



(51) МПК
C12M 3/00 (2006.01)
C12N 5/02 (2006.01)
C12N 5/071 (2010.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C12M 3/00 (2022.08); *C12N 5/06* (2022.08); *C12N 2513/00* (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2019123472, 19.12.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 19.12.2017

Дата регистрации:
 02.12.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 26.12.2016 BE BE2016/5978

(43) Дата публикации заявки: 26.01.2021 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 02.12.2022 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 26.07.2019

(86) Заявка РСТ:
 EP 2017/083540 (19.12.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2018/122039 (05.07.2018)

Адрес для переписки:
 190013, Санкт-Петербург, а/я 186, Можайскому
 М.А.

(72) Автор(ы):
 ДЮФРАН, Дени (BE)

(73) Патентообладатель(и):
 ТЕРАСЕЛЛ КОНСАЛТИНГ СПРЛ (BE)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: EP 0424159 A2, 24.04.1991. US
 2014180341 A1, 26.06.2014. DUFRANE D.,
 Physical and chemical processing for a human
 dura mater substitute, Biomaterials, Vol. 23, Issue
 14, 2002, pp. 2979-2988. ЯБЛОНСКИЙ П.П. и
 др. Тканевые матрицы клапанов сердца:
 состояние проблемы и перспективы, Вестник
 Санкт-Петербургского университета, 2016,
 сер. 11, выпуск 2, (см. прод.)

R U 2 7 8 5 1 1 2 C 2

(54) АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА ИЛИ ЖИВОТНОГО
 ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к области получения тканей человека или животных с целью их применения для трансплантаций, в частности к способу получения тканевой матрицы для алло- и ксенотрансплантаций. Для осуществления указанного способа после отбора биологической ткани готовят ткань для введения в стерильной среде. Затем обрабатывают указанную ткань таким образом, чтобы получить тканевую матрицу. После чего упаковывают полученную тканевую матрицу. Указанные этапы проводятся автоматизированным способом в стерильном

реакторе. При этом реактор для реализации указанного способа содержит шлюзовую камеру для введения и подготовки биологической ткани к ее введению в стерильную среду, средства обработки биологической ткани для получения тканевой матрицы, средства упаковки полученной тканевой матрицы, выходную шлюзовую камеру для упакованной тканевой матрицы и роботехнические средства для перемещения биологической ткани из впускной шлюзовой камеры к средствам обработки биологической ткани и роботехнические средства для

R U 2 7 8 5 1 1 2 C 2

перемещения тканевой матрицы из средств обработки к средствам упаковки и далее к выпускной шлюзовой камере. Настоящее

изобретение позволяет обеспечить трассируемость партий в процессе получения тканевых матриц. 2 н. и 9 з.п. ф-лы, 3 ил., 1 пр.

(56) (продолжение):

с. 51-61, DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.206. ТЕРЕЩЕНКО В.П. Матрицы-носители в тканевой инженерии костной ткани, Успехи современного естествознания, №. 8, 2015, с. 66-70. СОВЕТНИКОВ Н.Н. и др. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении дефектов суставной поверхности, Клиническая практика, 2013, №. 1, с. 52-66.

R U 2 7 8 5 1 1 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
C12M 3/00 (2022.08); *C12N 5/06* (2022.08); *C12N 2513/00* (2022.08)

(21)(22) Application: 2019123472, 19.12.2017

(24) Effective date for property rights:
19.12.2017

Registration date:
02.12.2022

Priority:

(30) Convention priority:
26.12.2016 BE BE2016/5978

(43) Application published: 26.01.2021 Bull. № 3

(45) Date of publication: 02.12.2022 Bull. № 34

(85) Commencement of national phase: 26.07.2019

(86) PCT application:
EP 2017/083540 (19.12.2017)

(87) PCT publication:
WO 2018/122039 (05.07.2018)

Mail address:
190013, Sankt-Peterburg, a/ya 186, Mozhajskomu
M.A.

(72) Inventor(s):
DYUFRAN, Deni (BE)

(73) Proprietor(s):
TERASELL KONSALTING SPRL (BE)

C 2
1 1
5 1
8 5
2 7
R U

R U

2 7 8 5 1 1 2

C 2

(54) AUTOMATED METHOD FOR OBTAINING HUMAN OR ANIMAL TISSUES FOR TRANSPLANTATIONS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: present invention relates to the field of obtaining human or animal tissues in order to use them for transplants, in particular to a method for obtaining a tissue matrix for allo- or xenotransplants. For implementation of the specified method, after sampling of biological tissue, tissue is prepared for administration in a sterile medium. Then, the specified tissue is treated in such a way that to obtain a tissue matrix. After that, the obtained tissue matrix is packed. The specified stages are carried out in an automated way in a sterile reactor. At the same time, the reactor for implementation of the specified method contains a sludge chamber for administration

and preparation of biological tissue to its administration to the sterile medium, means for treatment of biological tissue for obtaining a tissue matrix, means for packing the obtained tissue matrix, an output sludge chamber for the packed tissue matrix, and robotic means for movement of biological tissue from the input sludge chamber to means for treatment of biological tissue, and robotic means for movement of the tissue matrix from treatment means to package means and further to the output sludge chamber.

EFFECT: present invention allows for provision of traceability of batches in the process of obtaining tissue matrices.

11 cl, 3 dwg, 1 ex

Настоящее изобретение относится к области получения тканей человека или животных с целью их применения для трансплантаций (аллотрансплантаций или ксенотрансплантаций).

Аллотрансплантация предполагает наличие донора и человека-реципиента.

5 Аутотрансплантация предполагает только одно человеческое существо.

Ксенотрансплантация предполагает наличие животного в качестве донора и человека в качестве реципиента.

Возрастающее количество мышечно-скелетных нарушений человека делает необходимым лечение путём костного восстановления или замены как в

10 стоматологической области (челюстно-лицевое восстановление посредством зубного имплантата), так и в онкологии (вследствие удаления костных опухолей) или в ортопедической хирургии (вследствие перелома или для соединения позвонков).

В настоящее время костное восстановление производится посредством аутотрансплантации, как правило, при пункции кости на уровне подвздошного гребня 15 нуждающегося в лечении пациента. Однако такая пункция, помимо того, что она болезненна, не является обратимой. Действительно, тазовая кость не восстанавливается и следовательно количество имеющейся костной ткани ограничено. Кроме того аутотрансплантация требует двойного хирургического вмешательства для одного и того же индивида, что кроме того оказывает немалое влияние на послеоперационное 20 восстановление.

Другой подход заключается в использовании костных заменителей, являющихся широко доступными и не дорогостоящими, как, например, керамические, коралловые или стеклянные протезы. К сожалению, вследствие недостаточной рыночной 25 упорядоченности многочисленные проблемы относительно долговечности, совместимости материалов, даже токсичности, лежат в основе многих послеоперационных трудностей, и медицинские работники все больше и больше не доверяют таким заменителям.

Аллотрансплантация также применяется. На практике отбирают у индивида костную ткань, например, головку бедра, удалённую при установке тазобедренного протеза. 30 Эта ткань содержит в себе костную матрицу и клетки донора. Для исключения риска отторжения или воспалительной реакции во время трансплантации необходимо обработать ткань для её очистки от любых «генетических» следов донора, т.е. удалить следы клеток, крови или жира. Метод очистки или «удаления клеток» из костной ткани для получения лишенной клеток костной матрицы описан в Dufrane и др. Biomaterials. 35 2002 Jul.; 23 (14):2979-88 и в Dufran и др. Eur Cell Mater. 2001 Jan 10; 1:52-8; discussion 58.

Основными этапами этого метода являются:

- центрифугирование взятой у донора ткани с целью отделения крови и жира;
- разрезание ткани, как правило, на кубики разного размера;
- химическая обработка с целью удаления клеток и дезактивации вирусов и/ 40 или бактерий;
- лиофилизация для получения устойчивой деминерализованной костной матрицы;
- упаковка.

Несмотря на то, что аллотрансплантация до сегодняшнего дня является наиболее надёжным приёмом костного восстановления, доступ пациентов к этому приёму сильно 45 ограничен методом и расходами на производство костной матрицы с удаленными клетками.

Действительно, в настоящее время все эти этапы выполняются вручную больничным персоналом в светлом стерильном, так называемом «классифицированном» зале, т.е.

созданным в соответствии с некоторым количеством стандартов и являющимся объектом строгого контроля. Каждый из этих этапов должен проводиться прежде всего в разных классифицированных стерильных камерах или изоляторах внутри производственной зоны, при этом каждый изолятор содержит адекватное оборудование

5 для каждого этапа и должен поддерживаться в стерильных условиях. Отсюда следует наличие большого мёртвого пространства для перемещения персонала между каждым изолятором. Кроме того необходимо соблюдение специальных мер предосторожности при перемещении партий продукции из одного изолятора в другой.

Затем необходимо обеспечить трассируемость партий в отношении происхождения 10 ткани. При этом не исключаются ошибочные действия со стороны персонала, которые могут привести к изъятию партий.

Кроме того нельзя не учитывать финансовый аспект. Действительно изготовление партии занимает несколько недель, причём на этот срок может оказаться наличие больничного персонала, который должен обеспечить основные меры по уходу.

15 Потребность в рабочем времени и в специальном, упомянутом выше, помещении приводит к значительным затратам для медицинского учреждения. По этим причинам многие медицинские учреждения не вкладывают средства в производство костных матриц с удалёнными клетками. Следовательно, в настоящее время доступ к такому источнику костной ткани для целей аллотрансплантации очень ограничен.

20 Резюмируя изложенное, следует отметить, что имеющиеся проблемы обусловлены тем, что:

- производство является ручным, что включает в себя:
- классификацию на разных этапах;
- последующую потребность в рабочем помещении;
- наличие места хранения;
- трудности в отношении трассируемости;
- действия операторов могут явиться источником ошибок и негативно сказаться на качестве продукта;
- длительность производственного процесса порождает слишком большие затраты.

30 Под относительной классификацией следует понимать в данном случае содержание биологической ткани в стерильных условиях не только на каждом этапе, но также и между этапами, во время вероятного физического перемещения ткани между двумя стерильными зонами. Эти производственные проблемы не ограничиваются только костными тканями, они касаются и других биологических тканей, применяемых в 35 аллотрансплантации, например, кожа, сухожилия, мочевой пузырь и др., или жировая ткань. Такие же проблемы возникают при производстве терапевтических клеточных средств. В целях упрощения доступа пациентов к упомянутому источнику биологической ткани для аллотрансплантации заявителем создан способ, которым решаются приведённые выше проблемы.

40 Решение согласно изобретению

Поэтому настоящим изобретением предлагается способ получения тканевой матрицы для аллотрансплантации или ксенотрансплантации, при котором после отбора биологической ткани:

- эту ткань классифицируют;
 - её обрабатывают;
 - упаковывают полученную тканевую матрицу;
- 45 отличающийся тем, что указанные этапы проводятся автоматизированным приёмом в одном и том же «классифицированном» реакторе.

Для решения совокупности проблем заявитель смело отобрал из неё проблему, в данном случае, проблему, которая априори наиболее трудно решаема, и пытаясь максимально исключить классификацию, добился решения всех остальных трудностей. Поэтому настоящая заявка относится к проблемному изобретению.

5 Под понятием «классифицировать» ткань следует понимать её подготовку для применения в способе при стерильных условиях, соответствующих строгим нормам. Также «классифицированный» реактор – это реактор, соответствующий тем же нормам.

10 Под упаковкой понимается любой вид затаривания, например, помещение тканевой матрицы в пластмассовый, запечатываемый в вакууме пакет или помещение тканевой матрицы внутрь шприца в пригодном для применения виде, сам же шприц упакован стерильно в пластмассовую упаковку.

Для некоторых видов биологической ткани способ согласно изобретению может включать в себя этап разрезания или измельчения ткани. Кроме того способ может содержать этап сушки или лиофилизации, предшествующий упаковке.

15 Обработка ткани может включать в себя один или несколько следующих этапов:

- центрифугирование ткани,
- химическая обработка,
- биологическая обработка.

Химическая обработка предполагает любое воздействие на биологическую ткань 20 химическими агентами или реактивами, например, встраивание ткани, находящейся в растворе антибактериального агента или в растворе, показатель pH которого задан кислотой или основанием путём добавки ионных соединений. Биологическая ткань может быть подвержена нескольким химическим последовательным видам обработки с разными конечными целями, например, обезжиривание или инактивация бактерий 25 или вирусов или прионов, или деминерализация для улучшения остеокондукции.

При биологической обработке для соответствующей ткани применяются биологические агенты, например, факторы роста или протеины, вызывающие клеточную дифференциацию.

Также изобретение относится к классифицированному реактору для осуществления 30 способа согласно изобретению, содержащему:

- шлюзовую камеру для введения и классификации биологической ткани,
- средства обработки биологической ткани, предназначенные для получения тканевой матрицы,
- средства упаковки произведённой тканевой матрицы,
- шлюзовая камера для выпуска упакованной тканевой матрицы,
- роботехнические средства для перемещения биологической ткани из шлюзовой камеры для введения и классификации к средствам для обработки биологической ткани,
- роботехнические средства для перемещения тканевой матрицы от средств обработки к средствам упаковки, затем от средств упаковки в шлюзовую выпускную камеру.

40 Шлюзовая камера для введения и классификации биологической ткани, а также шлюзовая камера для выпуска упакованной тканевой матрицы выполнены с возможностью поддержания внутри реактора стерильных условий, соответствующих требуемым для способа нормам. Следовательно классификация ткани проводится только на участке впускной шлюзовой камеры. Выпускная шлюзовая камера также 45 совершенно очевидно предусмотрена для поддержания стерильных условий во время выпуска продукта. Таким образом классифицированный реактор может быть выполнен компактным, не допускающим, само собой разумеется, доступа индивида внутрь. Таким образом все этапы способа согласно изобретению могут в нём проводиться в

оптимальной последовательности.

Изобретение будет более понятным из приводимого ниже описания нескольких случаев применения изобретения со ссылкой на приложенный чертёж, на котором изображено:

- 5 фиг. 1 – схематическое изображение способа по изобретению;
 - фиг. 2 - схематическое изображение реактора для осуществления изобретения;
 - фиг. 3 – в перспективе внутреннее пространство реактора согласно изобретению.
- При обращении к фиг. 1 можно видеть, что взятая у донора биологическая ткань 1 вводится в реактор 2 через впускную шлюзовую камеру 3. Ткань проходит через 10 несколько этапов: центрифугирование 4, разрезание 5, химическая обработка 6, лиофилизация 7 и упаковка 8. Затем полученная упакованная тканевая матрица 10 выводится из реактора 2 через выпускную шлюзовую камеру 9.

Тканью 1 может служить, например, головка бедра, взятая у донора при наложении тазобедренного протеза. Для того чтобы такая головка бедра в сыром виде могла 15 служить для приготовления костной матрицы с целью использования при костном восстановлении у другого пациента, она должна пройти несколько этапов преобразования в контролируемых стерильных условиях. Следовательно головка бедра сначала вводится в так называемый классифицированный реактор 2, в ту его часть, где 20 обеспечены стерильные условия, соответствующие требуемым нормам проведения таких преобразований.

Введение головки 1 бедра происходит через впускную шлюзовую камеру 3, конфигурация которой выполнена такой, что никакое загрязнение снаружи не может попасть в реактор 2. Эта шлюзовая камера 3 может быть снабжена, например, системой из двойной двери, причём каждая дверь открывается поочерёдно, и обычным 25 ламинарным потоком воздуха, направленным наружу от шлюзовой камеры. Для введения внутрь головка бедра помещается в специальную ёмкость, которая облегчает перемещение при проведении этапов способа. Таким образом шлюзовая камера 3 позволяет ввести и классифицировать биологическую ткань, в данном случае головка 1 бедра помещается в реактор 2.

30 Как видно из фиг. 2, внутри реактора 2 установлен автомат 13 или ряд взаимодействующих автоматов, содержащих разные функциональные узлы и предназначенные для проведения этапов способа. Предпочтительно автомат 13 управляет информационной системой 14, в которую при необходимости оператор вводит команды через пост управления 15, в данном случае компьютер. Реактор может 35 иметь разные формы и размеры. Например, он может быть выполнен из металла в виде контейнера для транспортировки по сухе или морем или содержать частично застеклённые стенки. Единственным ограничением для такого реактора служит необходимость обеспечения и поддержания внутри стерильных условий, соответствующих необходимым нормам при проведении способа изготовления. Эти 40 требования и нормы могут варьироваться в зависимости от географических районов. Такой реактор может быть дополнен некоторыми элементами для обеспечения стерильности, например, устройствами для вентиляции, обеззараживания или кондиционирования воздуха. В данном случае автомат 13 обеспечивает введение головки 1 бедра, при необходимости вместе с его ёмкостью, в центрифугу 16, где она подвергается 45 центрифугированию для отделения костной матрицы от нежелательных остатком 11, таких, как мозг, кровь или жировые остатки. Очищенная таким образом головка 1 бедра поступает затем к режущему устройству 17, выполненному с возможностью получения костных кусочков заданной величины. После этого эти костные кусочки

вводятся в камеру с ванной 18 для химической обработки, в которой они перемешиваются в течение определённого заданного времени. Обрабатывающей ванной может служить, например, дезинфицирующий раствор для инактивации бактерий или же любая другая ванна, соответствующая виду обрабатываемой ткани.

5 Камера 18 для химической обработки может быть выполнена таким образом, что в конце обработки отработанный химический раствор 12 может отводиться в соответствующий контейнер 19, сообщённый с реактором 2. Например, можно предусмотреть, чтобы контейнер располагался снаружи и был разобщён с реактором посредством клапанов для его замены при наполнении без нарушения стерильных
10 условий в реакторе. Возможно удаление остатков после центрифугирования, производимое таким же образом. Также возможно подсоединение чистых контейнеров с раствором, которые служат для питания химических ванн. Содержание этих контейнеров легко трассируется информационной системой 14, например, посредством штрихового кода.

15 Костные кусочки могут быть подвержены некоторым видам последовательной химической обработки в одной и той же обрабатывающей камере или в камерах, отделённых от внутренней части реактора 2. Эта обработка может быть дополнена этапами промывки. Обработанные таким образом кусочки костной, лишённой клеток матрицы затем сублимируют в сублимационной установке 20, т.е. сушат до тех пор,
20 пока влажность в них составит, например, менее 5%, после этого упаковывают в вакууме или в атмосфере защитного газа с получением упаковочной единицы 21. Этим достигается оптимальная стабильность костной матрицы 10, позволяющая хранить её при комнатной температуре в течение нескольких месяцев. Возможно предусмотреть этап этикетирования упаковок для обеспечения трассируемости произведённых партий.
25 Упакованная тканевая матрица 10 извлекается из реактора 2 через выпускную шлюзовую камеру 9, которая аналогична впускной шлюзовой камере 3. Также возможно выполнить реактор 2 таким образом, что он будет иметь только одну шлюзовую камеру для впуска и выпуска.

Пост управления или регулирования 15 содержит информационную систему 14, в
30 которой содержатся сведения о способе производства упакованной ткани 10. Информационная система 14 управляет автоматом 14 в реакторе 2. Может потребоваться введение оператором некоторых параметров, как, например, вид ткани, в том случае, когда автомат может управлять изготовлением нескольких типов ткани, продолжительностью химической обработки или необходимым процентным
35 содержанием влаги в упакованной тканевой матрице 10.

Следовательно, описанный выше способ изготовления позволяет вводить «сырую» биологическую ткань в реактор и получать на выходе обеззараженную биологическую ткань, пригодную для применения в целях трансплантации. Этот способ включает в себя только один этап классификации при вводе ткани 1 в реактор 2. Непрерывность
40 классификации обеспечивается ограниченным и контролируемым пространством реактора, из которого ткань не выходит до завершения изготовления. Поскольку ни один оператор не может вмешаться в протекание процесса, то ошибочные действия исключены, трассируемость гарантирована, потребность в пространстве и манипуляциях сведена к строгому минимуму. Следствием этого являются оптимальные
45 производственные затраты.

Другое преимущество способа согласно изобретению состоит в возможности непрерывного выпуска продукции в «малых» объёмах. Обычно в том случае, когда продукция производится вручную в медицинском центре (через банк тканей),

больничному персоналу приходится ожидать поступление достаточного количества исходного материала, несколько десятков головок бедра, например, 48 перед тем, как приступить к производству, и это – с целью оптимизации затрат. Способ согласно изобретению позволяет приступить к производству при наличии только одной головки бедра и обеспечить непрерывное производство или каждый раз при наличии головки бедра.

Реактор 2 предпочтительно может быть выполнен с возможностью изготавливать одновременно, параллельно или нетрадиционно несколько партий тканевой матрицы. Т.е. две сырых биологических ткани могут вводиться и обрабатываться одновременно или вторая биологическая ткань может вводиться в тот момент, когда первая ткань уже обрабатывается. Трассируемость партий тканевой матрицы обеспечивается для каждой биологической ткани.

Для специалиста является очевидным, что ткань 1 может быть также получена от животного донора. Здесь была описана обработка головок бедра, однако обрабатываться может любая другая костная ткань, кожа или любая другая ткань, пригодная с точки зрения специалиста. Способ согласно изобретению не ограничивается изготовлением тканевых матриц. Для методов клеточной терапии или биотерапии также может применяться способ согласно изобретению. Эти методы терапии являются разновидностью аутотрансплантации, которая часто применяется в онкологии, в которой отдельные дифференцированные клетки производятся на основе штаммов клеток, взятых у индивида для повторной имплантации в подлежащий лечению орган этого индивида. Препарат для таких методов терапии, производимый до настоящего времени вручную, имеет те же проблемы, что и производство тканевых матриц. Их изготовление включает в себя также этапы классификации, обработки и упаковки.

В идеале реактор 2 легко перемещается любым транспортным средством и может легко устанавливаться в любой точке мира. Способ согласно изобретению не требует вмешательства высококвалифицированного больничного персонала и может быть приведён в соответствие с действующими нормами в том месте, где они действуют.

Особый вариант выполнения реактора согласно изобретению детально показан на фиг. 3, на которой видно внутреннее устройство реактора согласно изобретению. Для большей ясности не показаны ограничивающие реактор стенки, однако совершенно очевидно, что они охватывают, подобно запечатанному контейнеру, расположенное внутри реактора оборудование. Под «запечатанным» подразумевается, что в реакторе не имеется ни одного отверстия, кроме шлюзовых камер и отверстий, специально предусмотренных для технических нужд.

Реактор 302 содержит шлюзовую камеру 303 для введения и классификации биологических тканей и шлюзовую камеру 309 для выпуска упакованной тканевой матрицы, при этом каждая шлюзовая камера расположена в данном случае в конце реактора. Чашки 327 с содержанием биологических тканей показаны здесь в шлюзовой камере 303. Между обеими шлюзовыми камерами расположены друг возле друга 5 устройств: центрифуга 316, режущее устройство 317, две станции 318а и 318b для химической обработки, каждая из которых расположена в вытяжном шкафу 322а и 322b, лиофилизатор 320 и упаковочная станция 312, перед которыми расположено соответственно пять роботехнических шарнирных рычагов 313, 323, 343, 353 и 363, а также роботехнический шарнирный рычаг 333, установленный между режущим устройством 317 и станцией 318а для химической обработки. Все описанные выше элементы расположены на полу 325, под которым предусмотрено пространство 326.

Поскольку были описаны элементы реактора 302, то ниже подробно будет описано

шарнирное сочленение между ними для осуществления способа согласно изобретению.

Шлюзовая камера 303 для введения и классификации биологических тканей выполнена аналогично шлюзовой камере 3 на фиг. 1 и 2. После открытия наружной двери шлюзовой камеры оператор помещает в шлюзовую камеру 303 обрабатываемую биологическую ткань в чашке 327. Поток воздуха изнутри шлюзовой камеры таков, что никакое загрязнение извне не может попасть в шлюзовую камеру до тех пор, пока наружная дверь остаётся закрытой. Автоматизированный способ обработки начинается с открытия внутренней двери (в реактор) шлюзовой камеры 303. Роботехнический рычаг 313 захватывает чашку 327 в шлюзовой камере 303 и располагает её в полости центрифуги 316. Чашка 327 может быть выполнена, например, такой, чтобы соответствовала рабочим полостям центрифуги. Чашка может иметь двойную стенку, при этом внутренняя стенка выполнена ажурной с тем, чтобы экстрагированные вещества биологической ткани во время центрифугирования проходили через выполненную ажурную стенку и таким образом физически отделялись от биологической ткани. Несколько партий в нескольких чашках могут при необходимости подвергаться центрифугированию одновременно. При осуществлении способа можно следить за положением каждой партии в любом устройстве, без возможного сбоя.

После центрифугирования роботехнический рычаг 327 извлекает чашку 327 из центрифуги 316. Рычаг 323 забирает из неё биологическую ткань, освободившуюся, по меньшей мере, частично от нежелательных элементов, для её разрезания.

Также возможно предусмотреть наличие промежуточной платформы, на которой хранятся чашки с содержанием центрифужированной биологической ткани до момента перемещения рычагом 323.

Разрезание может производиться обычным способом ленточной пилой или фрезой.

Тем не менее эти методы имеют несколько недостатков. Прежде всего трение при участии биологической ткани образует тепло с температурой выше 47°C, которое повреждает ткань. В частности, в том случае, когда речь идёт о кости, то её полости забиваются из-за тепла и давления, создающегося на поверхности резания. Затем необходимо – теоретически – сменить режущую ленту для исключения любого загрязнения между партиями, что делается редко, когда способ осуществляют технические специалисты в больнице. Наконец такие методы, которые обладают малой геометрической гибкостью (машины с 4 осями), вызывают большую потерю биологической ткани.

Для устранения этих недостатков заявитель удачно ввел в автоматизированный способ резание с помощью высоконапорной, не абразивной водяной струи. Этот приём уже был применён вручную хирургами в операционном зале, как об этом сообщается в журнале *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 62, 2016, 495-503, при частичном резании костей во время операции. Применение высоконапорной водяной струи позволяет, с одной стороны, резать очень точно и чётко без повышения способной повредить ткань температуры и, с другой стороны, не загрязнять партии между собой. Другое преимущество, связанное с применением высоконапорной водяной струи – это возможность её применения для любой ткани, будь то кость или кожа. Давление водяной струи может быть приведено в соответствие с разрезаемой тканью. Резание получается чётким и обладает микроскопической точностью. Если речь идёт о кости, то альвеолы кости на поверхности среза остаются не повреждёнными.

На практике удерживающий разрезаемую ткань рычаг 323 обладает одновременной подвижностью по нескольким осям, располагает и перемещает разрезаемую водяной струёй ткань в любом заданном направлении. Поскольку шарнирный рычаг имеет

подвижность по нескольким осям, то становится возможным получение любой геометрии резания, что также позволяет оптимизировать разрезание для ограничения отходов и добиваться более высокого выхода тканевой матрицы в конце процесса.

Высоконапорная водяная струя создаётся устройством, которое хорошо знакомо специалисту и которое содержит компрессор и выходное сопло, например, из сапфира или алмаза для уменьшения его износа, диаметр которого является изменяемым для регулировки давления и точности резания.

Хотя резание высоконапорной водяной струёй технически более совершенно, однако изобретение не ограничивается только этим методом, так как могут быть применены любые традиционные методы резания.

После разрезания кусочки ткани, до того как будут отобраны, собираются рычагом 333 по одному, например, на сите и помещаются им в корзину партия за партией с тем, чтобы не смешивались кусочки из разных партий и обеспечивалась полная трассируемость.

Рычагом 343 корзины помещаются в ванны для химической обработки, как описано выше, затем по окончании обработки их оттуда извлекают. Также может проводиться несколько промежуточных химических последовательных разных видов обработки на платформах 318a и 318b. Сушильные шкафы 322a и 322b являются обычными лабораторными сушильными шкафами, которые позволяют регулировать качество воздуха в реакторе над химическими растворами. Как только заканчивается химическая обработка, роботехнический рычаг извлекает корзины и размещает их вблизи роботехнического рычага 353. Роботехнический рычаг 353 захватывает обработанные кусочки биологической ткани один за другим и помещает каждый в предварительно запечатанную трубу, т.е. в трубу, колпачки которой уже установлены, но не заварены, затем каждая труба заводится в лиофилизатор 320. По окончании лиофилизации и перед открыванием лиофилизатора пластина помещается на колпачки для запечатывания труб, каждая из которых содержит кусочек тканевой матрицы, готовой для применения в качестве трансплантата.

После этого рычаг 363 заканчивает упаковку труб и, например, накладывает этикетку с указанием всех необходимых сведений для трассирования партии, затем трубы с упакованной тканевой матрицей поступают в выпускную шлюзовую камеру 309 для их извлечения оператором.

Пространство 326 под полом 325 может служить для прокладки всех кабелей и труб, будь то электрические, информационные, для жидкостей, необходимые для подключения устройств, а также для отведения отходов, образовавшихся во время процесса.

Роботехнические рычаги могут совершать, разумеется, и другие движения кроме описанных выше для обеспечения надёжного применения всего способа. Описанное здесь расположение устройств является линейным, однако любое другое расположение, позволяющее осуществить способ согласно изобретению, также возможно. В частности, можно применять меньшее количество роботехнических рычагов, даже только один, производящий все операции с установленными вокруг него устройствами.

Описанные выше роботехнические средства представлены здесь в виде одного или нескольких закреплённых на полу роботехнических рычагов. Однако может быть предусмотрена любая другая конфигурация или эквивалентное устройство, будь то подвешенные средства и/или рельсовые средства, обладающие способностью захвата или специфически выполненные для точного оборудования. Понятие «роботехнический рычаг» следует воспринимать в очень широком смысле как автоматизированное, программируемое и/или дистанционно управляемое средство. Транспортёрная лента

при необходимости также может быть применена для перемещения тканей, матрицы, отходов и любого другого подлежащего перемещению элемента.

Описанные здесь устройства являются обычными устройствами, такими, как центрифуга или лиофилизатор. В соответствии с обрабатываемой тканью могут 5 применяться и другие типы оборудования или может быть разработано оборудование по заказу. Средства для обработки, разрезания и упаковки следует воспринимать в широком смысле и содержат в себе любые известные специалисту элементы.

(57) Формула изобретения

10 1. Способ получения упакованной тканевой матрицы для алло- или ксенотрансплантации, в котором после отбора биологической ткани:

- готовят указанную ткань (1) для введения в стерильной среде;
- обрабатывают указанную ткань таким образом, чтобы получить тканевую матрицу;

и

15 - упаковывают полученную тканевую матрицу,

в котором указанные этапы проводятся автоматизированным способом в стерильном реакторе (2),

характеризующийся тем, что реактор для реализации указанного способа содержит:

- шлюзовую камеру для введения и подготовки биологической ткани к ее введению

20 в стерильную среду;

- средства обработки биологической ткани для получения тканевой матрицы;

- средства упаковки полученной тканевой матрицы;

- выходную шлюзовую камеру для упакованной тканевой матрицы; и

- роботехнические средства для перемещения биологической ткани из впускной

25 шлюзовой камеры к средствам обработки биологической ткани и роботехнические средства для перемещения тканевой матрицы из средств обработки к средствам упаковки и далее к выпускной шлюзовой камере.

2. Способ по п. 1, который включает этап (5) разрезания ткани.

30 3. Способ по любому из пп. 1, 2, который включает этап (7) лиофилизации перед этапом упаковки (8).

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором обработка ткани (1) включает по меньшей мере один этап из группы, включающей:

центрифугирование ткани (4),

химическую обработку (6),

35 биологическую обработку.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором тканевая матрица (10) представляет собой лишённую клеток костную матрицу.

6. Способ по любому из пп. 1-4, в котором тканевая матрица (10) предназначена для клеточной терапии.

40 7. Способ по п. 2, в котором разрезание ткани производится высоконапорной водяной струёй.

8. Реактор для получения упакованной тканевой матрицы (10) для алло- или ксенотрансплантации, включающий: шлюзовую камеру для введения и подготовки биологической ткани к ее введению в стерильную среду; средства обработки

45 биологической ткани для получения тканевой матрицы; средства упаковки полученной тканевой матрицы; выходную шлюзовую камеру для упакованной тканевой матрицы; и роботехнические средства для перемещения биологической ткани из впускной шлюзовой камеры к средствам обработки биологической ткани и роботехнические

средства для перемещения тканевой матрицы из средств обработки к средствам упаковки и далее к выпускной шлюзовой камере.

9. Реактор по п. 8, который дополнительно включает средства для разрезания биологической ткани.

⁵ 10. Реактор по п. 9, в котором средства для разрезания содержат неабразивную высоконапорную водяную струю.

11. Реактор по любому из пп. 8-10, в котором роботехнические средства для перемещения биологической ткани и/или роботехнические средства для перемещения тканевой матрицы содержат роботехнические рычаги.

10

15

20

25

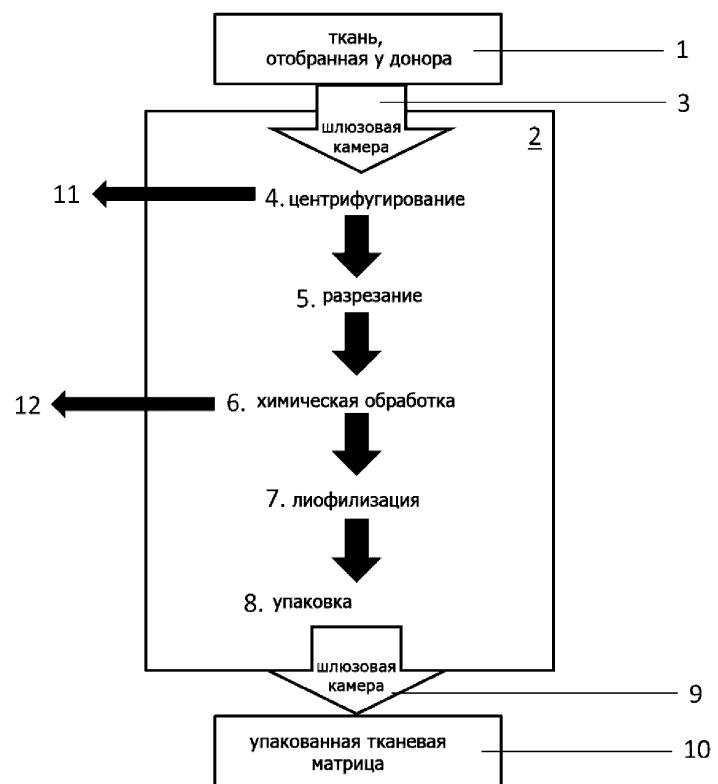
30

35

40

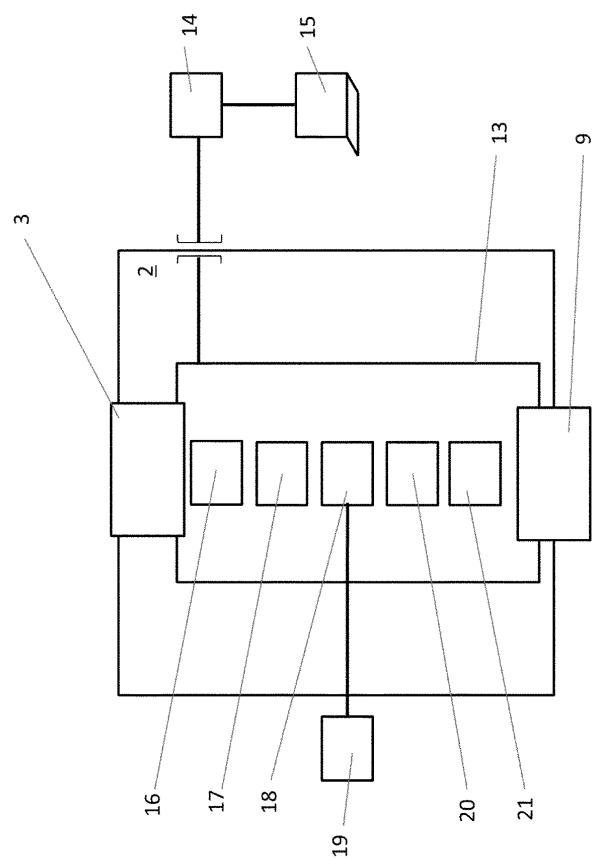
45

1/3



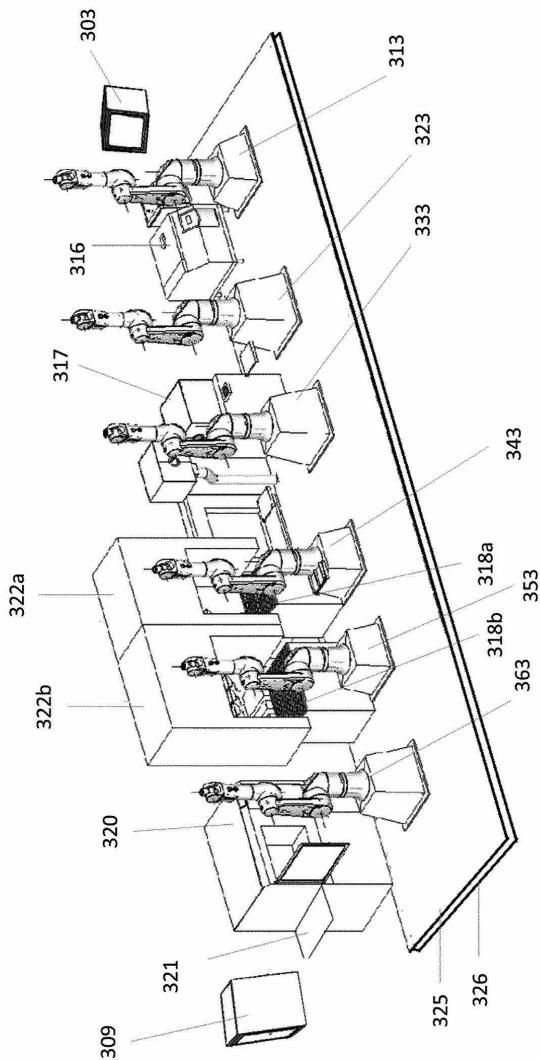
Фиг. 1

2/3



Фиг. 2

3/3



Фиг. 3