

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392681** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.01.23

(51) Int. Cl. *A61L 26/00* (2006.01)
A61L 27/36 (2006.01)
A61L 27/50 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.25

(54) **СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН И СПОСОБЫ СТАБИЛИЗАЦИИ, ЗАЩИТЫ И ЛЕЧЕНИЯ РАН**

(31) **63/166,005; 63/166,064**

(72) Изобретатель:
**Сигурьонссон Гудмундур Фертрам
(IS)**

(32) **2021.03.25**

(33) **US**

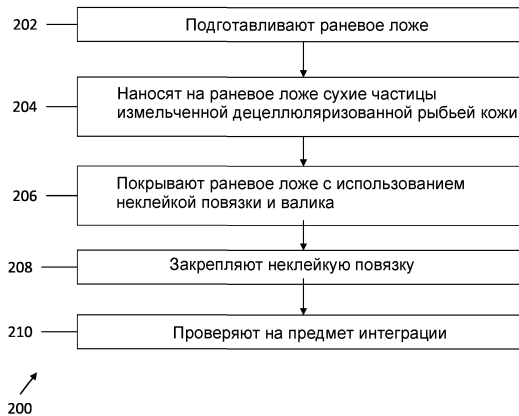
(86) **PCT/IB2022/052776**

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(87) **WO 2022/201130 2022.09.29**

(71) Заявитель:
КЕРЕСИС ХФ (IS)

(57) Предложены средства и способы лечения ран, использующие частицы децеллюляризированной рыбьей кожи. Заданная процентная доля по меньшей мере первой части частиц децеллюляризированной рыбьей кожи имеет наибольшее измерение в пределах заданного максимума порогового размера и минимального порогового размера, который эффективен для сохранения матричной структуры децеллюляризированной рыбьей кожи и способствует регенеративному врастанию клеток в рану.



202392681

A1

A1

202392681

СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН И СПОСОБЫ СТАБИЛИЗАЦИИ, ЗАЩИТЫ И ЛЕЧЕНИЯ РАН

[01] ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 [02] Настоящее изобретение в целом относится к лечению ран с обеспечением стабилизации, защиты и/или заживления поврежденной ткани.

[03] УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10 [04] Травматические повреждения и связанные с ними раны до сих пор представляют собой нерешенную проблему для медицинских работников и служб быстрого реагирования, особенно в военных и чрезвычайных ситуациях, при которых существует риск значительной кровопотери, потери конечности, заражения и/или или других травм. Повреждения от взрыва взрывчатых веществ являются причиной до трех четвертей всех военно-полевых ранений, и они часто приводят к сложным
15 повреждениям мягких тканей, которые, в свою очередь, обуславливают возникновение инфекции. Раны, полученные, например, от взрывных устройств, или огнестрельные ранения, часто вызывают настолько значительную кровопотерю, что для контроля кровотока обычно приходится накладывать жгуты (например, чтобы уменьшить или полностью остановить кровоток), что повышает риск некроза тканей и ампутации.
20 Однако, если жгут использовать без других средств, он может привести к отмиранию нижерасположенных тканей и их ампутации. В таких ситуациях существует очевидная необходимость в усовершенствовании жгутов.

[05] Некоторые средства лечения ран, например, для применения на поле боя или в экстренных ситуациях, включают кровоостанавливающие агенты, такие как
25 коагулирующий порошок, гидратированный силикат алюминия (например, каолин) и химические прижигающие агенты (например, нитрат серебра и трихлоруксусная кислота). Такие кровоостанавливающие агенты действуют самым различным образом, замедляя или останавливая кровотечение в месте раны. Например, некоторые коагулирующие порошки содержат гранулированный хитозан для замедления и/или
30 остановки кровотечения. Хитозан получают из богатых хитином панцирей ракообразных, и его гемостатическая активность, как известно, является результатом прямого электростатического взаимодействия между отрицательно заряженными клеточными мембранами эритроцитов и положительно заряженным хитозаном независимо от классических путей свертывания крови.

35 [06] С другой стороны, некоторые гемостатические агенты зависят от классических путей свертывания крови и действуют, гиперактивируя коагулирующие факторы в крови, чтобы уменьшить время свертывания крови. Известно, что таким же

образом действуют гидратированные алюмосиликаты, такие как каолин. Химические прижигающие агенты вызывают закрытие раны разрушительным образом — посредством химических реакций, которые сплавляют ткани.

5 [07] В полевых условиях могут быть введены и дополнительные вещества (включая противовоспалительные соединения, обезболивающие препараты и антибиотические мази), которые способствуют стабилизации и/или защите травматических ран и позволяют излечивать и/или предотвращать связанные с ними потенциальные осложнения. Однако доступные в настоящее время средства лечения направлены только на стабилизацию состояния пациента, но не способны
10 предохранять состояние тканей.

[08] Неспособность предохранять состояние тканей травматических ран часто приводит к высыханию и общему ухудшению этих тканей. Кроме того, многие из современных средств лечения не обеспечивают адекватного барьера для последующей инфекции и/или не защищают рану от грязи и вредных патогенов. Более
15 того, существующие средства лечения плохо приспособлены для адаптации к длительному уходу в полевых условиях. Короче говоря, существует потребность в улучшенных подходах к стабилизации и/или защите ран, особенно в полевых условиях, чтобы предохранить пациента и рану для дальнейшего ухода.

[09] В других ситуациях (включая операционные, травматические повреждения, тяжелые ожоги и условия длительного ухода за ранами, например, у пациентов с
20 диабетом) существующие подходы к уходу за ранами зачастую можно назвать по меньшей мере неудовлетворительными. Например, часто после обработки раны проводят терапию раны отрицательным давлением (терапия ТРОД), которую применяют для улучшения притока крови к ране, контроля отека и уменьшения
25 присутствия протеаз, что приводит к усилению грануляции и реваскуляризации раневого ложа.

[10] Однако терапия ТРОД часто бывает нежелательной, из-за того, что она не может точно контролировать приложенное давление в геометрически сложных ранах или ранах, расположенных в анатомически чувствительных зонах или вблизи них, где
30 трудно обеспечить адгезию, а также из-за кровотечения (которое может быть трудно оценить из-за препятствий со стороны повязки), раздражения кожи, инфекции, дискомфорта, врастания грануляционной ткани в перевязочный материал, и также из-за проблем технического характера. Кроме того, машины для ТРОД обычно громоздки и работают от электричества.

35 [11] Другой часто назначаемой методикой для лечения ран является гипербарическая оксигенация, заключающаяся в воздействии на пациента повышенным давлением (2,0–2,5 атм.) при вдыхании чистого кислорода, целью

которой является насыщение кислородом раневого ложа, чтобы тем самым ускорить заживление ран. Считается, что она работает за счет увеличения парциального давления кислорода и нагнетания кислорода в кровотоки в большей степени, чем это возможно в нормальных условиях. Хотя некоторые врачи придают большое значение такому подходу, гипербарическая оксигенация по своей природе крайне дорога (требуется специальное оборудование высокого давления и обученный персонал), она занимает много времени (требуется проводить 60–90-минутные сеансы ежедневно на протяжении многих дней) и сопряжена с известными рисками, включая риск судорог.

[12] Другие традиционные подходы к терапии ран включают «лестничный подход», который начинается со стабилизации раневого ложа и, в конечном итоге, включает трансплантацию и перенос тканей для обеспечения функциональных и эстетических результатов. Однако некоторые раны, такие как травматические взрывные раны, часто не подходят для традиционного лестничного подхода, поскольку в этих случаях повреждение тканей выходит за пределы видимой раны.

[13] Традиционный реконструктивный лестничный подход был преобразован хирургами-травматологами в «реконструктивный лифт», который способствует быстрому прогрессу за счет доступных методик и отдает приоритет функциональным и эстетическим результатам. В некоторых случаях это приводит к тому, что пациенты пропускают более простые опции ради достижения оптимального результата. Однако в последнее время опции лечения улучшились благодаря внедрению новых технологий, таких как дермальные регенеративные шаблоны (шаблоны «ДРШ»), которые позволяют более эффективно лечить сложные раны с использованием более простых методов. Однако некоторые существующие варианты ДРШ не идеальны для длительного лечения в полевых условиях (лечения «ДЛПУ») по причинам возможного образования гематом и клинической инфекции из-за сдвигающих сил, возникающих во время транспортировки пациента.

[14] Взрывные травмы и другие раны, такие как большие и сложные раны, часто являются проблемными из-за отсутствия требующейся для них донорской ткани и из-за неподвижности пациента. Кроме того, при ДЛПУ и в ситуациях оказания первой помощи, когда время имеет решающее значение, трансплантаты могут быть непрактичными, поскольку их трудно получить, они требуют много времени и ресурсов. Соответственно, существует потребность в новой технологии ДРШ, которая не чувствительна, как существующие подходы, к силам сдвига во время ДЛПУ и/или ситуаций экстренного реагирования.

[15] Более того, лечение ран также осложняется сложностью геометрии раны. Например, раны могут представлять собой резаные раны, рваные раны, ссадины, проколы, отрывы, ампутации или их комбинации, с туннельными ранами, подрывными

ранами и полостями, а также с учетом специфического происхождения травмы, такого как взрыв, несчастный случай, или что-то иное, усложняющее ситуацию.

[16] Известные подходы к терапии и лечению ран включают этап размещения на раневом ложе листового материала, разрезанного до определенного размера, однако
5 существует потребность в средстве лечения ран, которое можно было бы легко адаптировать к конкретной геометрии раны или ран пациента без разрезания листового материала до определенного размера, которое может учитывать различные типы ран, характеризующихся разными условиями и требованиями в различных зонах раневого ложа, будучи при этом выполненным с возможностью ускорения заживления
10 (например, за счет регенерации или вторичного роста ткани), и которое представлено в вариантах осуществления изобретения каркасным материалом или материалами.

[17] Лечение ран может осложняться еще сильнее в зависимости от типа раны, например, язвы диабетической стопы (ЯДС), венозных язв ног (ВЯН), хирургических ран, пролежневых язв (ПЯ), ожогов, травматических ран, их комбинаций и пр.

[18] Хотя некоторые существующие подходы к уходу за ранами включают
15 использование, например, материалов матрикса соединительной ткани на основе плаценты человека, эти материалы имеют естественные ограничения из-за низкой доступности плацентарного сырья и безопасности донорства тканей человека.

[19] Ввиду вышеизложенного, авторы настоящего изобретения выявили
20 необходимость в средстве для лечения ран, которое было бы прочным и надежным, имело малый вес, было небольшим, простым в транспортировке и обращении, имело низкую зависимость от внешнего источника питания или специализированного оборудования, было модульным и совместимым с современными методиками лечения. Кроме того, существует потребность в средстве для лечения ран, устойчивом
25 к сдвиговым силам. Более того, изобретатели обнаружили необходимость в средстве для лечения ран, которое можно было бы легко и эффективно приспособлять к различным геометрическим формам различных типов ран. Наконец, существует потребность в средстве для лечения ран, которое было бы стабильным, масштабируемым и безопасным при использовании человеком.

30

[20] СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[21] Предложено средство для лечения ран, содержащее частицы
35 децеллюляризованной рыбьей кожи, причем частицы имеют наибольшее измерение в пределах заданного порогового размера и минимального порогового размера, который эффективен для сохранения матричной структуры децеллюляризованной рыбьей кожи и способствует регенеративному врастанию клеток в рану.

[22] Предложен способ лечения ран, включающий: изготовление частиц

измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи путем измельчения листа децеллюляризованной рыбьей кожи; нанесение частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи на раневое ложе; и покрывание раневого ложа повязкой.

5 [23] Предложен способ лечения ран, включающий: использование частиц децеллюляризованной рыбьей кожи, имеющих наибольшее измерение в пределах заданного порогового размера и минимального порогового размера, который эффективен для сохранения матричной структуры децеллюляризованной рыбьей
10 децеллюляризованной рыбьей кожи на раневое ложе; и покрывание раневого ложа повязкой.

[24] Предложен способ получения средства для лечения ран, включающий: предоставление по меньшей мере одного листа децеллюляризованной рыбьей кожи; и измельчение указанного по меньшей мере одного листа децеллюляризованной
15 рыбьей кожи на частицы.

[25] Предложено средство для лечения ран, содержащее частицы децеллюляризованной рыбьей кожи, причем заданная процентная доля по меньшей мере первой части частиц децеллюляризованной рыбьей кожи имеет наибольшее измерение в пределах заданного максимума порогового размера и минимального
20 порогового размера, который эффективен для сохранения матричной структуры децеллюляризованной рыбьей кожи и способствует регенеративному вращанию клеток в рану.

[26] Предложен способ лечения ран, включающий: предоставление частиц децеллюляризованной рыбьей кожи, причем заданная процентная доля по меньшей
25 мере первой части частиц децеллюляризованной рыбьей кожи имеет наибольшее измерение в пределах заданного максимума порогового размера и минимального порогового размера, который эффективен для сохранения матричной структуры децеллюляризованной рыбьей кожи и способствует регенеративному вращанию
30 клеток в рану; нанесение частиц децеллюляризованной рыбьей кожи на раневое ложе; и покрывание раневого ложа повязкой.

[27] Способ получения средства для лечения ран, включающий: предоставление по меньшей мере одного листа децеллюляризованной рыбьей кожи; и разрезание или измельчение указанного по меньшей мере одного листа децеллюляризованной
35 рыбьей кожи на частицы децеллюляризованной рыбьей кожи так, чтобы заданная процентная доля по меньшей мере первой части частиц децеллюляризованной рыбьей кожи имела наибольшее измерение в пределах заданного максимума порогового размера и минимального порогового размера, который эффективен для сохранения

матричной структуры децеллюляризированной рыбьей кожи и способствует регенеративному вращанию клеток в рану.

[28] Предложенные в изобретении средства и способы лечения ран позволяют решить по меньшей мере одну проблему в области лечения ран, связанную со стабилизацией, защитой и/или исцелением раны, путем обеспечения шаблона ДРШ, который является более простым и/или эффективно применяется в таких ситуациях, как поля боя, ситуации экстренного реагирования, такие как автомобильные аварии, операционные и другие места, где лечат раны. Предложенные средства для лечения ран могут быть выполнены с возможностью противостояния силам сдвига, тем самым облегчая транспортировку пациента из одного места, такого как поле боя, пункт МЧС или интернат для престарелых, в другое место, например, в клиническое учреждение, и наоборот.

[29] Кроме того, настоящее изобретение дополнительно распространяется на повязки для лечения ран. Типичная повязка может содержать частицы измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи или быть выполнена с возможностью взаимодействия с ними. Частицы измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи можно регидратировать перед нанесением на место раны. Повязка может также включать покрытие для закрепления измельченной децеллюляризированной кожи рыбы в форме частиц на месте раны, например, глубокой ране, причем частицы измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи могут быть запрессованы в глубокую рану.

[30] Соответственно, в настоящей заявке раскрыты средства для лечения ран, повязки, наборы и способы стабилизации, защиты и/или заживления раны.

[31] В некоторых вариантах осуществления изобретения частицы измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи можно использовать в сочетании с листовыми каркасами из децеллюляризированной рыбьей кожи.

[32] Также в изобретении предложено временное средство для лечения ран, содержащее измельченную децеллюляризованную рыбью кожу в форме частиц. Предпочтительно, форма частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи имеет такую конфигурацию, чтобы минимизировать образование клеточных каркасов на участке раны во время временного лечения ран. Согласно изобретению, это облегчает временное лечение ран, которое стабилизирует и/или защищает рану, например, перед получением последующей помощи или ухода более высокого уровня. Например, временное средство для лечения ран может быть выполнено с возможностью защиты и предохранения раны до тех пор, пока врач не удалит средство для дальнейшего лечения. Благодаря минимизации клеточных каркасов временное средство лечения раны можно удалить, не повреждая рану и не удаляя

необходимые клеточные и сосудистые разрастания и структуры.

[33] Согласно изобретению, временное средство лечения ран дополнительно содержит временную повязку, выполненную с возможностью выдачи измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в форме частиц в рану. Временная повязка может
5 содержать контактный слой, выполненный с возможностью взаимодействия с раной и удерживающий измельченную децеллюляризованную рыбью кожу на ране, и внешнее покрытие, связанное с контактным слоем и выполненное с возможностью удержания контактного слоя на ране.

[34] Данное краткое изложение раскрывает в упрощенной форме принципы
10 изобретения, которые дополнительно описаны ниже в больших подробностях. Настоящее краткое изложение не ставит своей целью идентифицировать ключевые или существенные признаки заявленного объекта и его не следует трактовать как определение объема испрашиваемой правовой охраны изобретения.

[35] Дополнительные признаки и преимущества изобретения изложены в
15 последующем описании. Они частично становятся очевидными из данного описания или же могут быть поняты при практическом применении изобретения. Признаки и преимущества изобретения могут быть получены и реализованы с помощью инструментов и комбинаций, раскрытых в прилагаемой формуле. Эти и другие особенности настоящего изобретения становятся более очевидными из ознакомления
20 с последующим описанием и приложенной формулой или же они могут быть поняты при практическом применении изобретения, как изложено ниже.

[36] КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[37] Фиг.1А сверху изображает средство для лечения ран, соответствующее
25 одному из вариантов осуществления изобретения, представляющее собой частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи первого размера.

[38] Фиг.1В сверху изображает средство для лечения ран, соответствующее
другому варианту осуществления изобретения, представляющее собой частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи второго размера.

[39] Фиг.1С сверху изображает средство для лечения ран, соответствующее
30 еще одному варианту осуществления изобретения, представляющее собой частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи третьего размера.

[40] Фиг.2А изображает схему способа лечения раны, соответствующего
варианту применения сухих частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи.

[41] Фиг.2В изображает схему способа лечения раны, соответствующего
35 варианту применения увлажненных частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи.

[42] Фиг.3А в аксонометрии изображает подготовленное раневое ложе, подлежащее обработке с использованием предложенного средства для лечения ран.

[43] Фиг.3В в аксонометрии иллюстрирует нанесение сухих частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи на подготовленное раневое ложе, показанное на фиг.3А.

[44] Фиг.3С дает аксонометрический вид показанного на фиг.3А раневого ложа с нанесенными сухими частицами измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи.

[45] Фиг.4А в аксонометрии изображает упаковку, соответствующую одному из вариантов лечения ран, содержащую сухие частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи с добавленной к ним жидкостью.

[46] Фиг.4В в аксонометрии изображает показанную на фиг.4А упаковку с частицами измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, смоченными указанной жидкостью.

[47] Фиг.4С в аксонометрии изображает показанную на фиг.4А упаковку с частицами измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, образующими пасту.

[48] Фиг.4D в аксонометрии изображает рану, подготовленную для нанесения показанной на фиг.4С пасты.

[49] Фиг.4Е в аксонометрии изображает подготовленную рану, на которую с помощью аппликатора наносят пасту.

[50] Фиг.4F в аксонометрии изображает подготовленную рану с нанесенной пастой.

[51] Фиг.5А в аксонометрии изображает рану, подготовленную для наложения предложенного средства для лечения ран.

[52] Фиг.5В в аксонометрии изображает подготовленную рану с нанесенным средством для лечения ран.

[53] Фиг.5С в аксонометрии изображает подготовленную рану с нанесенным средством для лечения ран и наложенным каркасным листом для лечения ран.

[54] Фиг.6А в аксонометрии изображает рану, подготовленную для наложения предложенного средства для лечения ран.

[55] Фиг.6В в аксонометрии изображает подготовленную рану с нанесенным средством для лечения ран.

[56] Фиг.6С в аксонометрии изображает подготовленную рану после наложения средства для лечения ран.

[57] Фиг.7А в аксонометрии изображает рану, подготовленную для наложения предложенного средства для лечения ран.

[58] Фиг.7В в аксонометрии изображает подготовленную рану с наложенным средством для лечения ран.

[59] Фиг.7С в аксонометрии изображает подготовленную рану с наложенным средством для лечения ран и наложенным каркасным листом для лечения ран.

[60] На фиг.8 показан образец каркасного материала из децеллюляризированной рыбьей кожи перед измельчением до формы частиц.

5 [61] На фиг.9А показаны разные по размеру образцы децеллюляризованного каркасного материала из рыбьей кожи, аналогичные показанному на фиг.8.

[62] Фиг.9В изображает пример крупных частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи, полученных путем измельчения листа каркасного материала из децеллюляризированной рыбьей кожи с помощью
10 измельчителя конопля в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

[63] Фиг.9С изображает пример нитяных хлопкоподобных волокон измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи, полученных путем измельчения листа каркасного материала из децеллюляризированной рыбьей кожи с помощью
15 измельчителя для конопля в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

[64] Фиг.9D изображает пример небольших порошкообразных частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи, полученных путем измельчения листа каркасного материала из децеллюляризированной рыбьей кожи с помощью
20 измельчителя конопля в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

[65] На фиг.10 схематично показано поперечное сечение временной повязки, предназначенной для удержания частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи на участке раны для стабилизации и/или защиты этой раны в соответствии с
25 примерами лечения по настоящему изобретению.

[66] На фиг.11 схематично показано поперечное сечение рукава для использования с измельченной децеллюляризированной рыбьей кожей в форме частиц для стабилизации и/или защиты раны в соответствии с примерами лечения по настоящему изобретению.

30 [67] Фиг.12 изображает пример набора, компоненты которого можно использовать для стабилизации и/или защиты раны в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

[68] Фиг.13 иллюстрирует пример предложенного способа стабилизации и/или защиты раны с использованием частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей
35 кожи.

[69] Фигуры чертежей необязательно выполнены в масштабе, но зато они способствуют лучшему пониманию компонентов. Фигуры иллюстрируют примеры

выполнения изобретения, но не ограничивают объем его правовой охраны. На фигурах проиллюстрированы примеры заявленного средства для лечения ран, а также различные его признаки и компоненты.

5 [70] ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[71] Лучшее понимание различных вариантов настоящего изобретения можно получить из последующего описания, изложенного со ссылкой на сопроводительные фигуры, на которых одинаковые элементы обозначены одинаковыми номерами позиций.

10 [72] Хотя изобретение допускает самые разные модификации и альтернативные конструкции, упоминаемые ниже фигуры иллюстрируют лишь некоторые его варианты. Следует понимать, что конкретные раскрытые варианты осуществления изобретения не ограничивают объем его правовой охраны, и даже наоборот - все модификации, альтернативные конструкции, комбинации и эквиваленты должны рассматриваться как
15 попадающие в рамки и объем правовых притязаний.

[73] Используемые в заявке номера позиций предоставлены исключительно для удобства и, следовательно, не ограничивают объем охраны или варианты осуществления изобретения.

[74] Следует понимать, что если в настоящей заявке явно не определен некий
20 термин, обладающий неким разъясненным значением, то не следует считать, что его смысл ограничивается, прямо или косвенно, чем-то, что выходит за рамки простого или обычного значения этого термина.

[75] Согласно изобретению, средство для лечения ран представляет собой или
содержит партикуляризованные (в частности, измельченные) частицы
25 децеллюляризованной рыбьей кожи по меньшей мере одного заданного размера. Партикуляризованные, т.е. измельченные, децеллюляризованные частицы рыбьей кожи предназначены для создания каркасного материала, обеспечивающего миграцию клеток, а также их прилипание, пролиферацию и дифференцировку, для
способствования восстановлению и/или замене ткани, как это описано в патенте США
30 № 8613957, выданном 24 декабря 2013 года, соответствующая которому заявка была
подана 6 октября 2010 года.

[76] Внеклеточный матрикс (ВКМ-матрикс) позвоночных представляет собой
сложную структурную форму, окружающую и поддерживающую клетки. ВКМ-матрикс
состоит из сложных смесей структурных белков (наиболее распространенным из
35 которых является коллаген), а также других специализированных белков и
протеогликанов. Каркасный материал, раскрытый в данной заявке, представляет собой
по существу интактный бесклеточный каркас из натуральных биологических

компонентов ВКМ-матрикса из рыбьей кожи. Каркас также может содержать липиды природного происхождения из рыбьей кожи. Нативная трехмерная структура, состав и функция дермального ВКМ-матрикса по существу не изменяются и обеспечивают каркасу возможности миграции, прилипания, пролиферации и дифференцировки клеток, тем самым способствуя восстановлению и/или замене ткани.

[77] Предложенный каркасный материал получают из интактной рыбьей кожи. В качестве источника рыбьей кожи можно использовать любые виды рыб, включая костных и хрящевых. Например, источником может быть круглая рыба, такая как треска, пикша и сом; плоская рыба, такая как палтус, камбала и морской язык; лососевые, такие как лосось и форель; скумбриевые, такие как тунец; или мелкая рыба, такая как сельдь, анчоусы, макрель и сардины. В некоторых вариантах осуществления изобретения рыбью кожу получают из жирной холодноводной рыбы и/или рыбы, о которой известно, что она содержит большое количество жирных кислот омега-3. Примерами рыбы с высоким содержанием масла омега-3 являются лосось, сардель, тунец, сельдь, треска, сардина, макрель, угольная рыба, корюшка, сиг, рыба хоки и некоторые разновидности форели.

[78] Перед проведением обработки кожу снимают с рыбы. Если рыбья кожа принадлежит виду рыбы, имеющей чешую, ее следует почистить, чтобы удалить значительную часть чешуи или по меньшей мере удалить из чешуи гидроксиапатит. Фразы «значительная часть чешуи удалена» или «по существу свободна от чешуи» означают, что по меньшей мере 95%, предпочтительно по меньшей мере 99% и более предпочтительно 100% чешуи удалено с рыбьей кожи. Рыбья кожа «по существу без чешуи» может также относиться к коже видов рыб, не имеющих чешуи. Чешую удаляют либо перед любыми видами обработки, посредством чисто механического давления (например, с помощью ножа, вибрации с абразивами, давления воды, специализированного устройства для удаления чешуи, которое использует ту же механическую силу, что и ножи, или другого устройства давления, такого как шлифующее керамикой или пластмассой), либо после применения некоторой химической обработки (например, децеллюляризации), после которой применяют механическое давление, чтобы счистить чешуйки. Если кожу рыбы сначала обрабатывают химически и/или ферментативно (например, проводят обработку TRITON® X-100), то механическое давление, как правило, должно быть деликатным, поскольку после децеллюляризации кожа более уязвима к разрывам. Чешуйки можно удалять более чем за один этап, например, проводят частичное удаление до децеллюляризации с последующим дальнейшим удалением во время и/или после децеллюляризации. В альтернативном случае, чешую можно удалять исключительно с помощью химической обработки.

[79] После удаления чешуи рыбею кожу при необходимости замораживают перед децеллюляризацией. Рыбею кожу можно быстро заморозить, выдержав ее в жидком азоте или применив другое специальное оборудование для замораживания, позволяющее заморозить кожу до температуры -70°C или ниже, чтобы сохранить коллагеновую структуру каркаса. В альтернативном случае, рыбную кожу можно заморозить в морозильной камере обычного типа, которая обычно имеется на рыбном заводе. Процесс замораживания позволяет лизировать или частично лизировать клетки, составляющие интактную кожу рыбы, и способствовать децеллюляризации рыбеюй кожи. Если рыбеюя кожа была заморожена, ее можно впоследствии разморозить для дальнейшей обработки.

[80] Независимо от того, была ли рыба заморожена или нет, перед дальнейшей обработкой ее можно промыть буферным раствором. Например, рыбеюю кожу можно промыть 1-3 раза буферным раствором, содержащим при необходимости по меньшей мере один антиоксидант (в частности, аскорбиновую кислоту (например, 50 мМ аскорбиновой кислоты), витамины А, С, Е и бета-каротин), антибиотики (например, стрептомицин и пенициллин), протеазы (например, диспазу II) и ингибиторы протеаз (например, антипаин, апротинин, бензамидин, бестатин, DFP, EDTA, EGTA, лейпептин, пепстатин, фосфорамидон и PMSF) для обеспечения дезинфекции и стабилизации рыбеюй кожи. Буферный раствор может иметь показатель pH, составляющий по меньшей мере 5,5, например 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0 или более. В некоторых вариантах осуществления изобретения pH составляет от 7,0 до 9,0, например от 7,5 до 8,5. Буферный раствор также можно использовать в качестве среды, в которой рыбеюя кожа может храниться сроком от нескольких дней до нескольких недель и более. В некоторых вариантах осуществления изобретения рыбеюю кожу хранят в буферном растворе при температуре около 4°C .

[81] После замораживания и/или промывания, и/или выдерживания в буферном растворе рыбеюю кожу обрабатывают по меньшей мере одним децеллюляризующим раствором, чтобы удалить из рыбеюй кожи клеточный материал, включая антигенный материал, с минимальным повреждением или вообще без повреждения механической и структурной целостности и биологической активности природного внеклеточного матрикса.

[82] Термины «внеклеточный матрикс» или «ВКМ», используемые в настоящей заявке, относятся к неклеточному тканевому материалу, присутствующему в рыбеюй коже, который обеспечивает клеткам кожи структурную поддержку и выполняет другие важные функции. Упомянутый в заявке ВКМ-матрикс не включает матричный материал, составленный или полностью преобразованный из экстрагированных, очищенных или отделенных компонентов ВКМ (например, коллагена).

[83] Термины «бесклеточный», «децеллюляризованный», «децеллюляризованная рыба кожа» и т.п., используемые в настоящей заявке, относятся к рыба коже, из которой удалено значительное количество клеточного и нуклеинового кислотного содержимого, но оставлена сложная трехмерная интерстициальная структура ВКМ. Согласно изобретению, «децеллюляризованная рыба кожа» может дополнительно обозначать рыбу кожу, которая, помимо сложной трехмерной интерстициальной структуры ВКМ, не имеющей значительного количества клеточных и нуклеиновых кислот, включает полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 (ПНЖК-кислоты).

10 [84] «Децеллюляризирующие агенты» представляют собой те агенты, которые эффективны при удалении значительного количества клеточного и нуклеинового кислотного содержимого из ВКМ. ВКМ-матрикс является «децеллюляризованным» или «по существу свободным» от клеток и нуклеиновых кислот (т.е. из него удалено их «значительное количество»), когда из него удалено по меньшей мере 50%
15 жизнеспособных и нежизнеспособных нуклеиновых кислот и другого клеточного материала. Некоторые варианты осуществления изобретения характеризуются тем, что удалено около 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 100% жизнеспособных и нежизнеспособных нуклеиновых кислот и клеточного материала. Децеллюляризацию можно проверить, например, протестировав обработанную рыбу кожу на содержание ДНК. Удаление нуклеиновых кислот из ВКМ можно определить, например, посредством гистологического исследования ВКМ и/или биохимического анализа, такого как анализ PICOGREEN®, анализ дифениламина или ПЦР.

[85] Децеллюляризация разрушает клеточные мембраны и высвобождает
25 клеточное содержимое. Децеллюляризация может включать по меньшей мере одну физическую обработку, по меньшей мере одну химическую обработку, по меньшей мере одну ферментативную обработку или любую их комбинацию. Примерами физической обработки являются обработка ультразвуком, механическое перемешивание, механический массаж, механическое давление и замораживание/размораживание. Примерами химических децеллюляризирующих агентов являются ионные соли (например, азид натрия), основания, кислоты, детергенты (например, неионогенные и ионные детергенты), окислители (например, перекись водорода и пероксикислоты), гипотонические растворы, гипертонические растворы, хелатирующие агенты (например, ЭДТА и ЭГТА), органические растворители (например, три(н-бутил)фосфат), аскорбиновая кислота, метионин,
35 цистеин, малеиновая кислота и полимеры, которые связываются с ДНК (например, поли-L-лизин, полиэтиленимин (ПЭИ) и полиамидоамин. (ПАМАМ)). Неионогенные

детергенты включают 4-(1,1,3,3-Тетраметилбутил)фенилполиэтиленгликоль, т-октилфеноксиполиэтоксизтанол, трет-октилфениловый эфир полиэтиленгликоля (TRITON® X-100) (Dow Chemical Co.). Ионные детергенты включают додецилсульфат натрия (SDS), дезоксихолат натрия, TRITON® X-200 и цвиттерионные детергенты (например, CHAPS). Другие подходящие децеллюляризирующие детергенты включают моноолеат полиоксиэтилен(20)сорбитана и моноолеат полиоксиэтилен(80)сорбитана (Твин 20 и 80), 3-[(3-хлорамидопропил)диметиламино]-1-пропансульфонат, октилглюкозид и додецилсульфат натрия. Примерами ферментативных децеллюляризирующих агентов являются протеазы, эндонуклеазы и экзонуклеазы. Протеазы включают сериновые протеазы (например, трипсин), треониновые протеазы, цистеиновые протеазы, аспартатные протеазы, металлопротеазы (например, термолизин) и протеазы глутаминовой кислоты. Децеллюляризацию обычно проводят при рН, составляющем по меньшей мере 5,5, например 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0 или более. В некоторых вариантах осуществления изобретения показатель рН составляет от 7,0 до 9,0, например от 7,5 до 8,5.

[86] Один из примеров этапа децеллюляризации заключается в выдерживании рыбьей кожи в растворе, содержащем 1 М NaCl, 2% дезоксихолевой кислоты, 0,02% азида натрия и 500 частей на миллион стрептомицина. В другом примере рыбью кожу выдерживают в первом децеллюляризирующем растворе, содержащем протеазу (например, 2,5 ед/мл диспазы II) и другие компоненты (например, 0,02% азида натрия). Первый децеллюляризирующий раствор сливают, и затем обрабатывают рыбью кожу вторым децеллюляризирующим раствором, таким как раствор, содержащий детергент (например, 0,5% TRITON® X-100) и другие компоненты (например, 0,02% азида натрия). В другом примере рыбью кожу сначала обрабатывают децеллюляризирующим раствором, содержащим детергент (например, 0,5% TRITON® X-100) и другие компоненты (например, 0,02% ЭДТА, азид натрия и/или дезоксиголевую кислоту), а затем выдерживают во втором децеллюляризирующем растворе, содержащем детергент, такой как SDS.

[87] Рыбью кожу можно выдерживать или не выдерживать при осуществлении встряхивания. Этап (этапы) децеллюляризации можно повторять по мере необходимости, сливая весь оставшийся децеллюляризирующий раствор и при необходимости промывая рыбью кожу буферным раствором (например, сбалансированным солевым раствором Хэнка), а затем снова обрабатывая рыбью кожу на другом этапе децеллюляризации. После удаления достаточного количества клеточного материала децеллюляризирующий раствор можно удалить (например, путем аспирации или осторожного выливания).

[88] После децеллюляризации рыбью кожу можно при необходимости промыть

водой, буферным раствором и/или соляным раствором. Примеры подходящих промывочных растворов включают фосфатно-солевой буфер Дульбекко (ФСБД), сбалансированный солевой раствор Хэнка (ССРХ), Medium 199 (M199, SAFC Biosciences, Inc.) и/или L-глутамин. Этап (этапы) промывки обычно проводят при pH, составляющем по меньшей мере 5,5, например 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0 или более. В некоторых вариантах осуществления изобретения pH составляет от 7,0 до 9,0, например от 7,5 до 8,5.

[89] Рыбью кожу можно при необходимости отбелить для улучшения внешнего вида конечного продукта. Отбеливание можно проводить до, после и/или во время децеллюляризации. Например, по меньшей мере один отбеливающий агент можно включить в по меньшей мере один раствор для децеллюляризации и/или в по меньшей мере один буферный раствор. Примеры отбеливающих агентов включают сульфит натрия, перекись водорода, персульфат аммония, персульфат калия и персульфат натрия. В некоторых вариантах осуществления изобретения, если используется сильный отбеливающий агент, такой как персульфат (персульфаты), отбеливание и децеллюляризацию можно объединить в один этап, включающий выдерживание рыбьей кожи в смеси из по меньшей мере одного отбеливающего агента, загустителей и источников пероксида. Например, можно приготовить сухую отбеливающую смесь (см., например, «отбеливающие смеси», описанные в Примере 5), а затем добавить к этой сухой смеси воду, перекись водорода или их комбинацию, образовав тем самым отбеливающий раствор, который также может быть достаточен для осуществления децеллюляризации. Отбеливающие вещества (например, сульфит натрия, перекись водорода, персульфат аммония, персульфат калия и персульфат натрия) должны составлять около 40–60% от массы сухой смеси. К смеси можно добавить комбинацию ЭДТА и персульфатов для ускорения отбеливания и децеллюляризации.

[90] В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрация ЭДТА в сухой смеси составляет около 0,25–5% в весовом соотношении. Перекись водорода может составлять около 15–25% смеси; источником пероксида может быть перкарбонат натрия и перкарбонат калия. В качестве источника пероксида также можно использовать пергидрат фосфата натрия и карбонат натрия или метасиликат магния и силикат кремния. Сухая смесь может также включать диоксид кремния и гидратированный диоксид кремния, например, 1-10% в весовом соотношении, и при необходимости по меньшей мере один стеарат (например, стеарат аммония, стеарат натрия и/или стеарат магния). Кроме того, сухая смесь может при необходимости включать загустители, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, альгин (т.е. альгинат), органические камеди (например, целлюлозу, ксантановую камедь), метасиликат натрия и их комбинации, которые

увеличивают вязкость раствора для отбеливания/децеллюляризации и защищают белковые волокна от повреждений. Отбеливание и/или отбеливание, скомбинированное с децеллюляризацией, обычно проводят при рН, составляющем по меньшей мере 5,5, например 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0 или более. В некоторых вариантах осуществления изобретения рН составляет от 7,0 до 9,0, например от 7,5 до 8,5. После отбеливания и/или отбеливания, скомбинированного с децеллюляризацией, рыбу кожу при необходимости промывают раствором, содержащим L-глутамин, при условиях рН, описанных выше.

[91] В некоторых вариантах осуществления изобретения рыбу кожу обрабатывают расщепляющим ферментом. Подобно отбеливанию, расщепление можно проводить до, после и/или во время децеллюляризации. Подходящие ферменты включают протеазы, например сериновые протеазы, треониновые протеазы, цистеиновые протеазы, аспартат-протеазы, металлопротеазы и протеазы глутаминовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления изобретения пищеварительный фермент представляет собой сериновую протеазу, такую как трипсин. Расщепляющий фермент может представлять собой фермент, который действует в щелочной среде, ограничивает образование поперечных связей внутри ВКМ и смягчает кожу рыбы. Расщепление обычно проводят при рН по меньшей мере 5,5, например 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0 или более. В некоторых вариантах осуществления изобретения рН составляет от 7,0 до 9,0, например от 7,5 до 8,5.

[92] Децеллюляризованную рыбу кожу при необходимости подвергают криоконсервации. Криоконсервация может включать погружение рыбьей кожи в криопротекторный раствор перед замораживанием. Криопротекторный раствор обычно содержит подходящий буфер, по меньшей мере один криопротектор и при необходимости растворитель, например органический растворитель, который в сочетании с водой подвергается минимальному расширению и сжатию. Примеры криопротекторов включают сахарозу, раффинозу, декстран, трегалозу, диметилацетамид, этиметилсульфоксид, этиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль, 2-метил-2,4-пантандиал, некоторые антифризные белки и пептиды и их комбинации. В альтернативном случае, если децеллюляризованную рыбу кожу перед сублимацией подвергают быстрой заморозке (мгновенной заморозке), чтобы свести к минимуму образование кристаллов льда во время стадии замораживания, кожу при необходимости можно заморозить в буферном растворе, не содержащем криопротекторов. Криоконсервацию обычно проводят при рН, составляющем по меньшей мере 5,5, например 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0 или более. В некоторых вариантах осуществления изобретения рН составляет от 7,0 до 9,0, например от 7,5 до 8,5.

[93] Децеллюляризованная рыба кожа может быть упакована в стерильный контейнер, например, пакет или стеклянный флакон. В одном варианте используют пакет TYVEK®. Например, рыбу кожу можно выдержать в растворе криопротектора, упаковать в пакет TYVEK®, а затем поместить в сублимационную сушилку и заморозить со скоростью, соответствующей криопротектору.

[94] Децеллюляризованную рыбу кожу можно лиофилизировать (т.е. замораживать при низкой температуре и в условиях вакуума) таким образом, что вода будет последовательно удаляться из каждой фазы кристаллов льда без повторной кристаллизации льда. Во время лиофилизации воду обычно удаляют сначала сублимацией, а затем, при необходимости, десорбцией. Еще одним методом удаления лишней воды после обработки и перед стерилизацией является вакуумное прессование.

[95] В некоторых вариантах осуществления изобретения децеллюляризованную рыбу кожу стерилизуют до и/или после замораживания. Различные способы стерилизации хорошо известны в данной области техники. Например, децеллюляризованную рыбу кожу можно поместить в камеру с оксидом этилена и обработать оксидом этилена подходящими циклами. Другие методы стерилизации включают стерилизацию озоном, диоксидом углерода, газообразным формальдегидом или радиацией (например, гамма-излучением, рентгеновскими лучами, обработкой электронным лучом и субатомными частицами).

[96] В качестве альтернативы или в дополнение к замораживанию, сублимационной сушке и/или вакуумному прессованию воды, децеллюляризованную рыбу кожу можно консервировать в неводном растворе, таком как спирт.

[97] Полученный продукт (каркасный материал) представляет собой стерильную матрицу на основе коллагена, обладающую свойствами, которые могут способствовать регенерации, восстановлению и/или замене ткани (например, восстановлению, регенерации и/или росту эндогенной ткани). Термин «каркасный материал» относится к материалу, содержащему рыбу кожу, которая была децеллюляризована и, при необходимости, отбелена, расщеплена, лиофилирована и т.д., как обсуждалось выше. Каркасный материал может использоваться для создания интактного каркаса, поддерживающего эндотелиальные и/или эпителиальные клетки, и способен интегрироваться хозяином. Он является биосовместимым, не подвержен существенной кальцификации и может храниться и транспортироваться при температуре окружающей среды. Фраза «интегрированный хозяином» означает в данной заявке, что клетки и ткани пациента, в отношении которого ведется лечение с использованием каркасного материала, могут врастать в каркасный материал и что каркасный материал фактически интегрируется/абсорбируется в тело пациента.

Термин «биосовместимый» относится к материалу, который по существу нетоксичен в среде *in vivo* его предполагаемого использования и который по существу не отторгается физиологической системой пациента (т.е. не является антигенным).

[98] Это качество можно оценить по способности материала проходить тесты на биосовместимость, приведенные в стандарте № 10993 Международной Организации по Стандартизации (ISO) и/или Фармакопее 23 США (USP) и/или документе № G95-1 «Синей книги» Управления по Контролю за Продуктами и Лекарствами США (FDA) озаглавленном «Использование международного стандарта ISO-10993, Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 1: Оценка и тестирование». Обычно эти тесты измеряют токсичность, инфекционность, пирогенность, способность оказывать раздражающее воздействие, реакционную способность, гемолитическую активность, канцерогенность и/или иммуногенность материала. Биосовместимая структура или материал при введении большинству пациентов не вызывает существенной неблагоприятной, длительной или усиливающейся биологической реакции или ответа и отличается от легкого преходящего воспаления, которое обычно сопровождает хирургическое вмешательство или имплантацию инородных предметов в живой организм.

[99] Каркасный материал содержит белки из внеклеточного матрикса (ВКМ) рыбьей кожи. Компоненты ВКМ в каркасном материале могут включать, например, структурные белки; адгезивные гликопротеины; протеогликаны; непротеогликановые полисахариды; и матриклеточные белки. Примеры структурных белков включают коллагены (наиболее распространенный белок в ВКМ), такие как фибриллярные коллагены (типы I, II, III, V и XI); фаситные коллагены (типы IX, XII и XIV), короткоцепочечные коллагены (типы VIII и X), коллаген базальной мембраны (тип IV) и другие коллагены (типы VI, VII и XIII); эластин; и ламинин. Примеры адгезивных гликопротеинов включают фибронектин; тенасцины; и тромбоспондин. Примеры протеогликанов включают сульфат гепарина; сульфат хондроитина; и кератансульфат. Примером непротеогликанового полисахарида является гиалуоновая кислота. Матриклеточные белки представляют собой структурно разнообразную группу внеклеточных белков, которые регулируют функции клеток посредством взаимодействия с рецепторами клеточной поверхности, цитокинами, факторами роста, протеазами и ВКМ. Примеры включают тромбоспондины (TSP) 1 и 2; тенасцины; и SPARC (секретируемый белок, кислый и богатый цистеином).

[100] В некоторых вариантах осуществления изобретения децеллюляризация (и другие необязательные этапы обработки) удаляют не все встречающиеся в природе липиды из липидного слоя рыбьей кожи. Таким образом, каркасный материал может содержать по меньшей мере один липид рыбьей кожи, в частности, липидного слоя

рыбьей кожи. Например, каркасный материал может включать до примерно 25% липидов в массовом отношении (от сухой массы всего каркасного материала после лиофилизации), например 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23% или 24% липидов в массовом отношении. Присутствие липидов в каркасном материале можно проверить, например, при помощи экстракции органическим растворителем с последующей хроматографией. Примеры подходящих органических растворителей включают ацетон и хлороформ.

[101] Липиды в каркасном материале могут включать, например, жирные ацилы (т.е. жирные кислоты, их конъюгаты и производные); глицеролипиды; глицерофосфолипиды (т.е. фосфолипиды); сфинголипиды; сахаролипиды; поликетиды; стероловые липиды (т.е. стерины); некоторые жирорастворимые витамины; преноловые липиды; и/или поликетиды. Примеры жирных ацилов включают насыщенные жирные кислоты, такие как полиненасыщенные жирные кислоты; жирные эфиры; жирные амиды; и эйкозаноиды. В некоторых вариантах осуществления изобретения жирные кислоты включают жирные кислоты омега-3, такие как эйкозапентаеновая кислота (EPA) и докозагексаеновая кислота (DHA) (в высокой концентрации обнаруженная в рыбьем жире). Другие жирные кислоты, содержащиеся в рыбьем жире, включают арахидиновую кислоту, гадолеиновую кислоту, арахидоновую кислоту, масляную кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, вакценовую кислоту, линолевую кислоту, альфа-линоленовую кислоту, гамма-линоленовую кислоту, бегеновую кислоту, эруковую кислоту и лигноцериновую кислоту. Примеры глицеролипидов включают моно-, ди- и тризамещенные глицерины, такие как моноацилглицерины, диацилглицерины и триацилглицерины (т.е. моноглицериды, диглицериды и триглицериды). Примеры глицерофосфолипидов включают фосфатидилхолин; фосфатидилэтаноламин; и фосфатидилсерин. Примеры сфинголипидов включают фосфосфинголипиды и гликосфинголипиды. Примеры стероловых липидов включают холестерин; стероиды; и секостероиды (различные формы витамина D). Примеры преноловых липидов включают изопреноиды; каротиноиды; и хиноны и гидрохиноны, такие как витамины E и K.

[102] Каркасный материал может содержать по меньшей мере один добавленный активный агент (т.е. агент, который добавляют во время или после обработки каркасного материала), такой как антибиотик, антисептик, противомикробное средство, противовирусное, противогрибковое, противопаразитарное и противовоспалительное средство. Указанный активный

ингредиент может представлять собой соединение или композицию, облегчающие уход за ранами и/или способствующие заживлению тканей, например, антиоксидант или лекарственное средство. Это также может быть белок или белки и/или другие биологические препараты. Антибиотики, антисептики и противомикробные агенты могут быть добавлены в количестве, достаточном для придания каркасному материалу эффективных противомикробных свойств. В некоторых вариантах осуществления изобретения противомикробный агент представляет собой по меньшей мере один противомикробный металл, такой как серебро, золото, платина, медь, цинк или их комбинацию. Например, серебро можно добавить в каркасный материал во время обработки в ионной, металлической, элементарной и/или коллоидной форме. Серебро также можно использовать в сочетании с другими противомикробными препаратами. Противовоспалительные агенты могут быть добавлены в количестве, достаточном для уменьшения и/или ингибирования воспаления в области раны или ткани, на которую наносят каркасный материал.

[103] Каркасный материал можно использовать в высушенном виде. В альтернативном случае, каркасный материал можно регидратировать перед использованием. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько каркасных материалов ламинируют друг с другом с образованием более толстого каркасного материала.

[104] Обычно каркасный материал имеет толщину примерно от 0,1 до 4,0 мм (в поперечном сечении), например, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0 или 3,5 мм. Толщина может зависеть от ряда факторов, включая вид рыбы, использованной в качестве исходного материала, обработку, лиофилизацию и/или регидратацию. Конечно, толщина пропорционально увеличивается, если изделие содержит более одного слоя каркасного материала.

[105] В предпочтительном случае частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи для лечения ран и варианты предложенного способа позволяют получить стерильную матрицу на основе коллагена, которая обладает свойствами, способствующими регенерации, восстановлению и/или росту ткани, такой как эндогенная ткань, и которая при этом выполнена с возможностью формирования по ране или добавления к ней, чтобы лучше соответствовать геометрии раны. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи выполнены с возможностью помещения внутрь раны, такой как подрытая или туннельная рана, способами, которые неприменимы в случае использования листовых материалов. Таким образом, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи могут быть выполнены с возможностью стимулирования интеграции, благодаря тому, что клетки и ткани пациента, в

отношении которого проводят лечение с использованием каркасного материала, могут врастать в каркасный материал, а также тому, что каркасный материал фактически интегрируется/абсорбируется в организм пациента.

[106] Согласно изобретению, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи могут быть выполнены с возможностью активного стимулирования заживления ран в качестве физического каркаса для проникновения в клетки, участвующие в заживлении/восстановлении ран, например, для врастания клеток и реваскуляризации. В предпочтительном случае, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи для лечения ран выполнены с возможностью сохранения трехмерной («3D») структуры децеллюляризованной рыбьей кожи с 5 10 15
внечелочным матриксом («ВКМ»), которая распознается, например, посредством гистологического анализа. Размеры частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи могут быть дополнительно подобраны таким образом, чтобы облегчить формование, внедрение или иное нанесение частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в полость раны с большей точностью, чем у известных способов лечения ран.

[107] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи имеют наибольший размер в границах заданных максимальной пороговой величины и минимальной пороговой 20 25
величины, который эффективен для сохранения матричной структуры децеллюляризованной рыбьей кожи и способствует регенеративному врастанию клеток в рану. Говоря другими словами, наибольший размер, такой как наибольший размер в длину, ширину и/или толщину частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, может быть меньше максимального размера, например, в 1 мм, но больше минимального размера, например, размера, при котором ВКМ разрушается. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи получают путем использования листа децеллюляризованной рыбьей кожи, такого как описан выше, измельчения этого листа децеллюляризованной рыбьей кожи и, при необходимости, отсеивания измельченных 30
частиц до тех пор, пока измельченные частицы децеллюляризованной рыбьей кожи не окажутся в пределах заданных минимальных и максимальных пороговых значений размера.

[108] Частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи могут быть также выполнены с возможностью противостоять силам сдвига благодаря своим 35
размерам, что позволяет частицам измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи обеспечивать улучшенное лечение ран пациентов, которые перемещаются или являются перемещаемыми между разными локациями или местами, или во время

обычной деятельности пациента во время выздоровления, такой как ходьба.

[109] Согласно изобретению, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи можно с успехом наносить местно и/или имплантировать в рану, чтобы обеспечить каркас для врастания клеток и реваскуляризации, с достижением при этом
5 дополнительных преимуществ тканевого каркаса, таких как противовоспалительный барьер, восстановление мягких тканей, предотвращение растрескивания и других.

[110] Изобретение также относится к набору для стабилизации, защиты и/или заживления раны. Типичный набор может включать контейнер, содержащий измельченную децеллюляризованную рыбью кожу в форме частиц для помещения на
10 рану или в рану и удержания в зоне раны с помощью связывающего элемента. Частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи могут быть выполнены с возможностью помещения на раневое ложе в сухой или во влажной форме.

[111] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, контейнер дополнительно содержит контактный элемент, выполненный с возможностью
15 сопряжения с раной и удержания измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в форме частиц на ране, и внешнее покрытие, выполненное с возможностью удержания на ране контактного элемента и измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в виде частиц. Контейнер может дополнительно включать базовый материал для доставки измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в форме
20 частиц и для соединения с контактным элементом. Контейнер также может вмещать по меньшей мере одно терапевтическое средство, включая анальгетики, анестетики, цитокины, факторы роста, кровоостанавливающие средства, антибиотики, противогрибковые средства, гидратирующие соединения или их комбинации.

[112] Контейнер может дополнительно содержать жидкость, такую как солевой
25 раствор заданной концентрации, позволяющую врачу смачивать частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи до или во время наложения на рану, чтобы частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи можно было наносить во влажном виде в качестве альтернативы или как дополнение к нанесению в сухом виде.

[113] Изобретение также относится к способам стабилизации, защиты и/или
30 заживления раны. Типичный способ может включать нанесение на рану измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в форме частиц.

[114] Способы нанесения частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей
35 кожи могут включать этапы подготовки раневого ложа, такие как удаление некротической ткани для получения чистой раневой поверхности и/или промывание для удаления остатков и экссудата; нанесение частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в сухом виде, укладку или присыпку измельченных

частиц децеллюляризованной рыбьей кожи на раневое ложе; нанесение частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи во влажном виде, смачивание частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи жидкостью, например физиологическим раствором, а затем нанесение увлажненных частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи на раневое ложе с помощью пальца, депрессора языка или другого хирургического инструмента; и, при необходимости, покрывание и фиксацию раневого ложа повязкой, такой как неклеящая повязка, пена, марля, бинт и/или другие компоненты.

[115] В соответствии с изобретением, нанесение частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи на рану позволяет каркасному материалу или материалам ускорять прорастание клеточной ткани внутри частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи. В некоторых вариантах осуществления изобретения частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, будучи нанесенными на рану, противостоят силам сдвига.

[116] В соответствии с изобретением, врач-клиницист может наносить частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи согласно предложенному способу лечения ран в сухой форме, высыпая эти частицы на раневое ложе с обеспечением их желаемого рассеивания. В других вариантах осуществления изобретения клиницист может выбрать применение частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи во влажном виде, что позволяет придать получившейся пасте форму, соответствующую конкретным размерам раневого ложа. В изобретении можно использовать комбинацию влажного и сухого нанесения. В других вариантах можно комбинировать размеры частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи.

[117] Используемый в настоящей заявке термин «лечение» следует понимать согласно его общему словарному определению. То есть термин «лечение» в широком смысле включает медицинскую помощь и/или лекарственные средства, назначаемые пациенту в связи с заболеванием или травмой. Как должно быть понятно специалистам в данной области, «лечение» включает использование химического, физического или биологического агента для сохранения или придания определенных свойств чему-либо. Таким образом, под «лечением» можно понимать оказанную медицинскую помощь (т.е. в форме способа или серии предписанных действий), или же оно может относиться к лекарственному средству, используемому для поддержания определенного свойства или для придания этого свойства чему-либо.

[118] В качестве неограничивающего примера отметим, что раскрытая в настоящем документе децеллюляризованная рыба кожа в форме частиц может называться «лечением», т.е. лекарственным средством, которое применяется для предохранения и/или стабилизации раны или которое может обеспечить любое другое

описанное благоприятное воздействие на место раны. Аналогично, в некоторых случаях «лечение» включает использование раскрытой децеллюляризированной рыбьей кожи в форме частиц в способах стабилизации и/или защиты раны.

[119] Термины «децеллюляризованная», «децеллюляризованная рыбья кожа», «бесклеточная рыбья кожа» и т.п., используемые в настоящей заявке, относятся к рыбьей коже, полученной любым способом, и включающей любой вариант изобретения, раскрытого в патенте США № 8613957, озаглавленном «Каркасный материал для лечения ран и/или других видов применения для заживления ран». Соответственно, термины «децеллюляризованная», «децеллюляризованная рыбья кожа», «бесклеточная рыбья кожа» и т.п., используемые в настоящей заявке, включают очищенную от чешуи рыбью кожу, из которой удалено существенное количество клеточного и нуклеиновокислотного содержимого, но оставлена сложная трехмерная интерстициальная структура нативного материала внеклеточного матрикса (ВКМ). В общем, описанная выше децеллюляризация представляет собой более щадящую форму обработки, чем те, которые требуется выполнять и/или обычно выполняются на тканях млекопитающих, которые часто используют агрессивную химическую обработку и/или выдерживание в химикатах (например, антибиотиках).

[120] Способы децеллюляризации, описанные в патенте США № 8613957, приводят к получению каркасного материала, сохраняющего трехмерную структуру компонентов естественного внеклеточного матрикса, и это обстоятельство позволяет, в некоторых случаях, получать физическую среду, обеспечивающую миграцию и/или поддержку для стволовых клеток, а также других клеток, участвующих в процессе заживления ран, что способствует излечению раны. Нативная структура внеклеточных компонентов, таких как коллаген, сохраняется в децеллюляризованном каркасном материале рыбьей кожи в дополнение к другим нативным компонентам, таким как полиненасыщенные жирные кислоты Омега-3 (ПНЖК).

[121] Другие каркасные материалы, получаемые из кожи/мембран млекопитающих (такие как средства для лечения ран на основе плаценты), подвергают жесткой химической обработке из-за опасений, связанных с риском передачи вирусов и прионов, а также риска аллергических или других иммунных реакций в результате применения каркасных материалов от млекопитающих в отношении людей. Эти методы обработки уничтожают естественную трехмерную конфигурацию внеклеточных компонентов или иным образом лишают их возможности способствовать заживлению ран в той же или аналогичной степени, что и децеллюляризованная рыбья кожа.

[122] В противоположность сказанному, атлантическая треска (*Gadus morhua*) и многие другие виды рыб не передают заболеваний человеку, или по меньшей мере такой риск гораздо менее вероятен. Кроме того, децеллюляризованная рыбья кожа по

всей видимости не содержит аллергенных компонентов, что значительно снижает риск аллергической или другой иммунной реакции. Благодаря пониженной вероятности передачи заболеваний и аллергических реакций, децеллюляризованную рыбью кожу можно подвергать щадящей обработке, сохраняющей биологическую структуру и биологически активные соединения внеклеточного матрикса. Соответственно, децеллюляризованная рыбья кожа в процессе обработки лишается клеток кожи, но сохраняет естественную трехмерную структуру внеклеточных компонентов, которая обеспечивает естественный каркас, способствующий заживлению ран. Напротив, каркасные материалы млекопитающих не имеют трехмерной структуры, лишены других естественных внеклеточных компонентов и не могут способствовать заживлению ран в той же мере или таким же образом, как это делает децеллюляризованная рыбья кожа.

[123] Кроме того, восстановленные коллагеновые материалы, полученные в ходе агрессивной физической и химической обработки, не могут сохранять свою нативную трехмерную структуру, особенно в естественных обстоятельствах других природных внеклеточных компонентов. Подобно обсуждавшемуся выше каркасному материалу, полученному из млекопитающих, отсутствие нативной структуры и/или трехмерной среды внеклеточного матрикса, обеспечиваемой восстановленными коллагеновыми материалами, делает их неспособными обеспечить сопоставимый или аналогичный каркас для ускорения заживления ран.

[124] Со ссылкой на фиг.1А–1С раскрыто предложенное средство 100, 110, 120 для лечения ран. Средства 100, 110, 120 для лечения ран содержат по меньшей мере одну частицу 102, 112, 122 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи.

[125] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи имеют наибольшее измерение в границах заданного максимума порогового размера и минимального порогового размера, который эффективен для сохранения матричной структуры децеллюляризованной рыбьей кожи и способствует регенеративному врастанию клеток в рану. Говоря другими словами, наибольшее измерение, такое как наибольшее измерение в длину, ширину и/или толщину частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, может быть меньше максимального размера, например, в 1 мм, но больше минимального размера, например, размера, при котором ВКМ разрушается.

[126] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи получают путем использования листа децеллюляризованной рыбьей кожи, такого как описан выше, измельчения этого листа децеллюляризованной рыбьей кожи и, при необходимости, отсеивания

измельченных частиц до тех пор, пока частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи не окажутся, полностью или по большей части, в пределах заданных минимальных и максимальных пороговых значений размера. В некоторых вариантах осуществления изобретения, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей
5
кожи признаются находящимися по существу в пределах заданных минимального и максимального пороговых значений размера, когда по меньшей мере примерно 75% частиц имеют наибольший размер, попадающий в диапазон между заранее определенными минимальным и максимальным пороговыми значениями размера, или, при необходимости, когда по меньшей мере примерно 90% частиц имеют наибольший
10
размер, попадающий в диапазон между заранее определенными минимальным и максимальным пороговыми значениями размера, и при необходимости, когда по меньшей мере примерно 95% частиц имеют наибольший размер, попадающий в диапазон между заранее определенными минимальным и максимальным пороговыми значениями размера, или характеризуются другим подходящим процентом.

15 [127] Частицы 102 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи преимущественно имеют размер менее 1 мм. Говоря другими словами, по меньшей мере одно из измерений толщины, длины, ширины или другого измерения частиц 102 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, т.е. наибольшее из значений толщины, длины и ширины составляет менее 1 мм. В соответствии с некоторыми
20
вариантами изобретения, частицы 122 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи имеют, в среднем или согласно любому подходящему заранее заданному порогу, размер менее 1 мм. В других вариантах осуществления изобретения все частицы 122 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи имеют размер менее 1 мм.

[128] В некоторых вариантах осуществления изобретения частицы 102
25
измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи имеют размер не более 1 мм в любом отношении. Это обстоятельство обеспечивает преимущество максимальной формуемости частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, благодаря которой они плотно прилегают к ране.

[129] В других вариантах осуществления изобретения частицы 112
30
измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи имеют размер от 1 до 2 мм. Говоря другими словами, по меньшей мере одно из измерений толщины, длины, ширины или другого измерения частиц 102 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, т.е. наибольшее из значений толщины, длины и ширины, составляет менее 2 мм и более 1 мм. Частицы 112 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи благодаря своему
35
размеру предпочтительно способны сохранять структуру ВКМ и при этом практикующему врачу, например клиницисту, легко манипулировать ими.

[130] В другом варианте осуществления частицы 122 измельченной

децеллюляризованной рыбьей кожи имеют размер более 2 мм. Иначе говоря, по меньшей мере одно из измерений толщины, длины, ширины или другого измерения частиц 122 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи превышает 2 мм, т.е. наибольшее из значений толщины, длины и ширины превышает 2 мм. В некоторых вариантах осуществления изобретения частицы 122 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, в среднем или в соответствии с любым подходящим заданным порогом, имеют размер более 2 мм. В других вариантах все частицы 122 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи имеют размер более 2 мм. Еще в одном варианте реализации заданный порог размера не относится к толщине частиц децеллюляризованной рыбьей кожи.

[131] Согласно изобретению, частицы 102, 112, 122 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи могут быть получены путем измельчения листового материала децеллюляризованной рыбьей кожи до желаемого размера с использованием подходящего измельчающего устройства, например, универсальной режущей мельницы Pulverisette 19 с регулируемой скоростью 50–700 об/мин, поставляемой компанией Fritsch GmbH из Идар-Оберштайна, Германия.

[132] Устройство для измельчения или обработки рыбьей кожи может включать использование по меньшей мере одного сита или фильтра, выполненного с возможностью разделения измельченного материала на основе листа из децеллюляризованной рыбьей кожи на подходящие по размерам фракции. Например, сита могут улавливать измельченные частицы, размер которых превышает заданный максимальный порог, позволяя при этом более мелким измельченным частицам проходить в приемник. Дополнительное сито можно использовать для улавливания измельченных частиц, размер которых превышает заданный минимальный порог, позволяя при этом более мелким измельченным частицам проходить во второй резервуар, такой как резервуар для отходов.

[133] В некоторых вариантах осуществления изобретения частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи могут иметь распределение размеров от 2 мм до 2,8 мм (т.е. наибольшее значение по меньшей мере одного показателя из толщины, длины, ширины или другого габарита частиц 122 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи составляет от 2 мм до 2,8 мм), от 1,4 до 1,99 мм (т.е. наибольшее значение по меньшей мере одного показателя из толщины, длины, ширины или другого габарита частиц 122 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи составляет от 1,4 мм до 1,99 мм), от 1 мм до 1,39 мм (т.е. наибольшее значение по меньшей мере одного показателя из толщины, длины, ширины или другого габарита частиц 122 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи составляет от 1 мм до 1,39 мм), более 1 мм (т.е.

наибольшее значение по меньшей мере одного показателя из толщины, длины, ширины или другого габарита частиц 122 измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи превышает 1 мм) или любые другие подходящие размеры.

[134] Согласно некоторым вариантам предложенного средства лечения ран и связанных с ним способов, используют комбинацию из по меньшей мере двух различных размеров частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи в подходящих пропорциях размеров или пороговых значений, описанных в настоящей заявке, например 50:50 первого размера и второго размера по объему или массе, 60:40 первого размера и второго размера по объему или массе, 70:30 первого размера и второго размера по объему или массе, 25:75 первого размера и второго размера по объему или массе, 80:20 первого размера и второго размера по объему или массе, 90:10 первого размера и второго размера по объему или массе или 95:5 первого размера и второго размера по объему или массе, 97:3 первого размера и второго размера по объему или массе, 98:2 первого размера и второго размера по объему или массе, или 99:1 первого размера и второго размера по объему или массе, или любые другие подходящие пропорции.

[135] Кроме того, согласно некоторым вариантам предложенного средства для лечения ран и связанных с ним способов, используют комбинацию из по меньшей мере трех различных размеров частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи в подходящих пропорциях размеров или пороговых значений, описанных в настоящей заявке, таких как 50:25:25 первого размера, второго размера и третьего размера по объему или массе, 60:20:20 первого размера, второго размера и третьего размера по объему или массе, 70:15:15 первого размера, второго размера и третьего размера по объему или массе, 80:10:10 первого размера, второго размера и третьего размера по объему или массе, 90:5:5 первого размера, второго размера и третьего размера по объему или массе, 60:30:10 первого размера, второго размера и третьего размера по объему или массе, 70:20:10 первого размера, второго размера и третьего размера по объему или массе, 90:9:1 первого размера, второго размера и третьего размера по объему или массе, или любые другие комбинации.

[136] Согласно по меньшей мере одному варианту осуществления изобретения, противовирусные и антибактериальные свойства частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи используют для исключения бактериальной и/или вирусной инфекции в месте раны, что уменьшает потенциальные осложнения (например, инфицирование раны) и/или увеличивает вариативность целей и/или обстоятельств, для и/или при которых можно использовать предложенные средство и способ лечения ран.

[137] Кроме того, противовоспалительные (или регулирующие воспаление)

свойства ПНЖК Омега-3 в частицах измельченной децеллюляризованных рыбьей кожи помогают регулировать воспаление в месте раны, что в некоторых вариантах реализации помогает стабилизировать, защитить и/или заживить ткань.

[138] Таким образом, кислоты ПНЖК Омега-3, присутствующие в рыбьей коже, сохраняются и после процедуры децеллюляризации. Предыдущие исследования показали, что кислоты ПНЖК Омега-3 обладают противовирусными и антибактериальными свойствами, а также действуют как регуляторы воспаления. Частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи наследуют и сохраняют эти целебные свойства даже после обработки, описанной в настоящей заявке, и это обстоятельство дополнительно усиливает целебные свойства частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в предложенных средствах и способе лечения ран.

[139] В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные наборы (или их компоненты) можно использовать для стабилизации, покрытия и/или инициализации процесса заживления туннельных/подрытых или других травматических ран, включая местную терапию кровоточащих ран (например, порезов, рваных ран и ссадин) и/или временную терапию сильно кровоточащих или геморрагических ран.

[140] Некоторые варианты осуществления изобретения позволяют реализовать дополнительные преимущества благодаря применению систем, наборов и/или способов, комбинирующих два типа продуктов из децеллюляризованной рыбьей кожи (например, листовую и измельченную децеллюляризованную рыбью кожу) друг с другом для случая сложных ран мягких тканей. Эти два типа рыбьей кожи можно использовать в сочетании для достижения различных целей.

[141] Например, глубокие асимметричные и подрытые раны можно заполнить измельченной децеллюляризованной рыбьей кожей, а затем закрепить листовым материалом для оптимального заживления ран, контроля кровотечения и защиты от инфекции во время транспортировки пациента в учреждение более высокого уровня. Вторичное покрытие средством из децеллюляризованной рыбьей кожи в форме листов защищает средство для лечения ран на основе частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи во время смены повязки, например, от сдвигающих сил, а также усиливает бактериальный и гемостатический барьер во время транспортировки. Следовательно, процесс излечения травмированного человека может начаться, пока тот еще ожидает транспортировки в медицинское учреждение, что приводит к улучшению качества раневого ложа в аспекте последующей трансплантации.

[142] Кроме того, наборы, содержащие частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, могут обеспечить по меньшей мере одно

хирургическое преимущество, включая обеспечение начального подхода к лечению раны, который позволяет контролировать кровотечение, стабилизировать раневое ложе, инициировать регенерацию кожи и обеспечивать микробный контроль; упрощение вариантов лечения туннельных и подрывных ран, для которых традиционные материалы не оптимизированы по физическим свойствам; заполнение 5 глубоких крестцовых и пролежневых раны, позволяющее накладывать лоскуты меньшего размера и повышать вероятность положительного результата от лоскута; и выдерживание раны при подготовке к аутотрансплантации и/или созданию кожного лоскута.

10 [143] Со ссылкой на фиг.2А проиллюстрирован предложенный способ лечения ран. Способ 200 в целом соответствует случаю сухого применения средства для лечения ран и может содержать по меньшей мере один из следующих этапов, не обязательно в указанном порядке. Способ 200 может включать этап 202 подготовки 15 раневого ложа. Согласно изобретению, раневое ложе может быть подготовлено путем его очистки, например, путем удаления некротической ткани и/или промывки раневого ложа для удаления дебриса и экссудата. Согласно изобретению, этап 202 подготовки раневого ложа включает удаление ранее примененных средств для лечения ран, содержащих частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, например, после определения того, что частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей 20 кожи не интегрировались в течение заданного порогового периода. Указанный заданный пороговый период может составлять 7 дней, 10 дней, 2 недели или любой другой подходящий пороговый срок.

[144] Способ 200 может дополнительно включать этап 204 нанесения сухих частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи из контейнера на раневое 25 ложе. Этап 204 нанесения сухих частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи может включать любую подходящую методику нанесения, такую как присыпка, разбрызгивание, набивка, прессовка, формование, их комбинации или иную методику.

[145] Например, при выполнении этапа 204 врач может высыпать первый слой сухих частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи непосредственно на 30 раневое ложе из упаковки, а затем, используя аппликатор, например, пальцы в перчатках, нанести щепотку сухих частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в раневое ложе сложной формы, например, в туннельную или подрывную рану. Врач может нанести достаточное количество сухих частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, чтобы полностью или в существенном объеме 35 заполнить пустоту, образованную ложем раны, такой как туннельная рана. Согласно изобретению, этап 204 может включать высыпание сухих частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в чистый или стерильный контейнер перед

нанесением сухих частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи на раневое ложе любым подходящим образом.

[146] Способ 200 может дополнительно включать этап 206 покрывания раневого ложа. Этап 206 покрывания раневого ложа можно осуществлять с использованием 5 неклеякой повязки и, при необходимости, валика для обеспечения контакта между частицами измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи и раневым ложем. Говоря другими словами, этап 206 покрывания раневого ложа может включать в себя размещение покрытия, такого как неклеякая повязка, достаточно плотно прилегающего к раневому ложу, чтобы прижать к нему частицы измельченной децеллюляризованной 10 рыбьей кожи. Неклеякая повязка может представлять собой любую подходящую повязку, такую как синтетическая нетканая неклеякая повязка, неклеякая хлопчатобумажная повязка или другая. Покрытие может включать любой подходящий вид покрытия.

[147] В качестве альтернативы или как дополнение, этап 206 может включать 15 закрепление покрытия пеной или марлей для сохранения влажности раневого ложа и контроля экссудата. Способ 200 может дополнительно включать этап 208 обертывания раневого ложа для закрепления покрытия.

[148] Способ 200 может дополнительно включать этап 210 проверки интеграции частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи по истечению заданного 20 порогового периода. Например, заданный порог может составлять период в две недели, что дает частицам достаточно времени для интеграции, т.е. для обеспечения клеточного врастания и неоваскуляризации. Если при выполнении этапа 210 устанавливают, что интеграция не произошла, способ 200 можно повторить с удалением ранее нанесенных частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей 25 кожи в рамках этапа 202 подготовки раневого ложа.

[149] Со ссылкой на фиг.2B проиллюстрирован способ лечения ран, относящийся к другому варианту осуществления изобретения. Способ 250 в целом соответствует случаю влажной обработки ран и может включать по меньшей мере один из следующих этапов, не обязательно в изображенном порядке. Способ 250 30 может включать этап 252 подготовки раневого ложа, подобный описанному выше в отношении способа 200.

[150] Способ 250 может дополнительно включать этап 254 увлажнения частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи с помощью жидкости. Указанная жидкость может представлять собой любую подходящую жидкость, например 35 физиологический раствор заданной концентрации. Согласно изобретению, жидкость может представлять собой 0,9% физиологический раствор, хорошо известный специалистам данной области техники. Этап 254 может включать добавление

заданного количества жидкости, например 1 см^3 , 2 см^3 или иного количества.

[151] Способ 250 может включать этап 256 нанесения увлажненных частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в раневое ложе или на него с помощью аппликатора. Этап 256 может включать преобразование увлажненных частиц
5 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в пасту перед нанесением пасты на раневое ложе с помощью пальца в перчатке, депрессора языка, хирургического инструмента или любого другого подходящего аппликатора. Как и в способе 250, этап нанесения увлажненных частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи может включать нанесение достаточного количества частиц для полного или по
10 существу полного заполнения пространства, образованного ложем раны, такой как туннельная рана. В других вариантах осуществления изобретения, в качестве дополнения или альтернативы заполнению пустот, этап 256 включает нанесение слоя увлажненных частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи поверх раневого ложа.

[152] Способ 250 может дополнительно включать этап 258 покрывания раневого ложа путем нанесения на него увлажненных частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, подобный вышеописанному этапу 206, этап 260 закрепления повязки, подобный вышеописанному этапу 208, и/или этап 262 проверки интеграции, подобный вышеописанному этапу 210 способа 200.

[153] Со ссылкой на фиг.3А-3С проиллюстрировано применение предложенного средства для лечения ран. На фиг.3А показано раневое ложе РЛ, подготовленное для лечения ран согласно настоящему изобретению. Показанное на фиг.3А раневое ложе имеет по меньшей мере одну глубокую область. Как описано выше со ссылкой на фиг.2А и 2В, раневое ложе РЛ может быть подготовлено путем предварительного
25 удаления некротической ткани и орошения раневого ложа РЛ для удаления дебриса и экссудата.

[154] Затем, как показано на фиг.3В, на раневое ложе РЛ наносят средство 300 для лечения ран, включающее по меньшей мере одну сухую частицу измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи (но сначала ее извлекают из упаковки и помещают
30 в стерильный контейнер С). Средство 300 для лечения ран можно наносить методом присыпки, разбрызгивания, набивки или иным образом, например, с использованием аппликатора, такого как палец в перчатке, хирургический или иной инструмент. Средство 300 для лечения ран можно добавлять в достаточных количествах, чтобы заполнить по существу целиком по меньшей мере одну глубокую область раневого
35 ложа РЛ.

[155] На фиг.3С показано раневое ложе РЛ со средством 300 для лечения ран, которое нанесено таким образом, что по существу заполняет по меньшей мере одну

глубокую область раневого ложа РЛ. Одно из преимуществ такого средства 300 для лечения ран состоит в том, что оно позволяет каркасным материалам заполнять раневое ложе РЛ (которое имеет сложную геометрию), без продолжительной и трудоемкой работы врача по разрезанию листового децеллюляризованного материала
5 рыбьей кожи до нужного размера. Кроме того, средство 300 для лечения ран позволяет эффективно заполнять сложные геометрические формы, включая по меньшей мере одну глубокую область, путем простой процедуры нанесения. Благодаря применению средства 300 для лечения ран, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей
10 кожи интенсифицируют прорастание клеток по всей сложной геометрии раны, а также обеспечивают преимущества противовирусных и антибактериальных свойств кислот ПНЖК Омега-3, которыми они обладают.

[156] Обратимся теперь к фиг.4А-4F, которые иллюстрируют применение средства для лечения ран, соответствующего другому варианту осуществления изобретения. Средство 400 для лечения ран наносят во влажном или увлажненном
15 виде на раневое ложе, как это описано в отношении способа 250, проиллюстрированного посредством фиг.2В. Средство 400 для лечения ран содержит частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи с подходящим распределением размеров, как описано выше, и оно может поставляться в упаковке 402. Упаковка 402 может быть изготовлена из любого подходящего материала,
20 например, полимера, пригодного для вмещения жидкости 450 (такой как 0,9% физиологический раствор), располагаемой во внутренней полости упаковки 402. Жидкость 450 можно выдавать любым подходящим способом, например, при помощи шприца 452 или другого устройства. Согласно изобретению, на шприц 452 могут быть нанесены метки, помогающие врачу вводить заданное количество жидкости 450,
25 например 1 см³ или 2 см³. Упаковка 402 может быть изготовлена из прозрачного или просвечивающего материала, чтобы врач мог видеть сухие частицы 400 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи по мере добавления к ним жидкости 450. На фиг.4В показано, что упаковка 402 может быть выполнена с возможностью открывания, например, путем снятия слоя, в результате чего врач получает доступ к находящимся в
30 ней увлажненным частицам 400 рыбьей кожи.

[157] Как показано на фиг.4С, увлажненные частицы 400 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи можно преобразовать в пасту 404, используя любой подходящий аппликатор, например, палец в перчатке. Это можно выполнять
35 внутри упаковки 402 или на ней, на стерильной поверхности, или в любом другом подходящем месте.

[158] На фиг.4D показано раневое ложе РЛ, на которое подлежит наносить средство 400 для лечения ран. Раневое ложе РЛ может иметь сложную геометрию,

определяемую, например, туннельной и/или подрытой раной, и/или располагаться так, что применения листовой децеллюляризованной рыбьей кожи будет недостаточно, и/или что ее трудно будет наносить. Как показано на фиг.4Е, пасту 404 наносят на раневое ложе РЛ с помощью аппликатора АПП. Аппликатор АПП может представлять собой палец в перчатке, депрессор языка, хирургический инструмент или что-либо другое. Согласно изобретению, нанесение пасты 404 включает прессование или набивку пасты 404 в раневое ложе РЛ так, чтобы заполнить целиком или по существу целиком пространство, ограниченное раневым ложем РЛ. Благодаря размерам частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, паста 404, входящая в средство 400 для лечения ран, обладает возможностью точно принимать форму раневого ложа РЛ.

[159] Как показано на фиг.4F, раневое ложе РЛ может быть заполнено пастой 404, причем в некоторых вариантах осуществления изобретения заполнено вплоть до поверхности кожи. Нанесение увлажненных частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи может эффективно улучшать такие показатели средства 400 для лечения ран, как формуемость, способность сохранять форму, пластичность и устранимость. Было неожиданно обнаружено, что в то время как существующие средства для лечения ран имеют тенденцию просачиваться наружу во время нанесения, паста 404 удерживается на месте и сохраняет свою форму, тем самым улучшая эффективность лечения раны. Помимо прочего, это обстоятельство снижает расход средства для лечения ран.

[160] Обратимся к фиг.5А–5С, изображающим раневое ложе РЛ. Показанное на фиг.5А раневое ложе РЛ представляет собой рану среднего или большого размера, характеризующуюся неровной и глубокой областью. Средство 500 для лечения ран можно применять к этому раневому ложу РЛ в сухой или влажной форме, причем применять в количестве, достаточном для полного или по существу полного заполнения желаемой части раневого ложа. В варианте, показанном на фиг.5А–5С, выполняют дополнительный этап нанесения листового децеллюляризованного материала 550 из рыбьей кожи. Этот листовой децеллюляризованный материал из рыбьей кожи может представлять собой каркас, раскрытый в патенте США № 8613957. Листовой децеллюляризованный материал 550 из рыбьей кожи фиксирует средство 500 для лечения ран по месту, что является преимуществом, и в то же время сам способствует заживлению ран, вращанию клеток и неоваскуляризации. Листовой децеллюляризованный материал 550 из рыбьей кожи удерживается на месте относительно раневого ложа РЛ при помощи по меньшей мере одного крепежного элемента 552.

[161] Далее обратимся к фиг. 6А–6С, изображающим раневое ложе РЛ.

Показанное на фиг.6А раневое ложе РЛ представляет собой глубокую рану, которая из-за своей глубины плохо подходит для существующих листовых каркасных материалов. Предложенное в настоящем изобретении средство 600 для лечения ран может быть введено в раневое ложе РЛ с использованием аппликатора АПП, такого как хирургический инструмент, вследствие чего средство 600 для лечения ран будет полностью или по существу полностью заполнять раневое ложе РЛ. Благодаря размерам частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи средства 600 для лечения ран, это средство 600 для лечения ран можно легко, быстро и эффективно вводить в раневое ложе РЛ, причем с меньшим его расходом, а также с меньшими финансовыми и временными затратами, обеспечивая тем самым наличие внутри раневого ложа РЛ каркасного материала, способствующего прорастанию клеток по всей сложной геометрии раны. Как видно на фиг.6С, вследствие применения средства 600 для лечения ран в конечном счете происходит нарастание новой ткани НТ.

[162] Обратимся к фиг.7А–7С, изображающим раневое ложе РЛ неправильной формы. Это РЛ состоит из группы раневых лож разной формы и глубины, что усложняет применение существующих средств для лечения ран. Как видно на фиг.7В, средство 700 для лечения ран наложено, как описано в данной заявке, на группу раневых лож РЛ либо в сухом, либо во влажном виде, так что средство 700 для лечения ран по существу отвечает сложной геометрии раневого ложа РЛ. Эту процедуру можно осуществлять с минимальными усилиями, временем и затратами благодаря размерам частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, которые, несмотря на свой небольшой размер (позволяющий вводить их в раневое ложе), обеспечивают каркасный материал, способствующий врастанию клеток и неоваскуляризации, а также снабжает раневое ложе РЛ целебными кислотами ПНЖК омега-3.

[163] Как и в варианте изобретения, показанном на фиг.5А-5С, выполняют дополнительный этап нанесения листового децеллюляризованного материала 750 из рыбьей кожи. Листовой материал 750 из децеллюляризованной рыбьей кожи может представлять собой каркас, описанный в патенте США № 8613957. Листовой децеллюляризованный материал 750 из рыбьей кожи фиксирует средство 700 для лечения ран по месту, что является преимуществом, и в то же время сам способствует заживлению ран, врастанию клеток и неоваскуляризации. Листовой материал 750 из децеллюляризованной рыбьей кожи удерживается на месте относительно раневого ложа РЛ посредством по меньшей мере одного крепежного элемента 752.

[164] Временное средство для лечения ран, предназначенное для стабилизации и/или защиты травматической раны

[165] По меньшей мере в одном другом варианте изобретения предложено временное средство для лечения ран, включающее измельченную децеллюляризованную рыбью кожу в форме частиц. Предпочтительно, форма частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи имеет конфигурацию, минимизирующую образование клеточных каркасов на участке раны во время временного лечения ран.

[166] Согласно изобретению, указанное обстоятельство облегчает временную обработку раны, направленную на стабилизацию и/или защиту раны, например, перед получением последующей медицинской помощи или помощи более высокого уровня. Например, временное средство для лечения ран может быть выполнено с возможностью защиты и предохранения раны до тех пор, пока врач не удалит это средство в целях дальнейшего лечения. Благодаря свойству минимизации клеточных каркасов, временное средство для лечения ран можно удалить, не тревожа рану и не удаляя необходимые клеточные и сосудистые разрастания и структуры.

[167] В некоторых вариантах осуществления изобретения временное средство для лечения ран дополнительно включает временную повязку, выполненную с возможностью подачи измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в форме частиц к ране. Временная повязка может содержать, например, контактный слой, выполненный с возможностью взаимодействия с раной и удерживающий измельченную децеллюляризованную рыбью кожу на ране, а также внешнее покрытие, связанное с контактным слоем и выполненное с возможностью удержания контактного слоя на ране.

[168] Временные средства лечения ран, предназначенные для стабилизации и/или защиты раны, также могут включать базовый материал, такой как биосовместимый полимер, наполненный частицами измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи или иным образом несущий их. Как дополнение или альтернатива сказанному, средства для временного лечения ран, обеспечивающие стабилизацию и/или защиту раны, могут включать сжимающий элемент, связанный с внешним покрытием, который выполнен с возможностью придания внешнему покрытию формы раны и/или формы имеющей рану конечности или ее части. Сжимающий элемент может содержать, например, рукав, снабженный надувной камерой. В некоторых вариантах осуществления изобретения временное средство для лечения ран может содержать базовый материал, который расположен на дне или на периферийной стенке рукава и связан с контактным слоем.

[169] Частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, присутствующие во временных средствах для лечения ран, могут иметь диаметр менее примерно 1 см, менее примерно 0,1 см, менее примерно 10 мм, менее примерно

1 мм, менее примерно 0,1 мм, менее примерно 10 мкм, менее примерно 1 мкм, или иметь их комбинацию. Как дополнение или альтернатива сказанному, измельченная децеллюляризованная рыба кожа в форме частиц может быть частично обработана, например, путем обработки ферментом (ферментами) для уменьшения жесткости частиц измельченной децеллюляризованной рыба кожей. В некоторых вариантах осуществления изобретения такая частичная обработка может привести к расщеплению ферментом (ферментами) по меньшей мере части материала внеклеточного матрикса в частицах частично обработанной измельченной децеллюляризованной рыба кожей, увеличивая пластичность и/или эластичность частиц частично обработанной измельченной децеллюляризованной рыба кожей.

[170] Варианты настоящего изобретения дополнительно включают наборы для стабилизации и/или защиты раны. Типовой набор может включать контейнер, вмещающий измельченную децеллюляризованную рыба кожу в форме частиц для размещения на ране или в ране и удержания на месте раны с помощью контактного элемента.

[171] В некоторых вариантах осуществления изобретения контейнер дополнительно включает в себя контактный элемент, выполненный с возможностью взаимодействия с раной и удержания измельченной децеллюляризованной рыба кожей в форме частиц на ране, а также внешнее покрытие, выполненное с возможностью удержания контактного элемента и измельченной децеллюляризованной рыба кожей в виде частиц в ране. Контейнер может дополнительно содержать базовый материал, удерживающий измельченную децеллюляризованную рыба кожу в форме частиц и обеспечивающий соединение с контактным элементом. Контейнер может также содержать по меньшей мере одно терапевтическое средство, включая анальгетики, анестетики, цитокины, факторы роста, кровоостанавливающие средства, антибиотики, противогрибковые средства, гидратирующие соединения или их комбинации.

[172] Кроме того, настоящее изобретение относится к способам стабилизации и/или защиты раны. Типичный способ может включать нанесение на рану измельченной децеллюляризованной рыба кожей в виде частиц.

[173] Предложенные способы стабилизации и/или защиты раны могут включать покрывание раны контактным элементом, выполненным с возможностью удержания частиц измельченной децеллюляризованной рыба кожей на ране; и наложение внешнего покрытия на контактный элемент для фиксации контактного элемента на конечности, содержащей рану, или на ее части. В некоторых вариантах осуществления изобретения нанесение на рану измельченной децеллюляризованной рыба кожей в форме частиц не способствует прорастанию клеточной ткани в децеллюляризованную

рыбью кожу в форме частиц.

[174] Кроме того, настоящее изобретение относится к повязкам для профилактики загрязненных и/или необработанных раневых участков. Типичная повязка может включать измельченную децеллюляризованную рыбью кожу в форме частиц. Измельченную децеллюляризованную рыбью кожу в форме частиц можно регидратировать перед нанесением на место раны. Повязка может также включать покрытие, фиксирующее измельченную децеллюляризованную рыбью кожу в форме частиц на месте раны, например, в глубокой ране, где ее можно уплотнить вглубь раны.

[175] Соответственно, настоящая заявка раскрывает временные средства для лечения ран, повязки, наборы и способы стабилизации и/или защиты раны.

[176] Текущая догоспитальная помощь при травмах, полученных на поле боя, включая кровотечение из конечностей, сосредоточена исключительно на остановке кровотечения до тех пор, пока раненый солдат не сможет получить окончательную помощь. Эти методы лечения заключаются в приложении давления, накладывании жгутов и покрывании ран марлей и кровоостанавливающими повязками. Однако время эвакуации раненых солдат имеет тенденцию к увеличению, а в некоторых случаях солдаты размещаются в отдаленных местах, эвакуация из которых может занять несколько дней, что усиливает необходимость в более продвинутых мерах профилактики перед эвакуацией. Помимо контроля кровотечения, необходимо осуществлять предэвакуационную обработку, направленную на недопущение инфекции, минимизацию дальнейших потерь тканей, защиту подлежащих тканей/органов, уменьшение ишемии и вторичных повреждений, а также на снижение боли и дискомфорта.

[177] Предохранение состояния тканей важно с точки зрения минимизации потерь тканей (включая ткани, окружающие рану), поврежденных некрозом, санацией или ампутацией, а также важно для максимизации вероятности восстановления пораженного участка. Если травматическое повреждение можно быстро и правильно обработать, повышается высокая вероятность того, что пораженный участок можно будет реабилитировать, сводя к минимуму потерю структуры и/или функциональности в зоне раны или вокруг нее. Однако медицинские средства и оборудование, необходимые для надлежащего лечения травматических ран и достижения максимальных положительных результатов реабилитации, часто доступны только в стационарах или, возможно, в центральных полевых госпиталях.

[178] Когда травматические ранения возникают в отдаленных локациях, например, на поле боя, трудно сохранять поврежденные ткани в течение длительного периода времени, необходимого для транспортировки раненого в соответствующие

лечебные учреждения. В некоторых случаях транспортировка раненого солдата в соответствующее лечебное учреждение может занять несколько дней. В результате травматические раны, полученные в отдаленных локациях, сопровождаются высокой степенью некроза тканей, требуют более обширной обработки тканей перед лечением и с большей вероятностью приводят к ампутации и худшим результатам реабилитации.

[179] Настоящее изобретение делает возможным лечение ран в затянутых по времени полевых условиях и улучшает такое лечение. Особенно это касается травматических ран, ожогов и/или ампутаций. Кроме того, оно позволяет стабилизировать и/или сохранить поврежденную ткань. Настоящее изобретение включает средства лечения и связанные с ним наборы, которые уменьшают потерю поврежденной ткани и/или увеличивают вероятность успешного излечения раны. Это становится возможным, по меньшей мере частично, благодаря введению в место раны частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи. Будучи нанесенными на место раны, частицы измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи оказывают действие по стабилизации и/или предохранению раны. Такие частицы можно наносить на грязную рану и/или необработанную рану, и они могут оказывать благоприятное воздействие, уменьшая вероятность инфекции, снижая боль, связанную с раной, и/или снижая необходимость повторной обработки раны. Предложенное изобретение можно использовать для подготовки ран к эффективной аутоотрансплантации или закрытию кожного лоскута, что увеличивает вероятность успешного взятия аутоотрансплантата.

[180] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения частицы измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи имеют конфигурацию, минимизирующую клеточный каркас, вследствие чего временное средство для лечения раны становится возможным удалять во время последующей обработки, не повреждая при этом заново выращенные клеточные структуры.

[181] Используемый в настоящей заявке термин «лечение» следует понимать согласно его общему словарному определению. То есть термин «лечение» в широком смысле включает медицинскую помощь и/или лекарственные средства, назначаемые пациенту в связи с заболеванием или травмой. Как должно быть понятно специалистам в данной области, «лечение» включает использование химического, физического или биологического агента для сохранения или придания определенных свойств чему-либо. Таким образом, под «лечением» можно понимать оказанную медицинскую помощь (т.е. в форме способа или серии предписанных действий), или же оно может относиться к лекарственному средству, используемому для поддержания определенного свойства или для придания этого свойства чему-либо.

[182] В качестве неограничивающего примера отметим, что раскрытая в

настоящем документе децеллюляризованная рыбья кожа в форме частиц может называться «лечением», т.е. лекарственным средством, которое применяется для предохранения и/или стабилизации раны или которое может обеспечить любое другое описанное благоприятное воздействие на место раны. Аналогично, в некоторых случаях «лечение» включает использование раскрытой децеллюляризованной 5 рыбьей кожи в форме частиц в способах стабилизации и/или защиты раны.

[183] Как указано выше, именно естественная трехмерная структура компонентов внеклеточного матрикса, выступающая в качестве каркаса для клеточной инфильтрации и роста, имеет основополагающее значение для ускорения заживления 10 ран. Однако, чтобы обеспечить ей возможность действия в качестве каркаса, место раны обычно обрабатывают и очищают перед наложением децеллюляризованной рыбьей кожи. Удаление омертвевшей или поврежденной кожи обеспечивает прямой доступ к субэпидермальным тканям, на которых может формироваться новый слой кожи. Поэтому было бы нелогично и, по-видимому, нежелательно использовать 15 интактную децеллюляризованную рыбью кожу в условиях или при размерах, неблагоприятных для клеточного врастания или, кроме того, для нарушения трехмерной структуры компонентов естественного внеклеточного матрикса.

[184] Однако неожиданно выяснилось, что механически измельченная децеллюляризованная рыбья кожа, описанная в настоящей заявке, и ее 20 использование в виде частиц на загрязненных необработанных ранах приводит к появлению некоторых непредвиденных преимуществ. Многие полезные свойства децеллюляризованной рыбьей кожи в форме частиц проявляются независимо от свойства децеллюляризованной рыбьей кожи по восстановлению тканей, если она используется в качестве каркасного материала, и поэтому измельченную 25 децеллюляризованную рыбью кожу в форме частиц можно успешно использовать для предохранения тканей, хотя и без оказания существенного воздействия по их восстановлению.

[185] Например, заявитель обнаружил, что нанесение предложенных частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи на место раны в сочетании с по 30 меньшей мере одним другим элементом, раскрытым в настоящей заявке, или без него, обеспечивает неожиданный эффект, заключающийся в стабилизации и/или защите раны и окружающих ее тканей вместо просто того, чтобы активно способствовать заживлению ран в качестве физического каркаса для проникновения в клетки, участвующие в заживлении/восстановлении ран.

[186] Эти удивительные и неожиданные свойства по предохранению и 35 стабилизации ран позволяют использовать предложенные в изобретении частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в новых и ранее непредвиденных

сценариях и, в некоторых вариантах реализации, они могут использоваться для другой цели, чем та, которая ранее была намечена для каркасов из децеллюляризованной рыбьей кожи. Например, измельченную децеллюляризованную рыбью кожу в форме частиц можно использовать как часть временной повязки, в которой частицы децеллюляризованной рыбьей кожи оказывают действие по стабилизации раны до тех пор, пока не будет назначено дальнейшее лечение.

[187] В некоторых вариантах осуществления изобретения частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи наносят непосредственно на загрязненную (например, неочищенную или необработанную) рану для обеспечения стабилизации и/или защиты раны до тех пор, пока рану не удастся очистить, помыть и обработать в медицинском учреждении, снабженном надлежащим оборудованием и персоналом. Такая измельченная децеллюляризованная рыбья кожа в виде частиц не предназначена для заживления ран, особенно в качестве каркасного материала. Вместо этого, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи наносят на место раны, чтобы позже удалить во время очистки/обработки раны перед последующим лечением. Как раскрыто в настоящей заявке, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи могут эффективно придавать ране улучшенные гемостатические свойства для контроля/уменьшения кровопотери, способствовать поддержанию надлежащей влажной среды в месте раны, предотвращая высыхание и дальнейшее повреждение тканей, обеспечивать антибактериальную и противовирусную защиту, регулировать воспаление и в некоторых случаях снижать боль.

[188] Это отличается от других применений и вариантов децеллюляризованной рыбьей кожи, при которых она главным образом используется (и проявляет главные свои преимущества) в качестве каркасного материала, способствующего врастанию клеток при долгосрочном лечении ран. Если каркас из децеллюляризованной рыбьей кожи нанесли бы на очищенную и промытую рану, но удалили бы его во время процесса заживления раны (например, через несколько дней), то рана, по меньшей мере частично, открылась бы вновь во время отрыва от места раны каркасного материала, а следовательно, и всех ранозаживляющих клеток, внедренных/связанных с этим каркасом. Такое действие может привести к дополнительному повреждению места раны и усугубить проблему вместо того, чтобы стабилизировать и/или защищать рану.

[189] С другой стороны, измельчение децеллюляризованной рыбьей кожи до формы частиц согласно настоящему изобретению трансформирует децеллюляризованный каркас из рыбьей кожи и обеспечивает дополнительные преимущества и возможности лечения, включая, например, применение на грязных

и/или необработанных ранах в качестве кровоостанавливающего средства, которое временно предохраняет место раны и позволяет доставить раненого в отдаленное медицинское учреждение, где в дальнейшем рану можно будет обработать. Частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи можно легко использовать в полевых условиях без обладания какой-либо специальной медицинской подготовкой. Частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи можно внедрять, с помощью подложки или без нее или даже как часть временной повязки, для обеспечения стабилизации и/или защиты раны. Такое решение позволяет улучшить обработку и/или его можно использовать в длительных полевых условиях, помимо прочего оно увеличивает вероятность успешной реабилитации поврежденного участка.

[190] Кроме того, измельчение позволяет быстрее и более оперативно наносить децеллюляризованную рыбью кожу на места ран, по сравнению с неизмельченной формой. В некоторых вариантах осуществления изобретения это позволяет придать некоторым полезным свойствам децеллюляризованной кожи рыб, таким как ее гемостатические свойства, свойства барьерной функции и/или обезболивающие свойства, более важную роль в лечении.

[191] Используемый в данной заявке термин «измельчение» относится к действию по доведению материала до более мелких фрагментов или частиц. Измельчение может происходить под действием любого процесса или силы, включая механическое воздействие (например, резку, измельчение, разрыв, дробление, стрижку, толчение, струйное фрезерование и т.д.), фокусированный нагрев (например, лазерная резка), любой другой процесс или механизм измельчения материала на фрагменты или частицы или любые комбинации вышеперечисленного. Например, для измельчения децеллюляризованных рыбных листов до формы частиц можно использовать очень острые лезвия и/или низкоскоростную мельницу.

[192] Соответственно, термин «измельченный» может использоваться в данной заявке для обозначения физического свойства материала и/или полученного продукта, подверженного измельчению. Таким образом, термин «измельченная децеллюляризованная рыбья кожа», используемый в данной заявке, может обозначать физическое свойство децеллюляризованной рыбьей кожи, согласно которому децеллюляризованная рыбья кожа представлена в виде более мелких фрагментов или частиц. Как дополнение или альтернатива сказанному, он может обозначать полученный в результате продукт т.е. децеллюляризованную рыбью кожу, измельченную до фрагментов или частиц. Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления изобретения измельчение уменьшает физический размер децеллюляризованной рыбьей кожи по меньшей мере в одном измерении, но может не влиять на ультраструктуру частиц. То есть некоторые варианты измельченной

децеллюляризированной рыбьей кожи физически уменьшены в размерах, но сохраняют свою трехмерную внеклеточную структуру.

5 [193] Измельченные частицы можно разделять на различные формы с использованием сита или дырочного фильтра или отбирать иным образом в зависимости от метода измельчения.

10 [194] В дополнение к вышесказанному и, как кратко описано в разделе, относящемся к уровню техники, солдаты, дислоцированные в зонах боевых действий, подвергаются высокому риску травм от взрывных ранений. Вполне вероятно, что в конфликтах будущего эвакуация раненых станет еще более трудной по причинам протекания боевых действий в отдаленных местах, в городской среде и в силу других обстоятельств, которые ухудшают связь и возможности по эвакуации через воздух. Это изменение боевых условий требует альтернативных решений для лечения ранений в полевых условиях, поскольку нынешние стандарты оказания медицинской помощи могут оказаться неэффективными.

15 [195] Аналогичным образом, польза от этих альтернативных решений может быть получена в случае лечения ран, приобретенных в сельской местности (например, в результате использования тяжелой техники, несчастных случаев на охоте, травм, связанных с аварией или переворотом вездехода и т.п.), в условиях, когда добраться до больницы или учреждения, оказывающего профессиональную медицинскую помощь, будет сложным или затратным по времени.

20 [196] В частности, необходимы решения для ухода за ранами, являющиеся простыми и надежными (например, характеризующиеся длительным периодом полуразложения, стабильностью при экстремальных температурах и условиях), легкими, небольшими, удобными для транспортировки, простыми и скорыми на использование в месте травмы, по существу не зависящими от внешнего источника питания или специализированного оборудования, являющиеся модульными и совместимыми (например, которые можно сочетать с текущими методами лечения).

25 [197] Настоящее изобретение решает по меньшей мере одну из вышеизложенных проблем и демонстрирует многие, если не все, из вышеупомянутых желаемых свойств. Например, наборы, содержащие частицы измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи, можно использовать в полевых условиях для консервации и/или стабилизации ран (в частности, боевых травматических ран).

30 [198] Например, измельченную децеллюляризованную рыбью кожу, введенную в асимметричную глубокую рану солдата, можно применять в качестве кровоостанавливающего и антибактериального средства. Также она может дать старт регенерации кожи. Этого можно достичь в полевых условиях и/или в полевых медицинских пунктах, расположенных вблизи места ранения, а не в современных

медицинских учреждениях, которые традиционно демонстрируют свои преимущества.

[199] В некоторых вариантах осуществления изобретения листы децеллюляризованной рыбьей кожи можно использовать как в сочетании с измельченной децеллюляризованной рыбьей кожей, так и отдельно от нее, для обеспечения немедленных гемостатических и антибактериальных свойств у покрытия для участков ран. При совместном использовании листовой и измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи можно получить преимущества, которые невозможно получить при использовании только листового продукта, например, усиление грануляции раневого ложа, что делает рану более подходящей для ранней трансплантации или лоскутной хирургии и/или, в конечном итоге, обеспечивает лучший функциональный и эстетический результат, а также обеспечивает долгосрочные преимущества, такие как увеличение скорости заживления ран.

[200] Следует понимать, что раскрытые в данной заявке варианты осуществления изобретения также можно непосредственно использовать для целей общества (например, в шоковых и травматологических центрах), особенно в сельских районах, где неоптимальное медицинское обслуживание и/или инфраструктура могут препятствовать идеальному лечению травматических ран, таких как раны глубоких тканей.

[201] Иллюстративные варианты осуществления изобретения

[202] В изобретении предложены готовые к эксплуатации устройства, наборы и композиции, предназначенные для стабилизации, покрытия и/или инициализации регенерации тканей глубоких ран в случаях длительного ухода и ухода в пути.

[203] Обратимся теперь к фиг.8 и фиг.9А, на которых показаны иллюстративные варианты децеллюляризованной рыбьей кожи 800, 900 перед измельчением и/или другой обработкой. На фиг.8 показан типовой фрагмент децеллюляризованной рыбьей кожи 800, изготовленной, как описано в патенте США № 8613957, причем его размер можно оценить в сравнении с руками 802 пользователя в перчатках.

[204] Следует понимать, что децеллюляризованную рыбью кожу можно измельчить или подогнать до различных размеров. Как показано на фиг.2А, листы 800, 900 децеллюляризованной рыбьей кожи могут иметь размер и форму, аналогичные размерам и форме децеллюляризованной рыбьей коже 800, показанной на фиг.8 (например, в виде прямоугольников), или они могут иметь более однородные размеры (например, квадратные), такие как листы 900 децеллюляризованной рыбьей кожи, показанные на фиг.9А.

[205] Изображенный на фиг.8 и 9А каркас 800, 900 из децеллюляризованной рыбьей кожи является по существу жестким и неэластичным в лиофилизированной

форме. Каркас из децеллюляризованной рыбьей кожи можно обработать по меньшей мере одним ферментом, повышающим его пластичность и/или эластичность. В некоторых вариантах осуществления изобретения используют ферменты, действующие путем расщепления взаимосвязанных компонентов внеклеточного матрикса, существенно не влияя на лечебные свойства, важные для предохранения и/или стабилизации ран. В некоторых вариантах осуществления изобретения ферменты расщепляют ковалентные связи внутри и/или между эластинами, протеогликанами, коллагенами или другими материалами внеклеточного матрикса, но при этом модифицированная децеллюляризованная рыбья кожа сохраняет значительную часть содержимого внеклеточного матрикса, даже если он частично удален из ее естественной трехмерной структуры.

[206] В некоторых вариантах осуществления изобретения обработка ферментами отрицательно влияет на использование модифицированной децеллюляризованной рыбьей кожи в качестве каркасного материала. Однако следует понимать, что потеря функции каркасного материала, как ни удивительно, не оказывает существенного влияния на возможность использования децеллюляризованной рыбьей кожи в качестве материала для консервации и стабилизации ран. Таким образом, можно повысить пластичность и/или эластичность материала при сохранении состава внеклеточных компонентов, и хотя это может отрицательно повлиять на использование материала в качестве каркаса для заживления ран, модифицированная децеллюляризованная рыбья кожа, тем не менее, может успешно действовать в качестве материала для консервации/стабилизации ран.

[207] Децеллюляризованный каркас из рыбьей кожи можно измельчить и предоставить в форме частиц. Следует понимать, что размер отдельных измельченных частиц может варьироваться в зависимости от типа и/или способа измельчения. Например, частицы децеллюляризованной рыбьей кожи можно получать посредством струйного измельчения, позволяющего получать частицы меньше заданного размера. В некоторых вариантах осуществления изобретения децеллюляризованную рыбью кожу нарезают, рубят или мелют на частицы, что можно делать контролируемым образом для создания однородных частиц, или же это можно выполнять более грубым способом, получая множество частиц разного размера.

[208] В одном варианте изобретения измельчение децеллюляризованной рыбьей кожи происходит путем механического разрезания листов децеллюляризованной рыбьей кожи на фрагменты и/или частицы диаметром менее 1 см. Как дополнение или альтернатива этому, измельчение децеллюляризованной

рыбьей кожи происходит с использованием механического измельчителя, такого как измельчитель конопля.

[209] Диаметр фрагментов и/или частиц, полученных в результате измельчения, может составлять менее примерно 0,1 см, менее примерно 10 мм, менее примерно 1 мм, менее примерно 0,1 мм, менее примерно 10 мкм, менее примерно 1 мм или их комбинации. То есть в некоторых вариантах осуществления изобретения диаметр фрагментов и/или частиц может варьироваться и определяется как диапазон размеров между любыми комбинациями вышеуказанных размеров. В некоторых вариантах осуществления изобретения частицы могут быть разделены по размеру.

[210] В некоторых вариантах осуществления изобретения размер частиц может быть одинаковым или находиться в диапазоне одинаковых или варьирующихся размеров. Например, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи могут быть отобраны по размеру посредством по меньшей мере одного сита, которое задерживает объемистые частицы, но пропускает частицы, размер которых меньше размера ячейки сита. Частицы, проходящие через сито, характеризуются определенным диапазоном размеров, верхний порог которого соответствует размеру ячеек первого сита. В некоторых вариантах осуществления изобретения для дальнейшего разделения частиц по размеру можно использовать дополнительное сито (или ряд сит).

[211] Например, для измельчения децеллюляризованной рыбьей кожи можно использовать мельницу с острыми лопастями при низкой скорости вращения. Мельница может быть соединена с ячеистыми фильтрами, что обеспечивает достаточно надежный отбор продукта по размеру. В таком варианте изобретения масштабирование может быть облегчено с помощью мельницы с регулируемой температурой и низкой частотой вращения.

[212] Продолжаем приведенный выше пример. Частицы децеллюляризованной рыбьей кожи, прошедшие через первое сито (которые теперь определяются верхним пороговым размером), можно фильтровать через другое сито с меньшим размером ячеек. Частицы меньшего размера (например, прошедшие через второе сито) характеризуются верхним пороговым размером, который меньше верхнего порогового размера частиц, удерживаемых вторым ситом. Частицы, улавливаемые вторым ситом, теперь дополнительно ограничены более низким пороговым размером частиц.

[213] Частицы различных размеров могут давать разные преимущества и могут выбираться для разных применений в зависимости от своего размера. Как дополнение или альтернатива сказанному, можно использовать комбинацию частиц разных размеров для достижения комбинированного эффекта, обеспечиваемого частицами различных размеров. Согласно изобретению, частицы могут характеризоваться

верхним и/или нижним порогом, определяемыми прохождением и/или удерживанием частиц по меньшей мере одним ситом с размерами отверстий 1 см, 10 мм, 8 мм (2,5 меш), 6,73 мм (3 меш), 5,66 мм (3,5 меш), 4,75 мм (4 меш), 4,00 мм (5 меш), 3,36 мм (6 меш), 2,83 мм (7 меш), 2,38 мм (8 меш), 2,00 мм (9 меш), 1,68 мм (10 меш), 1,41 мм (12 меш), 1,19 мм (14 меш), 1,00 мм (16 меш), 0,841 мм (20 меш), 0,707 мм (24 меш), 0,595 мм (28 меш), 0,500 мм (32 меш), 0,420 мм (35 меш), 0,354 мм (42 меш), 0,297 мм (48 меш), 0,250 мм (60 меш), 0,210 мм (65 меш), 0,177 мм (80 меш), 0,149 мм (100 меш), 0,125 мм (115 меш), 0,105 мм (150 меш), 0,088 мм (170 меш), 0,074 мм (200 меш), 0,063 мм (250 меш), 0,053 мм (270 меш), 0,044 мм (325 меш), 0,037 мм (400 меш), 0,025 мм (500 меш), с размером отверстия больше предыдущего (например, больше 1 см), размером отверстия между любыми вышеперечисленными (например, любой размер между 0,025 мм и 10 см) или размером отверстия меньше предыдущего (например, менее 0,025 мм).

[214] Соответственно, после измельчения измельченная децеллюляризованная рыба кожа может иметь: одинаковую и/или разную форму, одинаковую и/или разную толщину (и/или одинаковую и/или разную ширину и/или длину), форму гранул, хлопьев, порошка (порошкообразную форму), быть суспендированной в виде коллоида в смеси/растворе, сочетать в себе указанное и/или иметь любое другое физическое состояние. В одном варианте изобретения измельченную децеллюляризованную рыбу кожу выдерживают в растворе перед нанесением на рану и/или использованием в качестве временной повязки. Примеры растворов включают физиологический раствор, воду, спирт, раствор антибиотика, гидратирующее соединение и/или любой водный раствор с добавлением (или растворением) по меньшей мере одного терапевтического средства или без него, причем в некоторых вариантах указанные растворы могут быть стерильными.

[215] Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи представляют собой фрагмент временной повязки, который наносят и/или внедряют в поверхностный слой и/или внутрь контактного слоя или базового материала на ране. Следует понимать, что варианты настоящего изобретения, основанные на использовании частиц измельченной рыбьей кожи, могут (как дополнение или альтернатива) включать или использовать, если это уместно, децеллюляризованную рыбу кожу или модифицированную децеллюляризованную рыбу кожу (например, децеллюляризованную рыбу кожу, обработанную ферментами, которая характеризуется повышенной пластичностью/эластичностью). Как дополнение или альтернатива, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи можно вводить в рану в качестве отдельного или независимого средства лечения перед

наложением временной повязки (например, путем разбрызгивания или путем покрывания раны).

[216] На фиг.9В показан пример крупных частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи, полученных в результате измельчения листа каркасного материала из децеллюляризированной рыбьей кожи с помощью 5 измельчителя конопли. Фиг.9С изображает пример нитяных хлопкоподобных волокон измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи, полученных в результате измельчения листа каркасного материала из децеллюляризированной рыбьей кожи с помощью измельчителя конопли в соответствии с вариантами осуществления 10 настоящего изобретения. Фиг.9D изображает пример небольших порошкообразных частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи, полученных в результате измельчения листа каркасного материала из децеллюляризированной рыбьей кожи с помощью измельчителя конопли.

[217] На фиг.10 показана временная повязка 1000. Временная повязка 1000 15 выполнена с возможностью подачи частиц 1004 измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи в рану. Частицы 1004 измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи могут вводиться и/или удерживаться в ране с помощью внутренней поверхности временной повязки 1000 или контактного слоя 1006. Контактный слой 1006 может 20 включать любой материал контактного слоя, известный в данной области техники, в том числе: неадгезивный материал, состоящий из перфорированного или тканого полимерного материала, гидрогеля, пены (например, пенополиуретановых повязок), силикона, пористого материала, проницаемого для жидкости (например, гидрофобного силикона, имеющего множество отверстий), их комбинаций, или любой другой подходящий материал контактного слоя. Контактный слой 1006 может быть 25 проницаемым для жидкостей, поступающих из раны (например, крови, экссудата и т.д.), а также может быть проницаемым для газов, обеспечивая по меньшей мере некоторую циркуляцию воздуха в ране.

[218] В некоторых случаях контактный слой 1006 может представлять собой непроницаемый барьер, действующий главным образом на выдачу частиц 1004 30 измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи в рану и/или удержание в ней. Соответственно, контактный слой 1006 может обладать или быть выполнен с возможностью удержания измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи 1004 на ране, например, действуя в качестве средства транспортировки и/или физического барьера для удержания частиц 1004 измельченной децеллюляризированной рыбьей 35 кожи на ране или вблизи нее.

[219] Как дополнение или альтернатива, контактный слой 1006 может быть выполнен с возможностью доставки частиц 1004 измельченной децеллюляризированной

рыбьей кожи в рану через гидрофобные каналы, ограниченные в нем и/или им. Такие гидрофобные каналы могут противостоять абсорбции жидкостей, поступающих из раневого участка, но обеспечивать среду, через которую такие жидкости могут выводиться из раны.

5 [220] Частицы 1004 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи могут быть связаны с соответствующими просветами гидрофобных каналов в лиофилизированной форме, где они не прилипают или иным образом не пристаю

10 децеллюляризованной рыбьей кожи могут гидратироваться и диффундировать к раневой поверхности, обеспечивая описанные выше преимущества (например, гемостаз, анальгезирующее действие, антимикробное действие, барьерные функции и т. д.). В некоторых случаях частицы 1004 измельченной децеллюляризованной рыбьей

15 формы) в дополнение к транспортировке и удерживанию в месте раны контактным слоем 1006.

[221] В некоторых случаях контактный слой 1006 может представлять собой или содержать гидрогель, такой как гидрогель, известный специалистам в данной области техники. Частицы 1004 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи могут быть

20 связаны с поверхностью гидрогеля таким образом, что гидрогель доставляет и удерживает частицы 1004 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в месте раны. Как дополнение или альтернатива сказанному, частицы 1004 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи можно внедрять в гидрогель и высвободить в

25 месте раны. Например, гидрогель, содержащий частицы 1004 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, можно наносить на участок раны, и после поглощения воды из места раны связанные с ним частицы 1004 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи могут высвободиться и диффундировать к участку раны. Гидрогели могут иметь и другие дополнительные преимущества, поскольку они позволяют контактному слою 1006 приспосабливаться к участку раны по

30 мере набухания гидрогеля.

[222] Временная повязка 1000 может при необходимости включать базовый материал 1002, связанный с контактным слоем 1006 или содержащий его и выполненный с возможностью сопряжения с раной и/или содействия контакту частиц

35 1004 децеллюляризованной рыбьей кожи с раной. Временная повязка 1000 дополнительно включает в себя внешнее покрытие 1008, связанное с контактным слоем 1006 и/или по меньшей мере частично окружающее его и выполненное с возможностью удержания контактного слоя 1006 на ране. Как показано на фиг.10,

внешнее покрытие 1008 имеет лямки 1009 на своих противоположных сторонах. В по меньшей мере одном варианте изобретения лямки 1009 внешнего покрытия 1008 можно оборачивать вокруг места раны, приклеивать к нему и/или связывать иным образом, причем они могут быть соединены с ним любыми способами, известными в данной области техники (например, с помощью крючка и петли, расположенных на противоположных концах лямок; клейкого материала, такого как лента, клей, эпоксидная смола, цемент или аналогичный материал, наносимый на по меньшей мере одну лямку и прикрепляемый к месту раны или рядом с ним, или к противоположному ремню, или к другой части внешнего покрытия; лямок, выполненных в виде соединяемых завязок/шнурков и т.д.).

[223] Базовый материал 1002, если он используется, может включать или быть изготовлен из того же материала, что и вышеописанный контактный слой 1006, или любого другого материала, такого как материалы, способствующие эффекту заживления ран посредством сложной функции высвобождения терапевтических средств и /или формирования надлежащей влажной среды путем препятствия притоку инородных веществ и/или высвобождения и/или хранения экссудата на участке раны для поддержания надлежащей влажной среды. Такие базовые материалы включают, например, гели, полутвердые вещества, биосовместимые полимеры и/или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления изобретения базовый материал 1002, внешнее покрытие 1008 и/или лямки 1009 являются растягивающимися или формуемыми и выполнены с возможностью приспособляться к участку раны и/или плотно сжимать участок раны.

[224] В некоторых вариантах осуществления изобретения базовый материал 1002 включает биосовместимый полимер. В качестве биосовместимого полимера можно использовать любые без ограничений полимеры, используемые в качестве перевязочного материала, которые могут быть правильно выбраны специалистами в данной области. Биосовместимый полимер может, например, включать по меньшей мере один из следующих материалов: поливиниловый спирт, полиуретан, полиэтилен, полиэтиленоксид, полиэтилен низкой плотности, полиакриловая кислота, полиоксиэтилен, политетрафторэтилен, полипропилен, полиэтилентерефталат, полиамид, полиакрилонитрил, полиэстер, поливинилхлорид, поливинилиденфторид, полисилоксан (силиконовый каучук), полигликолевая кислота, полимолочная кислота, полиметакриловая кислота, полиакриламид, полисахарид, поливинилпирролидон, силикон, альгиновая кислота, альгинат натрия, целлюлоза, пектин, хитин, хитозан, желатин, коллаген, фибрин, гиалуроновая кислота, натуральные каучук, синтетический каучук или их комбинации.

[225] Биосовместимый полимер может быть получен путем сбора

биосовместимого полимера в волокнистой форме и его переработки в лист или листовую форму, или же волокнистые биосовместимые полимеры могут быть переработаны в нетканый или тканый материал. Как дополнение или альтернатива сказанному, биосовместимый полимер может быть использован в форме пленки, пены, гидроколлоида, гидрогеля или может быть соответствующим образом обработан в любой другой форме, известной специалистам в данной области.

[226] В одном варианте изобретения базовый материал 1002 и/или биосовместимый полимер помогают, по меньшей мере частично, регулировать содержание влаги в ране, как известно в данной области техники или как иным образом описано в настоящем документе.

[227] В по меньшей мере одном варианте изобретения временная повязка 1000 включает по меньшей мере одно терапевтическое средство, которое может, в некоторых вариантах реализации, включать по меньшей мере один из анальгетиков, анестетиков, цитокинов, факторов роста, гемостатических средств, антибиотиков, противогрибковых средств, гидратирующих соединений, и их комбинации. Терапевтические средства и/или измельченная децеллюляризованная рыба кожа могут быть введены в базовый материал 1002 (например, в биосовместимый полимер) для высвобождения, зависящего от времени и/или температуры, как известно в данной области техники (например, гидрогели).

[228] В по меньшей мере одном варианте изобретения анальгетики включают: ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды и т.п. Анальгетики могут дополнительно или альтернативно включать лекарства для лечения нейропатической боли, такие как трициклические антидепрессанты и противосудорожные средства.

[229] В по меньшей мере одном варианте изобретения анестетики включают местные анестетики на основе сложных эфиров и/или амидов. Местные анестетики на основе сложных эфиров включают, например, новокаин, аметакаин, кокаин, бензокаин, тетракаин и тому подобное. Местные анестетики на основе амидов включают, например, лидокаин, прилокаин, бупивикаин, левобупивакаин, ропивакаин, мепивакаин, дибукаин, этидокаин и тому подобное. В одном варианте изобретения местные анестетики на основе амидов являются предпочтительными из-за их термостабильности и долговечности (например, срок годности около двух лет).

[230] По меньшей мере в одном варианте изобретения цитокины включают провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины и/или комбинации про- и противовоспалительных цитокинов. Противовоспалительные цитокины включают ряд иммунорегуляторных молекул, которые контролируют провоспалительную цитокиновую реакцию и могут действовать совместно со

специфическими ингибиторами цитокинов и растворимыми цитокиновыми рецепторами, регулируя иммунный ответ человека. В одном из вариантов осуществления изобретения по меньшей мере один противовоспалительный цитокин используют для уменьшения боли, отека и других симптомов воспаления в месте

5 раны. Типичные противовоспалительные цитокины включают, например, антагонист рецептора интерлейкина (IL)-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 и TGF- β .

[231] В по меньшей мере одном варианте изобретения факторы роста включают трансформирующий фактор роста альфа (TGF- α), фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), фактор роста фибробластов (ФРФ), эпидермальный фактор роста (ЭФР),

10 матричную металлопротеиназу 2 (ММП-2), ММП-9 и т.п.

[232] В по меньшей мере одном варианте изобретения антибиотики включают по меньшей мере один антибиотик, выбранный из следующих классов антибиотиков:

- пенициллины (например, метициллин, амоксициллин, пенициллин G и др.);
- тетрациклины (например, доксициклин, тетрациклин и др.);
- 15 • цефалоспорины (например, цефдинир, цефепим, цефтриаксон и др.);
- хинолоны/фторхинолоны (например, цiproфлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин и т.д.);
- макролиды (например, азитромицин, эритромицин и др.);
- сульфаниламиды (например, сульфизоксазол, сульфаметоксазол-
- 20 триметоприм и др.);
- гликопептиды (например, ванкомицин, далбаванцин и др.);
- аминогликозиды (например, гентамицин, канамицин и др.);
- линкозамиды (например, клиндамицин, линкомицин и др.);
- нитрофураны (например, фуразолидон, нитрофурантоин и др.);
- 25 • оксазолидиноны (например, линезолид, торезолид и др.);
- ансамицины (например, гелданамицин, рифаксимин и др.);
- карбапенымы (например, меропенем, эрапенем и др.); и
- полипептиды (например, бацитрацин, полимиксин В и др.).

[233] В одном из вариантов антибиотики включают обычные смеси антибиотиков

30 для местного применения (например, бацитрацин, неомицин/полимиксин В, неомицин/полимиксин/прамоксин и т.д.). В качестве антибиотика может быть выбран любой известный антибиотик, не упомянутый выше, включая фосфомицин, мупироцин и хлорамфеникол.

[234] В по меньшей мере одном варианте изобретения противогрибковые

35 средства включают полиеновые противогрибковые средства (например, нистатин, амфотерицин В и т.д.), эхинокандины (например, микафунгин, каспофунгин и т.д.), азольные противогрибковые средства (например, имидазолы, такие как бифоназол,

сулконазол и другие; триазолы, такие как эпоксиконазол, флуконазол и другие; и тиазолы, такие как абафунгин), аллиламины (например, бутенафин, нафтифин и т.д.) и их комбинации.

5 [235] В по меньшей мере одном варианте изобретения гидратирующие соединения включают материалы, способные впитывать и/или удерживать раневой экссудат, а также включают гидратирующие гели, масла или другие жидкости, известные в данной области техники. Неограничивающие примеры включают вазелин, пчелиный воск, пантенол и тому подобное.

10 [236] Обратимся далее к фиг.11, изображающей временную повязку, которая может быть связана с внешним покрытием 1108 в форме рукава 1100, содержащего при необходимости биосовместимый полимер 1102, пропитанный или иным образом связанный с частицами 1104 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи, расположенными в основании рукава 1100. Биосовместимый полимер 1102 может
15 иметь эргономичную форму и/или быть деформируемым, чтобы иметь возможность принимать в себя рану и/или конечность или ее часть. Рукав 1100 может быть дополнительно связан с компрессионным устройством 1110. Как показано на фиг.11, компрессионное устройство 1110 надувает внешнее покрытие 1108 так, что надутый рукав 1100 соответствует по форме ране и/или конечности или ее части внутри рукава 1100.

20 [237] Как показано на фиг.11, внешнее покрытие 1108 надувают путем наполнения внутренней камеры 1116, например, воздухом из компрессора 1114. В альтернативном случае, пользователь может наполнять компрессионное устройство через рот или с помощью ручного насоса. В другом случае внутреннюю камеру 1116 можно заполнять жидкостью (например, водой).

25 [238] Из рукава 1100, и в частности из его внутренней камеры 1116, текучую среду можно выпускать. Говоря другими словами, можно регулировать давление во внутренней камере 1116 путем выпуска воздуха или жидкости, заполняющей камеру 1116 через вентиль 1112. В некоторых случаях вентилем 1112 управляют вручную, хотя в некоторых случаях он может характеризоваться пороговым давлением, при
30 котором он автоматически выпускает воздух для поддержания давления внутри внутренней камеры 1116 ниже заданного порога (например, 20 фунтов на квадратный дюйм, что равно 0,137895 МПа).

[239] В одном варианте изобретения рукав дополнительно содержит: по меньшей мере одну лямку (не показана) для обеспечения дополнительной крепежной
35 силы; деформируемый материал (не показан) внутри полости, образованной противоположными слоями рукава, который деформируется при надувании (или частичном надувании) и который образует жесткую структуру, когда рукав разжимается

и/или вакуумируется, тем самым жестко и надежно связывая биосовместимый полимер (и частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи и/или по меньшей мере одно терапевтическое средство) с раной; группу базовых материалов 1102 (и частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи и/или по меньшей мере одно терапевтическое средство); и/или прокладку (не показана) из базового материала (и частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи и/или по меньшей мере одного терапевтического средства).

[240] В по меньшей мере одном варианте изобретения внешнее покрытие 1108 изготовлено и/или включает в себя гибкий материал (например, термопластичный эластомер, эластомер, спандекс, лайкру, полимерные аэрогели и т.п.); регулируемые лямки (не показаны); и/или теплоотражающий материал, выполненный с возможностью сохранять и/или отражать тепло тела обратно к ране и/или близлежащим тканям/телу (например, полимерные аэрогели; отражающие излучение ткани; ламинаты из алюминиевой фольги; ламинаты из металлизированной тонкой пленки; ткани с прямой металлизацией; изоляционные ткани, такие как стеганные ткани или ткани с перегородками; и/или другие теплоотражающие и/или изолирующие материалы, известные в данной области техники).

[241] В по меньшей мере одном варианте изобретения частицы 1004, 1104 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи описанных временных повязок 1000, 1100 обеспечивают одно или более полезных и/или целебных свойств. Например, частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи могут действовать как кровоостанавливающее средство, уменьшая и/или останавливая потерю крови из раны.

[242] Гемостатическое применение

[243] Децеллюляризованная рыба кожа обладает значительно лучшими гемостатическими свойствами по сравнению с коагулянтом и другими протестированными биологическими препаратами (Таблица 1). Гемостатическое воздействие децеллюляризованной рыбьей кожи не может быть инициировано через непосредственную активацию тромбина, но может быть обусловлено содержанием коллагена в децеллюляризованной коже рыбы. Тромбоциты в крови могут напрямую связываться с коллагеном с помощью поверхностных рецепторов гликопротеинов, специфичных для коллагена. Связывание коллагена с гликопротеином может инициировать сигнальный каскад, активирующий, среди прочего, интегрины тромбоцитов, которые способствуют установлению прочных связей между тромбоцитами и децеллюляризованной рыбьей кожей. Этот процесс приводит к прилипанию тромбоцитов к месту повреждения. Гемостатические свойства

децеллюляризированной рыбьей кожи представляют интерес в качестве нового кровоостанавливающего агента с гемостатическим эффектом, обеспечиваемым за счет других средств или в дополнение к активации тромбина. Благодаря длительному сроку хранения и легкой упаковке этот продукт может стать важным дополнением к

5 кровоостанавливающему боевому набору первой помощи, независимо от покрытия, входящего в средства первой помощи при серьезном повреждении конечности (покрытия ACCSIL от англ. Acute Care Cover for the Severely Injured Limb).

[244] Для обеспечения возможности свертывания крови на театре боевых действий различные носители снабжают различными веществами, повышающими

10 свертываемость крови, с целью нанесения этих изделий на сильно кровоточащие участки. Интуитивно кажется, что обеспечивать свертывание крови таким способом — хорошее предложение. Используемые вещества включают тромбин, являющийся активатором тромбоцитов, и хитозан, связывающий ион кальция (Ca^{2+}). Ca^{2+} является важным фактором образования тромбов. Изделие, предназначенное для покрытия

15 больших или малых дефектов тканей или мест разрушения тканей, вызванного действием высокоскоростных боеприпасов, шрапнели или тепловым излучением самодельного взрывного устройства (СВУ), следует наделять гемостатическими характеристиками, но не за счет причинения вреда месту травмы или препятствования проведению последующих операций на раненом участке.

[245] В одном варианте изобретения проводили в трех повторениях тест Ли Уайта на свертываемость крови, при этом гемостатический эффект от продуктов для

20 лечения ран, таких как Oasis® (Smith & Nephew Inc.) и Matristem® (Acell Inc.), сравнивали с эффектом от децеллюляризированной рыбьей кожи (Kerecis). Тест проводили при фиксированной концентрации 3,5 мг/мл крови. Общий объем составлял

25 1 мл цельной крови. В качестве положительного контроля использовали 1 единицу NIH/мл тромбина. В качестве отрицательного контроля (NEG) использовали кровь без каких-либо добавок. Время свертывания крови регистрировали, когда кровь полностью свернулась. Статистический анализ проводили с помощью критерия суммы рангов Уилкоксона, также известного как U-критерий Манна-Уитни. Результаты показаны ниже

30 в Таблице 1.

[246] В другом варианте изобретения тест Ли Уайта на свертываемость крови проводили в отношении шести здоровых людей в возрасте 23-45 лет. Были протестированы гемостатические эффекты следующих агентов в 1 см²/1 мл крови: Kerecis™ Omega3, Oasis®, Matristem® и тромбин (1 единица NIH/мл) в качестве

35 положительного контроля. В качестве отрицательного контроля (NEG) использовали кровь без каких-либо добавок. У участников брали кровь в пустой вакутейнер и добавляли тестовый материал. Стеклообразные пробирки медленно наклоняли примерно

на 45° каждые 10 секунд, и, когда не было видно перетекания крови в стороны, записывали время. Результаты проиллюстрированы ниже в Таблице 2.

[247] Децеллюляризованная рыба кожа обеспечивала значительно более быструю коагуляцию, чем продукты, полученные из млекопитающих ($p \geq 0,0001$). Кроме того, при коагуляции децеллюляризованная рыба кожа показывает лучшие результаты, чем тромбин, используемый в естественном пути гемостаза человека. Децеллюляризованная рыба кожа свертывает кровь в среднем примерно на 2 минуты быстрее, чем тромбин, и примерно на 3 минуты быстрее, чем мембранные продукты млекопитающих.

[248] В некоторых вариантах осуществления изобретения децеллюляризованная рыба кожа способна свертывать кровь более чем на 2 минуты быстрее, чем тромбин; более чем на 1 минуту и 45 секунд быстрее, чем тромбин; более чем на 1 минуту и 30 секунд быстрее, чем тромбин; более чем на 1 минуту и 15 секунд быстрее, чем тромбин; более чем на одну минуту быстрее, чем тромбин; более чем на 45 секунд быстрее, чем тромбин; более чем на 30 секунд быстрее, чем тромбин; более чем на 15 секунд быстрее, чем тромбин; но в любом случае всегда быстрее, чем тромбин. В другом варианте изобретения децеллюляризованная рыба кожа свертывает кровь с той же скоростью, что и тромбин.

[249] В некоторых вариантах осуществления изобретения более быстрая коагуляция может быть обусловлена не только активацией тромбина, но может относиться к связыванию тромбоцитов непосредственно с поверхностными рецепторами гликопротеинов в децеллюляризованной рыба кожей. В других вариантах более быстрая коагуляция может быть обусловлена комбинацией активации тромбина и связывания тромбоцитов непосредственно с поверхностными рецепторами гликопротеинов в децеллюляризованной рыба кожей.

[250] Ниже приведены Таблицы 1 и 2, содержащие результаты односторонних t-тестов (критерий суммы рангов Уилкоксона), выполненных в отношении различных групп гемостатических агентов, показанных на фиг. 1 и 2 соответственно.

Таблица 1

Сравнение	Показатель p	Значение
Kerecis – NEG	0,009	<0,01
Kerecis – Oasis®	0,00005	<0,0001
Kerecis – Matristem®	0,00009	<0,0001
Kerecis - Thrombin	0,004	<0,01

Oasis® – NEG	0,3	-
Oasis® - Thrombin	0,06	-
Oasis® - Matristem®	0,4	-
Matristem® - NEG	0,3	-
Matristem® – Thrombin	0,092	-

Таблица 2

Сравнение	Показатель p	Значение
Kerecis - NEG	0,018	<0,05
Kerecis – Oasis®	0,00002	<0,0001
Kerecis – Matristem®	0,00017	<0,001
Kerecis - Thrombin	0,009	<0,01
Oasis® - NEG	0,7	-
Oasis® - Thrombin	0,11	-
Oasis® - Matristem®	0,8	-
Matristem® - NEG	0,7	-
Matristem® - Thrombin	0,092	-

[251] Помимо потери крови, взрывная травма часто приводит к сложным потерям мягких тканей, требующим целенаправленного подхода для достижения оптимальных результатов. Ключевым фактором в этом случае является ранняя обработка раны и наложение покрытия для ускорения заживления и для исключения бактериального загрязнения и инфекции. До четверти ран, полученных в бою, становятся инфицированными и требуют медицинской помощи высокого уровня. Кроме того, инфекция, вызванная взрывной волной, остается основной причиной заболеваемости и смертности среди раненых военнослужащих. Следовательно, существует потребность в улучшении лечения вблизи места получения травмы, что положительно влияет на результат мер окончательного восстановления, доступных после транспортировки раненого.

[252] В соответствии с изобретением, противовирусные и антибактериальные свойства частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи действуют на недопущение бактериальной и/или вирусной инфекции в месте раны, тем самым уменьшая риск потенциальных осложнений (например, инфицирование раны) и/или увеличивая вариативность применения временных повязок и/или обстоятельств, в

которых их можно использовать.

[253] Кроме того, противовоспалительные (или регулирующие воспаление) свойства кислот ПНЖК Омега-3 в измельченной децеллюляризированной коже рыбы помогают регулировать воспаление в месте раны, что в некоторых случаях способствует стабилизации и/или защите ткани.

[254] В качестве неограничивающего примера отметим, что частицы измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи можно наносить непосредственно на грязную (например, предварительно не очищенную или не обработанную) рану в полевых условиях (например, обработка Уровня I). Частицы измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи можно использовать как самостоятельное средство или как часть временной повязки. Описанные выше полезные свойства измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи позволяют, в некоторых случаях, стабилизировать и/или защитить подлежащую рану. Следует понимать, что после нанесения на место раны частиц рыбьей кожи, их можно впоследствии удалить путем обработки прилегающей ткани или орошения места раны. В случае, если какие-либо частицы децеллюляризированной рыбьей кожи все-таки остались на месте раны, эти частицы могут безопасно абсорбироваться организмом без воспалительной реакции или необходимости последующего хирургического удаления.

[255] Как указано выше, одним полезным свойством частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи является их способность стабилизировать и/или предохранять рану. После нанесения на рану, например, на грязную, необработанную рану в полевых условиях (например, обработка Уровня I), такая обработка позволяет транспортировать пострадавшего с защищенным участком раны на большие расстояния или в течение более длительных периодов времени. Аналогичным образом частицы измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи можно наносить на чистую и/или промытую рану перед наложением свежей временной повязки, например, при лечении Уровня II, так что рану можно стабилизировать и/или сохранить в то время как раненого транспортируют в другое место для дополнительного лечения (например, для лечения Уровней III, IV или V, в зависимости от обстоятельств). Целебные свойства измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи также могут позволить, в некоторых случаях, увеличить приживаемость аутотрансплантата за счет лучшей подготовки раны, по сравнению со случаем трупной кожи или других известных материалов (например, при лечении Уровней IV или V).

[256] Описанные выше частицы измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи (или связанные с ними временные повязки) можно использовать для стабилизации и/или защиты травматических ран (например, огнестрельных ран, колотых ран, ран, полученных от взрывной волны и/или осколков, ран, связанных с

раздавливанием или отрывом конечностей/выступающих частей и т.п.), ожогов и/или ампутаций (например, добровольных, экстренных или обусловленных травматическим повреждением). Частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи могут оказывать многие виды целебного воздействия (например, кровоостанавливающее
5 воздействие, противовирусное воздействие, антибактериальное воздействие, воздействие, направленное на регулирование воспалительной реакции и т.д.), причем при использовании во временной повязке базовый материал может действовать на регулирование влажного содержимого/влажной среды раны, предотвращая высыхание и/или повреждение тканей, в то время как внешнее покрытие обеспечивает
10 физическую поддержку и (в некоторых вариантах осуществления изобретения) давление и/или структуру для защиты раны во время транспортировки пациента.

[257] Наборы для стабилизации и/или защиты раны

[258] Следует понимать, что любая из вышеперечисленных или других
15 временных повязок (или их компонентов) может составлять часть набора. Например, как показано на фиг.12, набор 1200 для стабилизации и/или защиты раны может включать внешний контейнер 1202, вмещающий в себя или содержащий: (i) контактный элемент 1204, выполненный с возможностью сопряжения с раной; (ii) частицы 1206
20 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи для размещения на ране и удержания на ней с помощью контактного элемента 1204; и (iii) внешнее покрытие 1208, выполненное с возможностью удержания контактного элемента 1204 и частиц 1206 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи на ране.

[259] Что касается контактного элемента 1204, то он может представлять собой или содержать контактный слой 1204 и может включать в себя любой материал или
25 свойство, описанное выше в отношении контактного слоя 1204. В альтернативном случае контактный элемент 1204 может представлять собой материал, удерживающий частицы 1206 измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в ране. Он может быть выполнен в виде, например, марли, компрессионного рукава, клейкой повязки, прокладки, плотного биндажа или другой раневой повязки, известной в данной области
30 техники.

[260] Любой набор или временную повязку, раскрытые в настоящей заявке, можно использовать в любом способе стабилизации и/или защиты раны. На фиг.13 проиллюстрирован примерный способ 1300 стабилизации и/или защиты раны. Способ 1300 включает нанесение частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи на
35 рану (этап 1302) и покрывание раны контактным элементом, выполненным с возможностью удержания частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи на ране (этап 1304). Способ 1300 может дополнительно включать в себя этап наложения

внешнего покрытия на контактный элемент для прикрепления контактного элемента к части или ко всей конечности, имеющей рану. Как дополнение или альтернатива сказанному, способ 1300 нанесения измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи на рану включает этап предохранения состояния ткани в ране или вблизи нее.

5 [261] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, нанесение частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи на рану (этап 1302) включает уплотнение или трамбовку частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи до преобразования их в шарик или другое образование/форму и вставку этого шарика или образования/формы в рану. Врач может формировать шарик из
10 частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи с учетом геометрии раны, например, туннельной/подрытой раны.

[262] В некоторых вариантах осуществления изобретения наборы (или их компоненты) можно использовать для стабилизации, покрывания и/или инициации процесса заживления туннельных/подрытых ран или других травматических ран, в том
15 числе, например, для местного лечения кровоточащих ран (например, порезов, рваных ран и ссадин) и/или для временного лечения сильно кровоточащих или истекающих кровью ран.

[263] Некоторые варианты осуществления изобретения позволяют достичь дополнительных преимуществ за счет использования систем, наборов и/или способов, объединяющих в себе два типа продуктов из децеллюляризированной рыбьей кожи (например, листовую и измельченную децеллюляризованную рыбью кожу) для случая
20 сложных ран мягких тканей. Эти два типа рыбьей кожи можно использовать в сочетании друг с другом для достижения различных целей. Например, глубокие, асимметричные и подрытые раны можно заполнить измельченной децеллюляризированной рыбьей кожей, а затем закрепить простынями для обеспечения оптимального заживления ран, контроля кровотечения и защиты от инфекции во время транспортировки пациента в учреждение более высокого уровня. Дополнительное покрытие из листов децеллюляризированной рыбьей кожи защищает
25 измельченный продукт во время смены повязок и создает бактериальный и (дополнительный) гемостатический барьер во время транспортировки. Следовательно, травмированный человек может начать исцеляться, пока еще только ожидает транспортировку в медицинское учреждение, что способствует улучшению качества раневого ложа для последующей трансплантации.

[264] Кроме того, наборы, содержащие измельченную децеллюляризованную
35 рыбью кожу, способны обеспечивать по меньшей мере одно преимущество хирургического характера, включая обеспечение начального подхода к лечению раны, который позволяет контролировать кровотечение, стабилизировать раневое ложе,

инициировать регенерацию кожи и обеспечивать микробный контроль; упрощение вариантов лечения туннельных и подрывных ран, для которых традиционные материалы не оптимизированы по физическим свойствам; заполнение глубоких крестцовых и пролежневых раны, позволяющее накладывать лоскуты меньшего размера и повышать вероятность положительного результата от лоскута; и выдерживание раны при подготовке к аутотрансплантации и/или созданию кожного лоскута.

[265] ПРИМЕРЫ

10 [266] Последующие примеры, изложенные в настоящей заявке, предназначены исключительно для иллюстративных целей и не должны восприниматься как ограничение правовой охраны изобретения, поскольку изобретение может быть реализовано в большом разнообразии самых разных вариаций, не отклоняющихся от сути и объема изобретения.

15

[267] Пример 1

[268] Ранозаживляющие свойства измельченных и цельных листов рыбьей кожи применимо к модели на мышах с шинированной эксцизией для исследования способности измельченной рыбьей кожи вызывать грануляцию и ускорять заживление глубоких подкожных ран после шинированной эксцизии у мышей.

[269] Заживление ран у мышей принципиально отличается от заживления ран у людей, поскольку в основном оно происходит посредством сокращений. При шинировании раны процесс заживления зависит от эпителизации, клеточной пролиферации и ангиогенеза, которые точно отражают биологические процессы заживления ран у человека.

[270] Используют самцов типа C57BL/6. Каждая мышь получает две раны, что позволяет применять как децеллюляризованную рыбью кожу, так и стандартное лечение (положительный контроль) в отношении одного и того же животного, поэтому каждое животное является отдельным контролем. После тщательного бритья и депиляции мышью спины применяют стерильную 4-миллиметровую биопсию для нанесения контура двух круговых узоров раны по обе стороны от средней линии мыши на уровне плеч. Кожу в середине контура поднимают зубчатыми щипцами, а ножницами для иридэктомии создают рану по всей толщине, проходящую через подкожную фасцию, включая карнозную мышцу, и удаляют круглый кусок ткани.

35 [271] Тот же процесс повторяют для раны, находящейся с другой стороны средней линии.

[272] Используют силиконовую шину в форме «бублика», которая имеет

диаметр 10 мм, толщину 0,5 мм и отверстие диаметром 5 мм посередине. Удаляют пластиковое защитное покрытие с каждой стороны силиконовой шины. На одну сторону силиконовой шины наносят цианоакрилатный клей. Шину располагают по центру раны и фиксируют прерывистыми нейлоновыми швами 6-0 для обеспечения
5 надлежащего позиционирования. Под шины помещают линейку и делают фотографию с помощью макрообъектива.

[273] Мышей разделили на две группы с тремя временными точками; Д7, Д14 и Д21:

[274] Группа А: измельченной децеллюляризованной рыбьей кожей заполняют
10 только исцеляемую рану; контрольную рану не заполняют. После этого обе раны покрывают прозрачной окклюзионной повязкой (например, OpSite).

[275] Группа В: небольшими фрагментами интактной децеллюляризованной
15 кожи рыбы заполняют только исцеляемую рану; контрольную рану не заполняют. После этого обе раны покрывают прозрачной окклюзионной повязкой (например, OpSite).

[276] Проводят анестезию и анальгезию в соответствии с рекомендациями
вивария, за исключением того, что препараты НПВП не используют, поскольку они могут ингибировать воспаление и, следовательно, влиять на процесс заживления.

[277] При каждой смене повязки, т.е. 1 – 2 раза в неделю, раны визуально
20 инспектируют, фотографируют и измеряют их размер. Если в течение 1 недели рыбья кожа внедряется в ложе раны, но еще остается свободное место, вводят дополнительную рыбью кожу, имитируя стандартную клиническую практику.

[278] За мышами наблюдают в течение 21 дня, группы умерщвляют на 3, 7, 14 и
25 21 дни. После эвтаназии путем смещения шейных позвонков шину снимают и производят широкое полное иссечение вокруг области раны и под ней. Ткань инкубируют для дальнейшей гистологической диагностики, чтобы оценить воспаление, грануляцию и качество заживления.

[279] Проводят кПЦР для количественной оценки экспрессии соответствующих
30 генов, связанных с заживлением ран (например, ФРЭС, IL-1b, eNOS, iNOS). Размер ран определяют с помощью компьютерной программы ImageJ или аналогичной.

[280] Исцеляемые и контрольные раны распределяли по правой и левой
сторонам мышей случайным образом.

[281] По мере необходимости проводят параметрический и непараметрический
35 статистический анализ. Статистический анализ также проводят на основе данных LD1 и других результатов биоанализа. Для оценки значимости различий в гистологии между указанными группами лечения используют спаренные t-критерий Стьюдента и F-критерий ANOVA. Для многократного тестирования адаптируют апостериорный анализ.

Значения $P < 0,05$ считаются значимыми.

[282] Результаты, относящиеся к ранам, обработанным измельченной децеллюляризированной рыбьей кожей, являются стабильными и демонстрируют более раннее и/или более устойчивое заживление ран в месте раны, чем в случае контрольной группы, а также уменьшение воспаления в месте раны и повышенные содержание, концентрацию и/или период полураспада транскриптов, связанных с заживлением.

[283] Результаты также относятся к ранам, обработанным листовой децеллюляризированной рыбьей кожей. Они характеризуются меньшей частотой инфицирования и большим объемом клеточного врастания (грануляций), уменьшением воспаления и повышенным качеством заживления по сравнению с контрольной группой.

[284] Пример 2

[285] Анализируют гемостатические свойства рыбьей кожи на модели кровотечения из бедренной артерии свиньи для исследования гемостатических свойств децеллюляризированной рыбьей кожи. Целью данного исследования является демонстрация того, что измельченная рыба кожа более эффективна в борьбе с кровотечением, чем контрольный продукт (стандартное средство) при отсутствии каких-либо видимых побочных эффектов. Снижение кровопотери на 50% в результате лечения считается клинически значимым.

[286] Для всех хирургических процедур принимают вспомогательные меры, включающие анестезию, анальгезию, инфузионную терапию, прогревание и т.д. для поддержания физиологического гомеостаза (если это не противоречит протоколу эксперимента) и минимизации любой боли или страданий у животных. После анестезии свиней-самцов йоркширской породы весом от 34 до 44 кг, их интубируют и в ушную вену помещают катетер для введения инфузионного раствора.

Таблица 3. Критерии включения/исключения для модели свиного кровотечения.

Критерии включения	Критерии исключения
Гематокрит: 27%–40%	Неожиданная смерть из-за анестезии или технической ошибки.
Тромбоцит: $\geq 2\text{K}/\text{мм}^3$	Стойкое низкое САД (< 55 мм рт.ст.) на исходном уровне.
РТ: ≤ 14 с	Значительная кровопотеря (> 300 мл) из-за хирургического осложнения или ошибки до травмы бедренной кости.
РТТ: ≤ 25 с	Кровопотеря до лечения (в течение 45 с свободного кровотечения) < 10 мл/кг или > 25 мл/кг.
Фибриноген: ≥ 100 мг/дл	Стойкая гипотензия и отсутствие ответа на инфузионную терапию, несмотря на отсутствие кровотечения.
Масса тела: 33–44 кг	
Пол: мужской	

[287] Была использована модель артериального кровотечения.

5 [288] Правую сонную артерию канюлируют и подключают к датчику давления для регистрации артериального давления. Правую яремную вену катетеризируют для введения реанимационной жидкости при кровотечениях и обработке ран.

[289] Выполняют срединную лапаротомию и цистостомию, брюшную полость закрывают, зашивая кожу скобочным швом. Производят разрез длиной 10 см в паховой области вблизи бедренной артерии и отсекают 5 см артерии от окружающей ткани с прижиганием и перевязкой мелких артериальных ветвей.

10 [290] Артерию промывают 2% раствором лидокаина, чтобы обескровить ее до нормального диаметра. По достижении этого инфузионную терапию прекращают. После 5–10-минутного периода стабилизации артерию проксимально и дистально пережимают и производят артериотомию диаметром 6 мм на передней поверхности сосуда в 2–3 см от дна паха. Зажимы отпускают и оставляют свободное кровотечение

15 в течение 45 секунд. Кровь собирают методом отсасывания.

[291] Свиной разделяют на четыре группы: (а) с измельченной децеллюляризованной рыбьей кожей, (б) с листами децеллюляризованной рыбьей кожи, (в) со стандартным лечением (т.е. марля Combat, положительный контроль) и (г) с обычной марлей (отрицательный контроль).

20 [292] Сразу после начала свободного кровотечения, следующие изделия распаковывают, внедряют в рану и покрывают лапаротомной губкой или марлей: (а) измельченную децеллюляризованную рыбью кожу, уплотненную до формы клейкого шарика, причем для стабилизации изделия по месту и для его прижима к ране используют губку; (б) лист децеллюляризованной рыбьей кожи размером 3 x 7 см,

который складывают пополам и прижимают к ране губкой; (в) губку, используемую для прижатия марли Combat к ране; (г) губку, используемую для прижатия стандартной марли к ране.

[293] Прижимают пальцы в течение 3 минут, чтобы остановить кровотечение.

5 Кожные лоскуты натягивают на губку, не зажимая и не оказывая дополнительного давления на исследуемый материал. Затем начинают инфузионную терапию с инфузии 500 мл гекстенда (6% ГЭК в сбалансированном электролитном растворе + глюкоза) через катетер яремной вены для повышения и поддержания давления САД на уровне от 60 до 65 мм рт. ст. После этого инфузионную терапию продолжают с
10 использованием не более 10 л раствора LR. После компрессии давление медленно сбрасывают и в течение 3 минут наблюдают гемостаз. Начальный гемостаз считается достигнутым, если в течение указанного периода не наблюдается кровотечения. Всю выходящую кровь непрерывно собирают и регистрируют время гемостаза. Рассчитывают объем потерянной крови и учитывают его как послелечебную
15 кровопотерю. За свиньями наблюдают в течение до 2,5 часов или до смерти. Регистрируют время приживания и собирают окончательные образцы крови. Выживших свиней можно сканировать с помощью компьютерной томографии. Ноги выживших свиней сгибают для проверки стабильности гемостаза. Продукт удаляют для проверки состояния тромбов и проходимости сосуда. Животных усыпляют
20 посредством внутривенных инъекций в соответствии с институциональными стандартами и собирают образцы тканей для гистологии. Проводят вскрытие жизненно важных органов. Подготавливают гистологические слайды для окрашивания гематоксилин-эозином.

[294] Первичными измеряемыми конечными точками являются кровопотеря
25 после лечения, время кровотечения/гемостаза (период времени, необходимый для остановки кровотечения), давление САД, время приживания и процент выживаемости. Вторичные конечные точки включают гемоглобин, гематокрит, количество тромбоцитов, рН, лактат, дефицит оснований и показатели коагуляции (например, параметры ПВ, АЧТВ, фибриногена и ТЭГ).

30 [295] Статистический анализ данных LD1 и других результатов биоанализа проводят по мере необходимости. F-тест ANOVA проводят для оценки значимости различий между группами лечения в % реэпителизации и молекулярных изменениях с течением времени. Апостериорный анализ проводят с использованием достоверно значимой разницы Тьюки (HSD) для корректировки множественного тестирования. По
35 мере необходимости задействуют непараметрические тесты для соответствующих данных. Значения $P < 0,05$ считают значимыми.

[296] Результаты включают по меньшей мере 50%-ное снижение кровопотери

после лечения в группах (a) и (b), при этом группа (a) имеет наибольшее снижение кровопотери после лечения и самую высокую выживаемость.

[297] Пример 3

5 [298] Рассмотрены показатели рыбьей кожи по заживлению глубоких ран мягких тканей у свиней с целью изучения способности измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи вызывать образование грануляционной ткани в глубоких подкожных иссеченных ранах у свиней и/или способности сокращать время заживления и обеспечивать более благоприятное раневое ложе для Расщепленного Кожного Трансплантата.

10 [299] После санации раневой полости, одним из применяемых подходов обработки ран является терапия ран отрицательным давлением (терапия ТРОД), направленная на улучшение притока крови к ране, контроль отека и уменьшение присутствия протеаз, что приводит к усилению грануляции и реваскуляризации раневого ложа. Хотя ТРОД является традиционной терапией комплексного заживления ран, ее не всегда целесообразно использовать во время длительного ухода в полевых условиях и быстрой эвакуации раненого на более высокий уровень медицинской помощи. Отмеченные недостатки ТРОД включают: неспособность точно контролировать приложенное давление в геометрически сложных ранах или ранах на анатомически чувствительных участках или вблизи них, где трудно обеспечить адгезию, кровотечение (которое может быть трудно оценить из-за препятствий со стороны повязки), раздражение кожи, инфекцию, боль или дискомфорт, врастание грануляционной ткани в перевязочный материал, а также технические проблемы, связанные с используемыми установкой или устройством. Некоторые установки терапии ТРОД не являются мобильными, работают от электричества, требуют постоянной близости к пациенту для обеспечения надлежащей эффективности и усложняют транспортировку пациентов во время извлечения.

20 [300] В целях минимизации потенциального вмешательства в цикл эстрогена и снижения агрессивности животных в опыте используют молодых кастрированных самцов свиней породы Дюрок. В отношении всех хирургических процедур проводят вспомогательные меры, включающие анестезию, аналгезию, инфузионную терапию, согревание и т.д., чтобы обеспечить физиологический гомеостаз (если это не противоречит протоколу эксперимента) и минимизировать любую боль или дискомфорт у животных.

35 [301] Каждое животное получает четыре раны, по две с каждой стороны паха. Раны создают, сочетая острое и тупое иссечение по периметру примерно 3 x 3 дюйма (7,62 x 7,62 см). Глубина - до подкожной клетчатки, фасций и мышц, с некоторым

отслоением. Раны обрабатывают в течение 1 часа после их создания с помощью: (а) повязки SOC (например, физиологического раствора, сульфамилона или аналогичного вещества [влажно-высыхающая повязка]); (b) измельченной децеллюляризированной рыбьей кожей с листом децеллюляризированной рыбьей кожи в качестве покрытия, прикрепленным швами или скобами; (в) ТРОД с устройством VAC (KCI); (d) измельченной децеллюляризированной рыбьей кожей с листом децеллюляризированной рыбьей кожи в качестве покрытия из интактной рыбьей кожей, а также терапии ТРОД.

[302] Затем на раны накладывают неклеящую повязку и фиксируют ее неопреновой тканью. Животные находятся под наблюдением по мере выздоровления.

[303] Фиксирующую ткань и повязки снимают, раны осматривают и оценивают на готовность к пересадке на 2/3, 4/5, 6/7 дни после травмы или каждые 2–3 дня до тех пор, пока рана не будет признана опытным врачом готовой к пересадке. Подготовленные раны зашивают аутотрансплантатом с широкой сеткой 3:1 или 4:1 и перевязывают.

[304] После трансплантации раны осматривают 1–2 раза в неделю и контролируют приживание трансплантата и исцеление по меньшей мере на 28-й день или до реэпителизации, или раньше. По окончании исследования животных усыпляют в соответствии со стандартной и рекомендуемой процедурой.

[305] Во все вышеперечисленные моменты времени эксперимента раны фотографируют и визуализируют с помощью лазерной доплеровской визуализации (ЛДВ) для оценки перфузии; берут мазки для последующего посева/анализа микробиома; и берут 2 пункционных биопсии (каждая 2 мм) — одну консервируют в формалине, а другую в реагенте AllProtect (или мгновенно замораживают).

[306] Конечные точки включают: (а) день после травмы, когда раневое ложе готово к трансплантации; (б) забор трансплантата на 5–7 день после трансплантации; (в) время до полной эпителизации; (г) рубцевание/эстетический вид зажившей раны через 4 недели после трансплантации; (д) гистологические анализы для изучения воспаления, реэпителизации и внеклеточного матрикса (H&E и трихром Массона); (е) экспрессия выбранных генов, связанных с заживлением ран, количественная оценка с помощью анализа мРНК.

[307] За свиньями наблюдают в течение 6–8 недель после трансплантации, поэтому общий период исследования составляет 9–12 недель.

[308] Слепые клинические исследования.

[309] F-тест ANOVA проводят для оценки значимости различий между группами лечения в % реэпителизации и молекулярных изменениях с течением времени. Апостериорный анализ проводят с использованием достоверно значимой разницы

Тьюки (HSD) для корректировки множественного тестирования. Непараметрические тесты осуществляют по мере необходимости для соответствующих данных. Значения $P < 0,05$ считают значимыми.

5 [310] Группы (b) и (d) демонстрируют лучшие результаты чем положительный контроль (группа (a)) и показывают по меньшей мере такие же результаты как группа (c), а в некоторых случаях и значительно лучшие результаты.

[311] Сокращенный список терминов и определений

10 [312] Ниже приведены определения некоторых терминов, упрощающие понимание объема и содержания предшествующего описания и последующей формулы изобретения.

[313] В настоящей заявке термин «базовый материал» может подразумевать любой материал, известный в данной области техники, который может действовать в качестве носителя терапевтических средств и который может дополнительно или
15 альтернативно обеспечивать и/или пассивно регулировать влажность в ране и/или в окружающей ее зоне.

[314] Термин «биосовместимый полимер» относится к полимерному материалу, не причиняющему вред организму человека. Биосовместимый полимер включает в себя любой синтетический или натуральный полимерный материал, который не
20 выделяет вредных для организма человека веществ и не вызывает побочных эффектов, таких как раздражение кожи (даже при прямом контакте с местом раны) или любого другого негативного влияния на организм человека.

[315] Виды «Уровней» относятся в настоящей заявке к местам и/или типам медицинской помощи, оказываемой военнослужащим. Уровень I имеет отношение к
25 самопомощи и помощи со стороны товарищей, а также к военно-полевой медицинской помощи, оказываемой на поле боя или в местах, удаленных от персонала/объектов Уровня II. Уровень II означает расширенную помощь при травмах, оказываемую врачами, помощниками врача или другим квалифицированным медицинским персоналом. Помощь Уровня II часто оказывают в полевом госпитале. Уровень III
30 относится к медицинской помощи, оказываемой на уровне военно-медицинской службы, и обычно включает реконструктивную и окончательную хирургию по спасению жизни, конечностей и зрения. Такая помощь может быть оказана в полевом госпитале, оснащенном необходимым оборудованием. Уровень IV относится к сложной хирургии и длительному периоду выздоровления (например, более двух недель) и обычно
35 предоставляется в региональных стационарных больницах. Уровень V относится к травмам и/или процедурам, требующим обширной реабилитации и ухода за выздоравливающим; Лечение Уровня V проводится в стационарных больницах

континентальной части США. Хотя вышеизложенная система «Уровней» наиболее актуальна для военного персонала и военных программ лечения, систему «Уровни» можно также при необходимости распространить по аналогии на места и/или программы лечения, соответствующие гражданским и/или местным правоохранительным органам.

[316] Термин «рана», используемый в настоящей заявке, охватывает обобщенный случай повреждения тканей. Таким образом, термин «рана» включает в себя повреждения, вызванные например, порезом, разрывом и/или сдиранием кожи, такие как рваные раны, ссадины, разрезы, проколы, отрывы и другие подобные повреждения. Раны могут иметь любой размер, форму или степень. Например, порез бумагой является примером небольшого правильного пореза относительно небольшой степени, тогда как ударная волна, приводящая к серьезной рваной ране, охватывающей одну или несколько частей тела, является примером относительно более крупной раны большей степени. Однако каждый из приведенных выше примеров подпадает под объем термина «рана», используемого в заявке.

[317] Термин «рана» дополнительно охватывает случай нарушения подлежащих тканей, например, вызванного травматическим повреждением. Таким образом, термин «рана» включает комбинацию множества различных ран. Например, травматическую ампутацию, вызванную взрывной волной, обычно можно назвать раной, хотя она представляет собой целую совокупность различных рваных ран, ссадин, отрывов, поражений и проколов. Кроме того, под раной можно понимать любое повреждение подлежащей ткани, обусловленное вышеупомянутой взрывной волной. Термин «рана» также используется для обозначения повреждений ткани, вызванных ожогами (например, термическими и/или химическими ожогами). Более того, термин «рана» охватывает травмы, возникшие в результате, например, язв диабетической стопы, венозных язв ног, хирургических операций, пролежней и других причин.

[318] Кроме того, раны, поддающиеся лечению посредством процедур и способов, раскрытых в настоящей заявке, включают повреждения, которые могут располагаться в любом месте, включая внутренние, межфазные, внешние, интерстициальные, экстракорпоральные и/или интракорпоральные. Примеры ран, подходящих для покрытия каркасным материалом, включают порезы, разрезы, открытые раны, разрывы тканей, пролежни, дерматит, поражения, хронические раны, боевые раны, некротические раны, острые, хронические, травматические раны, рваные раны, ссадины, ушибы, некротический фацит, токсический эпидермальный некролиз, пролежневые раны, язвы венозной недостаточности, артериальные язвы, диабетические или нейропатические язвы, пролежневые язвы, смешанные язвы, ожоговые раны, мукормикоз, васкулитные раны, пиодермию, гангренозную болезнь и

их эквиваленты и/или их комбинации, известные специалистам в этой области. Изобретение относится к случаям лечения ран как у людей, так и животных.

[319] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные процедуры и способы лечения ран применяют для реконструкции брюшной стенки, например, для лечения грыж. Например, при пластике грыжи хирург делает разрез
5 рядом с местом расположения грыжи. При паховой грыже разрез делают чуть выше складки, где живот встречается с бедром. Для пластики пупочной грыжи разрез делают вблизи пупка. Если грыжа возникла на месте предыдущей операции, повторно открывают разрез, соответствующий той операции. Хирургическое вмешательство
10 протекает по существу одинаково, независимо от того, где сделан разрез. Грыжевой мешок осторожно вскрывают и кишку или другую ткань помещают обратно в брюшную полость. Ослабленный участок восстанавливают и укрепляют синтетической сеткой или швом, который снова стягивает мышечную ткань живота.

[320] Термин «травматическая рана» относится в настоящей заявке к любой
15 ране, возникшей в результате физического повреждения, нарушающего как кожу, так и подлежащие ткани. Огнестрельная рана является одним из неограничивающих примеров травматической раны, поскольку она связана с проколом (т.е. разрывом) кожи и разрывами или иным повреждением подлежащих тканей. В качестве еще одного неограничивающего примера упомянем ударную или взрывную волну, обычно
20 приводящую к травматическому ранению (ранениям). Многие (но не все) раны, полученные во время военных действий, можно охарактеризовать как травматические в силу характера военных действий и связанных с ними травм. «Травматическая рана» может включать кровоточащие раны, раны с обнажением костей и/или сухожилий, тяжелые ожоги, глубокие раны тканей (например, асимметричные раны глубоких
25 тканей) и/или раны большой площади поверхности.

[321] Лечение ран в соответствии с принципами настоящего изобретения позволяет успешно решить проблемы существующих средств лечения ран, которые подвержены сдвигающим силам и которые трудно применять к ранам сложной геометрии. Предложенные средство и способ лечения ран предоставляют клиницисту
30 каркасный материал, который способствует врастанию клеток и неоваскуляризации и в то же время лучше адаптируется к раневому ложу, а в некоторых вариантах, он может взаимодействовать с листом каркасного материала, обеспечивая подложку для заживления ран.

[322] В настоящем описании раскрыты различные примеры, варианты и
35 признаки изобретения, которые (если не указано иное или если это не является невозможным) следует трактовать как обладающие возможностью комбинирования с другими примерами, вариантами или признаками изобретения, описанными в

настоящей заявке.

[323] Помимо вышесказанного, варианты и примеры изобретения включают в себя следующее:

[324] 1. Средство для лечения ран, содержащее: частицы
5 децеллюляризированной рыбьей кожи, причем заданная процентная доля по меньшей мере первой части частиц децеллюляризированной рыбьей кожи имеет наибольшее измерение в пределах заданного максимума порогового размера и минимального порогового размера, который эффективен для сохранения матричной структуры децеллюляризированной рыбьей кожи и способствует регенеративному вращанию
10 клеток в рану.

[325] 2. Средство для лечения ран по п.1, в котором заданный порог размера превышает 1 мм.

[326] 3. Средство для лечения ран по п.1, в котором заданный порог размера составляет от 1 мм до 1,39 мм или заданный порог размера составляет от 1,4 до 1,99
15 мм.

[327] 4. Средство для лечения ран п.1, в котором заданный порог размера составляет от 2 мм до 2,8 мм.

[328] 5. Средство для лечения ран по п.1, в котором заданный порог размера составляет менее 1 мм.

[329] 6. Средство для лечения ран по п.1, в котором заданный порог размера составляет от 1 мм до 2 мм.
20

[330] 7. Средство для лечения ран по п.1, в котором заданный порог размера составляет более 2 мм.

[331] 8. Средство для лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.1-7 и
25 нижеуказанных п.п.9-10 или их комбинации, в котором заданный порог размера относится к длине и/или ширине частиц децеллюляризированной рыбьей кожи или заданный порог размера не относится к толщине частиц децеллюляризированной рыбьей кожи.

[332] 9. Средство для лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.1-8 и
30 нижеуказанному п.10, в котором заданная процентная доля частиц децеллюляризированной рыбьей кожи, имеющих наибольшее измерение в пределах заданного порогового значения размера и минимального порогового значения размера, составляет по меньшей мере 75% частиц.

[333] 10. Средство для лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.1-9 или их
35 комбинации, в котором вторая заданная процентная доля по меньшей мере второй части частиц децеллюляризированной рыбьей кожи имеет наибольшее измерение в пределах второго заданного максимума порогового размера и/или второго

минимального порогового размера, при этом второй заданный максимум порогового размера отличается от заданного максимума порогового размера первой части частиц, и/или второй минимальный пороговый размер отличается от минимального порогового размера первой части частиц.

5 [334] 11. Способ лечения ран, включающий: предоставление частиц децеллюляризированной рыбьей кожи, причем заданная процентная доля по меньшей мере первой части частиц децеллюляризированной рыбьей кожи имеет наибольшее измерение в пределах заданного максимума порогового размера и минимального порогового размера, который эффективен для сохранения матричной структуры
10 децеллюляризированной рыбьей кожи и способствует регенеративному вращанию клеток в рану; нанесение частиц децеллюляризированной рыбьей кожи на раневое ложе; и покрывание раневого ложа повязкой.

[335] 12. Способ лечения ран по любому из вышеуказанного п.11 и нижеуказанных п.п.13–22 или их комбинации, дополнительно включающий следующие
15 этапы: подготовку раневого ложа к лечению, осуществляемую перед нанесением на раневое ложе частиц децеллюляризированной рыбьей кожи; закрепление повязки; и проверку раневого ложа на интеграцию частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи.

[336] 13. Способ лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.11-12 и
20 нижеуказанных п.п.14–22 или их комбинации, в котором повязка представляет собой неклеящую повязку, содержащую синтетическую нетканую или хлопковую тканую повязку.

[337] 14. Способ лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.11-13 и
25 нижеуказанных п.п.15–22 или их комбинации, в котором нанесение частиц децеллюляризированной рыбьей кожи на раневое ложе включает придание частицам децеллюляризированной рыбьей кожи формы раневого ложа.

[338] 15. Способ лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.11-14 и
30 нижеуказанных п.п.15–22 или их комбинации, дополнительно включающий: увлажнение частиц децеллюляризированной рыбьей кожи жидкостью перед нанесением для получения увлажненных частиц децеллюляризированной рыбьей кожи.

[339] 16. Способ лечения ран по п.12, в котором указанную проверку раневого ложа на интеграцию проводят в течение периода до двух недель после нанесения частиц децеллюляризированной рыбьей кожи на раневое ложе.

35 [340] 17. Способ лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.11-16 и нижеуказанных п.п.18–22 или их комбинации, в котором частицы децеллюляризированной рыбьей кожи имеют по существу прямоугольную

конфигурацию.

[341] 18. Способ лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.11-17 и нижеуказанных п.п.19–22 или их комбинации, в котором частицы децеллюляризированной рыбьей кожи помещены в упаковку, выполненную с
5 возможностью приема жидкости.

[342] 19. Способ лечения ран по п.15, в котором увлажненные частицы децеллюляризированной рыбьей кожи преобразуют в пасту перед нанесением на раневое ложе.

[343] 20. Способ лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.11-19 и
10 нижеуказанных п.п.21–22 или их комбинации, в котором частицы децеллюляризированной рыбьей кожи используют в комбинации с листовым каркасом из децеллюляризированной рыбьей кожи.

[344] 21. Способ лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.11-20 и нижеуказанного п.22 или их комбинации, в котором листовой каркас из
15 децеллюляризированной рыбьей кожи накладывают на раневое ложе после нанесения частиц децеллюляризированной рыбьей кожи.

[345] 22. Способ лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.11-21 или их комбинации, в котором указанное предоставление частиц децеллюляризированной рыбьей кожи включает предоставление второй заданной процентной доли по меньшей
20 мере второй части частиц децеллюляризированной рыбьей кожи, имеющих наибольшее измерение в пределах второго заданного максимума порогового размера и/или второго минимального порогового размера, и при этом второй заданный максимум порогового размера отличается от заданного максимума порогового размера первой части частиц, и/или второй минимальный пороговый размер отличается от
25 минимального порогового размера первой части частиц.

[346] 23. Способ получения средства для лечения ран, включающий этапы: предоставление по меньшей мере одного листа децеллюляризированной рыбьей кожи; и разрезание или измельчение указанного по меньшей мере одного листа децеллюляризированной рыбьей кожи на частицы децеллюляризированной рыбьей
30 кожи так, чтобы заданная процентная доля по меньшей мере первой части частиц децеллюляризированной рыбьей кожи имела наибольшее измерение в пределах заданного максимума порогового размера и минимального порогового размера, который эффективен для сохранения матричной структуры децеллюляризированной рыбьей кожи и способствует регенеративному вращанию клеток в рану.

[347] Кроме того, в заявке предложены дополнительные варианты и примеры изобретения, которые включают следующее:

[348] 1. Временное средство для лечения ран, содержащее измельченную

децеллюляризованную рыбью кожу в форме частиц.

[349] 2. Временное средство для лечения ран по любому из вышеуказанного п.1 и нижеуказанных п.п.2–12 или их комбинации, содержащее временную повязку, выполненную с возможностью подачи измельченной децеллюляризированной рыбьей
5 кожи в форме частиц к ране, причем эта временная повязка содержит: контактный слой, выполненный с возможностью сопряжения с раной и удержания измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи на ране; и внешнее покрытие, связанное с контактным слоем и выполненное с возможностью удержания контактного слоя на ране.

10 [350] 3. Временное средство для лечения ран по вышеуказанному п.2, дополнительно содержащее базовый материал, связанный с контактным слоем и несущий частицы измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи.

[351] 4. Временное средство для лечения ран по вышеуказанному п.3, в котором частицы измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи выполнены
15 высвобождаемыми из базового материала в зависимости от времени.

[352] 5. Временное средство для лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.1-4 и нижеуказанных п.п.6–12 или их комбинации, в котором частицы измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи имеют диаметр менее примерно 1 см, менее примерно 0,1 см, менее примерно 10 мм, менее примерно 1 мм, менее примерно 0,1
20 мм, менее примерно 10 мкм, менее примерно 1 мкм или их комбинации.

[353] 6. Временное средство для лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.1-5 и нижеуказанных п.п.7–12 или их комбинации, дополнительно содержащее сжимающий элемент, связанный с внешним покрытием и выполненный с
возможностью придания внешнему покрытию формы раны.

25 [354] 7. Временное средство для лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.1-5 и нижеуказанных п.п.8–12 или их комбинации, дополнительно содержащее сжимающий элемент, связанный с внешним покрытием и выполненный с возможностью придания внешнему покрытию формы имеющей рану конечности или ее части.

30 [355] 8. Временное средство для лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.6-7 или их комбинации, в котором сжимающий элемент содержит рукав, имеющий надувную камеру.

[356] 9. Временное средство для лечения ран по п.8, дополнительно содержащее базовый материал, связанный с контактным слоем и несущий частицы
35 измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи, причем базовый материал расположен на дне или периферийной стенке рукава.

[357] 10. Временное средство для лечения ран по любому из вышеуказанных

п.п.1-9 и нижеуказанных п.п.11–12 или их комбинации, в котором частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи содержат частично обработанные частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи.

5 [358] 11. Временное средство для лечения ран по вышеуказанному п.10, в котором частично обработанные частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи обработаны по меньшей мере одним ферментом для снижения жесткости частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи.

10 [359] 12. Временное средство для лечения ран по п.11, в котором по меньшей мере часть материала внеклеточного матрикса внутри частично обработанных частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи расщеплена по меньшей мере одним ферментом, увеличивающим по меньшей мере одно свойство из пластичности и эластичности частично обработанных частиц измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи.

15 [360] 13. Набор для стабилизации и/или защиты раны, содержащий: контейнер, вмещающий измельченную децеллюляризованную рыбу кожу в форме частиц для размещения на ране или в ней и удержания на месте раны с помощью контактного элемента.

20 [361] 14. Набор по любому из вышеуказанного п.13 и нижеуказанных п.п.15–18 или их комбинации, в котором контейнер дополнительно содержит: контактный элемент, выполненный с возможностью сопряжения с раной и удержания на ране измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в форме частиц; и внешнее покрытие, выполненное с возможностью удержания на ране контактного элемента и измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в форме частиц.

25 [362] 15. Набор по любому из вышеуказанных п.п.13-14 и нижеуказанных п.п.16–18 или их комбинации, в котором контейнер дополнительно содержит базовый материал для переноски измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи в форме частиц и для соединения с контактным элементом.

30 [363] 16. Набор по любому из вышеуказанных п.п.13-15 и нижеуказанных п.п.17–18 или их комбинации, в котором контейнер дополнительно содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство, включая анальгетики, анестетики, цитокины, факторы роста, гемостатические средства, антибиотики, противогрибковые средства, гидратирующие соединения или их комбинации.

35 [364] 17. Набор по любому из вышеуказанных п.п.13-16 и нижеуказанного п.18 или их комбинации, в котором частицы измельченной децеллюляризованной рыбьей кожи имеют диаметр менее примерно 1 см, менее примерно 0,1 см, менее примерно 10 мм, менее примерно 1 мм, менее примерно 0,1 мм, менее примерно 10 мкм, менее примерно 1 мкм или их комбинации.

[365] 18. Набор по любому из вышеуказанных п.п.14-17 или их комбинации, в котором контейнер дополнительно содержит сжимающий элемент, выполненный с возможностью соединения с внешней оболочкой, при этом сжимающий элемент придает внешнему покрытию форму раны и/или имеющей рану конечности или ее части, когда сжимающий элемент соединен с внешним покрытием.

[366] 19. Способ стабилизации и/или защиты раны, включающий нанесение на рану измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи в форме частиц.

[367] 20. Способ по любому из вышеуказанного п.19 и нижеуказанных п.п.21–28 или их комбинации, дополнительно включающий: покрывание раны контактным элементом, выполненным с возможностью удержания частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи на ране; и наложение внешнего покрытия на контактный элемент для фиксации контактного элемента на имеющей рану конечности или ее части.

[368] 21. Способ по любому из вышеуказанных п.п.19-20 и нижеуказанных п.п.22–28 или их комбинации, в котором нанесение измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи на рану включает предохранение состояния тканей на ране или вблизи нее.

[369] 22. Способ по вышеуказанному п.21, в котором предохранение состояния тканей на ране или вблизи нее включает по меньшей мере одно действие из уменьшения потери поврежденной ткани и увеличения вероятности восстановления пораженного участка, содержащего рану.

[370] 23. Способ по вышеуказанным п.п.21 или 22, в котором предохранение состояния тканей на ране или вблизи нее включает регулирование содержания влаги в ране для предотвращения высыхания раны или разрушения тканей на ране или вблизи нее.

[371] 24. Способ по любому из вышеуказанных п.п.19-23 и нижеуказанных п.п.25–28 или их комбинации, в котором нанесение децеллюляризированной рыбьей кожи на рану включает усиление гемостаза в ране.

[372] 25. Способ по любому из вышеуказанных п.п.19-24 и нижеуказанных п.п.26–28 или их комбинации, в котором нанесение децеллюляризированной рыбьей кожи на рану включает уменьшение боли, связанной с раной.

[373] 26. Способ по любому из вышеуказанных п.п.19-25 и нижеуказанных п.п.27–28 или их комбинации, в котором нанесение частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи на рану включает уплотнение частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи до формы шарика и вставление этого шарика в рану.

[374] 27. Способ по любому из вышеуказанных п.п.19-26 и нижеуказанного п.28

или их комбинации, в котором рана представляет собой глубокую рану ткани, кровоточащую рану или рану с обнаженной костью и/или сухожилием.

5 [375] 28. Способ по любому из вышеуказанных п.п.19-27 или их комбинации, в котором нанесение на рану измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи в форме частиц не способствует врастанию клеточной ткани в децеллюляризованную рыбью кожу в форме частиц.

[376] 29. Повязка для лечения загрязненного и/или неочищенного участка раны, содержащая измельченную децеллюляризованную рыбью кожу в форме частиц.

10 [377] 30. Повязка по любому из вышеуказанного п.29 и нижеуказанных п.п.31–33 или их комбинации, в которой измельченную децеллюляризованную рыбью кожу в форме частиц регидратируют перед нанесением на участок раны.

[378] 31. Повязка по любому из вышеуказанных п.п.29-30 и нижеуказанных п.п.32–33 или их комбинации, дополнительно содержащая покрытие для фиксации измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи в форме частиц на месте раны.

15 [379] 32. Повязка по любому из вышеуказанных п.п.29-31 и нижеуказанному п.33 или их комбинации, в которой участок раны представляет собой глубокую рану, при этом измельченную рыбью кожу в форме частиц уплотняют в глубокую рану.

[380] 33. Временное средство для лечения ран по любому из вышеуказанных п.п.1-12 или их комбинации, в котором форма частиц выбрана так, чтобы минимизировать образование клеточного каркаса на участке раны во время временного лечения раны.

[381] Следует понимать, что любые изменения и/или модификации признаков изобретения, а также дополнительные варианты применения проиллюстрированных в нем принципов, которые очевидны специалисту данной области техники, ознакомившемуся с настоящей заявкой, и которые могут быть перенесены на проиллюстрированные варианты осуществления изобретения без отхода от его сущности, должны рассматриваться как подпадающие под объем правовой охраны изобретения, определенный приложенной формулой. Таким образом, хотя в настоящей заявке раскрыты конкретные аспекты и варианты осуществления изобретения, допускаются и другие аспекты и варианты реализации. Несмотря на то, что в настоящей заявке раскрыты только некоторые компоненты и способы, при практическом осуществлении изобретения можно использовать целый ряд способов и компонентов, подобных или эквивалентных вышеописанным.

35 [382] Также следует понимать, что системы, устройства, продукты, наборы, способы и/или процессы, соответствующие одним вариантам настоящего изобретения, могут включать в себя, нести в себе или иным образом воплощать в себе свойства и признаки (например, компоненты, элементы, средства, части и/или фрагменты),

описанные со ссылкой на другие варианты осуществления изобретения, раскрытые и/или проиллюстрированные в настоящей заявке. Соответственно, различные признаки определенных вариантов осуществления изобретения могут быть совмещены, объединены, скомбинированы и/или включены в другие варианты осуществления изобретения. Таким образом, раскрытие определенных признаков применимо к некому конкретному варианту осуществления изобретения не следует истолковывать как ограничение их применения или как включение этих признаков лишь в этот конкретный вариант изобретения. Напротив, следует понимать, что другие варианты осуществления изобретения также могут включать в себя указанные признаки, элементы, части и/или фрагменты и при этом они не выходят за объем притязаний настоящего изобретения.

[383] Более того, если не указано, что некий признак требует наличия другого признака в сочетании с ним, то любой признак, описанный в настоящей заявке, можно объединить с любым другим признаком, относящимся к тому же или другому варианту осуществления изобретения. Кроме того, чтобы избежать избыточного усложнения проиллюстрированных вариантов осуществления изобретения, в настоящей заявке подробно не описываются различные общеизвестные аспекты проиллюстрированных систем, способов, устройств и т.п. Однако следует понимать, что эти аспекты подразумеваются раскрытыми в настоящей заявке.

[384] Следует понимать, что вовсе необязательно, что некий отдельно взятый вариант изобретения способен обеспечить все цели или преимущества настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что предложенные в изобретении средства для лечения ран и способы их изготовления могут быть реализованы таким образом, чтобы будут обеспечивать одно преимущество или группу описанных здесь преимуществ, но не обеспечивать другие описанные здесь цели или преимущества.

[385] Специалисту в данной области должно быть понятно, что некоторые из раскрытых в заявке признаков могут быть взаимозаменяемыми. Помимо описанных в заявке вариантов, другие известные эквиваленты для каждого признака могут быть смешаны и подобраны специалистом для приготовления средства для лечения ран и использования способа его изготовления в соответствии с принципами настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники понятно, что раскрытые в настоящем описании признаки могут быть адаптированы к другим типам средства лечения ран и медицинским задачам в целом.

[386] Хотя в настоящей заявке описаны лишь некоторые иллюстративные варианты осуществления изобретения и примеры средства для лечения ран, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что настоящее

изобретение не ограничивается рамками конкретно раскрытых вариантов этого средства для лечения ран, а включает в себя и другие альтернативные варианты и/или их очевидные модификации и эквиваленты. Предполагается, что настоящее изобретение не ограничено раскрытыми вариантами реализации, описанными выше, и
5 может быть расширено на другие применения, которые также могут характеризоваться описанными здесь признаками.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Средство для лечения ран, содержащее:
частицы децеллюляризированной рыбьей кожи,
причем заданная процентная доля по меньшей мере первой части частиц децеллюляризированной рыбьей кожи имеет наибольшее измерение в пределах заданного максимума порогового размера и минимального порогового размера, который эффективен для сохранения матричной структуры децеллюляризированной рыбьей кожи и способствует регенеративному врастанию клеток в рану.
2. Средство для лечения ран по п. 1, в котором заданный порог размера превышает 1 мм.
3. Средство для лечения ран по п. 1, в котором заданный порог размера составляет от 1 мм до 1,39 мм или заданный порог размера составляет от 1,4 до 1,99 мм.
4. Средство для лечения ран по п. 1, в котором заданный порог размера составляет от 2 мм до 2,8 мм.
5. Средство для лечения ран по п. 1, в котором заданный порог размера составляет менее 1 мм.
6. Средство для лечения ран по п. 1, в котором заданный порог размера составляет от 1 мм до 2 мм.
7. Средство для лечения ран по п. 1, в котором заданный порог размера составляет более 2 мм.
8. Средство для лечения ран по п. 1, в котором заданный порог размера относится к длине и/или ширине частиц децеллюляризированной рыбьей кожи или в котором заданный порог размера не относится к толщине частиц децеллюляризированной рыбьей кожи.
9. Средство для лечения ран по п. 1, в котором указанная заданная процентная доля частиц децеллюляризированной рыбьей кожи, имеющих наибольшее измерение в пределах заданного порогового значения размера и минимального порогового значения размера, составляет по меньшей мере 75% частиц.
10. Средство для лечения ран по п. 1, в котором вторая заданная процентная доля по меньшей мере второй части частиц децеллюляризированной рыбьей кожи имеет наибольшее измерение в пределах

второго заданного максимума порогового размера и/или второго минимального порогового размера,

при этом второй заданный максимум порогового размера отличается от заданного максимума порогового размера первой части частиц, и/или второй минимальный пороговый размер отличается от минимального порогового размера первой части частиц.

11. Способ лечения ран, включающий стадии, на которых:

предоставляют частицы децеллюляризированной рыбьей кожи, причем заданная процентная доля по меньшей мере первой части частиц децеллюляризированной рыбьей кожи имеет наибольшее измерение в пределах заданного максимума порогового размера и минимального порогового размера, который эффективен для сохранения матричной структуры децеллюляризированной рыбьей кожи и способствует регенеративному врастанию клеток в рану;

наносят частицы децеллюляризированной рыбьей кожи на раневое ложе;
покрывают раневое ложе повязкой.

12. Способ лечения ран по п. 11, дополнительно включающий следующие стадии, на которых:

подготавливают раневое ложе к лечению перед нанесением на указанное раневое ложе частиц децеллюляризированной рыбьей кожи;

закрепляют повязку;

и проверяют раневое ложе на интеграцию частиц измельченной децеллюляризированной рыбьей кожи.

13. Способ лечения ран по п. 11, в котором повязка представляет собой неклеящую повязку, содержащую синтетическую нетканую или хлопковую тканную повязку.

14. Способ лечения ран по п. 11, в котором нанесение частиц децеллюляризированной рыбьей кожи на раневое ложе включает придание частицам децеллюляризированной рыбьей кожи формы раневого ложа.

15. Способ лечения ран по п. 11, дополнительно включающий:

увлажнение частиц децеллюляризированной рыбьей кожи жидкостью перед нанесением с получением увлажненных частиц децеллюляризированной рыбьей кожи.

16. Способ лечения ран по п. 12, в котором указанную проверку раневого ложа на интеграцию проводят в течение периода до двух недель после нанесения частиц децеллюляризированной рыбьей кожи на раневое ложе.

17. Способ лечения ран по п. 11, в котором частицы децеллюляризированной рыбьей кожи имеют по существу прямоугольную конфигурацию.

18. Способ лечения ран по п. 11, в котором частицы децеллюляризированной рыбьей кожи помещены в упаковку, выполненную с возможностью приема жидкости.

19. Способ лечения ран по п. 15, в котором увлажненные частицы децеллюляризированной рыбьей кожи преобразуют в пасту перед нанесением на раневое ложе.

20. Способ лечения ран по п. 11, в котором частицы децеллюляризированной рыбьей кожи используют в комбинации с листовым каркасом из децеллюляризированной рыбьей кожи.

21. Способ лечения ран по п. 20, в котором листовой каркас из децеллюляризированной рыбьей кожи накладывают на раневое ложе после нанесения частиц децеллюляризированной рыбьей кожи.

22. Способ по п. 11, в котором указанное предоставление частиц децеллюляризированной рыбьей кожи включает предоставление второй заданной процентной доли по меньшей мере второй части частиц децеллюляризированной рыбьей кожи, имеющих наибольшее измерение в пределах второго заданного максимума порогового размера и/или второго минимального порогового размера,

и при этом второй заданный максимум порогового размера отличается от заданного максимума порогового размера первой части частиц, и/или второй минимальный пороговый размер отличается от минимального порогового размера первой части частиц.

23. Способ получения средства для лечения ран, включающий стадии, на которых:

предоставляют один или несколько листов децеллюляризированной рыбьей кожи;

и разрезают или измельчают указанные один или несколько листов децеллюляризированной рыбьей кожи на частицы децеллюляризированной рыбьей кожи так, чтобы заданная процентная доля по меньшей мере первой части частиц децеллюляризированной рыбьей кожи имела наибольшее измерение в пределах заданного максимума порогового размера

и минимального порогового размера, который эффективен для сохранения матричной структуры децеллюляризированной рыбьей кожи и способствует

регенеративному вращанию клеток в рану.

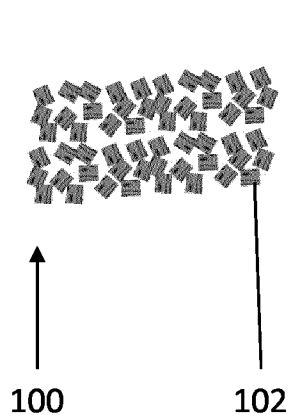


Fig. 1A

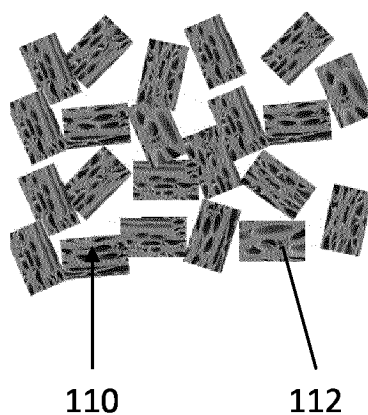


Fig. 1B

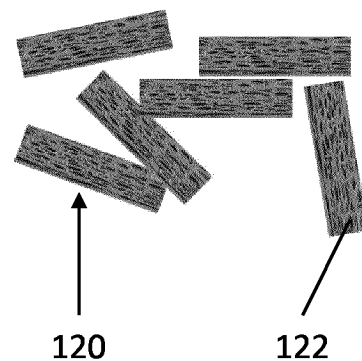
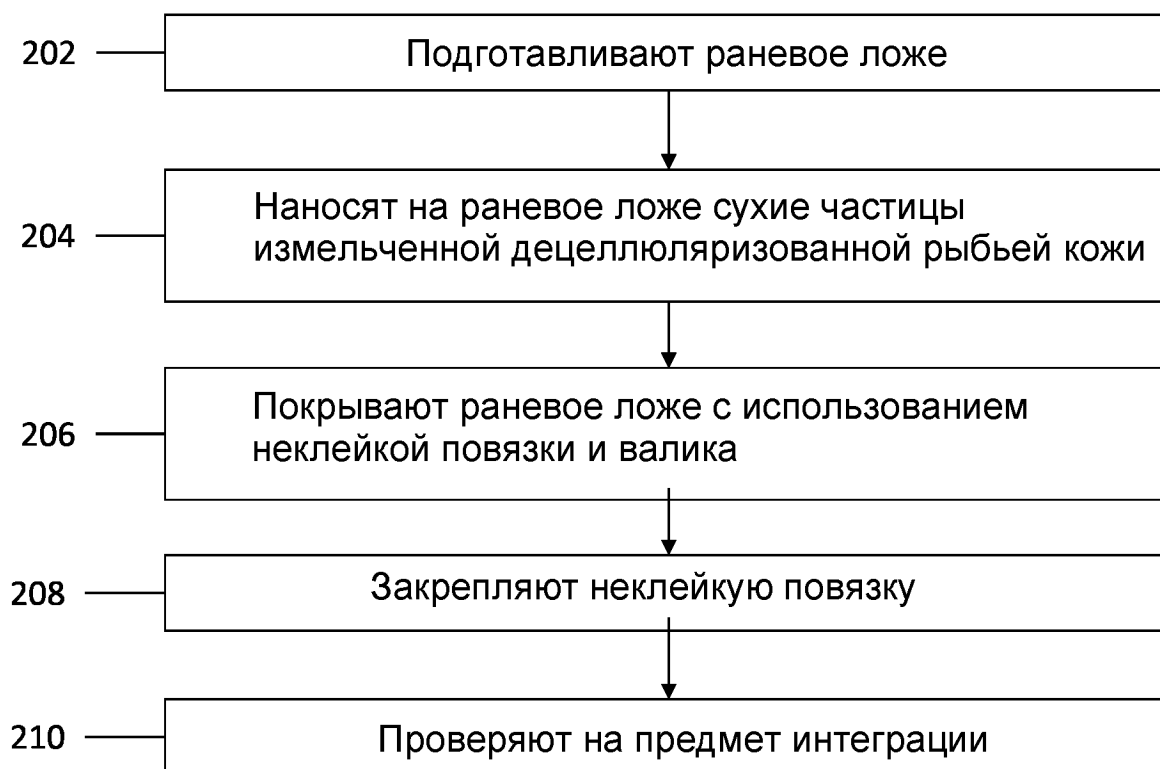


Fig. 1C



200 ↗

Fig. 2A



Fig. 2B

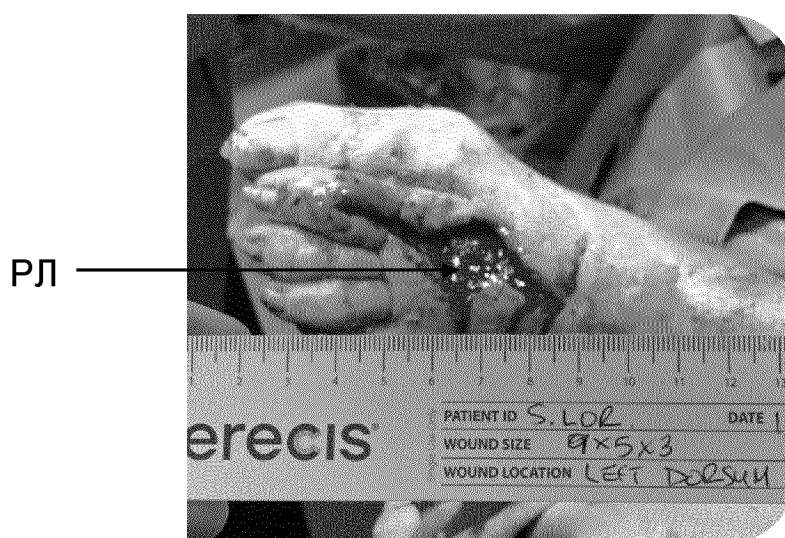


Fig. 3A

3/12

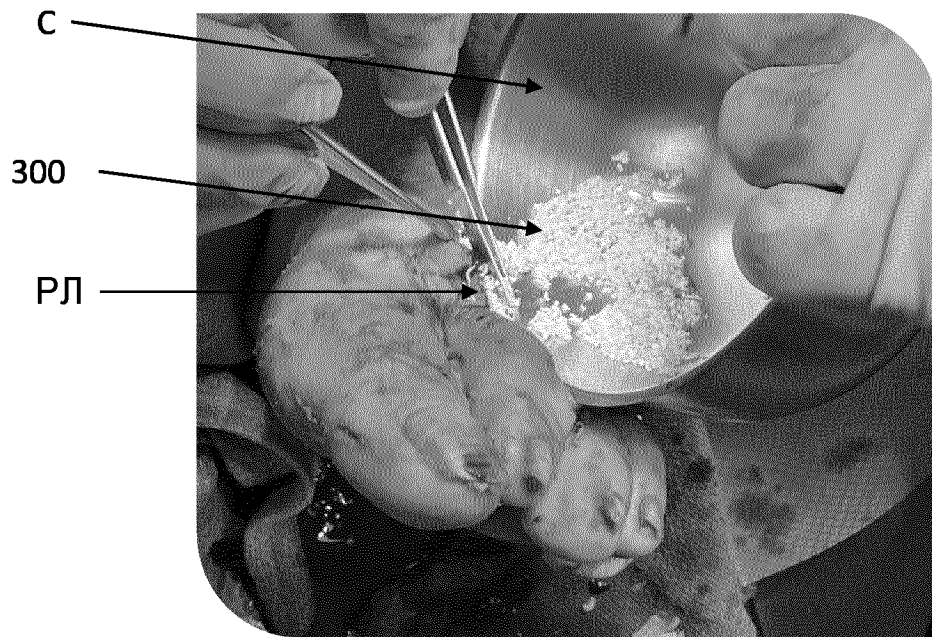


Fig. 3B

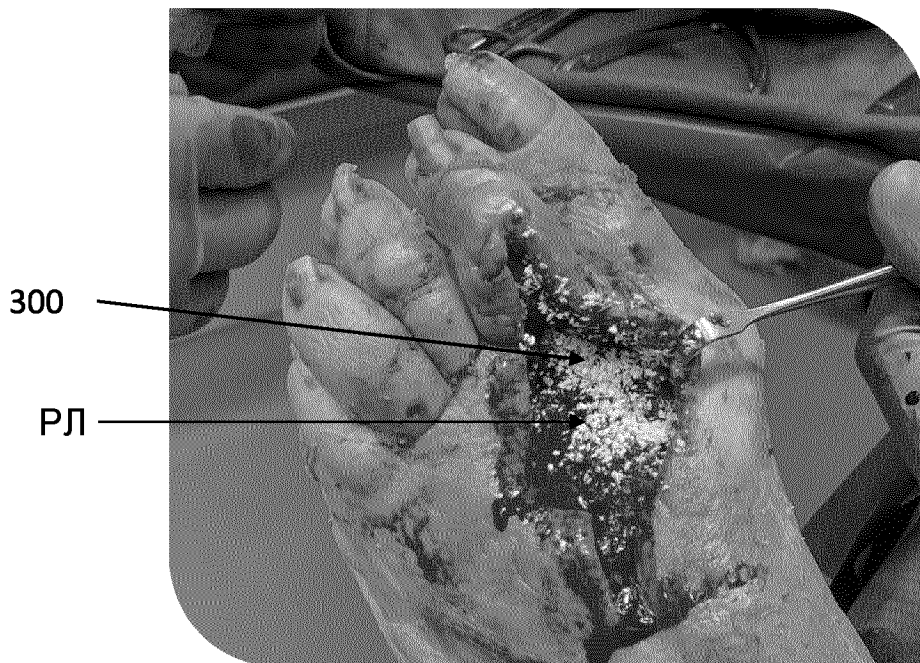


Fig. 3C

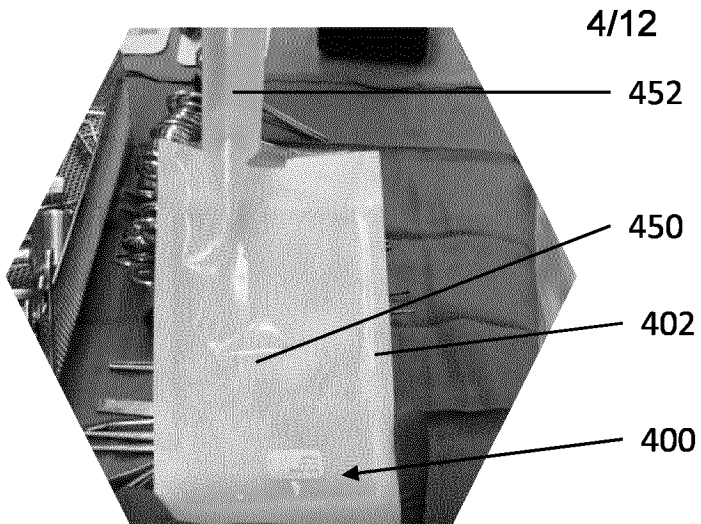


Fig. 4A

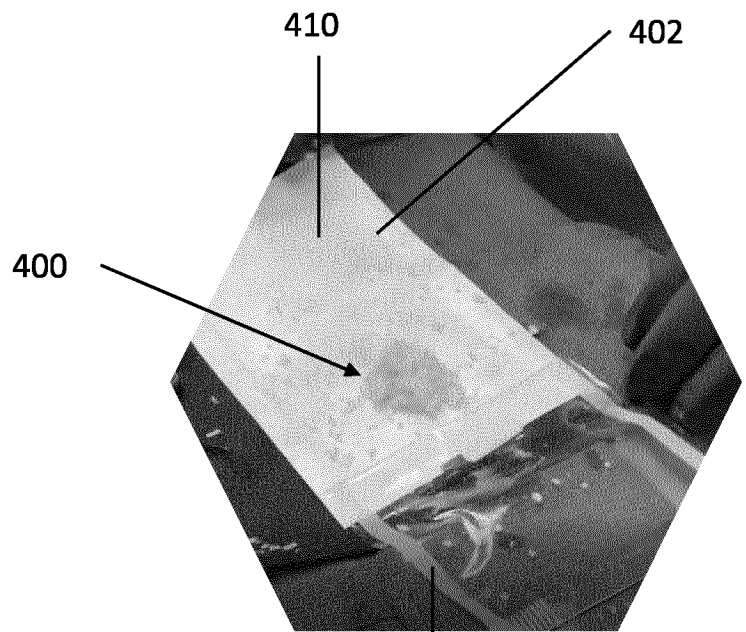


Fig. 4B

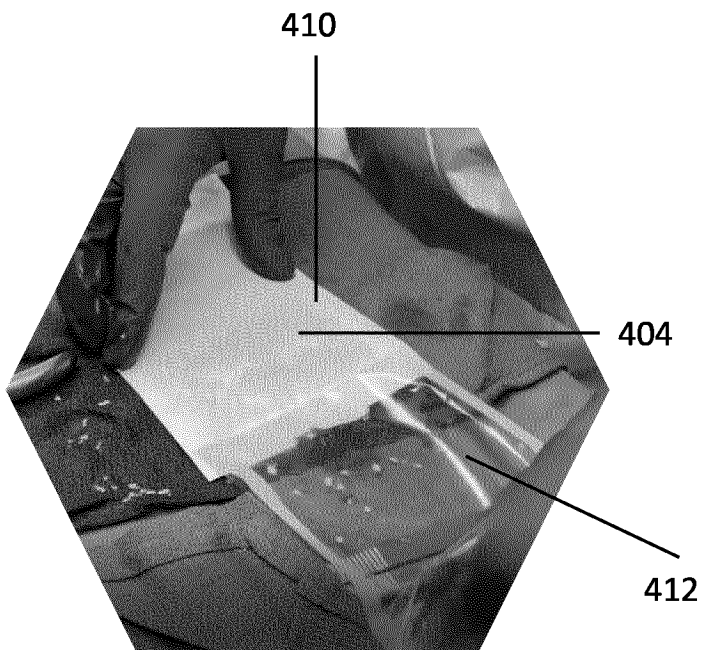


Fig. 4C

5/12

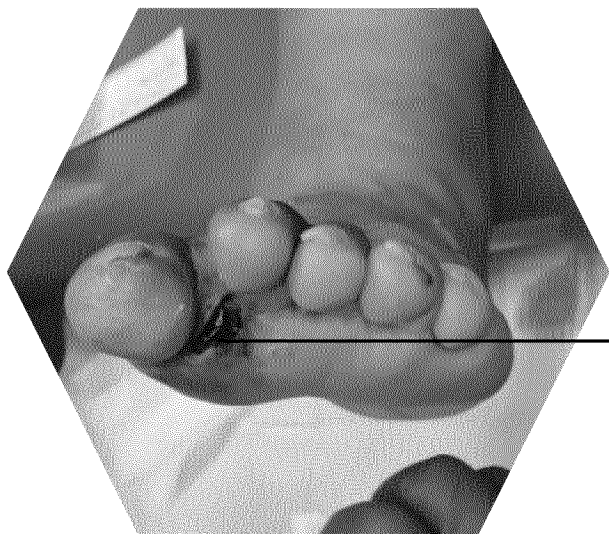


Fig. 4D

РЛ

Fig. 4E

404

РЛ

АПП

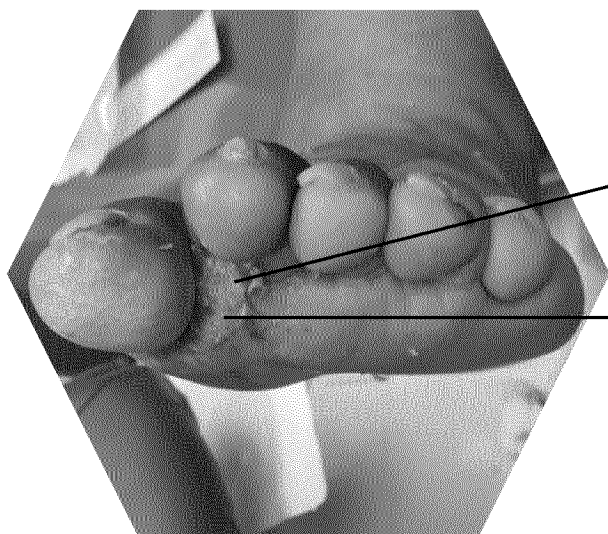
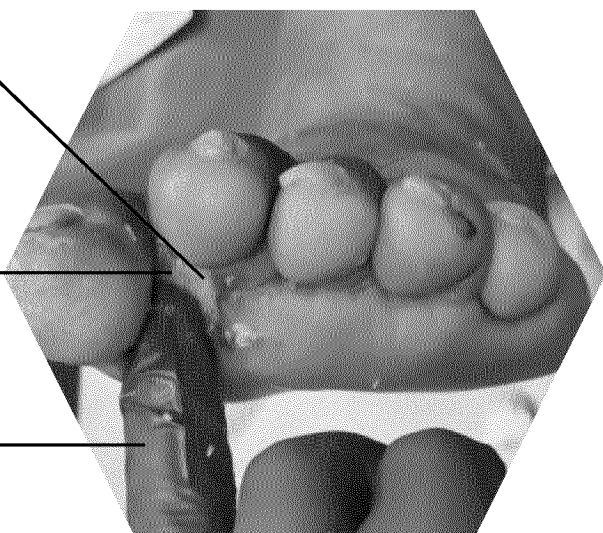


Fig. 4F

404

РЛ

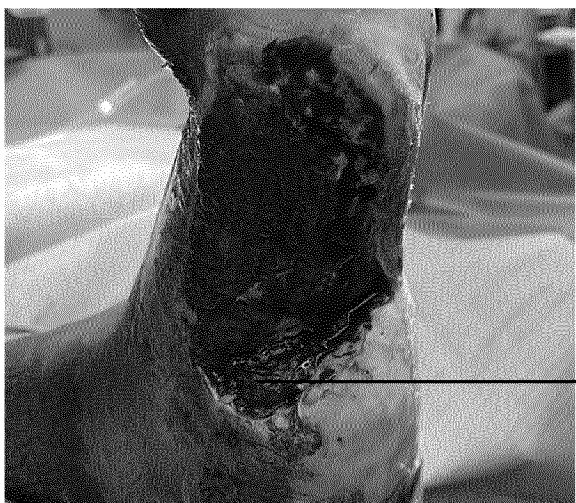


Fig. 5A

РЛ

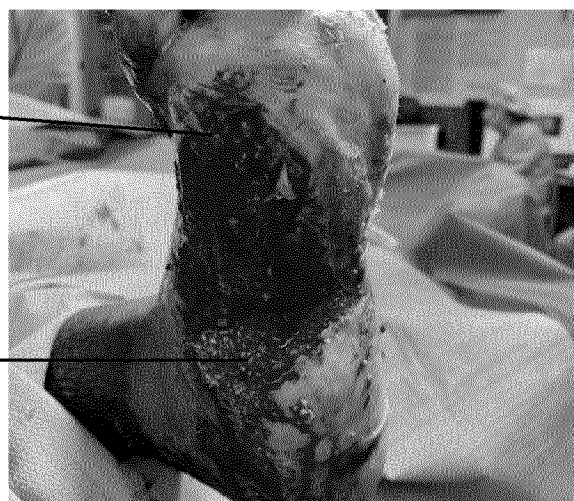


Fig. 5B

РЛ

500

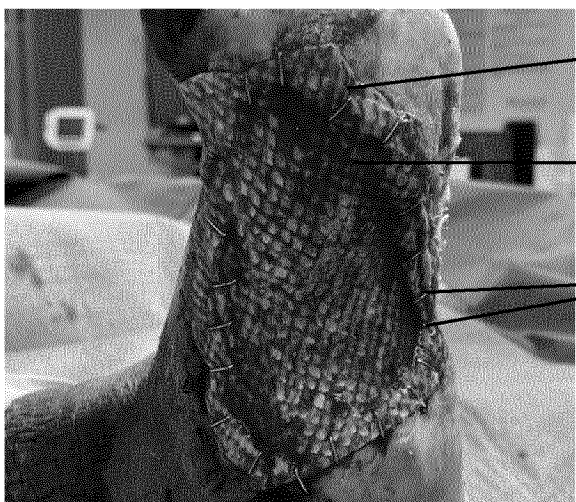


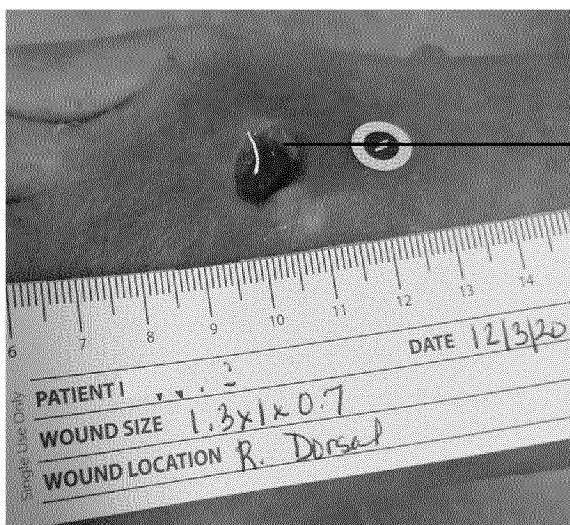
Fig. 5C

РЛ

550

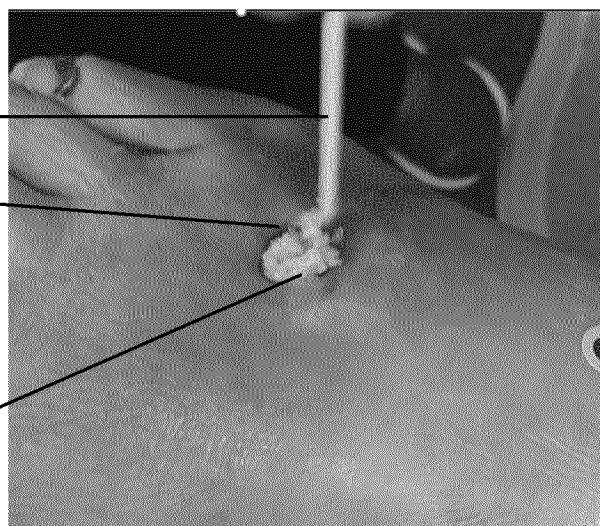
552

7/12



РЛ

Fig. 6A

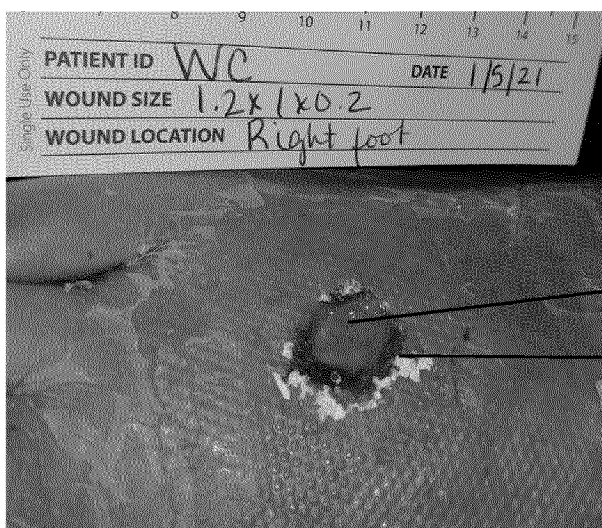


АПП

РЛ

Fig. 6B

600



HT

РЛ

Fig. 6C

8/12



РЛ

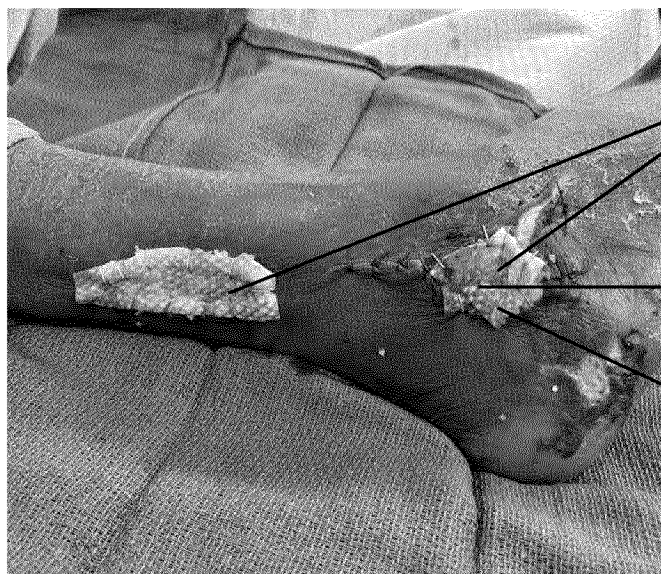
Fig. 7A



РЛ

Fig. 7B

700



РЛ

Fig. 7C

750

752

9/12

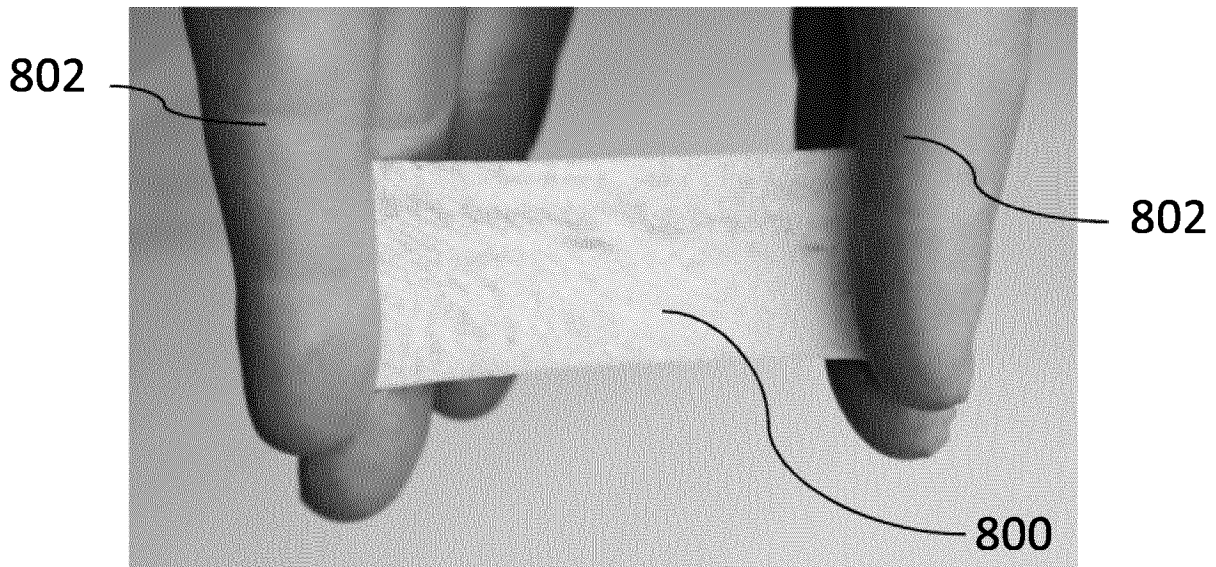


Fig. 8

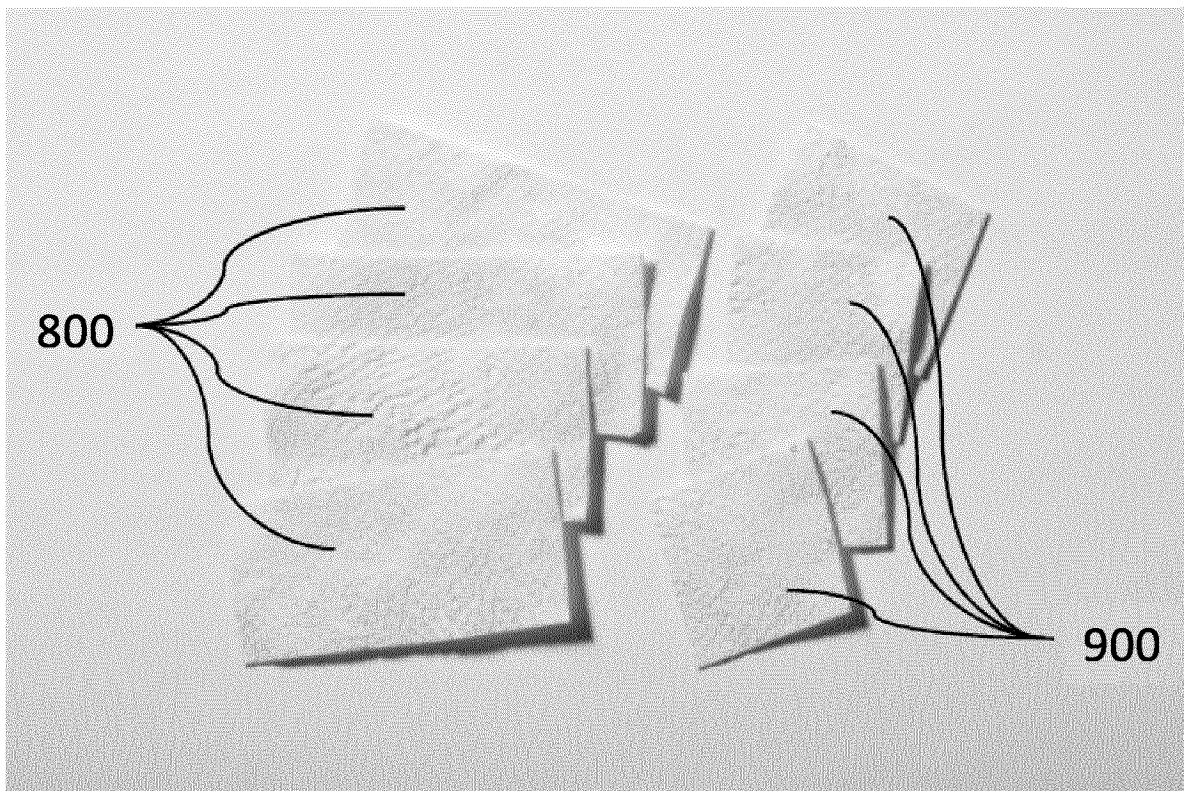


Fig. 9A

Fig. 9B

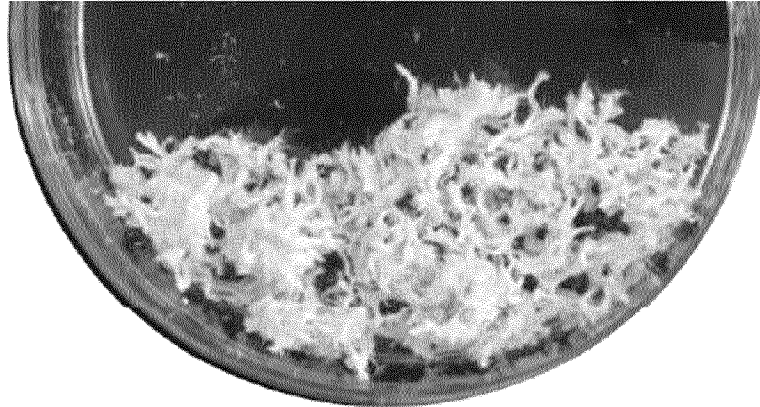
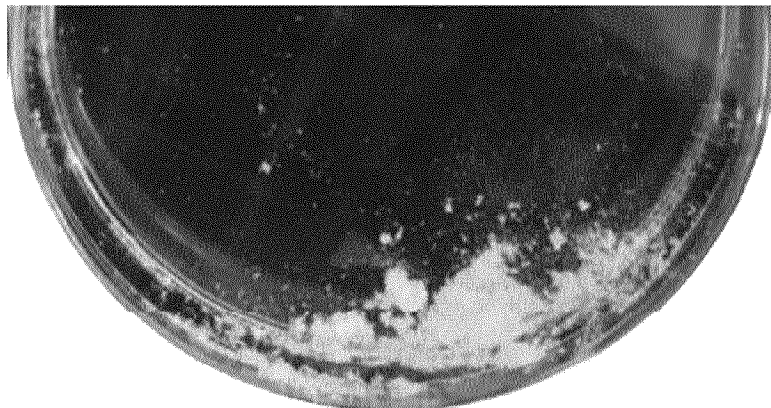


Fig. 9C



Fig. 9D



11/12

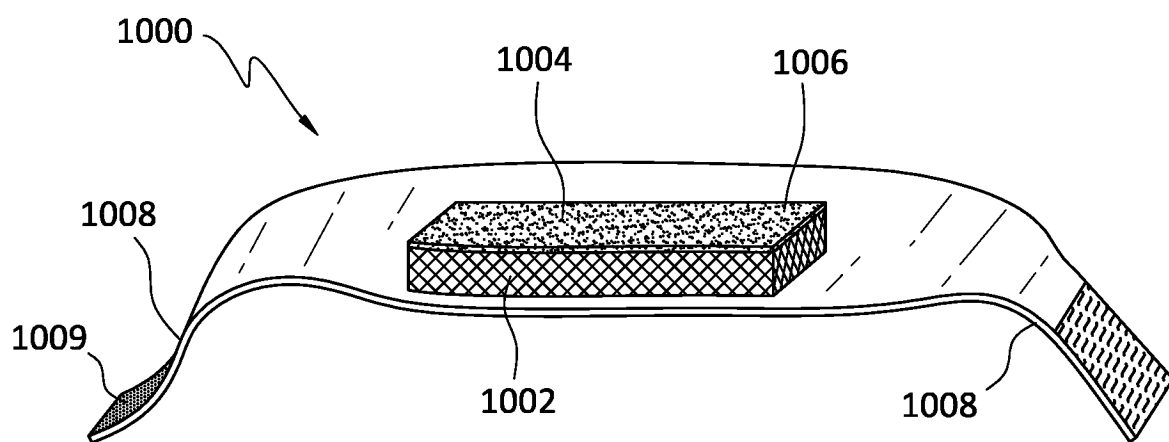


Fig. 10

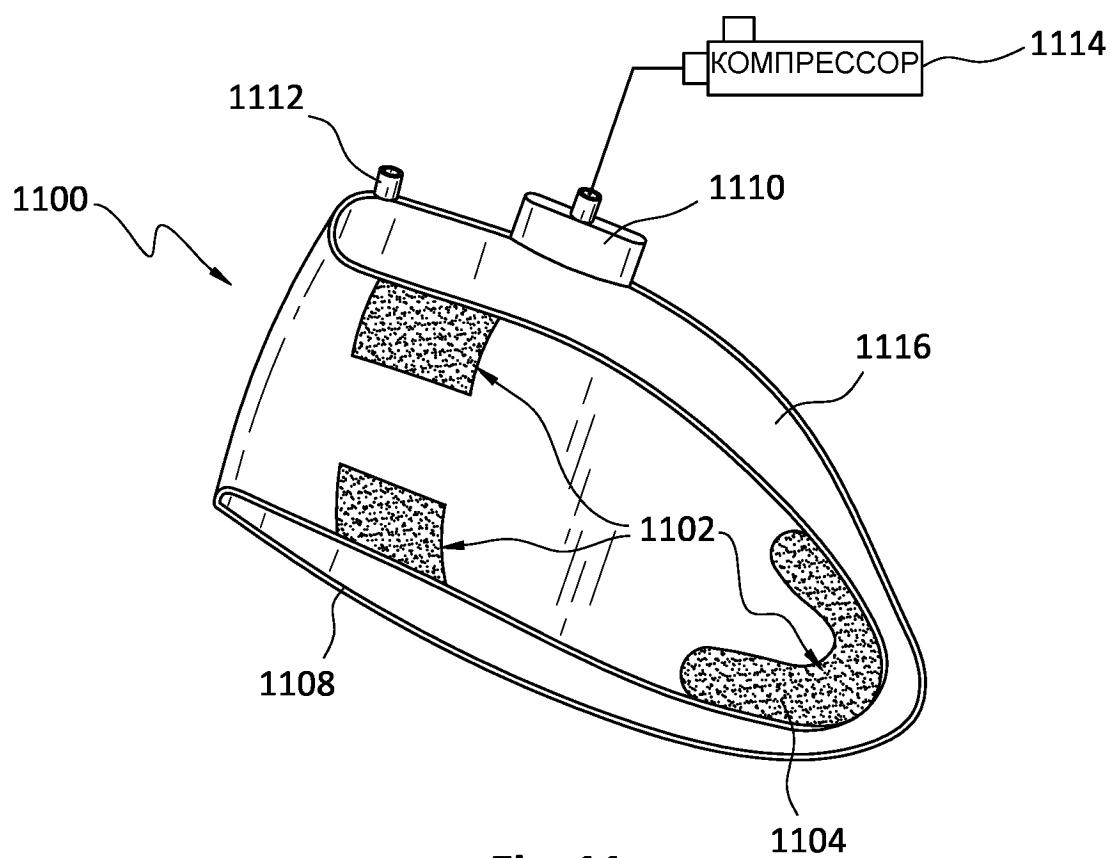


Fig. 11

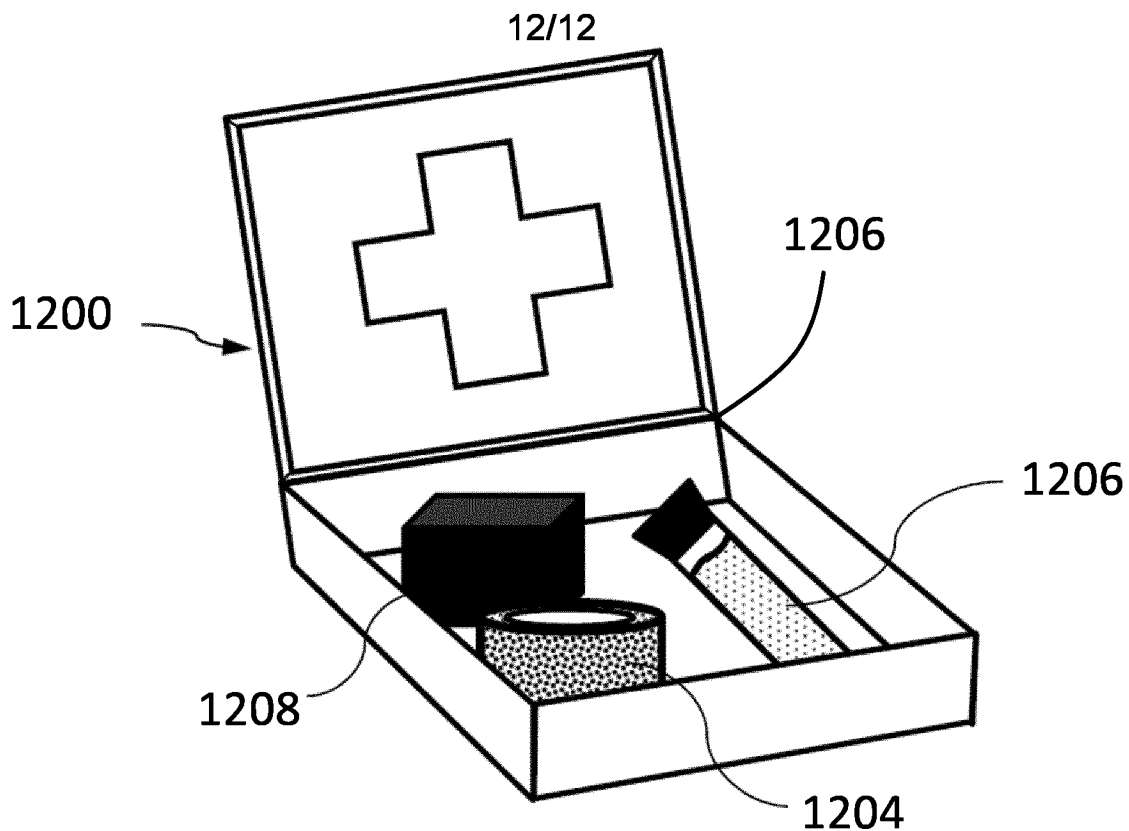


Fig. 12



Fig. 13