят от состава, присутствующего в устройстве. Специалист в настоящей области может определить соответствующее время центрифугирования и скорость в соответствии с применяемой композицией.

В соответствии с одним вариантом осуществления средство для заживления ран или средство для заживления тканей отделяют от цельной плазмы путем удаления сначала приблизительно половины надосадочной жидкости, содержащей тромбоцитарно-обедненную плазму.

Необязательно, после стадии центрифугирования концентрат тромбоцитов или тромбоцитарно-обогащенную плазму смешивают с гиалуроновой кислотой и/или хитозаном.

Необязательно, для инициации гомогенизации можно применять канюлю. Для получения более высокой клеточной концентрации или более высокой вязкости смеси, до перехода к ресуспензии тромбоцитов, с помощью длинной канюли можно деликатно удалить приблизительно 0,5 мл, приблизительно 1 мл или приблизительно 1,5 мл верхнего слоя надосадочной тромбоцитарно-обедненной плазмы (PPP). Затем можно выполнить ресуспендирование клеточного осадка в оставшейся PRP путем осторожных переворачиваний пробирки (гомогенизации).

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу или процессу получения композиции для заживления ран или композиции для заживления тканей, содержащей концентрат тромбоцитов, или тромбоцитарно-обогащенную плазму, или ВМС, предусматривающему стадии:

а) центрифугирования цельной крови или костного мозга в емкости, пробирке или шприце по настоящему изобретению,

б) необязательно удаления тромбоцитарно-обедненной плазмы, предпочтительно приблизительно 1 мл верхнего слоя тромбоцитарно-обедненной плазмы,

с) необязательно гомогенизирования полученной в результате композиции и/или ресуспендирования клеточного осадка в надосадочной жидкости, предпочтительно путем переворачивания емкости, пробирки или шприца,

д) сбора средства для заживления ран или средства для заживления тканей, содержащего концентрат тромбоцитов или тромбоцитарно-обогащенную плазму, или ВМС,

е) необязательно дополнительного перемешивания указанного средства для заживления ран или средства для заживления тканей,

ф) необязательно дополнительного объединения в комбинации указанного средства для заживления ран или средства для заживления тканей по меньшей мере с одним дополнительным веществом и/или одним или более клеточными экстрактами.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к композиции для заживления ран или для заживления тканей, полученной в соответствии со способом по настоящему изобретению.

Предпочтительно, емкость, пробирка или шприц по настоящему изобретению применяют согласно способу или процессу по настоящему изобретению. Предпочтительно, емкость, пробирка или шприц не содержат фталат.

В соответствии с одним вариантом осуществления средство для заживления ран или средство для

заживления тканей можно объединить в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным веществом, таким как активатор коагуляции, тромбиновая сыворотка, трикальцийфосфат (ТСР), заменитель костной ткани, композиция с гиалуроновой кислотой, глюконат кальция, сахарат кальция, хитозан, фиброин, белок шелка или фиброин-фиброиновые белки, факторы роста, маннит, коллаген, альбумин, аскорбиновая кислота, крем, жировые клетки, жировая ткань, концентрат костного мозга, лубрицин, сд-желатин, ботулинический токсин и/или один или более клеточных экстрактов, предпочтительно аутологичный клеточный экстракт, предпочтительно клеточный экстракт, выбранный из экстракта кератиноцитов, костного мозга, фибробластов, клеток надкостницы или роговицы, меланоцитов и клеток Лангерганса; жировых клеток, мышечных клеток, таких как миобласты и клетки-сателлиты; остеобластов; хондроцитов; клеток пуповины; стволовых клеток, мезенхимальных стволовых клеток (MSC), преадипоцитов, предшественников эндотелиальных клеток, шванновских клеток, глиальных клеток, нейронов или клеток из ахиллесова сухожилия.

В соответствии с одним вариантом осуществления для соответствующей коагуляции инфицированного участка можно добавить глюконат кальция в концентрации от приблизительно 1% до приблизительно 10%. В соответствии с одним вариантом осуществления можно применять хлорид кальция. Более предпочтительно, можно применять глюконат кальция в концентрации приблизительно 10%. В качестве альтернативы, можно применять сахарат кальция. В соответствии с одним вариантом осуществления можно применять комбинацию глюконата кальция и сахарата кальция. Например, для 100 мл раствора можно применять приблизительно 9,5 г глюконата кальция и приблизительно 360 мг сахарата кальция. Например, для 2 мл ампулы с однократной дозой можно применять приблизительно 0,19 г глюконата кальция и приблизительно 7,2 мг сахарата кальция для содержания кальция приблизительно 0,463 ммоль на 2 мл ампулу. Например, для 5 мл ампулы с однократной дозой можно применять приблизительно 0,47 г глюконата кальция и приблизительно 18 мг сахарата кальция для содержания кальция приблизительно 1,148 ммоль на 5 мл ампулу. Специалист в настоящей области легко определит соответствующее содержание кальция в соответствии с конкретным применением.

Композиции или составы по настоящему изобретению обеспечивают объемный эффект с необходимым долгосрочным результатом на коже. Клетки разглаживаются или сглаживаются. Фибробласты стимулируются, при этом активность фибробластов защищена. Композиции или составы по настоящему изобретению обеспечивают поддержание структуры фибробласта.

Составы можно адаптировать для конкретного применения. Для инъекции и/или инфильтрации можно применять составы без дополнительного вещества, в качестве регулирующего вязкость состава.

В качестве других полезных для специалиста/хирурга применений можно получить биологический клей с PC, A-PRP или PRP в комбинации с биоматериалом без дополнительных веществ. Для внесения дозы необходимо применение двойного дозатора, который позволяет получить клей при одновременной инъекции PC и веществ биоматериала в операционное поле. В соответствии с одним вариантом осуществления двойной дозатор можно применять для инъекции состава по настоящему изобретению.

Для получения более сильного биологического клея композиции или составы по настоящему изобретению можно объединять в комбинации с активатором коагуляции, таким как кальциевая соль, предпочтительно CaCl_2 , или тромбином, предпочтительно с аутологичным тромбином. В качестве альтернативы или в дополнение к CaCl_2 или тромбину композиции или составы по настоящему изобретению можно объединять в комбинации с глюконатом кальция и/или сахаратом кальция.

Для других очевидных для специалиста применений больше может подойти проникаемая мембрана. Для получения проникаемой мембраны композиции или составы по настоящему изобретению можно объединять в комбинации с более высокой концентрацией активатора коагуляции, такого как аутологичный или гомологичный тромбин, кальциевая соль, такая как CaCl_2 , но предпочтительно глюконат кальция. В качестве альтернативы или в дополнение к CaCl_2 или тромбину композиции или составы по настоящему изобретению можно объединять в комбинации с ТСР (трикальцийфосфатом). Композиции или составы по настоящему изобретению можно объединять в комбинации с ТСР для глубокой инъекции и/или увеличения объема.

Отдельно НА или комбинацию с НА можно дополнительно объединять в комбинации с хитозаном, коллагеном, альбумином или другим биоматериалом. Хитозан может иметь животное происхождение, например от ракообразных, или растительное происхождение, например из шампиньонов.

Емкости, пробирки, шприцы, композиции или медицинские устройства по настоящему изобретению можно применять в виде глазных капель (средства для промывки глаз), при лечении суставов (например, коленного сустава), в спортивной медицине, при поражениях мышц или мышцы-вращателя плеча.

Емкости, пробирки, шприцы, композиции или медицинские устройства по настоящему изобретению можно применять в эстетике, мезотерапии, контурной пластике (поверхностной и глубокой), в качестве маски после лазерной обработки, после пилинга или для монотерапии (например, для придания блеска, лоска, яркости или белизны) или при эректильной дисфункции.

Емкости, пробирки, шприцы, композиции или медицинские устройства по настоящему изобретению можно применять в уходе за раной, диабетических ранах или ранах с большими сосудами.

Емкости, пробирки, шприцы, композиции или медицинские устройства по настоящему изобретению можно применять в офтальмологии.

Составы или композиции можно объединять в комбинации и/или вводить несколькими путями. В соответствии с одним вариантом осуществления состав или композицию в соответствии с настоящим изобретением можно объединять в комбинации или смешивать с РС в ходе описываемой в WO 2011/10948 процедуры. WO 2011/10948 в полном объеме включена в настоящее описание.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к композиции по настоящему изобретению, дополнительно в комбинации с активатором коагуляции, тромбиновой сывороткой, трикальцийфосфатом (ТСР), заменителем костной ткани, композицией с гиалуроновой кислотой, глюконатом кальция, сахаратом кальция, хитозаном, фиброином, белком шелка или фиброин-фиброиновыми белками, факторами роста, маннитом, коллагеном, альбумином, аскорбиновой кислотой, кремем, жировыми клетками, жировой тканью, концентратом костного мозга, лубрицином, сд-желатином, ботулиническим токсином и/или одним или более клеточными экстрактами, предпочтительно аутологичным клеточным экстрактом, предпочтительно клеточным экстрактом, выбранным из экстракта кератиноцитов, костного мозга, фибробластов, клеток надкостницы или роговицы, меланоцитов и клеток Лангерганса; жировых клеток, мышечных клеток, таких как миообласты и клетки-сателлиты; остеобластов; хондроцитов; клеток пуповины; стволовых клеток, мезенхимальных стволовых клеток (MSC), преадипоцитов, предшественников эндотелиальных клеток, шванновских клеток, глиальных клеток, нейронов или клеток из ахиллесова сухожилия.

В соответствии с одним вариантом осуществления активатор коагуляции, тромбиновую сыворотку, гель-селектор клеток, трикальцийфосфат (ТСР), заменитель костной ткани, композицию с гиалуроновой кислотой, глюконат кальция, сахарат кальция, хитозан, фиброин, белок шелка или фиброин-фиброиновые белки, факторы роста, маннит, коллаген, альбумин, аскорбиновую кислоту, крем, жировые клетки, жировую ткань, концентрат костного мозга, лубрицин, сд-желатин, ботулинический токсин и/или один или более клеточных экстрактов или любую их комбинацию предварительно заполняют, вводят или вносят в емкость, пробирку или шприц по любым аспектам настоящего изобретения.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к емкости, шприцу, пробирке или медицинскому устройству по настоящему изобретению, композиции для заживления ран, композиции для заживления тканей, клеточной композиции, композиции, композиции с концентратом тромбоцитов, композиции с НА, композиции с хитозаном, композиции с BMC, композиции с PRP, композиции с A-PRP, тромбиновой сыворотке или гемостатическому средству, полученным с применением емкости, пробирки, шприца или медицинского устройства по любому из предыдущих аспектов или полученным согласно способу по любому из предыдущих аспектов для применения в стоматологии, ортопедии, спортивной медицине, косметике, эстетике, хирургии, офтальмологии и/или мезотерапии.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к применению емкости, шприца, пробирки или медицинского устройства по настоящему изобретению, композиции для заживления ран, композиции для заживления тканей, клеточной композиции, композиции с концентратом тромбоцитов, композиции с НА, композиции с хитозаном, композиции с BMC, композиции с PRP, композиции с A-PRP, тромбиновой сыворотки или гемостатического средства, полученных с применением емкости, пробирки, шприца или медицинского устройства по любому из предыдущих аспектов или полученных согласно способу по любому из предыдущих аспектов для клеточной регенерации, для тканевой адгезии, для стимуляции заживления ран или заживления тканей, и/или заклеивания, и/или регенерации ткани, и/или хряща, и/или кости, и/или нерва в ране или ткани у человека или животного, или для индукции регенерации периодонта в ране или периодонтальном дефекте у млекопитающего с периодонтитом или другим состоянием, для которого необходима регенерация периодонта, или для реконструкции связки и/или хряща, или для стимуляции регенерации кожи в шраме или морщине, или для увеличения объема жировой ткани у млекопитающего с кожно-жировым трансплантатом или другим состоянием, для которого необходима регенерация жировой ткани, или для индукции регенерации миокарда у млекопитающего с дефектом миокарда или другим состоянием, для которого необходима тканевая регенерация для регенерации миокарда, или для индукции регенерации роговой оболочки у млекопитающего с дефектом роговой оболочки или другим состоянием, для которого необходима регенерация роговой оболочки, или для индукции регенерации сустава или хряща у млекопитающего с дефектом сустава или хряща или другим состоянием, для которого необходима регенерация суставной или хрящевой ткани, или для стимуляции регенерации кожи в шраме, морщине или при недостатке жировой ткани у человека или низшего животного, или для индукции регенерации периферических нервов у млекопитающего с повреждением периферических нервов, швом нерва, или повреждением спинного мозга, или другим состоянием, для которого необходима регенерация периферических нервов, или для индукции регенерации кости у млекопитающего с повреждением кости, дефектом кости или другим состоянием, для которого необходима регенерация кости, или для инъекций в ортопедических целях и инъекций в эстетических целях, или для регенерации и/или омоложения кожных тканей, в частности при стимуляции и/или инициации регенерации кожи, например, при уменьшении морщин кожи, глубоких морщин, акне, ожогов, шрамов после краснухи или оспы, витилиго и липодистрофии, уменьшении носогубных линий и лечении

повреждений или нарушений кожи, таких как ожоги кожи, саркома Капоши, келоиды на коже или контрактура Дюпюитрена, и при уменьшении боли, ассоциированной с регенерацией кожи и ткани, или для лечения, направленного на заживление или регенерацию раны или ткани, особенно лечения ран, полученных в результате травмы или хирургической операции, такого как подбор и/или удержание и/или приклеивание "родных" или простетических трансплантатов; лечения васкулита; язв, таких как диабетические нейропатические язвы или пролежни, диабетической язвы, прободящей язвы или диабетической прободящей язвы, артрита, остеоартрита, псевдоартрита, лучевого дерматита и для закрытия фистул, или при нарушениях со стороны сердца, для регенерации сердечных тканей, например при лечении сердечной слабости, хронической сердечной недостаточности, ишемической и неишемической сердечной недостаточности и кардиомиопатии, или при нарушениях кости, хряща и суставов, таких как повреждение хряща, травма хряща и/или кости, такое как глубокое повреждение и/или эрозия, и/или артроскопия хряща, разрыв сухожилия и мышцы-вращателя плеча, или при нарушениях роговой оболочки, таких как синдром сухого глаза; помутнении роговой оболочки, таком как случаи, вызванные химическими ожогами, недостаток, вызванный синдромом Стивенса-Джонсона; рубцевании роговой оболочки и язвах роговой оболочки, или при повреждении периферических нервов, шве нерва и повреждении спинного мозга.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к применению емкости, шприца, пробирки или медицинского устройства по настоящему изобретению, композиции для заживления ран, композиции для заживления тканей, композиции, клеточной композиции, композиции с концентратом тромбоцитов, композиции с НА, композиции с хитозаном, композиции с ВМС, композиции с PRP, композиции с A-PRP, тромбиновой сыворотки или гемостатического средства, полученных с применением емкости, пробирки, шприца или медицинского устройства по любому из предыдущих аспектов или полученных согласно способу по любому из предыдущих аспектов, на ране, поврежденной ткани, поврежденной кости или периодонтальном дефекте или полости.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к применению емкости, шприца, пробирки или медицинского устройства по настоящему изобретению, композиции для заживления ран, композиции для заживления тканей, композиции, клеточной композиции, композиции с концентратом тромбоцитов, композиции с НА, композиции с хитозаном, композиции с ВМС, композиции с PRP, композиции с A-PRP, тромбиновой сыворотки или гемостатического средства, полученных с применением емкости, пробирки, шприца или медицинского устройства по любому из предыдущих аспектов или полученных согласно способу по любому из предыдущих аспектов, для получения лекарственного препарата для заживления ран или тканей, или для стимуляции роста кости или периодонта, и/или регенерации кости и/или ткани, такой как регенерации кожи, хряща, мышцы, сухожилия, связки, жировой ткани, роговой оболочки, периферических нервов, позвоночного столба или кости.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к применению емкости, шприца, пробирки или медицинского устройства по настоящему изобретению, композиции для заживления ран, композиции для заживления тканей, композиции, клеточной композиции, композиции с концентратом тромбоцитов, композиции с НА, композиции с хитозаном, композиции с ВМС, композиции с PRP, композиции с A-PRP, тромбиновой сыворотки или гемостатического средства, полученных с применением емкости, пробирки, шприца или медицинского устройства по любому из предыдущих аспектов или полученных согласно способу по любому из предыдущих аспектов, для получения косметического препарата для применения в качестве средства против старения кожи или средства для восстановления биологических функций кожи, такого как средство для заживления рубцов, средство для восстановления от липодистрофии, средство для контурной пластики и/или восстанавливающее средство, для препаратов для эстетических целей, управления процессом старения, корректора объема и/или стимулятора роста волос.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к применению емкости, шприца, пробирки или медицинского устройства по настоящему изобретению, композиции для заживления ран, композиции для заживления тканей, композиции, клеточной композиции, композиции с концентратом тромбоцитов, композиции с НА, композиции с хитозаном, композиции с ВМС, композиции с PRP, композиции с A-PRP, тромбиновой сыворотки или гемостатического средства, полученных с применением емкости, пробирки, шприца или медицинского устройства по любому из предыдущих аспектов или полученных согласно способу по любому из предыдущих аспектов, для получения косметического препарата для применения в стоматологии, ортопедии, при артрите, остеоартрите, псевдоартрите или др. В соответствии с одним вариантом осуществления композицию для заживления ран или композицию для заживления тканей применяют в ротовой полости, на диабетической язве, прободящей язве, диабетической прободящей язве или др.

В соответствии с одним вариантом осуществления композицию для заживления ран, композицию для заживления тканей, композицию, клеточную композицию, композицию с концентратом тромбоцитов, композицию с НА, композицию с хитозаном, композицию с ВМС, композицию с PRP, композицию с A-PRP, тромбиновую сыворотку или гемостатическое средство можно объединять в комбинации с трикальцийфосфатом (TCP), с любым заменителем костной ткани и/или гиалуроновой кислотой/хитозаном, предпочтительно до образования сгустка. Композицию можно применять в качестве корректора объема

(TCP на уровне 10-30 мкм), в стоматологии, ортопедии (TCP на уровне 50 мкм).

Комбинации включают TCP, гиалуроновую кислоту/хитозан и композицию с PRP. Предпочтительная комбинация включает TCP, гиалуроновую кислоту/хитозан и композицию с A-PRP. Комбинации включают TCP, гиалуроновую кислоту, гелозу, хитозан, альбумин, маннит, факторы роста, аскорбиновую кислоту, коллаген и/или белок шелка или фиброин с композицией с A-PRP или композицией с PRP.

Образование сгустка представляет собой многостадийный процесс или каскад, и для некоторых из этих стадий необходимо присутствие ионов кальция. При удалении ионов кальция, присутствующих в цельной крови, аналогично эффекту, когда кровь собирают в цитрате, можно предотвратить свертывание крови. Хелатирующее кальций средство (также называемое в настоящем документе антикоагулянтом) представляет собой химическое вещество, которое вступает в реакцию с кальцием, присутствующим в крови, таким образом, чтобы кальций больше не мог выполнять свою функцию при коагуляции крови. Наиболее распространенным хелатирующим средством является соль лимонной кислоты (цитрат), так как она оказывает наименьшее количество побочных эффектов на компоненты системы свертывания крови. При сборе крови в среду, содержащую хелатирующее кальций средство, такое как цитрат, сбор образцов и дальнейшие приготовления образца в цитрате можно осуществлять в течение периода времени до нескольких часов. Предпочтительным хелатирующим кальций средством является цитрат натрия.

Можно применять буферный раствор цитрата натрия в концентрации приблизительно 0,10М или безводный цитрат натрия в концентрации приблизительно 3,5 мг/мл.

В качестве альтернативы, в качестве антикоагулянтов можно применять гирудин, бензилсульфонил-d-Arg-Pro-4-амидинобензиламид (BAPA), гепарин, цитрат, кислый цитратный раствор на основе декстрозы (ACD), цитрат-теофиллин-аденозин-дипиридамола (CTAD) или этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA). Комбинацию антикоагулянтов можно применять и вводить в гематологические пробирки посредством различных или одинаковых инжекторов, последовательно или одновременно.

В соответствии с одним вариантом осуществления вместо тромбиновой сыворотки можно применять альтернативный активатор коагуляции, такой как хлорид кальция или сахарат кальция, предпочтительно глюконат кальция.

В соответствии с одним вариантом осуществления можно применять множество активаторов коагуляции в комбинации, предпочтительно тромбиновую сыворотку с глюконатом кальция и необязательно сахаратом кальция.

Предпочтительно, способы по настоящему изобретению предусматривают манипуляцию с кровью в полностью закрытом цикле в течение всего процесса - от процесса производства, забора крови, манипуляции и до нанесения или введения пациенту. Все устройства и наборы, таким образом, адаптированы для манипуляции в полностью закрытом цикле во избежание прямого контакта крови и гематологических пробирок с воздухом.

Дополнительные применения могут предусматривать заживление ран, или для стимуляции роста кости или периодонта, и/или регенерации кости и/или ткани.

Дополнительные применения могут включать получение косметического препарата для применения в качестве средства против старения кожи или средства для восстановления биологических функций кожи, таких как средство для заживления рубцов, средство для контурной пластики и/или восстанавливающее средство.

Дополнительные применения могут предусматривать получение косметического препарата для применения в качестве препарата для эстетических целей, управления процессом старения, в качестве корректора объема, для контурной пластики, уменьшения коричневых пятен и/или в качестве стимулятора роста волос. Композиции можно применять на глазах, губах, ресницах, лице, шее, груди, волосистой части кожи головы, волосах, руках и остальных частях тела и/или мужских и женских гениталиях и/или около них. В соответствии с одним вариантом осуществления косметический препарат и/или препарат для эстетических целей объединяют в комбинации с косметическим средством, косметическим кремом или косметической маской. Дополнительные применения предусматривают эстетические применения, например в качестве наполнителя.

Составы по настоящему изобретению можно наносить на маску.

Дополнительные применения могут предусматривать реконструкцию связки и/или хряща. Предпочтительно, время реконструкции связки и/или хряща с помощью композиции по настоящему изобретению занимает в 2 или 3 раза меньше в сравнении с известными способами.

Дополнительные применения могут предусматривать регенерацию и/или омолаживание тканей, костей и/или хрящей. Дополнительные применения могут предусматривать лечение диабетических нейропатических язв или пролежней; повреждений костей и хрящей, таких как глубокие повреждения диафроза или хряща, такие как при хирургическом восстановлении разорванных сухожилий; артрита сустава, вызванного травмами или в результате старения; нарушений мышц-вращателей плеча; незаживающих ран, таких как незаживающие раны, такие как васкулит, индуцированный ранами, например, в нижних отделах конского хвоста; парадонтозов; при имплантационной хирургии; сердечно-сосудистой, грудной, трансплантационной, головы и шеи, ротовой полости, желудочно-кишечной, ортопедической, нейрохирургической и пластической хирургии; мезотерапии и/или мезотерапевтических инъекциях; сердечно-

сосудистых повреждений, таких как при хронической сердечной недостаточности, сердечной слабости, ишемических и неишемических нарушениях, кардиомиопатии; гастроэзофагального рефлюкса; недержания мочи или кала; при пластической хирургии лица, например алопеции, индуцированной пластической хирургией лица (алопеции в связи с потерей волосяных фолликул в боковых областях роста волос на лице), потери волос, алопеции, при круговой пластике лица (ретидэктомии), ринопластике, кожно-жировых трансплантатах (при лечении наростов на лице, врожденной гемаatroфии лица, такой как врожденная атрофия носового хряща и липоатрофия, такая как у пациентов, страдающих от ВИЧ/СПИДа, половой дисфункции, эрозии и артротомии); осложнений при заживлении ран, таких как после блефаропластики века; нарушений роговой оболочки, таких как помутнение роговой оболочки, такое как случаи, вызванные химическими ожогами, недостаток, вызванный синдромом Стивенса-Джонсона и язвами роговой оболочки; рубцевания роговой оболочки; синдрома сухого глаза; гематологических заболеваний, таких как талассемия; повреждения периферического нерва, повреждения шва нерва и спинного мозга; дефектов или нарушений костей, таких как трансплантат кости или перелом кости, повреждений или нарушений кожи, таких как акне (особенно после дермабразивного лечения), ожогов, шрамов после краснухи или оспы, витилиго и липодистрофии, саркомы Капоши, келоидов на коже или контрактуры Дюпюитрена.

Дополнительные применения могут предусматривать заживление тканей, в том числе регенерацию и восстановление костей, митогенез, ангиогенез и/или активацию макрофагов.

Дополнительные применения могут, в частности, предусматривать гемостаз, регенерацию, восстановление, гидратацию и/или стимуляцию ткани, в качестве биологического клея, биоадгезивного средства для заклеивания или биологического наполнителя.

Дополнительные применения могут, в частности, предусматривать уход за раной, хирургию, инъекции для ортопедических и инъекции для эстетических, косметических или объемных коррекций.

Дополнительные применения могут предусматривать восстановление и/или омолаживание тканей кожи, в частности, при стимуляции и/или инициации регенерации кожи, таком как уменьшение морщин кожи, глубоких морщин, акне (особенно после дермабразивного лечения), ожогов, шрамов после краснухи или оспы, витилиго и липодистрофии (например, композиции против старения кожи и композиции для регенерации кожи), уменьшение носогубных линий и лечение повреждений или нарушений кожи, таких, как ожоги кожи, саркома Капоши, келоиды на коже или контрактура Дюпюитрена, при уменьшении боли, ассоциированной с регенерацией кожи и ткани, при геморроидальной подушке, эректильной дисфункции, каверны, кавернозном фиброзе, болезни Пейрони, для влагалища и/или половых губ.

Дополнительные применения могут предусматривать заживление ран или тканей, регенерационные способы лечения или спортивную медицину для коленного сустава, локтевого сустава, (разрыва) мышц, позвоночника, межпозвоночного диска, сухожилия, связки, лечение ран, полученных в результате травмы или хирургической операции, такое как подбор, и/или удержание, и/или приклеивание "родных" или протетических трансплантатов (особенно кожных, костных имплантатов и/или зубных протезов или имплантов и т.п., включая также донорский участок имплантата); лечение артрита, остеоартрита, синовита коленного сустава, тендинита, мышц-вращателей плеча, лечение васкулита; язв, таких как диабетические нейропатические язвы или пролежни; лучевого дерматита (например после облучения при эпидермальной карциноме кожи) и для закрытия фистул (таких как у велосипедистов).

Дополнительные применения могут предусматривать лечение нарушений со стороны сердца, регенерации сердечных тканей, например, при лечении сердечной слабости, хронической сердечной недостаточности, ишемической и неишемической сердечной недостаточности и кардиомиопатии.

Дополнительные применения могут предусматривать лечение недержания мочи и/или кала.

Дополнительные применения могут предусматривать лечение рефлюксного эзофагита и/или гастроэзофагального рефлюкса.

Дополнительные применения могут предусматривать лечение повреждений кожи, таких как поврежденная радиацией кожа (лучевой дерматит или повреждение кожи от солнца), старая кожа или обожженная кожа и/или при уменьшении морщин лица, глубоких морщин, акне (особенно после дермабразивного лечения), ожогов, шрамов после краснухи или оспы, витилиго липоатрофии или липодистрофии, саркомы Капоши, келоидов на коже или контрактуры Дюпюитрена и/или при обработке с целью омолаживания кожи.

Дополнительные применения могут предусматривать лечение липоатрофии, такой как у пациентов с ВИЧ/СПИДом и при другой врожденной гемаatroфии лица, такой как врожденная атрофия носового хряща. Дополнительные применения могут предусматривать лечение нарушений кости, хряща и суставов, таких как повреждение сустава, артрит, остеоартрит, травмы хряща и/или кости, такие как глубокое повреждение, и/или эрозия, и/или артроскопия хряща, разрыв сухожилия и мышцы-вращателя плеча.

Дополнительные применения могут предусматривать лечение гематологических заболеваний, таких как талассемия.

Дополнительные применения могут предусматривать лечение нарушений роговой оболочки, таких как синдром сухого глаза; помутнение роговой оболочки, такое как случаи, вызванные химическими ожогами, недостаток, вызванный синдромом Стивенса-Джонсона; рубцевание роговой оболочки и язвы

роговой оболочки.

Дополнительные применения могут, в частности, предусматривать лечение повреждения периферических нервов, повреждения шванновских клеток, глиальных клеток, повреждения нейронов, шва нерва и травмы спинного мозга.

Дополнительные применения могут, в частности, предусматривать лечение сахарного диабета I типа, инсулинозависимого диабета и/или гипергликемии.

Дополнительные применения могут предусматривать лечение дефектов и нарушений костей, таких как костный трансплантат или перелом кости.

Применение полученной в результате композиции по настоящему изобретению может быть дополнительно модифицировано до применения и в соответствии с терапевтической целью.

Композиции по настоящему изобретению можно применять вместе с наполнителями костей, в особенности рассасывающимися наполнителями, такими как гидроксипатит (керамика на основе фосфата кальция, применяемая в качестве биоматериала) или деминерализованная кость, или применять в качестве смеси с костными экстрактами в процессе восстановления кости, например, при черепно-лицевых и ортопедических процедурах.

Дополнительные применения могут предусматривать ортопедию, например, в качестве вискоэлаплетментарной терапии или для реконструкции кости с применением комбинации настоящих составов со стволовыми клетками, клеточным экстрактом и/или ТСР.

Дополнительные применения можно предусматривать в качестве средства для заклеивания ран при пластической хирургии, в том числе ожоговой трансплантации и других областях, связанных с применением свободных кожных пластинок, например, при онкологии для облегчения регенерации тканей, в том числе ускорения (нео)васкуляризации. Дополнительные применения можно предусматривать в способах лечения при заживлении раны на донорском участке трансплантата кожи.

Дополнительные применения можно предусматривать в качестве средства по уходу за раной в виде биологического клея, например, при ожогах или диабетических язвах.

Дополнительные применения могут, в частности, предусматривать лечение хронических ран, в которых может отсутствовать достаточное кровообращение для облегчения каскада заживления ран.

Дополнительные применения могут предусматривать лечение периодонтита, если наблюдают утрату и/или повреждение тканей периодонта, причем такое лечение включает, например, размещение композиции по настоящему изобретению в участке или полости периодонта у человека или низшего животного, нуждающегося в регенерации периодонта.

Дополнительные применения могут предусматривать устранение или значительное уменьшение послеоперационного кровотечения и экстравазации или потери сывороточной или другой жидкости при таких применениях, уменьшение риска инфекции, вызываемой большинством бактерий, и/или усиления образования соединительной ткани по сравнению с естественным заживлением (т.е. без добавления экзогенных средств) или улучшение заживления, достигаемого при применении других концентратов тромбоцитов, композиций с PRP, полученных известными способами.

Дополнительные применения могут, в частности, предусматривать стимуляцию и/или инициирование заживления ран и/или регенерации тканей или получение косметических композиций для регенерации кожи, например уменьшения морщин кожи, акне (особенно после дермабразивного лечения), шрамы после краснухи или оспы, витилиго и липодистрофии (например, композиции против старения кожи и композиции для регенерации кожи).

Композиции, получаемые с применением емкости, шприца, пробирки или медицинского устройства по настоящему изобретению, способов получения по настоящему изобретению, можно применять местно, или вводить инъекцией в рану либо в, либо возле трансплантированного органа, или вводить подкожной инъекцией. Местное применение может заключаться в инъекции в зону повреждения или дефекта, или в инъекции или прикреплении твердого носителя в такой зоне, или в примешивании в крем или эмульсию, или во включении в ткань или бумажный или гидрогелевый носитель, или в непосредственном местном нанесении композиции по настоящему изобретению, такой как в форме глазных капель. Предпочтительно, композиции являются композициями, с которыми можно без труда проводить манипуляции шприцем. Способ применения, применяемая дозировка, в виде отдельных или нескольких доз, для индивидуума будет варьироваться в зависимости от множества факторов, включая фармакокинетические свойства, состояния и характеристики пациента (пол, возраст, масса тела, здоровье, размер), выраженность симптомов, разновидности одновременного лечения, частоту лечения и требуемый эффект.

Композиции по настоящему изобретению можно применять в комбинации с совместным средством, пригодным при лечении регенерации тканей, таким как заживляющее средство, средства для контурной пластики, средство против старения кожи, такое как витаминный комплекс против старения кожи, антибактериальное средство, антибиотик, кортикостероидное средство, болеутоляющее и обезболивающее средство или анестетик, такой как адреналин и т.д. Композиции, получаемые с помощью способов получения по настоящему изобретению, можно объединять в комбинации с совместным средством, пригодным при лечении регенерации тканей, для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии, направленной на регенерацию тканей, такой как заживление ран, восстановления роста

кости и периодонта.

Дополнительные применения могут включать терапевтическое применение, в частности, в качестве аутогенного биологического клея в кровоостанавливающей системе, предназначенного для ускорения физиологического процесса регенерации тканей, например, при имплантации зубов, хирургии кожи и костей, хирургии хрящей и сухожилий, ортопедии, регенерации роговой оболочки и периферических нервов и хирургии сердца. Дополнительные применения могут, в частности, предусматривать косметическое применение, в частности, в качестве аутогенного омолаживающего материала, предназначенного для применения, например, в качестве наполнителя для морщин, шрамов или участков с недостатком жировой ткани отдельно или в комбинации по меньшей мере с одним средством против старения кожи.

Дополнительные применения могут, в частности, предусматривать ускорение и/или стимуляцию процесса заживления ран, даже хронических незаживающих ран, приводя к успешному закрытию в тех случаях, когда недели различных видов традиционной терапии были безуспешными, и достижению уменьшения рисков инфекции, улучшения восстановления и комфорта пациента, уменьшения расходов на медицинское обслуживание и более качественный конечный эстетический результат.

Композиции, емкости, пробирки или шприцы по настоящему изобретению также могут предусматривать применение плазмы, полученной от нескольких установленных доноров. Настоящее изобретение не ограничено аутологичными биологическими материалами, такими как сбор концентрированных тромбоцитов из раневого собственного биологического материала. Настоящее изобретение относится к применению биологических материалов, полученных от одной или нескольких третьих лиц, которые не обязательно должны быть того же вида, что и пациент, рану которого лечат при помощи описываемых в настоящем документе композиций, если в результате применения таких биологических материалов от третьего лица не будет биологической несовместимости.

Дополнительные применения могут предусматривать заклеивание хирургической раны путем нанесения на рану подходящего количества концентрата тромбоцитов, композиции с BMC, композиции с PRP, композиции с A-PRP после того, как она начала превращаться в гель. Более того, в связи с высокими стандартами качества, действующими для способа получения, и в связи с тем фактом, что композиции для заживления ран или тканей можно получать исключительно из компонентов крови, полученных от пациента, который должен будет получать такие композиции для заживления ран или тканей, имеет место нулевая вероятность передачи пациенту новых, передаваемых с кровью заболеваний.

К описываемым в настоящем документе композициям можно добавлять широкий спектр лекарственных средств или белков с другими биологическими активностями. Примеры средств, подлежащих добавлению в композиции (например, до добавления сыворотки), включают без ограничения соединения анальгетиков, антибактериальные соединения, в том числе бактерицидные и бактериостатические соединения, антибиотики (например, адриамицин, эритромицин, гентимицин, пенициллин, тобрамицин), противогрибковые соединения, противовоспалительные средства, противопаразитарные соединения, противовирусные соединения, ферменты, ингибиторы ферментов, гликопротеины, факторы роста, рекомбинированные (например, лимфокины, цитокины), гормоны, стероиды, глюкокортикостероиды, иммуномодуляторы, иммуноглобулины, минералы, нейролептики, белки, пептиды, липопротеины, соединения, уничтожающие опухолевые клетки, соединения, останавливающие рост опухолей, токсины и витамины (например, витамин А, витамин Е, витамин В, витамин С, витамин D или их производные). Также предусмотрено, что можно применять выбранные фрагменты, части, производные или аналоги некоторых или всех из вышеупомянутых.

В соответствии с одним вариантом осуществления описанные в настоящем документе композиции можно смешивать с активатором коагуляции, тромбоиновой сывороткой, трикальцийфосфатом (ТСР), заменителем костной ткани, композицией с гиалуроновой кислотой, глюконатом кальция, сахаратом кальция, хитозаном, фиброинами, белком шелка или фиброин-фиброиновыми белками, факторами роста, маннитом, коллагеном, альбумином, аскорбиновой кислотой, кремом, жировыми клетками, жировой тканью, концентратом костного мозга, лубрицином, cd-желатином, ботулиническим токсином и/или одним или более клеточными экстрактами. Такие вещества можно объединять в комбинации во время подготовки гематологических пробирок или шприцев (посредством, например, инжектора) или после подготовки гематологических пробирок или шприцев, как описано в настоящем документе.

Биоматериалы, которые можно применять в соответствии с любым аспектом или вариантом осуществления изобретения, могут быть выбраны из синтетических разлагаемых полимеров, полилактидов/гликолидов, поликапролактона, полигидроксиалканоев, поли(пропиленфумаратов), полиуретанов, природных биополимеров, белков, коллагена, эластина, фибрина/фбриногена, белка шелка или фиброина, полисахаридов, альгинатов, хитозана, гиалуроновой кислоты, биоактивной керамики, фосфатов кальция, форм биоактивного стекла, композитов, синтетических полимеров/биоактивной керамики, биополимеров/биоактивной керамики, ЕСМ из ткани, подслизистой оболочки тонкого кишечника, внеклеточного матрикса кожи, агара, маннита, альбумина, гелозы и/или коллагена. Предпочтительными биоматериалами являются гиалуроновая кислота, хитозан, белок шелка, фиброин и полилактиды. Такие биоматериалы можно применять вместо гиалуроновой кислоты или в комбинации с гиалуроновой кислотой.

Композиции, получаемые в соответствии с любым из заявляемых способов по настоящему изобре-

тению или емкостей или шприцев по настоящему изобретению, также могут содержать/содержаться в или быть предварительно заполнены следующими продуктами/в следующих продуктах: релаксин, альгинат, гистатины, фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), авотермин (рекомбинантный, активный, человеческий TGF-β3), двухслойный эквивалент кожи (GG-EGF/TEECM), липидокolloидные повязки (Urgotul), липосомы, содержащие натуральный флавоноид дигидрокверцетин, фосфолипидный лецитин и цвиттерионная аминокислота глицин, крем цепан, внутриочаговый триамцинолона ацетонид (ТАС), пропранолол, кофермент Q10 (CoQ10), производные 2-[4-(2,4-диметоксибензоил)фенокси]-1-[4-(3-пиперидин-4-ил-пропил)пиперидин-1-ил]этанона, коллаген, чрескожный гель на основе хитозан-декстранового производного, *Verbena officinalis* L., эмульсия линолевой жирной кислоты, эмульсия корпитола, *Carica candamarcensis*, повязки Flivasorb со сверхабсорбирующими частицами, *Stryphnodendron polyphyllum* Mart. и *Stryphnodendron obovatum* Benth, экстракт *Citrus Reticulata* Blanco, экстракт лука, гель Contractubex, мазь на основе петролатума, мазь на основе бишофита, серебряная пенная повязка UrgoCell Silver, средство для плазменной регенерации кожи (PSR), *Sparassis crispa* (SC) в качестве лекарственного гриба, ингибитор топоизомеразы I камптотецин (СТР), содержащая троламин эмульсия для местного применения (Biafine), *Mimosa pudica*, корни *Arnebia densiflora* (Nordm.) Ledeb. (Boraginaceae), йод, 10-гидроксикамптотецин (НСРТ), мазь глицерина тринитрата (GTN), вещество P (SP), озонированное оливковое масло, мед акации, водный экстракт *Atropa belladonna* L. (AB), *Lobaria pulmonaria* (L.) Hoffm, *Pteleopsis suberosa* Engl. et Diels, n-бутанол, *Drimys angustifolia* Miers. (Winteraceae), *Cordia verbenacea*, митомицин C (MMC), 5-фторурацил, крем 5% имиквимода, *Panax notoginseng*.

В основе преимуществ лежат получаемые выходы с прогнозируемостью, более высоким объемом получаемой в результате композиции, системой с полностью закрытым контуром и/или автоматическим переносом PRP/BMC в пробирку или шприц для биоматериала.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Набор для получения концентрата костного мозга (BMC) и/или концентрата плазмы (PC), где набор содержит:

А) первую емкость, где указанная первая емкость содержит:

i) по меньшей мере один антикоагулянт,

ii) гель-селектор клеток (CSG), и

iii) первый биоматериал,

причем к указанной первой емкости прикреплено устройство для сбора крови и/или костного мозга в указанную первую емкость, и

В) вторую емкость для сбора PC и/или BMC из указанной первой емкости, где указанная вторая емкость содержит второй биоматериал, где по меньшей мере один из указанного первого и второго биоматериала выбран из гиалуроновой кислоты, хитозана, белка шелка или фиброина или любой их комбинации.

2. Набор по п.1, в котором указанная первая емкость дополнительно содержит по меньшей мере один раствор для хранения крови, костного мозга, клеток и/или тромбоцитов.

3. Набор по любому из пп.1 и 2, дополнительно содержащий устройство для сбора PC и/или BMC из указанной первой емкости в указанную вторую емкость.

4. Набор по любому из пп.1-3, где указанная первая и/или вторая емкость представляет собой пробирку под вакуумом.

5. Набор по п.1, где вторая емкость представляет собой шприц.

6. Набор по п.5, где указанный шприц содержит две или более камер, причем каждая камера содержит композицию, выбранную из указанного биоматериала, причем указанные композиции изолированы друг от друга в своей соответствующей камере.

7. Набор по п.6, где указанная первая или вторая емкость дополнительно содержит клеточный экстракт.

8. Набор по п.7, где указанный клеточный экстракт выбран из экстракта кератиноцитов, костного мозга, фибробластов, клеток надкостницы или роговицы, меланоцитов и клеток Лангерганса, жировых клеток, мышечных клеток, таких как миобласты и клетки-сателлиты, остеобластов, хондроцитов, клеток пуповины, мезенхимальных стволовых клеток (MSC), преадипоцитов, адипоцитов, предшественников эндотелиальных клеток, шванновских клеток или клеток из ахиллесова сухожилия.

9. Набор по п.6, где указанная первая или вторая емкость дополнительно содержит активатор коагуляции.

10. Набор по любому предшествующему пункту, где указанная первая или вторая емкость дополнительно содержит тромбиновую сыворотку, трикальцийфосфат (TCP), заменитель костной ткани, глюконат кальция, сахарат кальция, фиброин-белок шелка или фиброиновые белки, факторы роста, маннит, коллаген, альбумин, аскорбиновую кислоту, крем, жировые клетки, жировую ткань, лубрицин, сд-желатин или ботулинический токсин.

11. Набор по любому из предыдущих пунктов, дополнительно характеризующийся тем, что:

а) указанный набор содержит пробирку или шприц, которые позволяют отбирать от приблизительно-

но 1 мл до приблизительно 20 мл цельной крови, костного мозга, РС или ВМС, и/или

б) указанный набор содержит емкость и/или шприц, которые являются стерильными и/или апиrogenными, и/или

с) указанный набор содержит емкость, которая является подходящей для получения PRP, аутологичной PRP, РС, аутологичного РС и/или аутологичного ВМС, и/или

д) указанный набор содержит емкость, которая является подходящей для получения от приблизительно 2 мл до приблизительно 10 мл PRP, аутологичной PRP, аутологичного РС и/или аутологичного ВМС, и/или

е) указанный набор содержит шприц, содержащий от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл указанного биоматериала, и/или

ф) указанный набор содержит емкость, содержащую от приблизительно 1 мл до приблизительно 4 мл геля-селектора клеток, и/или

г) указанный набор содержит емкость, содержащую от приблизительно 0,2 мл до приблизительно 1 мл антикоагулянта, и/или

h) указанный набор содержит емкость или шприц, содержащие от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл гиалуроновой кислоты, и/или

i) указанная гиалуроновая кислота имеет форму геля, и/или

j) указанная гиалуроновая кислота находится в буфере, и

k) указанная гиалуроновая кислота подходит для инъекции, мезотерапии и/или нанесения, и

п) указанная гиалуроновая кислота присутствует в количестве от приблизительно 40 мг до приблизительно 200 мг на емкость, предпочтительно или необязательно приблизительно 80 мг на емкость, и

о) указанная гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу от приблизительно 1000 кДа до приблизительно 2000 кДа, и

р) указанная гиалуроновая кислота составляет от приблизительно 0,1% до приблизительно 3%, и

q) указанная гиалуроновая кислота получена путем ферментации.

12. Набор по любому из пп.1, 5 и 6, дополнительно содержащий:

а) устройство для сбора, предназначенное для сбора крови или костного мозга, и/или

б) устройство для сбора, содержащее или состоящее из фиксатора для сбора и устройства для переноса, предназначенное для сбора РС и/или ВМС в указанную емкость и/или указанный шприц, и/или

с) аксессуары для флеботомии или аксессуары для венепункции.

13. Набор по п.4, содержащий:

а) пробирку для получения PRP или ВМС под вакуумом, позволяющую производить извлечение приблизительно 4 мл крови или костного мозга, которая содержит:

i) приблизительно 2,5 мл инертного геля-селектора клеток,

ii) приблизительно 0,6 мл антикоагулянта,

б) пробирку под вакуумом, позволяющую производить извлечение приблизительно 4 мл PRP или ВМС из указанной пробирки а), которая содержит приблизительно 2 мл геля гиалуроновой кислоты в фосфатном буфере, необязательно хлорид натрия, гидроортофосфат калия, дигидрофосфат калия, хлорид калия и воду для инъекций,

с) устройство для сбора, предназначенное для сбора крови и/или костного мозга, состоящее из фиксатора для сбора с предохранительным замком и иглой-бабочкой,

д) устройство для сбора, необязательно состоящее из фиксатора для сбора и устройства для переноса, предназначенное для сбора РС и/или ВМС из указанной пробирки а) в указанную пробирку б).

14. Набор по п.5, содержащий:

а) пробирку для получения PRP или ВМС под вакуумом, позволяющую производить извлечение приблизительно 4 мл крови или костного мозга, которая содержит:

i) приблизительно 2,5 мл инертного геля-селектора клеток,

ii) приблизительно 0,6 мл антикоагулянта,

б) шприц, позволяющий извлекать приблизительно 4 мл PRP или ВМС из указанной пробирки а), который содержит приблизительно 2 мл геля гиалуроновой кислоты в фосфатном буфере,

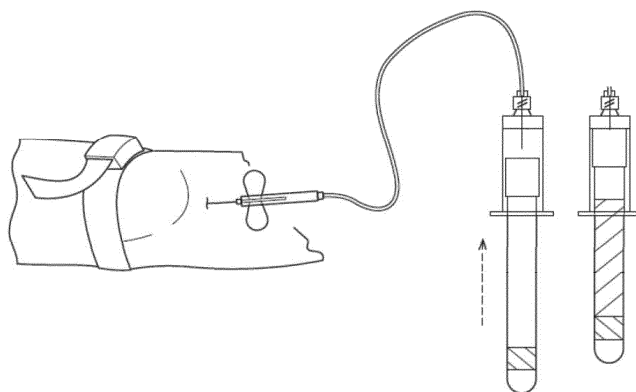
с) устройство для сбора, предназначенное для сбора крови и/или костного мозга, состоящее из фиксатора для сбора с предохранительным замком и иглой-бабочкой,

д) устройство для сбора, состоящее из фиксатора для сбора и устройства для переноса, предназначенное для сбора РС и/или ВМС из указанной пробирки а) в указанный шприц б).

15. Набор по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащий канюлю для забора ткани, канюлю для инъекции, поршневую заглушку, по меньшей мере один самоклеящийся диск, соединитель с фиксатором люэра, раствор анестетика, аксессуары для инъекции, такие как иглы и/или шприцы, шприцы для забора и перемешивания ткани, по меньшей мере одну канюлю для переноса, клипсу, емкость с дозатором для дозирования РС и/или ВМС, троакар, ампулу с активатором коагуляции, бумажную маску, устройство для одновременного высвобождения РС и тромбиновой сыворотки или любой другой комбинации из РС, ВМС, вещества, биоматериала или активатора коагуляции, причем такое устройство содержит по меньшей мере один шприц, насадку для нанесения спрея, двойную поршневую за-

глушку, фиксатор и/или соединитель шприца аппликатора или любую их комбинацию.

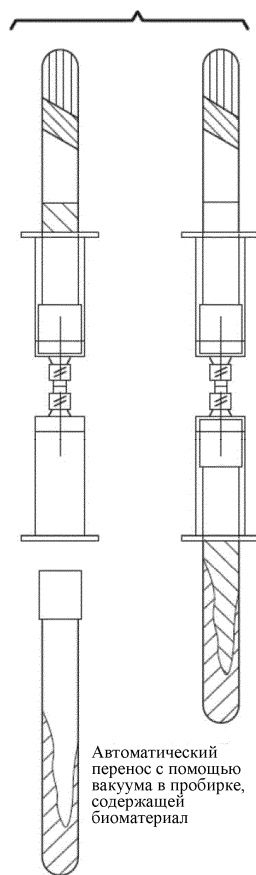
16. Набор по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из указанных первого и второго биоматериалов представляет собой гиалуроновую кислоту.



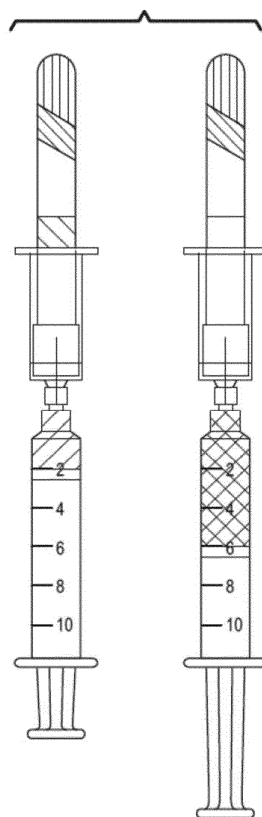
Фиг. 1



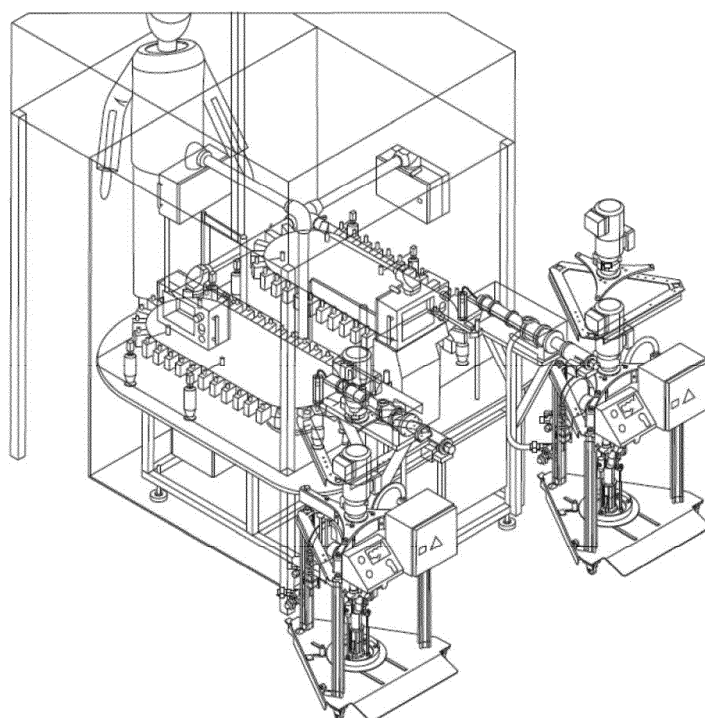
Фиг. 2



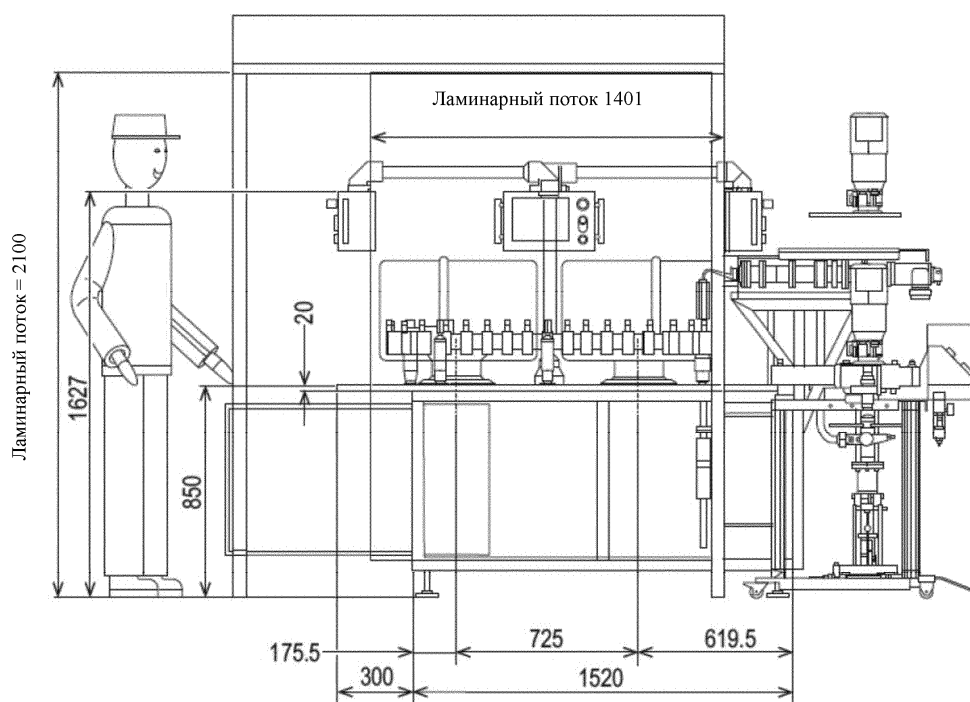
Фиг. 3

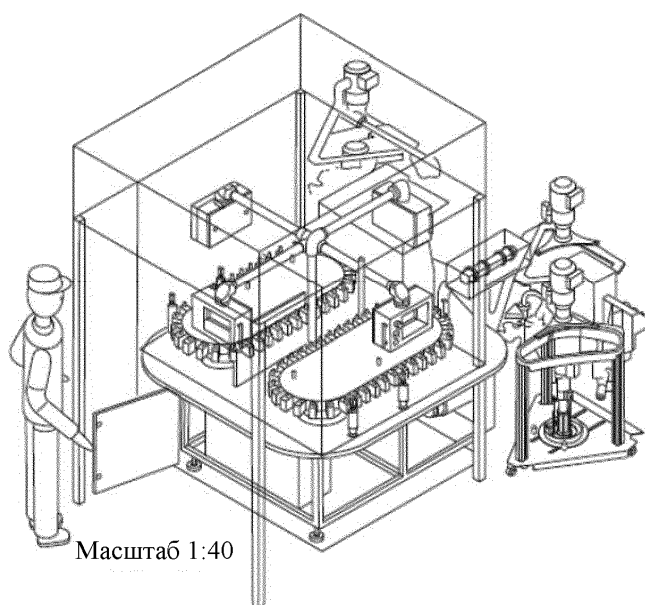
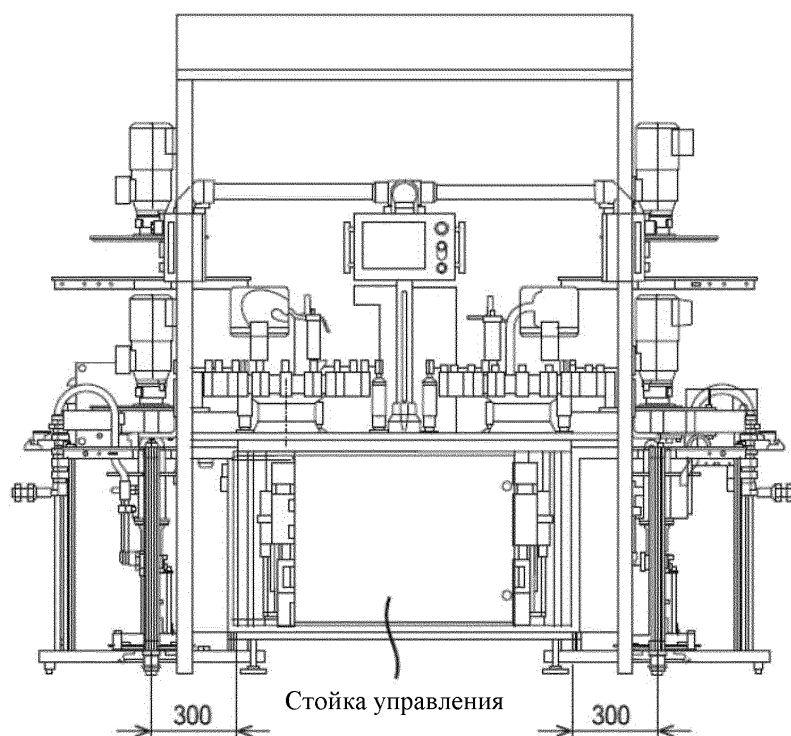


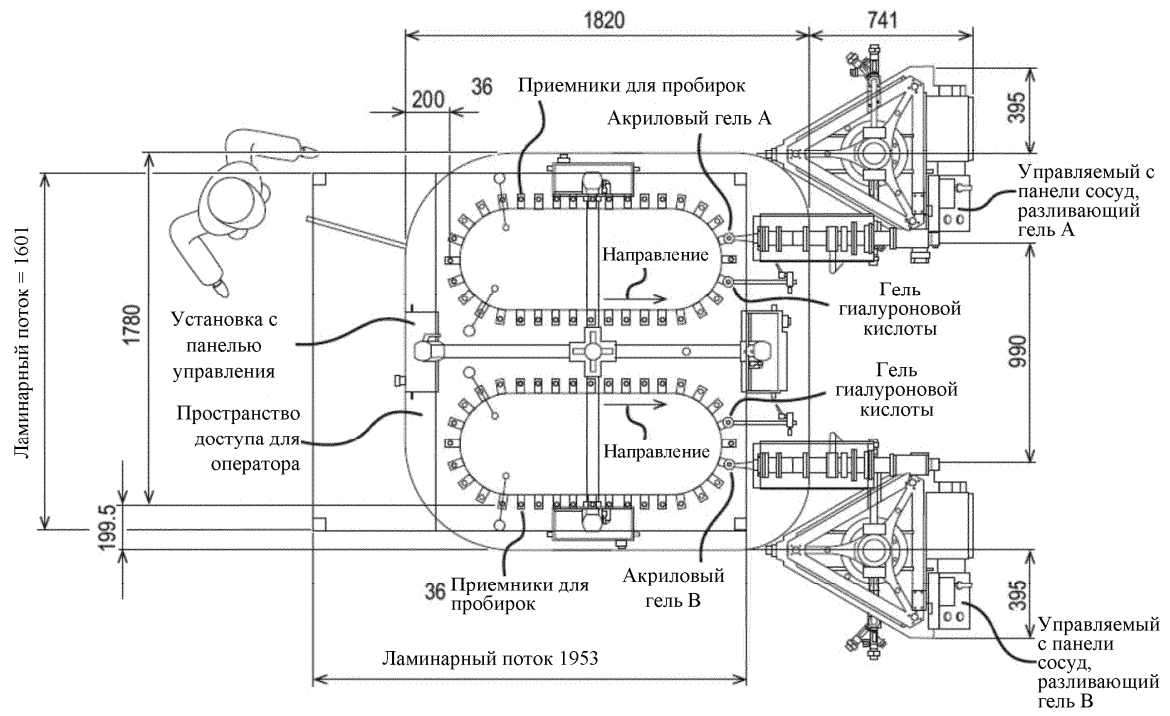
Фиг. 4



Фиг. 5

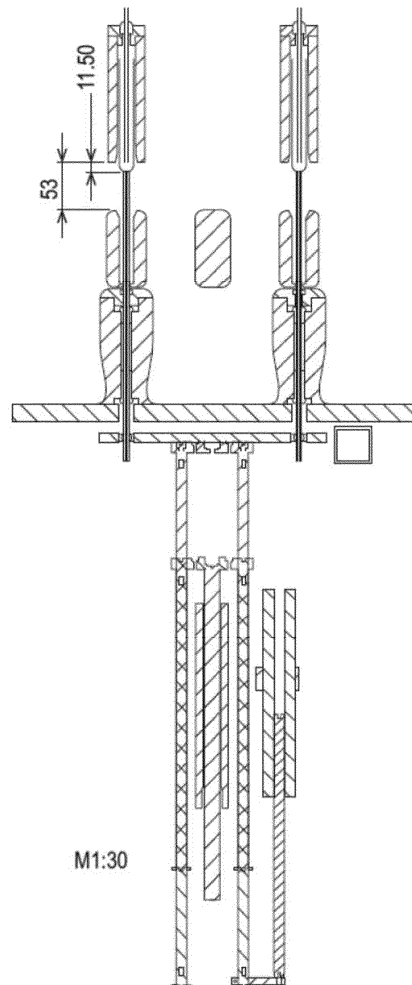


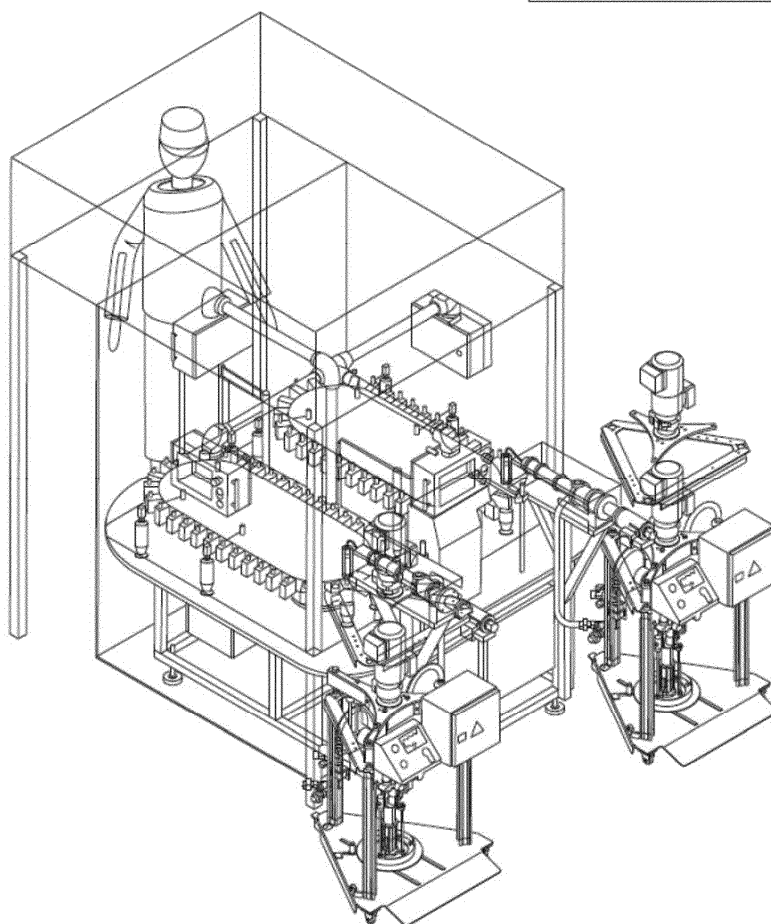
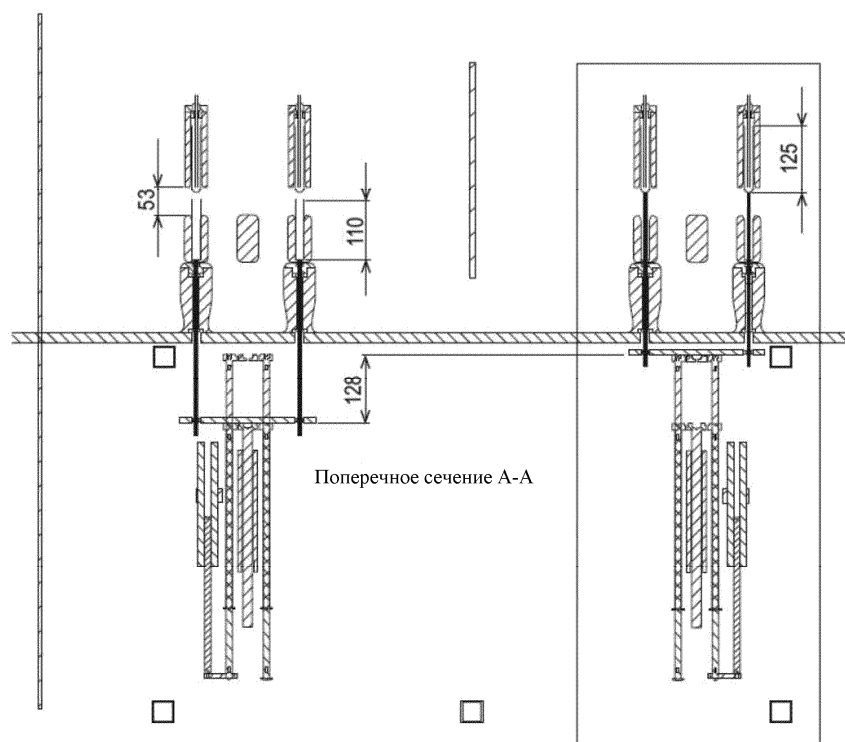




Фиг. 6

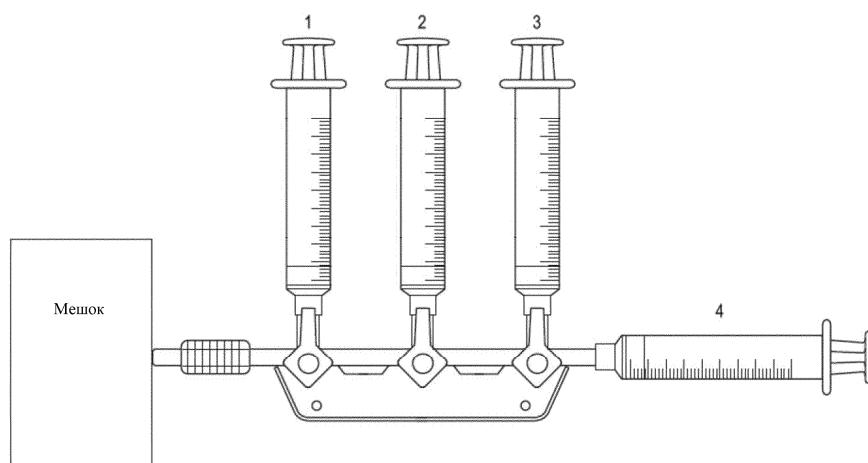
Деталь В
Масштаб 1:5



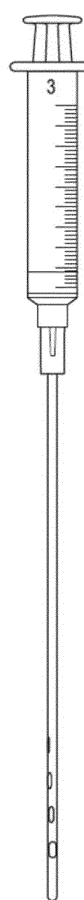


Фиг. 7

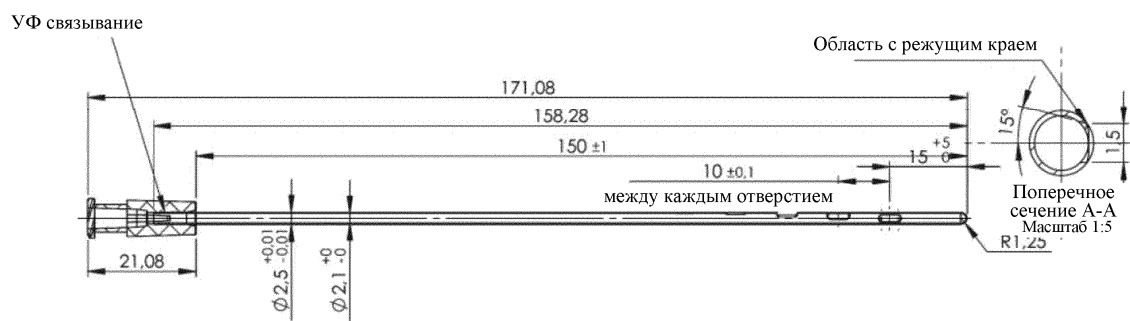
035982



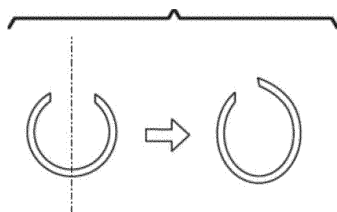
Фиг. 8



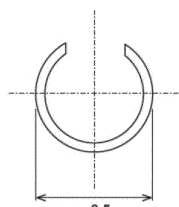
Фиг. 9



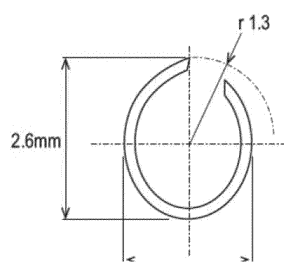
Фиг. 10А



Фиг. 10В



Фиг. 10С



Фиг. 10D

