



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0706629-5 A2**

(22) Data de Depósito: 17/01/2007  
(43) Data da Publicação: 05/04/2011  
(RPI 2100)



(51) *Int.Cl.:*  
A61B 17/00  
B01F 5/06

(54) Título: **DISPOSITIVO, SISTEMA E MÉTODO PARA MISTURAR**

(30) Prioridade Unionista: 17/01/2006 US 60/759,695

(73) Titular(es): Baxter Healthcare S.A, Baxter Internacional, INC.

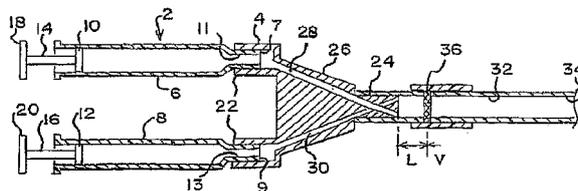
(72) Inventor(es): Yves Delmotte

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007060639 de 17/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/084919 de 26/07/2007

(57) **Resumo:** DISPOSITIVO, SISTEMA E MÉTODO PARA MISTURAR. A presente invenção refere-se à inclusão de várias composições, dispositivos, sistemas e métodos para misturar pelo menos dois fluxos separados de componentes. Em um aspecto da invenção, é proporcionado um dispositivo para misturar pelo menos dois fluxos separados de componentes que, quando misturados, formam um fluxo de fluido combinado. O dispositivo compreende uma primeira passagem adaptada para se comunicar com um e pelo menos dois fluxos separados, e uma segunda passagem adaptada para se comunicar com o outro de pelo menos dois fluxos separados. O dispositivo compreende adicionalmente um misturador se comunicando com cada das primeira e segunda passagens compreendendo uma treliça tridimensional definindo uma pluralidade de passagens de interconexão, tortuosas entre a mesma. O misturador é dotado de características físicas que incluem uma selecionada de um ou mais tamanhos de poro médio, espessura e porosidade está posicionado a montante da extremidade de dispensação da terceira passagem para misturar os fluxos de componente do fluxo de fluido combinado.





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DISPOSITIVO, SISTEMA E MÉTODO PARA MISTURAR**".

Referência Cruzada a Pedido Relacionado

O presente pedido reivindica o benefício e a prioridade do Pedido de Patente Provisória Nº de Série U.S. 60/759.695, depositado em 17 de janeiro de 2006, cuja descrição encontra-se incorporada ao presente à guisa de referência.

Antecedentes

A presente descrição refere-se em geral a um misturador em linha para misturar múltiplos componentes de um fluxo de fluido combinado, como, por exemplo, um vedante ou outro fluxo de fluido combinado de múltiplos componentes. Especificamente, esta descrição se refere aos ditos misturadores em linha, sistemas utilizando tais misturadores em linha e métodos de mistura em linha no campo de vedação de ferimento e tecido como, por exemplo, fibrina. Ainda mais especificamente, a presente invenção se refere às composições fibrinas preparadas por tais misturas em linha.

As misturas em linha de fluxos de fluido combinados, incluindo fluxos de fluido de viscosidades diferentes, podem ser úteis em uma ampla variedade de ambientes incluindo o campo médico, a indústria alimentícia, eletrônica, automotiva, de energia, petróleo, farmacêutica, indústrias químicas, fabricação e outras. Em um exemplo de uma aplicação no campo médico, a mistura em linha de dois ou mais fluxos de fluxo combinados é empregada para formar um vedante, como, por exemplo, um vedante de tecido, que é aplicado em tecidos humanos e de animais. Tal vedante pode ser empregado para vedar ou reparar tecido em um local cirúrgico ou ferimento, para estancar sangramento, vedar ferimentos, tratar queimaduras ou enxertos e uma variedade de outros propósitos. Na indústria alimentícia, a mistura em linha de dois ou mais componentes é útil para combinação de composições de alimento e de bebida. Na eletrônica e/ou atividades de fabricação, pode ser empregada a combinação de dois ou mais componentes para criar revestimentos ou vedantes conforme desejado para aplicações específicas. Isso pode incluir revestimentos ou vedantes que sejam opticamente claros,

eletricamente condutivos ou isolantes, termicamente condutivos ou resistentes à temperatura alta ou úteis em temperaturas muito baixas ou aplicações criogênicas. No campo oftalmológico, a mistura em linha de dois ou mais componente pode ser desejada para proporcionar quantidades relativamente  
5 pequenas ou índices de fluxo baixos de um agente de tratamento para tratamento da vista. Nas atividades de combustível ou energia, a mistura em linha de ar, água ou outros componentes com combustível pode ser útil para criar combustíveis mais seguros ambientalmente ou mais limpos. A mistura em linha pode também ser útil na fabricação de nano ou micro partículas e  
10 suspensões de partículas para uso no campo médico (como, por exemplo, liberação de fármaco).

No campo médico, e mais especificamente no campo de vedantes de tecido usados para vedar ou reparar tecidos biológicos, como, tal vedante é tipicamente formado de dois ou mais componentes que, quando misturados,  
15 formam um vedante sendo dotado de adesão suficiente para uma aplicação desejada, como, por exemplo, vedar ou reparar pele ou outro tecido. Tais componentes vedantes são preferivelmente biocompatíveis, e podem ser absorvidos pelo corpo, ou são de outro modo inofensíveis ao corpo, de maneira que os mesmos não requerem remoção posterior. Por exemplo, a fibrina é um vedante de tecido bem-conhecido que é feita a partir de uma combinação de pelo menos dois componentes principais - fibrinogênio e trombi-  
20 na, que, dependendo da temperatura, são dotados de viscosidades diferentes em torno de 200 cps e 15 cps, respectivamente. Ao entrar em contato um com o outro, os componentes fibrinogênio e o trombina interagem para formar um vedante de tecido, fibrina, que é extremamente viscoso.  
25

Os componentes vedantes podem ser mantidos em recipientes separados e serem combinados antes da aplicação. Contudo, devido os componentes vedantes tais como fibrinogênio e trombina serem dotados de viscosidades diferentes, é freqüentemente difícil conseguir uma mistura  
30 completa e perfeita. Se os componentes foram misturados inadequadamente, então é comprometida a eficácia do vedante para vedar ou ligar tecido na superfície de operação.

A mistura inadequada do tipo descrito acima é também um problema presente em outros campos médicos ou não, onde dois ou mais componentes sendo dotados de viscosidades diferentes são requeridos a serem misturados juntos. Tais componentes podem tender a se separar um do outro antes do uso a ser dispensado em menos do que o fluxo completamente misturado, devido pelo menos em porção às suas diferentes viscosidades, dos índices de fluxo e dependendo na temperatura e da quantidade de tempo que a tal mistura possa ser armazenada antes de ser usada.

Para solucionar as dificuldades da formação de fibrina altamente viscosa no campo da medicina, proporcionando vedante de tecido, tornou-se comum proporcionar mistura em linha de dois ou mais componentes - em vez de mistura em lote ou tanque dos componentes - para formar um vedante de tecido, pouco antes de sua aplicação em uma superfície de operação. Tal vedante pode ser aplicado por um dispensador que ejete vedante diretamente no tecido ou outro substrato ou superfície de operação. Exemplos de dispensadores de vedante de tecido estão ilustrados nas Patentes N<sup>o</sup>s U.S. 4.631.055, 4.846.405, 5.116.315, 5.582.596, 5.665.067, 5.989.215, 6.461.361 e 6.585.696, 6.620.125 e 6.802.822 e na Publicação do PCT N<sup>o</sup> WO 96/39212, cujas descrições encontram-se incorporadas ao presente à guisa de referência. Exemplos adicionais de tais dispensadores também são vendidos sob as marcas Tissomat<sup>®</sup> e Duploject<sup>®</sup>, que são comercializadas por Baxter AG. Tipicamente, nesses dispositivos da técnica, dois fluxos individuais dos componentes fibrinogênio e trombina são combinados e o fluxo combinado é dispensado para a superfície de operação. A combinação dos fluxos de fibrinogênio e trombina inicia a reação que resulta na formação do vedante fibrina. Ao mesmo tempo em que é importante a mistura completa para a formação fibrina, a sujeira ou obstrução da ponta do dispensador pode interferir com a dispensação apropriada de fibrina. Tal sujeira ou obstrução pode resultar do contato ou da mistura dos componentes vedantes em um dispensador por um longo período de tempo antes de injetar os componentes vedantes provenientes da ponta do dispensador.

Nos sistemas de mistura correntes, a qualidade da mistura de

dois ou mais componentes sendo dotados de viscosidades diferentes pode variar dependendo do índice de fluxo. Por exemplo, sob determinadas condições, os componentes podem ser dispensados como um fluxo misturado menor do que inteiramente. Portanto, é desejável proporcionar um sistema de mistura que não seja dependente no índice de fluxo para alcançar mistura suficiente.

Apesar dos dispositivos anteriores terem funcionado em vários graus na formação e dispensação de misturas, há uma necessidade constante de proporcionar um misturador e um sistema de dispensação que proporcione confiabilidade e confiabilidade perfeita de pelo menos dois componentes (como, por exemplo, para um vedante de tecido) para aplicar em uma superfície de operação desejada ou outras aplicações de uso em outros campos. Tal sistema de mistura poderia ser proporcionado para dispensar a mistura pouco antes de ou pelo menos próximo ao seu uso ou aplicação pretendido. Preferivelmente, tal misturador e sistema de dispensação também evitariam sujeira ou obstrução indevida do dispensador.

### Sumário

Em um aspecto, a presente descrição está direcionada a um dispositivo vedante de tecido para misturar pelo menos dois fluxos separados de componentes que quando misturados formam um fluxo de fluido combinado. O dispositivo inclui uma passagem adaptada para se comunicar com um dos pelo menos dois fluxos separados e uma segunda passagem adaptada para se comunicar com o outro dos dois fluxos separados. É proporcionada uma comunicação de misturador com cada da primeira e da segunda passagem. O misturador inclui uma treliça tridimensional que define uma pluralidade de passagens de interconexão sinuosas entre as mesmas. O misturador é dotado de características físicas selecionadas para misturar suficientemente os fluxos de componentes no fluxo de fluido combinado. As características incluem um ou mais de tamanho de poro pequeno, espessura e porosidade.

Em outro aspecto mais específico, as características do misturador incluem porosidade e um tamanho de poro médio que proporciona fluxo

misturado homogêneo em geral. Por exemplo, o tamanho de poro de fluxo médio pode ser entre cerca de 5 a 300 microns. Em outro exemplo específico, o misturador é dotado de tamanho de poro de fluxo médio em uma variação em torno de 15 a 100 microns. Em um exemplo adicional, o misturador é dotado de uma porosidade entre cerca de 20% a 60% e mais especificamente uma porosidade na variação em torno de 20% e 40%. Em outro exemplo, o misturador é dotado de uma espessura na variação de em torno de 1,5 a 3,0 milímetros. Em outro exemplo, o produto da espessura e da porosidade do tamanho de poro de fluxo médio do misturador está na variação em torno de 0,016 a 0,055.

O dispositivo acima descrito pode também ser dotado de um valor K na variação em torno de 5 a 17 conforme determinado pela Lei de Darcy descrita mais detalhadamente abaixo.

Em outro aspecto, a presente descrição está direcionada a um dispositivo que proporciona um fluxo de fluido combinado que é fibrina proveniente de uma mistura de quantidades selecionadas de fibrinogênio e trombina. A mistura fibrina pode ser caracterizada pelo grau ou índice de reticulação, conforme medido por uma proporção de uma quantidade de uma cadeia constituinte na mistura fibrina para uma quantidade da mesma cadeia constituinte presente no fibrinogênio. A cadeia constituinte pode incluir uma cadeia de monômero-alfa. Além disso, o fibrinogênio e a mistura fibrina incluem pelo menos uma cadeia de monômero-alfa, albumina ou monômero-beta e um índice de reticulação que é medida por um valor Q que é o quociente  $X_n/X_1$  onde cada  $X_1$  e  $X_n$  representa a proporção da cadeia-alfa para a quantidade combinada de albumina e cadeia-beta respectivamente para o fibrinogênio e a mistura. A quantidade da cadeia constituinte, como, por exemplo, onde a cadeia constituinte é uma cadeia de monômero-alfa, no fibrinogênio pode ser maior do que a quantidade da cadeia constituinte na mistura fibrina. Em outro exemplo, onde o fluxo de fluido combinado é uma mistura fibrina de quantidades selecionadas de fibrinogênio e trombina, a fibrina e/ou o grau de mistura de componentes pode ser caracterizada por uma primeira característica óptica. O fluxo de fluido combinado proporciona

uma característica óptica relativamente uniforme indicando que os primeiro e segundo componentes são suficientemente misturados para formar uma mistura fibrina. Uma das primeira e segunda característica óptica pode ser fluorescência.

5                    Em outro aspecto, a presente descrição é direcionada para o dispositivo incluindo dois misturadores situados em séries. Em um exemplo adicional, o misturador pode ser um membro poroso, e um exemplo adicional uma pluralidade de misturadores podem estar espaçados em uma relação espaçada afastada uns dos outros. Em outro exemplo, os misturadores po-  
10 dem estar adjacentes uns aos outros. E um exemplo adicional, o misturador pode estar a jusante a partir de um local onde pelo menos dois fluxos separados são primeiro combinados. Em outro exemplo, o misturador pode compreender um material poroso selecionado do grupo consistindo em vidro, cerâmica, metal ou polímero. Em um exemplo adicional o misturador pode  
15 ser um material sinterizado selecionado do grupo consistindo em vidro, cerâmica, metal ou polímero, e mais particularmente o misturador pode ser feito de polipropileno ou polietileno centralizado.

                    Em outro aspecto, a presente descrição está direcionada a uma composição fibrina. A composição fibrina é uma mistura de quantidades se-  
20 lecionadas de fibrinogênio e trombina onde a mistura compreende uma quantidade selecionada da cadeia constituinte cuja cadeia constituinte também está presente no fibrinogênio. A mistura é dotada de um índice de reticulação conforme medida pelo valor Q que é medido pelo quociente  $X_n/X_1$  onde é pelo menos em porção baseada na quantidade da cadeia constituinte  
25 na mistura  $X_1$  é pelo menos em porção baseada na quantidade da cadeia constituinte presente no fibrinogênio. O valor Q é pelo menos menor do que em torno de 0,91.

                    Em outro aspecto, o fibrinogênio e a mistura incluem pelo menos uma cadeia de monômero-alfa, albumina e uma cadeia de monômero-beta e  
30 cada  $X_1$  e  $X_n$  representa a proporção da cadeia-alfa para a quantidade combinada de albumina e a cadeia-beta respectivamente para o fibrinogênio e a mistura. Em um aspecto adicional, a cadeia constituinte é um monômero-

alfa. Em outro aspecto, a quantidade da cadeia de monômero-alfa de fibrinogênio é maior do que a quantidade da cadeia de monômero-alfa na mistura fibrina. Em um exemplo específico, o valor Q é menor do que em torno de 0,9 e pode ser menor do que em torno de 0,8.

5                    Em um aspecto adicional, a presente descrição está direcionada a uma composição fibrina incluindo um primeiro componente de fibrinogênio sendo dotado de uma primeira característica óptica e um segundo componente de trombina sendo dotado de uma segunda característica óptica. O primeiro e o segundo componentes quando misturados formam um fluxo de  
10 fluido combinado que proporciona uma característica óptica relativamente uniforme para indicar quando o primeiro e o segundo componentes estão suficientemente misturados. Em um exemplo, a primeira e a segunda características ópticas podem ser fluorescentes. Em um exemplo mais específico da composição fibrina acima descrita, o trombina é dotado de alta fluorescência e o fibrinogênio pode carecer de fluorescência. Em um exemplo adicional,  
15 a fluorescência da fibrina pode ser distribuída através do fluxo de fluido combinado com um grau maior de fluorescência sendo observado em um local intermediário selecionado do fluxo.

A presente descrição é também direcionada a um método para  
20 combinar pelo menos dois componentes separados de uma composição vedante de tecido. O método inclui proporcionar um misturador compreendendo uma treliça tridimensional definindo uma pluralidade de passagens de interconexão sinuosa através das mesmas. O método inclui a seleção de um material para o misturador que é baseado nas características físicas do ma-  
25 terial. As características incluem um ou mais do tamanho de poro de fluxo médio, espessura e volume de porosidade.

Em um aspecto adicional, o método inclui a seleção de uma porosidade de tamanho de poro médio suficiente para formar um fluxo misturado geralmente homogêneo. Em um exemplo, o método inclui a seleção de  
30 um tamanho de poro de fluxo médio que está entre cerca de 5 a 300 micros e mais especificamente um tamanho de poro dentro da variação em torno de 15 a 100 microns.

Em outro aspecto, o método inclui a seleção de uma porosidade entre cerca de 20% e 60% e mais especificamente uma porosidade em uma variação em torno de 20% e 40%. Finalmente, o método pode incluir a seleção da espessura na variação em torno de 1,5 a 3,0 milímetros. Em outro  
5 aspecto, o método inclui selecionar o misturador sendo dotado de um produto da espessura do tamanho de poro de fluxo médio e porosidade do misturador dentro da variação em torno de 0,016 a 0,55.

Em um aspecto adicional, o método inclui que pelo menos um dos dois componentes inclua um líquido, sólido ou gás, e cada componente  
10 pode ser também uma combinação de um sólido, líquido ou gás. Em outro aspecto, os dois componentes podem incluir fibrinogênio e trombina. Em um aspecto adicional, o método inclui que pelo menos dois misturadores situados em série e também compreende fluir os dois componentes através dos misturadores para misturar o primeiro e o segundo componentes. Em ainda  
15 outro aspecto adicional, o método proporciona selecionar do misturador pela determinação do valor K, conforme descrito mais detalhadamente abaixo, ou pela determinação do produto do tamanho de poro de fluxo médio, espessura e porosidade do misturador. Além disso, o método pode incluir selecionar o misturador pela determinação do grau de reticulação do vedante do tecido,  
20 onde o vedante de tecido é uma mistura fibrina e um valor Q pode ser medido, de acordo com outros aspectos anteriormente descritos acima. Além disso, outro aspecto do método pode incluir passar sequencialmente os dois componentes através do misturador, conforme descrito mais detalhadamente abaixo, uma ou mais vezes mas não limitado a uma pluralidade de vezes.  
25 Em ainda outro aspecto, o método pode incluir a combinação de dois componentes na adjacência do misturador em um local selecionado contra a corrente do misturador.

Em outro aspecto, a presente descrição está direcionada a um sistema de vedante de tecido para combinar e dispensar um fluxo de fluido  
30 combinado compreendendo pelo menos dois recipientes cada um contendo separadamente um ou mais componentes. O sistema inclui uma primeira passagem que se comunica com um dos pelo menos dois recipientes e uma

segunda passagem que se comunica com outro do pelo menos dois recipientes. O misturador que se comunica com cada das primeira e segunda passagem compreende ou inclui uma treliça tridimensional definindo uma pluralidade de passagens de interconexão sinuosas através da mesma. A mistura  
5 é dotada de um valor K dentro da variação em torno de 5 a 17, conforme definido pela Lei de Darcy que é  $K = Q \cdot \eta \cdot L / (S \cdot \Delta P)$ .

Em outro aspecto, a presente descrição está direcionada a um dispositivo para misturar pelo menos dois fluxos separados de componentes que quando misturados formam um fluxo de fluido combinado. O dispositivo  
10 inclui uma primeira passagem em comunicação fluida com um dos pelo menos dois fluxos separados e uma segunda passagem em comunicação fluida com outro dos pelo menos dois fluxos separados. O dispositivo inclui pelo menos dois misturadores e espaçados afastados com relação um ao outro, um misturador estando situado contra a corrente do outro e se comunicando  
15 com cada das primeira e segunda passagens. Cada misturador é dotado de uma treliça tridimensional definindo uma pluralidade de passagens de interconexão sinuosa entre as mesmas. Uma terceira passagem a jusante dos pelo menos dois misturadores permite o fluxo do fluxo de fluido combinado. Em um aspecto adicional, pelo menos um dos misturadores compreende um  
20 membro poroso. Em outro aspecto, pelo menos um dos misturadores está a jusante a partir de um local onde os pelo menos dois fluxos separados são primeiro combinados. Os misturadores podem ser feitos de um material poroso selecionado do grupo consistindo em vidro, cerâmica, metal ou polímero e mais especificamente pelo menos um dos misturadores pode ser mate-  
25 rial sinterizado selecionado do grupo consistindo em vidro, cerâmica, metal ou polímero. Em um exemplo mais específico, pelo menos um dos misturadores é feito de um polímero sinterizado como, por exemplo, polipropileno ou polietileno sinterizado.

Em outro aspecto, a presente descrição está direcionada a um  
30 método para combinar um ou mais componentes. O método inclui proporcionar pelo menos dois misturadores e uma relação espaçada separada um do outro um misturador estando situado contra a corrente do outro e cada mis-

turador compreendendo uma treliça tridimensional definindo uma pluralidade de passagens de interconexão sinuosa entre as mesmas. O método inclui adicionalmente fluir simultaneamente um primeiro componente e um segundo componente através dos misturadores para misturar o primeiro e o segundo componentes.

Em um aspecto adicional, a presente descrição está direcionada a um dispositivo para misturar pelo menos dois componentes separados que quando misturados formam um fluxo de fluido combinado. O dispositivo inclui pelo menos um misturador sendo dotado de umas primeira e segunda faces e compreendendo uma treliça tridimensional definindo uma pluralidade de passagens de interconexão sinuosa entre as mesmas. O dispositivo inclui um primeiro orifício em comunicação fluida com a primeira face do misturador e adaptado para se comunicar com uma fonte de um primeiro componente. O dispositivo também inclui um segundo orifício em comunicação fluida com a segunda face do misturador que está adaptada para se comunicar com a fonte do segundo componente. Cada orifício está em comunicação fluida com a o outro orifício através do misturador para permitir um dos primeiro e segundo componentes fluir a partir de uma das primeira e segunda faces selecionadas do misturador para a outra face para permitir o retorno do fluxo tanto do primeiro quanto do segundo componentes a partir da outra face para o misturador. O dispositivo pode incluir adicionalmente um dispensador ou recipiente para dispensar ou coletar o fluxo de fluido combinado. Em um aspecto, pelo menos um dos dois componentes inclui um líquido, sólido ou gás, e cada componente pode também ser alguma combinação de um sólido, líquido ou gás. Em outro aspecto, os dois componentes podem incluir pelo menos um selecionado de diesel, óleo, gasolina, água e ar. Em um aspecto adicional, os dois componentes podem incluir clara de ovo e ar. Ainda em um aspecto adicional, os dois componentes podem incluir fibrinogênio e trombina.

Em outro aspecto, a presente descrição está direcionada a um método para combinar dois ou mais componentes. O método inclui proporcionar pelo menos um misturador posicionado intermediário às primeira e

segunda passagens e em comunicação fluida entre as mesmas. As primeira e segunda passagens estão em respectiva comunicação fluida com os primeiro e segundo componente. O método inclui passar seqüencialmente os primeiro componente através do misturador a partir da primeira passagem para a segunda passagem e passar tanto o primeiro quanto o segundo componentes através do misturador a partir da segunda passagem para a primeira passagem. De acordo com esse método, primeiro e o segundo componentes podem passar através de uma mistura de pluralidade de vezes como, por exemplo, mas não se limitando a, pelo menos três vezes. Em um aspecto adicional, do método, os primeiro e segundo componentes combinados são armazenados em uma das primeira e segunda passagens que está adaptada para se conectar em um orifício de saída para dispensar os componentes combinados. Em um aspecto, pelo menos um dos primeiro e segundo componentes é um líquido, sólido ou gás. Em outro aspecto, os primeiro e segundo componentes são ambos líquidos, sólidos ou gases. Em um aspecto adicional, pelo menos um dos componentes pode ser uma combinação de um líquido, sólido ou gás e o outro dos primeiro e segundo componentes pode ser um líquido, sólido ou gás ou uma combinação dos mesmos.

Em um aspecto adicional, a presente descrição está direcionada a um dispositivo para combinar pelo menos dois fluxos separados de componentes que quando misturados formam um fluxo de fluido combinado. O dispositivo inclui uma primeira passagem em comunicação fluida com um dos pelo menos dois fluxos separados. O dispositivo também uma segunda passagem em comunicação fluida com outro dos pelo menos dois fluxos separados. O dispositivo podem também incluir uma terceira passagem em comunicação fluida com e a jusante das primeira e segunda passagens para unir pelo menos dois fluxos separados e um local selecionado. O dispositivo inclui pelo menos um misturador a jusante de e na adjacência do local selecionado. O misturador compreende uma treliça tridimensional definindo a pluralidade de passagens de interconexão sinuosas entre as mesmas e uma saída a jusante do misturador para permitir o fluxo do fluxo de fluido combi-

nado. Em um aspecto, pelo menos um dos dois componentes inclui um líquido, sólido ou gás, e cada componente pode ser também alguma combinação de um sólido, líquido ou gás. Em outro aspecto, os dois componentes podem incluir pelo menos um selecionado de diesel, óleo, gasolina, água e ar. Em um aspecto adicional os dois componentes podem incluir clara de ovo e ar. Em ainda um aspecto adicional, os dois componentes podem incluir fibrinogênio e trombina.

Em outro aspecto adicional, a presente descrição está direcionada a um método para misturar pelo menos dois fluxos separados de componentes. O método inclui proporcionar um misturador compreendendo uma treliça tridimensional definindo uma pluralidade de passagens de interconexão sinuosa entre as mesmas. O método inclui combinar pelo menos dois fluxos separados de componentes na adjacência do misturador em um local selecionado contra a corrente do misturador e passar os pelo menos dois fluxos separados de componentes através do primeiro misturador. O método pode também incluir passar os fluxos através de um segundo misturador que compreende uma treliça tridimensional definindo uma pluralidade de passagens de interconexão sinuosa entre as mesmas a jusante do primeiro misturador.

Em outro aspecto, o método inclui aplicar os pelo menos dois fluidos combinados em uma desejada superfície de operação. O misturador pode ser um membro poroso sendo dotado de uma pluralidade de poros em um tamanho de poro médio entre cerca de 5 a 300 microns. O misturador pode também ser um membro poroso sendo dotado de uma porosidade entre cerca de 20% e 40%. O misturador pode incluir um material poroso selecionado do grupo consistindo em vidro, cerâmica, metal ou polímero e mais especificamente pode ser um material sinterizado selecionado do grupo consistindo em vidro, cerâmica, metal ou polímero. O método acima descrito pode também incluir parar os pelo menos dois fluxos de componentes através do misturador e subsequente repetir a passagem dos pelo menos dois fluxos de componentes através do misturador.

Abaixo está descrita uma descrição mais detalhada desses e de

outros aspectos dos dispositivos, sistemas, métodos e composições da presente descrição.

Apesar de posteriormente descrita em termos de determinadas estruturas, deve ser compreendido que o dispositivo, sistema e método da presente invenção não se limitam às estruturas idênticas ilustradas, e que o escopo da presente invenção está definido nas reivindicações conforme depositadas agora ou futuramente.

#### Breve Descrição dos Desenhos

A figura 1 é uma vista em corte transversal parcial de uma modalidade de um dispensador de vedante de tecido demonstrado na presente descrição.

A figura 2 é uma vista em corte transversal ampliada de uma porção de extremidade distal do dispensador da figura 1, ilustrando porções do dispensador removidas.

A figura 3 é uma vista distal ampliada da porção de extremidade distal da figura 2.

A figura 4 é uma vista em perspectiva da porção de extremidade distal ilustrada na figura 2.

A figura 5 é uma vista superior de um dispensador alternativo, similar à figura 1, com uma porção de mistura removida, ilustrando porções em seção transversal para ilustrar as passagens de fluxo de fluido definidas em uma porção de extremidade distal do dispensador.

A figura 6 é uma vista superior do dispensador da figura 1 com uma porção de mistura removida, ilustrando porções em seção transversal para ilustrar as passagens de fluxo de fluido definidas em uma porção de extremidade distal do dispensador.

A figura 7 é uma vista superior de outro dispensador alternativo, similar à figura 1, com uma porção de mistura removida, ilustrando porções em seção transversal para ilustrar as passagens de fluxo de fluido definidas em uma porção de extremidade distal do dispensador.

A figura 8 é uma vista de extremidade distal do dispensador da figura 5.

A figura 9 é uma ilustração de elétron de varredura ilustrando uma seção transversal lateral de um material polipropileno sinterizado sendo dotado de uma largura de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) e uma espessura em torno de 1,0 mm em torno de 30x de aumento.

5 A figura 10 é uma ilustração de elétron de varredura ilustrando uma seção transversal lateral de um material polipropileno sinterizado sendo dotado de uma largura de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) e uma espessura em torno de 1,0 mm em torno de 100x de aumento.

10 A figura 11 é uma ilustração de elétron de varredura ilustrando uma seção transversal lateral de um material polipropileno sinterizado sendo dotado de uma largura de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) e uma espessura em torno de 1,0 mm em torno de 350x de aumento.

15 A figura 12 é uma ilustração de elétron de varredura ilustrando uma seção transversal lateral de um material polipropileno sinterizado sendo dotado de uma largura de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) e uma espessura em torno de 1,0 mm em torno de 200x de aumento.

20 A figura 13 é uma ilustração de elétron de varredura ilustrando uma seção transversal longitudinal de um material polipropileno sinterizado sendo dotado de uma largura de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) e uma espessura em torno de 1,0 mm em torno de 30x de aumento.

A figura 14 é uma ilustração de elétron de varredura ilustrando uma seção transversal longitudinal de um material polipropileno sinterizado sendo dotado de uma largura de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) e uma espessura em torno de 1,0 mm em torno de 100x de aumento.

25 A figura 15 é uma ilustração de elétron de varredura ilustrando uma seção transversal longitudinal de um material polipropileno sinterizado sendo dotado de uma largura de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) e uma espessura em torno de 1,0 mm em torno de 250x de aumento.

30 A figura 16 é uma ilustração de elétron de varredura ilustrando uma seção transversal longitudinal de um material polipropileno sinterizado sendo dotado de uma largura de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) e uma espessura em torno de 1,0 mm em torno de 350x de aumento.

A figura 17 ilustra medidas de porosidade de um material selecionado, de propileno sinterizado, obtido usando um teste de porosidade de mercúrio.

5 A figura 18 é uma vista em corte transversal parcial de um dispensador de vedante de tecido empregando uma porção de extremidade distal modificada.

A figura 19 é uma vista em corte transversal parcial de outra modalidade de um dispensador de vedante de tecido demonstrado na presente descrição.

10 A figura 20 é uma vista em corte transversal ampliada da porção distal do dispensador ilustrado na figura 19.

A figura 21 é uma seção transversal tomada ao longo da linha 21-21 da figura 20 com uma porção de mistura removida.

15 A figura 22 é uma vista lateral ampliada, similar à figura 2, mas dois misturadores sem nenhum espaço entre os mesmos.

As figuras de 23 a 27 são vistas laterais ampliadas, similares à figura 2, exceto pela ilustração de uma disposição de misturador diferente sendo dotado de dois misturadores com espaçamento relativo diferente entre os misturadores.

20 As figuras 28 e 29 são vistas laterais, similares à figura 20, exceto pela ilustração de várias pontas de dispensador diferentes com duas disposições de misturador sendo dotadas de espaçamento relativo diferente entre os misturadores.

25 As figuras de 30 a 32 são vistas laterais, similares à figura 20, exceto pela ilustração de várias pontas de dispensador diferentes com duas disposições de misturador sendo dotadas de um, dois ou três misturadores sem nenhum espaçamento entre os misturadores.

A figura 33 é uma vista em corte transversal parcial de outra modalidade de um dispensador demonstrado na presente descrição.

30 A figura 34 é uma vista em corte transversal parcial de uma modalidade adicional de um dispensador de vedante de tecido demonstrado na presente descrição.

A figura 35 é uma vista superior de ainda outra modalidade adicional de um dispensador de vedante de tecido demonstrado na presente descrição.

5 A figura 36 é uma seção transversal tomada ao longo da linha 36-36 da figura 35.

A figura 37 é uma vista superior de uma modalidade modificada de um dispensador vedante de tecido sendo dotado de um único dispositivo de mistura conectado a um dispositivo de dispensação com um único recipiente demonstrado na descrição.

10 A figura 38 é um corte transversal do dispensador vedante de tecido da figura 37.

A figura 39 é uma corte transversal ampliado de uma porção do dispensador na figura 37, ilustrando outras porções removidas.

15 A figura 40 é uma vista lateral de uma porção do dispensador na figura 39 ilustrando porções adicionais removidas.

A figura 41 é uma vista lateral de um dispositivo de mistura modificado ilustrado desconectado de um aparelho de dispensação.

A figura 42 é um corte transversal tomado ao longo da linha 42-42 da figura 41.

20 A figura 43 é uma vista lateral de outro dispositivo de mistura ilustrado desconectado de um aparelho de dispensação.

A figura 44 é um corte transversal tomado ao longo de 44-44 da figura 43.

25 A figura 45 é uma vista lateral de uma porção de um dispensador na figura 44 ilustrando porções adicionais removidas.

A figura 46 é uma vista de extremidade direita da figura 45.

A figura 47 é uma vista superior de uma disposição que inclui dois dispositivos de dispensação conectados por um dos dispositivos de mistura ilustrados nas figuras de 39 a 46.

30 A figura 48 é uma vista superior de uma disposição alternativa que inclui dois dispositivos de dispensação conectados por um dos dispositivos de mistura ilustrados nas figuras de 39 a 46.

A figura 49 é uma vista de ainda outra disposição que inclui dois dispositivos de dispensação conectados por um dispositivo de mistura diferente.

5 A figura 50 é uma vista esquemática de uma modalidade modificada, similar à figura 48, incluindo adicionalmente um reservatório para receber ou armazenar o fluxo de fluido combinado para várias aplicações.

A figura 51 é uma vista plana de uma modalidade adicional demonstrada na presente descrição ilustrando um sistema de infusão empregando um dispositivo de mistura.

10 A figura 52 é um corte transversal ampliado de uma porção do sistema da figura 50 com outras porções ilustradas removidas.

As figuras 53 e 54 ilustram graficamente as medições de turbidimetria de matrizes de fibrina diferentes empregando aparelho de dispensação diferente.

15 A figura 55 ilustra a % de reticulação de cadeias de monômero-alfa ( $\alpha$ ) em misturas fibrinas diferentes para três grupos diferentes, cada grupo empregando um índice de fluxo diferente, 2ml/min, 4ml/min e 6ml/min, e cada grupo consistindo em resultados baseados em três dispositivos de dispensação diferentes.

20 A figura 56 ilustra padrões eletroforéticos para dez amostras diferentes de fibrinogênio ou misturas fibrinas, que identifica a presença ou ausência de componentes constituintes diferentes de acordo com o peso de tais componentes.

25 As figuras de 57 a 60 são gráficos ilustrando a quantidade de componentes constituintes presentes nas respectivas amostras de fibrinogênio e três misturas diferentes de fibrina cada uma empregando um aparelho de dispensação diferente.

30 A figura 61 ilustra a % de reticulação de cadeias de monômero-alfa ( $\alpha$ ) nas misturas diferentes de fibrina em temperaturas diferentes - 4°C, 18°C, 22°C, 37°C.

As figuras 62 e 53 são gráficos ilustrando o grau de fluorescência ao longo de um corte transversal de tubulação para uma mistura fibrina,

respectivamente, de um aparelho ser misturador (na figura 62) e um aparelho com pelo menos um misturador (na figura 63).

As figuras 64 e 65 são gráficos ilustrando um mapa de permeabilidade de valores K, valores de pressão e valores de viscosidade com relação uns aos outros, com base na Lei de Darcy, com a variável remanescente estando presa uniforme.

#### Descrição das Modalidades Preferidas

De acordo com uma modalidade da presente invenção, a figura 1 ilustra um dispensador, geralmente indicado em 2, para misturar pelo menos dois componentes de um fluxo de fluido combinado, como, por exemplo, um vedante, ou vedante de tecido ou outro fluxo de fluido combinado. Apesar dos dispensadores, sistemas e métodos serem geralmente ilustrados e descritos no contexto de um dispensador vedante de tecido, compreende-se que a presente invenção não está limitada a tal dispensador ou à mistura dos componentes vedantes de tecido, e que a presente invenção pode ser aplicada em uma variedade de ambientes onde seja desejada a mistura de componente de fluxos de fluido.

Conforme ilustrado na figura 1, o dispensador 2 inclui pelo menos duas fontes de componente de fluido, ilustradas na forma de cilindros ou barris ocios 6 e 8, apesar de poder ser usados outros recipiente de fonte dos quais são proporcionados componentes de fluido. Na modalidade da figura 1, cada barril é geralmente dotado de uma porção interna ou furo cilíndrico no qual é armazenado um dos componentes de fluido como, por exemplo, fibrinogênio ou trombina para formar o vedante de tecido. A extremidade distal 7, 9, respectivamente, de cada barril é dotada de um orifício de saída 11, 13, respectivamente, para se comunicar com uma estrutura de ponta de dispensação geralmente em 4.

Na figura 1, o furo de cada barril 6, 8 preferivelmente recebe deslizantemente um pistão ou êmbolo 10, 12, respectivamente, para ejetar o componente vedante do respectivo furo. Um êmbolo ou propulsor 14, 16 está associado com cada pistão e se estende proximamente de cada furo respectivo. Um apoio de polegar 18, 20 está preferivelmente associado com

cada êmbolo 14, 16 e pode ser acionado ou empurrado manualmente ou automaticamente para ejetar o componente. Os apoios de polegar 18, 20 podem ser acionados independente ou simultaneamente, como, por exemplo, por um acionador comum ou cabeçote que acopla os êmbolos junto para movimento simultâneo.

Conforme ilustrado na figura 1, a montagem ou estrutura de ponta ilustrada é uma montagem de múltiplas porções que inclui um diretor de fluxo 26. O diretor de fluxo 26 é dotado de uma extremidade proximal 22 e de uma extremidade distal 24 e define as respectivas primeira e segunda passagens 28 e 30. Cada passagem 28, 30 se comunica com um furo respectivo dos barris 6, 8 para permitir que o respectivo componente deixe a extremidade distal 24. Conforme ilustrado na figura 1, a entrada de cada passagem 28 e 30 é adequada para fixação em uma das saídas dos barris 6, 8 como, por exemplo, por um encaixe luer ou outras fixações, conforme será evidente para aqueles versados no campo relevante.

Apesar dos êmbolos acionados manualmente estarem ilustrados para dispensar os componentes de fluido, podem ser usados outros tipos de dispositivo em relação à presente invenção incluindo dispensadores acionados manual ou eletricamente. Ademais, conforme observado acima, é contemplado que a presente invenção não se limite aos dispensadores para vedante e podem ser usados para combinar dois ou mais componente para outros fluxos de fluido combinados para outras aplicações dentro ou fora do campo médico.

Na figura 1, tanto as primeira quanto a segunda passagens 28, 30 se comunicam com um dos componentes como um fluxo de fluido separado até que tais fluxos se aproximem ou estejam na extremidade distal 24. Conforme ilustrado na figura 1, a primeira e a segunda passagens 28, 30 podem não estar paralelas e não cruzarem com relação uma a outra de maneira que as mesmas direcionem cada fluxo de componente para uma terceira passagem combinada 32 em um ângulo que possa auxiliar a combinação de dois fluxos. Por exemplo, conforme ilustrado na figura 1, as passagens são separadas (com uma passagem 28 ou 30 estando situada deslo-

cada e não cruzando com a outra) até que os fluxos saiam das respectivas passagens. Na figura 1, os fluxos existentes são inicialmente direcionados afastados uns dos outros, em direção oposta às superfícies internas da terceira passagem 32 que irá desviar os fluxos separados e levá-los a convergir. O fluxo dos fluxos de componente de fluido na terceira passagem 32 a jusante da extremidade distal 24 pode ser turbulento ou de outro modo proporcionar condições de fluxo de fluido que resulta em alguma mistura dos fluxos existentes de componentes de fluido nessa região.

Nas figuras de 5 a 8, cada figura inclui uma orientação alternativa para as passagens de componente do diretor de fluxo, apesar de poderem ser usadas outras orientações. Os dispositivos de dispensação alternativos 50, 60 e 70, respectivamente nas figuras 5 e 8, ilustram uma orientação reta e paralela, onde os fluxos componentes de fluido saem do diretor de fluxo geralmente ao longo de trajetórias paralelas. A figura 6 ilustra trajetórias de fluxo não paralelas e que não se cruzam similar àquelas da figura 1. A figura 7 ilustra trajetórias de fluxo paralelos de ângulo reto na extremidade distal do dispositivo (com uma passagem situada em frente do outro e apenas uma passagem estando ilustrada na figura 7). São possíveis outras orientações.

Conforme descrito acima, e adicionalmente ilustrado nas figuras de 1 a 4, uma terceira passagem 32 se comunica com as primeira e segunda passagens 28, 30. Uma extremidade de dispensação mais distal 34 da terceira passagem 32 proporciona saída do fluxo de componente misturado e pode incluir um orifício de qualquer formato desejado ou uma estrutura de dispensação de um segmento tubular, cânula, dispositivo de pulverização, cabeça de pulverizador ou outros tipos de dispositivos de dispensação, dependendo da forma desejada na qual a mistura combinada deva ser aplicada e/ou da superfície de operação.

De acordo com a presente invenção, um misturador, geralmente indicado em 36, está posicionado contra a corrente da extremidade de dispensação 34 na terceira passagem 32 para misturar os fluxos de componente. À medida que os fluxos de componente fluem através do misturador 36,

os mesmos são misturados juntos para proporcionar uma mistura perfeita de dois ou mais componentes para criar um fluxo de fluido combinado substancialmente homogêneo que é dispensado de uma extremidade de dispensação 34.

5 O misturador 36 aqui descrito é preferivelmente formado de uma treliça tridimensional ou matriz que defina uma pluralidade de passagens interconectadas sinuosas através do misturador. Como um resultado dessa estrutura, os fluxos de fluido componente são intimamente misturados juntos à medida que passam através do misturador. O misturador 36 pode proporcionar um fluxo laminar dos fluxos de componente de fluido para aumentar a  
10 mistura entre os fluxos de componente de fluido, ou de outro modo proporcionar condições de fluxo de fluido que preferivelmente promova mistura significativa dos fluxos de componente de fluido.

Um material preferido para o misturador está ilustrado em seções transversais nas figuras de 9 a 16. O material ilustrado é material polimérico formado por sinterização para definir uma estrutura de porosa inteiriça. A treliça ou matriz de material polimérico forma uma pluralidade de passagens interconectadas sinuosas, de forma aleatória, através do misturador. O material do misturador 36 pode ser selecionado, por exemplo, de um ou  
15 mais dos seguintes: Polietileno (PE), Polietileno de Densidade Alta (HDPE), Polipropileno (PP), Polietileno de Peso Molecular Ultra-Alto (UHMWPE), Náilon, Politetra Fluoro Etileno (PTFE), PVdF, Poliéster, Copolímero de Olefina Cíclica (COC), Elastômeros Termoplásticos (TPE) incluindo EVA, Polietil Cetona Éter (PEEK), vidro, cerâmica, materiais polímeros em vez de polietileno ou polipropileno ou outros materiais similares. O misturador 36 pode  
20 também ser feito de um material polímero que contenha um material em pó ativo como, por exemplo, grânulos de carbono ou granulados de fosfato de cálcio com moléculas absorvidas. São também possíveis outros tipos de materiais. Um material polipropileno sinterizado adequado para a presente invenção pode estar disponível de fontes comerciais, como, por exemplo, Bio-  
25 Rad Laboratories, Richmond, Califórnia, Estados Unidos, Porex Porous Products Group of Porex Manufacturing, Fairburn, Geórgia, Estados Unidos,

Prvair Technology, uma Divisão de Porvair Filtration Group Ltd., de Wrexham, Reino Unido, incluindo Porvair Vyon Porvent, materiais PPF ou PPHP, ou MicroPore Plactics, Inc., de 5357 Royal Woods, Parkway, Tucker, GA 30084, <http://www.microporeplastics.com/>.

- 5                   É também possível que o misturador 36 possa ser feito de um ou mais materiais sendo dotados de uma ou mais características que possam auxiliar a mistura dos fluxos de componente. À guisa de exemplo e não limitação, o material pode ser hidrofílico, que é material que essencialmente absorve ligas com água, hidrofóbico, um material que é essencialmente incapaz de se dissolver em água, oleofóbico, um material que é essencialmente resistente à absorção de óleos e similares, e/ou é dotado de outras características que possam ser desejadas para aumentar a mistura dos componentes.

- 15                   Conforme observado acima, o misturador 36 é preferivelmente feito no todo ou em porção de uma treliça tridimensional ou matriz que defina uma pluralidade de passagens de interconexão, sinuosas entre a mesma. Nas figuras de 9 a 16, os fluxos dos componentes podem passar através da treliça ou matriz tridimensional ilustrada que define uma pluralidade de passagens de interconexão, sinuosas de maneira que os fluxos de componente sejam inteiramente misturados para criar um fluxo de fluido combinado essencialmente homogêneo. Nas figuras de 9 a 12, as ilustrações de elétron de varredura ilustram cortes laterais respectivamente em torno de 30X, 100X, 350X e 200X de aumentos para um material polipropileno sinterizado sendo dotado de uma largura de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) e uma espessura em torno de 1,0 mm. Nas figuras de 13 a 16, as ilustrações de elétron de varredura ilustram um corte longitudinal respectivamente em torno de 30X, 100X, 250X e 350X de aumentos para o mesmo material ilustrado nas figuras de 9 a 12, ilustrando outras vistas da treliça tridimensional. Conforme ilustrado nas figuras de 9 a 16, as passagens ilustradas preferivelmente se cruzam em um ou mais locais aleatórios por todo o misturador de maneira que os dois ou mais fluxos componentes sejam combinados aleatoriamente em tais locais à medida que tais fluxos fluem através do mistu-

rador. Deve ser compreendido que a treliça tridimensional ou matriz pode ser formada de várias maneiras e não está limitada à estrutura aleatória do material polimérico sinterizado conforme ilustrado nas figuras de 9 a 16.

5 O misturador 36 ilustrado nas figuras de 1 a 4 é feito de um material poroso e é dotado de porosidade variante dependendo da aplicação. Tal material poroso é preferivelmente dotado de uma porosidade que permite que os fluxos dos componente passem através para criar um fluxo de fluido combinado inteiramente misturado. A porosidade de um material pode ser expressa como uma proporção percentual do volume vazio para o volume  
10 total do material. A porosidade de um material pode ser selecionada dependendo de vários fatores incluindo, mas não se limitando a, o material empregado e sua resistência para fluxo de fluido (criação de pressão da face posterior excessiva devido à resistência de fluxo que deveria normalmente ser evitada), a viscosidade e outras características e número de componentes  
15 de mistura empregados, a qualidade da mistura desejada, e a aplicação desejada e/ou superfície de operação. À guisa de exemplo e não de limitação, a porosidade de um material que pode ser empregado para misturar componentes fibrina pode ser entre cerca de 20% e 60%, preferivelmente entre cerca de 20% a 50% e mais preferivelmente entre cerca de 20% e 40%.

20 Na figura 17, as medições de porosidade em um material selecionado, fabricado por Bio-Rad Laboratories, estão ilustradas conforme obtidas usando um teste de porosidade de mercúrio em um aparelho Autopore III, um produto fabricado por Micromeritics de Norcross, GA. Pode ser também possível determinar a porosidade de um material selecionado de outras  
25 maneiras ou usando outros testes. Na figura 17, tais medições de porosidade ilustram o volume total da intromissão de mercúrio em uma amostra de material para proporcionar uma porosidade em torno de 33%, uma densidade aparente em torno de 0,66 e uma média de diâmetro de poro em torno de 64,75 microns. Os materiais com outras porosidades também podem ser  
30 empregados para misturar fibrina ou para misturar fluxos de fluido combinados sem ser fibrina, dependendo da aplicação desejada.

Ainda, a variação de tamanho de poro médio do misturador pode

variar. Na treliça tridimensional ilustrada nas figuras de 9 a 16, o misturador 36 pode definir uma pluralidade de poros que definem pelo menos uma porção das trajetórias de fluxo através das quais os fluxos dos componentes fluem. A variação dos tamanhos de poro médios pode ser selecionada para evitar resistência indevida para fluxo de fluido de tais fluxos de componentes. Ademais, a variação do tamanho de poro médio pode variar dependendo de vários fatores, incluindo aqueles comentados acima com relação à porosidade. A Tabela 1 ilustra várias variações do tamanho de poro médio para materiais diferentes para o misturador, exceto no número 16 que inclui um exemplo de "controle" que carece de um misturador.

TABELA 1

## PORÇÃO III: Avaliação de discos de poros únicos

## Materiais provenientes de Porvent e Porex

ID de Amostra	Tipo	Forma	Propriedade	Tamanho de Poro Médio	Espessura	Mistura
2		Lâmina PP	Hidrofóbica	5 a 55 µm	2,0 mm	boa
21		Lâmina PP	Hidrofóbica	15 a 300 µm	2,0 mm	boa
6		Lâmina PP	Hidrofóbica	20 a 60 µm	3,0 mm	boa
19		Lâmina PP	Hidrofóbica	70 a 210 µm	1,5 mm	boa
22		Lâmina PP	Hidrofóbica	70 a 140 µm	3,0 mm	boa
24		Lâmina PP	Hidrofóbica	125 a 175 µm	3,0 mm	boa
1			Hidrofóbica	7 a 12 µm	1,5 mm	Nenhuma extrusão fibrina
8		Lâmina PP	Hidrofóbica	20 a 60 µm	1,5 mm	Boa
7		Lâmina PP	Hidrofóbica	40 a 90 µm	1,5 mm	Boa
9		Lâmina PP	Hidrofóbica	20 a 60 µm	3,0 mm	Boa
16		Lâmina PP	Hidrofóbica	40 a 100 µm	1,5 mm	Boa
18		Lâmina PP	Hidrofóbica	40 a 100 µm	3,0 mm	Boa
20		Lâmina PP	Hidrofóbica	80 a 130 µm	3,0 mm	Boa
14		Lâmina PP	Hidrofóbica	20 a 60 µm	1,5 mm	Boa
17		Lâmina PP	Hidrofóbica	80 a 130 µm	1,5 mm	Boa
26	Controle	-----	-----	-----	-----	-----
27		Lâmina PP	Hidrofóbica	7 a 145 µm	1,5 mm	Boa

A Tabela 1 inclui vários polietilenos (PE) sinterizado comerciais ou materiais polipropileno (PP) fabricados por Porex ou por Porvair sob a marca Porvent ou Vyon. A tabela resume os resultados da mistura alcançados de cada material com base na qualidade de fibrina obtida após a passagem de fibrinogênio e trombina (Unidades Internacionais 4 (IU/ml) através de um dispositivo sendo dotado de um único misturador como, por exemplo, ilustrado na figura 1, exceto por um experimento (em ID 26) que é o controle e carece de um misturador. As variações de tamanho de poro médio indicadas variam entre cerca de 5 a 300 microns. Na Tabela 1, as variações para os materiais números 2, 21, 6, 19, 22, 24, 8 e 9, 16, 18, 20, 14, 17 e 27 geralmente indicam boa qualidade de mistura para fibrina. Na Tabela 1, tais variações de tamanho de poro médio não são intencionadas a serem exaustivas e são possíveis e úteis outras variações de tamanho de poro médio para misturar. As variações de tamanho de poro médio indicadas na Tabela 1 foram obtidas a partir de lâminas de dados técnicos dos materiais listados proporcionados pelos fornecedores Porvair e Porex.

O misturador pode também ser configurado e dimensionado de maneira a proporcionar mistura suficientemente perfeita dos fluxos dos componentes. O tamanho do misturador pode variar dependendo de tais fatores que podem incluir o tamanho e/ou configuração do dispensador, a porosidade do misturador e o tamanho de poro médio, o material de misturador empregado, o grau desejado de mistura, os componentes de mistura, e/ou a aplicação desejada. Para um misturador sendo dotado das variações de exemplo acima comentados para porosidade e tamanhos de poro médios, a espessura do misturador pode variar entre cerca de 1,5 mm e 3,0 mm, conforme indicado na Tabela 1. São possíveis outras espessuras incluindo uma espessura variável ou não uniforme.

Ainda, a forma e a configuração do misturador podem variar geralmente a partir do corte transversal circular ou forma de disco que está ilustrada nas figuras de 1 a 4. É possível que o misturador possa ser dotado de formas e configurações incluindo, mas não se limitando a elíptica, alongada, quadrilátera ou outras formas. Na modalidade ilustrada na figura 4, o

raio do misturador pode variar entre cerca de 3 mm e 5 mm apesar de serem possíveis outras dimensões.

Conforme ilustrado na figura 1, o misturador 36 está preferivelmente posicionado a jusante da extremidade distal 24, e em torno da extensão L de onde os fluxos de componente separados são inicialmente permitidos a fluírem juntos, apesar de poder também estar posicionado onde os fluxos se unem. É contemplado que a distância L pode variar dependendo das exigências do projeto e extensão da mistura requerida. À guisa de exemplo, em um dispensador manual do tipo ilustrado nas figuras de 1 a 4 para uso da liberação de fibrina, a distância L pode variar entre cerca de 0 e 6 mm ou mais, preferivelmente, entre cerca de 1 e 6 mm. De modo geral, a homogeneidade da fibrina criada pelo misturador ilustrado diminui com uma diminuição na distância L, de maneira que 4 mm e menos pelo emprego do dispensador do tipo ilustrado nas figuras de 1 a 4. Mais preferivelmente, uma distância L entre cerca de 5 e 6 mm é preferida para a modalidade ilustrada nas figuras de 1 a 4, apesar de serem possíveis outras distâncias. É contemplado que podem ser empregados outros projetos que não sejam a estrutura de passagem em forma de Y descrita que está ilustrada e/ou podem ser empregados outros parâmetros físicos para tal estrutura como, por exemplo, outros diâmetros, extensões, número de passagens e/ou orientações de passagem, como, por exemplo, ilustradas nas figuras de 5 a 8, de maneira que o valor da distância L possa ser dotado de uma variação diferente daquela acima descrita e não está limitada às variações acima.

Ainda, o misturado pode ser fabricado de várias maneiras que possam depender da forma desejada, espessura e/ou outras características do material ou materiais empregados para o misturador. À guisa de exemplo e não de limitação, o misturador pode ser fabricado e seccionado de uma ou mais porções de material sendo dotado de um tamanho desejado, espessura e/ou outras características para o misturador. Alternativamente, o misturador pode ser pré-fabricado incluindo um ou mais processos de moldagem para formar um misturador sendo dotado de um tamanho desejado, espessura e/ou outras características. É também possível que o misturador possa ser

fabricado de outras maneiras. O misturado pode ser pré-montado como porção de uma cânula, luer, ponta de spray, ou outro dispositivo, como, por exemplo, soldagem ultra-sônica de moldagem, encaixes mecânicos ou outras técnicas de fixação. À guisa de exemplo e não de limitação, a figura 18 ilustra um misturador 80, similar ao misturador 36 da figura 1 que está situado em um dispositivo tipo cânula 82. Alternativamente, o misturador pode ser montado pelo usuário como uma porção de um dispositivo adequado antes do uso, apesar de poder ser empregados outros usos.

O material para o misturador pode ser caracterizado e selecionado para uma determinada aplicação com base em uma ou mais características físicas de maneira a proporcionar fluxo de fluido combinado suficiente e relativamente homogêneo a jusante do misturador e ao passar os fluxos de componente através do misturador. À guisa de exemplo, A Tabela 2 ilustra vários materiais polímeros sinterizados para os misturadores adequados para uso nos sistemas dispensadores e métodos aqui descritos, e suas características físicas. Os materiais específicos identificados na Tabela 2 são fabricados, por exemplo,, por Porvair Filtration Group Ltd. (Hampshire, Reino Unido) ou Porex Corporation (Fairburn, Geórgia, USA). Os dados representados nessa tabela incluem o valor K proveniente da Lei de Darcy, conforme indicado na equação se segue:

$$Q = \frac{K \cdot S \cdot \Delta P}{\eta \cdot L}$$

onde Q é o índice de Fluxo do fluxo de fluido através do material;

S é a área de superfície do material;

$\Delta P$  é a alteração na pressão entre os locais contra a corrente e a jusante do material,

L é a espessura do material; e

$\eta$  é a viscosidade do fluido fluindo através do material, ou se mais de um fluido estiver fluindo a viscosidade do componente mais viscoso.

Os valores K tipicamente representam um valor de permeabilidade e estão representados na Tabela 2 com base no aumento do valor K, expressado nas unidades de  $\mu\text{m}^2\text{s}$  que representam o aumento dos valores de permeabilidade. A Tabela 2 também resume várias características físicas

do material incluindo os valores relativos para tamanho de poro mínimo (min.) tamanho de poro médio, tamanho de poro máximo (máx.), média de ponto de bolha (ou pressão que leva o líquido a criar bolhas de ar), espessura, e porosidade. As características físicas de cada material na Tabela 2 foram obtidas com base em teste usando métodos conhecidos daqueles versados na técnica.

À guisa de exemplo e não de limitação, os valores K na Tabela 2 foram obtidos pelo teste e permeabilidade usando água passada através dos materiais listados sendo dotados das características físicas indicadas. O teste de permeabilidade foi útil para caracterizar os materiais com base em seus valores K e, esses materiais estão listados a fim de aumentar o valor K na Tabela 2. Para medição de permeabilidade, os materiais empregados incluíam lamina de material poroso sinterizado suprido por Porvair e Porex. O teste de permeabilidade foi realizado em uma seringa que foi cheia de água. O redutor de pressão foi girado e todas as conexões a jusante da seringa foram abertas. A água foi então permitida a fluir através da seringa até a queda da pressão entre o fundo e o topo da seringa estivesse em torno de zero. O redutor de pressão foi então torcido e foi injetado ar comprimido para impulsionar água da seringa em um índice de fluxo constante. O volume de ar injetado foi determinado com base no monitoramento de fluxo de água entre as marcações volumétricas superior e inferior na seringa. Assim que o menisco de água cruzou a marca superior, foram registrados o tempo e a pressão (P1). Quando o menisco de água cruzou a marca inferior no corpo de seringa, o tempo total (t), a pressão (P2) e o volume de água (V) foram registrados. Além dos valores conhecidos de P1, P2, t e V, os parâmetros remanescentes para o cálculo da permeabilidade que eram conhecidos incluem: diâmetro do disco de material sinterizado é em torno de 10 mm, a espessura é em torno de 1,5 mm, a superfície de disco de material sinterizado é em torno de 78,54 mm<sup>2</sup>, a viscosidade Dinâmica da água 10<sup>-3</sup> segundos Pascal (Pa.s). Esse teste foi usado para determinar os valores K na Tabela 2.

Conforme aqui descrito, é contemplado o uso de outros líquidos,

gases e sólidos para determinar um valor  $K$  da Lei de Darcy para esses materiais ou outros materiais. Entende-se que os diferentes líquidos, gases e sólidos irão alterar o valor de viscosidade ( $\eta$ ) na Lei de Darcy e, como tal, irá proporcionar valores  $K$  diferentes ou variações para um determinado conjunto de propriedades físicas (espessura  $L$  e área de superfície  $S$ ) do material, para o índice  $Q$  e diferença de pressão  $\Delta P$  que possam ser empregados. Ademais, mesmo quando é usado o mesmo líquido, gás ou sólido, de maneira que a viscosidade seja mantida constante, outros parâmetros podem ser variados para alcançar diferentes valores  $K$ . À guisa de exemplo e não de limitação, qualquer um ou mais do índice de fluxo, área de superfície, espessura, e/ou diferença de pressão pode ser variado e, como tal, variar o valor  $K$  resultante que for determinado.

Referindo-se brevemente às figuras 64 e 65, uma curva tridimensional ilustra a permeabilidade ou valores  $K$  ao longo de um eixo geométrico, os valores de pressão ao longo de um segundo eixo geométrico e os valores da viscosidade ao longo de um terceiro eixo geométrico (com a figura 65 idêntica à figura 64, exceto que os eixos geométricos de permeabilidade e pressão foram girados no sentido dos ponteiros do relógio para ilustrar melhor a curva). Falando de maneira geral, a curva ilustrada é aplicável a qualquer líquido, gás ou sólido que possa ser empregado para teste de permeabilidade de um determinado material. À guisa de exemplo, as figuras 64 e 65 ilustram a variação na permeabilidade dos valores  $K$ , valores de pressão e viscosidade, presumindo que outros parâmetros da Lei de Darcy, como, por exemplo, área de superfície  $S$ , índice de fluxo  $Q$  e espessura de material  $L$  sejam mantidos constantes. Conforme indicado nas figuras 64 e 65, para um determinado valor de viscosidade e de pressão, a permeabilidade ou valor  $K$  pode ser conhecido de acordo com a curva ilustrada. Mesmo se apenas um do valor da permeabilidade, pressão ou viscosidade for constante, a curva proporciona uma indicação dos outros dois valores, que podem variar ao longo da curva ilustrada, devido a sua relação uns com os outros com base na Lei de Darcy, acima descrita.

Tabela 2

Amostra	Permeabilidade K"µm"	Porosidade					Porosidade
		Min.	Porosidade Poro de Fluxo Medio	Máx.	Média de Ponto e bolha	Espessura	
1	0,55	3	5	7	13	1,5	45
2	1,41	4,0 a 7,0	17 a 22	50 a 60	50 a 70	2	27
3	1,93	5,0 a 8,0	8,0 a 12	12,0 a 18,0	15 a 25	2	44
3	1,93	5,0 a 8,0	8,0 a 12	12,0 a 18,0	15 a 25	2	44
3	1,93	5,0 a 8,0	8,0 a 12	12,0 a 18,0	15 a 25	2	44
4	3,41	4,0 a 7,0	17 a 22	50 a 60	50 a 70	2	27
5	3,76	4,0 a 7,0	17 a 22	50 a 60	50 a 70	2	27
6	4,72	6	16	36	47	3	42
7	5,08	9	23	49	57	1,5	48
8	5,81	10	36	88	101	1,5	39
9	6,18	7	21	45	52	3	45
10	6,48	6,0 a 9,0	35 a 45	130 a 160	101 a 130	1,5	39
11	6,55	6,0 a 9,0	35 a 45	130 a 160	101 a 130	1,5	39
12	6,67	7,0 a 11	30 a 40	85 a 105	60 a 80	1,68	39
13	7,14	6,0 a 9,0	35 a 45	130 a 160	101 a 130	1,5	39
14	7,14	9	28	64	67	1,5	49
15	7,32	7,0 a 11	25 a 35	68 a 88	55 75	2	35
16	7,89	14	43	119	108	1,5	51
17	10,90	13	65	300	183	1,5	56
18	10,99	9	32	70	85	3	46
19	12,30	11	80	300	207	1,5	50
20	12,57	10	51	140	129	3	48
21	14,09	13 a 17	80 a 100	300	180 a 210	2	51
22	15,02	10	61	217	163	3	46
23	15,64						
24	16,49	12	81	300	227	1,5	42
25	25,23	15	298	300	TP	3	49

Tabela 3

Amostra	MFP*espessura*PV*10000	K
1	3,375	0,55
2	8,8	1,93
3	10,53	1,41
4	10,53	3,41
5	10,53	3,76
7	16,56	5,08
6	20,16	4,72
14	20,58	7,14
15	21	7,32
8	21,06	5,81
12	22,932	6,67
10	23,4	6,48
11	23,4	6,55
13	23,4	7,14
9	28,35	6,18
16	32,895	7,89
18	44,16	10,99
24	51,03	16,49
17	54,6	10,9
19	60	12,3
20	73,44	12,57
22	84,18	15,02
21	91,8	14,09
25	438,06	25,23

Na Tabela 3, estão representados os valores K dos materiais listados na Tabela. À guisa de exemplo e não de limitação, uma mistura boa, foi observada uma mistura homogênea de uma mistura fibrinogênio e trombina combinados usando um misturador ou disco feito de um material sendo dotado de um valor K das Tabelas 2 e 3 entre aproximadamente 5 e 17. Além disso, a Tabela 3 inclui um produto numérico do tamanho de poro de fluxo médio (MFP), espessura e volume de porosidade (PV) multiplicado por 1000 (com base no aumento do valor desse produto). Foi também observado que usando um misturador sendo dotado de uma espessura MFP\* valor \*PV\*1000, dentro da variação em torno de 16 a 55 alcança boa mistura homogênea de fibrina. O material misturador pode também ser selecionado com base em uma ou mais das características físicas acima ou outras características. Conforme comentado acima, a permeabilidade ou valores K pode

variar daqueles comentados acima nas Tabelas 2 e 3, por exemplo, onde é usado um líquido diferente de água, ou onde pode ser empregado um gás ou sólido para o teste de permeabilidade ou onde são empregados características físicas ou parâmetros diferentes. Em tais exemplos, é contemplado  
5 que uma variação apropriada dos valores K será determinada e o material do misturador pode ser apropriadamente selecionado com base em uma variação dos valores K que é determinada para proporcionar qualidade suficiente de mistura.

As figuras de 19 a 21 ilustram outra modalidade da presente invenção que inclui um dispensador de vedante de tecido, geralmente indicado  
10 em 102. Similar ao dispensador 2 ilustrado nas figuras de 1 a 14, o dispensador 102 nas figuras de 19 a 21 inclui um par de barris ou canos ocos 106, 108, os pistões 110, 112, os êmbolos 114, 116 e apoio de polegar 118, 120, e diretor de fluxo 126. O diretor de fluxo 126 é dotado de uma extremidade  
15 distal 124, e primeira, segunda e terceira passagens 128, 130 e 132. Conforme ilustrado na figura 21, as respectivas aberturas A, B das primeira e segunda passagens 128, 130 estão posicionadas de maneira a auxiliar a combinação de dois fluxos separados à medida que os mesmos saem da extremidade distal 124, conforme descrito acima. Especificamente, nas figu-  
20 ras de 19 a 21, as saídas estão situadas em relação deslocada e direcionam fluxo de fluido externamente em direção à parede da tubulação 132, apesar de pode ser usados outros locais e/ou orientações.

Com relação à figura 19, o dispensador é preferivelmente dotado de dois ou mais misturadores para aumentar a mistura e preferivelmente  
25 dois, ou primeiro e segundo misturadores 136A e 136B. Na figura 19, tais misturadores 136A e 136B estão situados contra a corrente de uma extremidade de dispensação 134 e em relação em série espaçada separa, espaçados um do outro em uma distância V ao longo da passagem 132. De modo geral, a homogeneidade ou qualidade da mistura de fibrina aumenta com um  
30 aumento no número de misturadores, como, por exemplo, dois misturadores, apesar de poder ser usado qualquer quantidade de misturador.

A passagem 132 pode ser uma construção de peça única ou

compreender duas porções separadas ou segmentos de tubulação 132A, 132B e 132C, com os misturadores 136A e 136B situados entre os segmentos 132A, 132B e 132C, conforme ilustrado na figura 19, de modo a assegurar o espaçamento desejado entre os misturadores 136A, 136B, entre o misturador contra a corrente 136A e a extremidade distal 124, e entre o misturador a jusante 136B e a extremidade de dispensação 134. Um alojamento externo 138 pode ser dimensionado para ajustar bem firmemente os segmentos de tubulação 132A, 132B e 132C e os misturadores 136A, 136B para sustentar e alinhar os misturadores 136A, 136B e os segmentos de tubulação 132A, 132B e 132C.

A distância  $V$  entre os misturadores 136A, 136B pode ser variada entre cerca de 0 mm, no qual os misturadores estão adjacentes um ao outro, e 6 mm ou mais. As figuras de 22 a 27 ilustram algumas distâncias de espaçamento diferentes possíveis entre os misturadores 136A, 136B. A distância  $V$  entre os dois misturadores 136A, 136B está ilustrada em torno de 0 mm, 1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm e 5 mm (como respectivamente indicado pelas figuras de 22 a 27). De modo geral, foi descoberto que quando empregada em uma aplicação vedante de tecido a presença de fibrina entre os dois misturadores aumenta quando aumenta a distância  $V$  entre os mesmos. Uma distância  $V$  em torno de 3 mm e acima na modalidade ilustrada resultou em boa formação de fibrina para formar um fluxo de fluido combinado sendo dotado de homogeneidade suficiente. Conforme comentado acima, a extensão  $L$  contra a corrente do primeiro misturador pode também ser selecionada entre cerca de 0 mm a 6 mm ou mais. Por exemplo, se forem usados dois misturadores sendo dotados de variação de tamanho comentada acima, uma combinação pode incluir uma distância  $V$  entre os misturadores 136A, 136B em torno de 4 mm ou menos e uma extensão  $L$  entre o misturador 136A contra a corrente e a extremidade distal 124 em torno de 6 mm ou menos, de maneira a minimizar a formação de fibrina em qualquer lado dos misturadores 136A, 136B e/ou obstruindo os poros dos misturadores 136A, 136B. São possíveis outras variações ou combinações das distâncias  $V$  e extensões  $L$ . Conforme anteriormente comentado acima para o valor  $L$ , o valor  $L$

pode também variar com base em projetos diferentes e/ou parâmetros diferente que sejam empregados em tal projeto e do mesmo modo o valor V não está limitado aos valores ou variações comentados acima.

Os sistemas de mistura e dispensação aqui descritos podem proporcionar um dispositivo ou processo "Parada e Avanço", no qual o fluxo dos fluxos de componente de fluido são iniciados e parados intermitentemente. Para tal dispositivo ou processo de "Parada e Avanço", a extensão L e/ou a distância V preferivelmente não deveria gerar formação de fibrina significativa no misturador ou misturadores ou entre os misturadores se for empregado mais de um misturador. Para um dispositivo "Parada e Avanço" empregando pelo menos dois misturadores, a extensão L e a distância V podem variar. À guisa de exemplo e não de limitação, para um dispositivo de dois misturadores, a extensão L em torno de 3 mm e a distância V em torno de 4 mm podem alcançar mistura suficientemente perfeita bem como evitar a geração significativa de fibrina nos ou entre os dois misturadores. Também são possíveis e podem ser empregadas outras variações da extensão L e da distância V a partir daquelas comentadas, dependendo da aplicação desejada e/ou podem ser empregados outros projetos e parâmetros.

As figuras 28 e 29 ilustram dois misturadores, com uma distância V em torno de 2 mm e 3 mm, respectivamente, entre os mesmos, e uma extensão L em torno de 6 mm. É também possível qualquer número razoável de misturas para aumentar mistura desde que o fluxo não esteja indevidamente restrito. Ainda as figuras de 30 a 30, respectivamente, ilustram disposições de misturador com um misturador 136A, dois misturadores 136A e 136B e três misturadores 136A, 136B e 136C sem qualquer distância ou espaçamento (V) entre os mesmos e com uma extensão L em torno de 6 mm. Quando for usado mais de um misturador, os misturadores não são dotados das mesmas características, como, por exemplo, porosidade, tamanho de poro médio ou extensão conforme descrito acima. Pode ser desejável variar as características dos misturadores para aumentar a perfeição da mistura à medida que os fluxos de fluido passam através do dispensador.

Na figura 33, uma modalidade adicional da presente invenção

inclui um dispensador, geralmente indicado em 202. Similar às modalidades anteriormente descritas, o dispensador 202 inclui um par de barris ou canos ocios 206, 208, pistões 210 e 212, êmbolo 214 e 216, apoios de polegar 218, 220 e um diretor de fluxo 226. Uma extremidade proximal 222 do dispensador 202 proporciona um acionador comum, que une as extremidades proximais dos êmbolos 214 e 216 juntos na extremidade 222, para ejetar simultaneamente os componentes provenientes de uma extremidade distal 224. A extremidade distal 224 define as passagens separadas 228 e 230 para ejetar separadamente os respectivos componentes em uma terceira passagem 232 na qual está situado um único misturador 236 contra a corrente de uma extremidade de dispensação 234 e está posicionado a jusante da extremidade distal 224 em uma extensão L. Conforme observado acima, são possíveis outras variações incluindo variações no número de misturadores e da extensão L.

Na figura 33, uma quarta passagem 240 está definida em uma extremidade distal 224 e está adaptada para comunicação fluida com uma fonte de gás estéril, como, por exemplo, ar que se comunica com a extremidade distal por via de tubulação (como, por exemplo, a tubulação ilustrada na figura 10 em 342). A fonte de gás pode ser acionada por pneumático, mecânica, elétrica e/ou alguma combinação dos mesmos, como, por exemplo, descrita e ilustrada no Pedido de Patente U.S. com o número de série 11/331.243, depositado em 12 de janeiro de 2006, cuja descrição está incorporada ao presente à guisa de referência.

Na figura 33, tal dispensador 202 opera similarmente ao dispensador 2, conforme descrito nas figuras de 1 a 4, exceto que dois componentes podem ser ejetados do dispositivo com o auxílio de gás para proporcionar um gás misturado e fluxo de fluido componente proveniente da extremidade distal 234 do dispensador 202. É também possível a passagem 240 introduzir gás ou água para limpar as passagens do misturador e/ou a extremidade de dispensação 234 e/ou outra tubulação ou estrutura de cânula situada a jusante, que pode facilitar a operação de um dispositivo de parada e avanço durante a partida intermitente e para o fluido de fluxo.

Na figura 34, um dispensador modificado, geralmente indicado em 302, inclui porções idênticas conforme comentado acima com relação à figura 33, exceto que a terceira passagem 332 inclui dois dispositivos de mistura 336A, 336B posicionados em séries espaçadas separadas contra a corrente de uma extremidade de dispensação 334. De acordo com um aspecto da invenção anteriormente descrito, são possíveis variações para a extensão L entre o misturador contra a corrente 336A e a extremidade distal 324 e uma distância V entre os misturadores contra a corrente e a jusante 336A e 336B.

São possíveis outras modificações. Por exemplo, os dispensadores spray auxiliados por gás ilustrados nas figuras 33 e 34, ou qualquer das modalidades acima, podem ser modificados para incluir várias orientações alternativas para as passagens de componentes, como, por exemplo, e não limitado às orientações ilustradas nas figuras de 5 a 8. Por exemplo, um dispensador modificado pode proporcionar passagens de componente paralelas para fluxos de fluido de componente separado, como, por exemplo, usando um cateter ou outra estrutura similar, sendo dotado de uma extensão desejada, como, por exemplo, para uso como porção de um dispositivo spray "laparoscopic" ou outro instrumento cirúrgico minimamente agressivo e/ou procedimento. Se for empregado o auxílio de gás, o fluxo de fluido de gás pode estar situado contra a corrente ou a jusante do misturador, e/ou contra a corrente ou a jusante do local onde os fluxos de componente de fluido estejam unidos. São possíveis outras variações a partir das modificações comentadas acima.

As figuras 35 e 36 ilustram outro dispensador, geralmente indicado em 402, que inclui porções similares conforme comentado acima com relação às figuras 1, 19, 33 ou 34, exceto que o dispositivo pode empregar uma cabeça de spray 438, que inclui uma unidade de decomposição mecânica conhecida como MBU que permite que os componentes (como, por exemplo, fibrinogênio e trombina), sejam pulverizados com ar e/ou água e que está ilustrada e descrita na Patente Nº U.S. 6.835.186, cuja descrição encontra-se incorporada ao presente à guisa de referência. Conforme comen-

tado acima com relação a outras modalidades, o conector 438 na figura 35 pode empregar um ou mais dispositivos de mistura 436 situados na passagem 432 na qual o fibrinogênio ou trombina estão combinados. O ar e/ou água pode ser introduzido no fluxo combinado seja contra corrente ou a jusante de tal mistura.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, as figuras de 37 a 40 ilustram um conector, geralmente indicado em 500, que inclui um dispositivo de mistura 502 situado no mesmo. Na figura 37, o conector 500 pode estar situado em comunicação fluida com um dispositivo de dispensação, como, por exemplo, um dispositivo de dispensação único ou de múltiplos barris, conforme previamente aqui descrito apesar de ser possíveis outros dispositivos. Conforme ilustrado na figura 37, o conector é proporcionado na extremidade distal e um dispositivo de coleta/dispensação 504 sendo dotado de um único recipiente, cujo dispositivo pode, por exemplo, estar situado a jusante do dispositivo de dispensação nas figuras de 1 a 4 armazenando ou coletando os componentes misturados suficientemente após os mesmos terem passado através do misturador. São possíveis outras disposições e não estão limitadas aos dispositivos ilustrados e descritos.

Conforme indicado em modalidades anteriores, os dispositivos de mistura 502 podem estar situados em relação espaçada um ao outro e situados em série. O conector 500 também inclui as primeira e segunda extremidades, 506 e 508, respectivamente, as quais, conforme ilustrado nas figuras 39 e 40, podem estar respectivamente associadas com uma característica de trava luer macho e/ou fêmea para conexão com o dispositivo de dispensação 504, conforme ilustrado, e/ou outro dispositivo de dispensação. Nas figuras 39 e 40, o conector 500 inclui uma manga 510 que define uma passagem de fluido 512 definida na mesma que recebe os dispositivos de mistura. A manga 510 pode incluir ranhuras 514 definidas na porção interna da superfície de manga para receber uma porção de uma extensão 516 que define um canal ou tubulação em comunicação fluida com o dispositivo 504. As ranhuras podem, por exemplo, receber os ressaltos 518 definidos na extensão 516 que podem ser inseridas pela rotação dos ressaltos ao longo do

perfil curvo das ranhuras 514 (conforme ilustrado na figura 514) para proporcionar uma conexão do tipo trava luer. É possível que qualquer extremidade do conector 500 possa proporcionar outras formas, configurações e/ou tipos de conexões que possam impedir desconexão inadvertida das passagens de fluido, como pode ser desejado, e como tal, não estão limitas às conexões ilustradas e descritas.

As figuras 41 e 42 ilustram um conector alternativo 600 sendo dotado de um único dispositivo de mistura 602 situado em uma passagem fluida 604 definida no conector 600. O conector 600 inclui primeira e segunda extremidades 606 e 608, respectivamente, que podem proporcionar duas travas luer fêmeas que podem ser fixadas em um dispositivo de dispensação, como, por exemplo, uma seringa ou outro dispositivo em cada face do conector.

As figuras de 43 a 46 ilustram ainda outro conector modificado 700, que emprega dois dispositivos de mistura 702 que estão posicionados em série em uma passagem fluida 704 definida no conector. Conforme ilustrado na figura 44, o conector 700 inclui umas primeira e segunda extremidades 706 e 708, que podem estar respectivamente associadas com uma característica de trava luer fêmea e macho. O conector pode compreender uma ou mais seções de tubulação 710, 712 e 714, conforme ilustrado nas figuras de 44 a 46, que são fixadas juntas, por exemplo, por conexão mecânica ou por soldagem ultra-sônica. Por exemplo, a superfície interna na seção de tubulação 710 inclui um sistema de trava para fixar a seção de tubulação 706 e uma respectiva extremidade 714 de outra seção de tubulação 710 pode permitir uma conexão de trava entre a seção de tubulação 706 com uma cânula, agulha, seringa ou outro dispositivo. De modo geral, é preferível que o conector seja dotado de uma característica de trava luer onde empregado em aplicações médicas apesar de serem possíveis outras conexões para outras aplicações.

De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, um método proporciona mistura de pelos menos dois fluxos separados de componentes, como, por exemplo, componentes vedantes. O método pode ser

realizado pelo provimento de um misturado como, por exemplo, pelo menos um misturador 36, 236 ou mais de um misturador 136A, 136B, 336A, 336B, que inclui uma treliça tridimensional ou matriz que define um pluralidade de passagens de interconexão sinuosas entre o mesmo, como, por exemplo, em qualquer das modalidades acima descritas. O método também proporciona a passagem de pelo menos dois fluxos separados de componentes como, por exemplo, componentes vedantes através do misturador.

Conforme observado acima, o método pode ser realizado com pelo menos um misturador ou uma pluralidade de misturadores, como, por exemplo, dois ou mais misturadores posicionados em série, seja adjacentes ou espaçados uns dos outros. O método pode também ser repetido várias vezes de maneira que o fluxo dos dois fluxos possa ser parado e então o fluxo dos fluxos possa ser reiniciado de maneira que os fluxos passem através do misturador com mínima obstrução de tal misturador.

Durante a operação dos dispensadores 2, 102, 202, 302, 402 nas figuras 1, 21, 33 a 35 dois fluxos separados fluem através das respectivas primeira e segunda passagens 28, 30, 130, 228, 230 (apenas uma passagem 330 estando ilustrada na figura 34) para a terceira passagem 32, 132, 232, 332, 432. À medida que os fluxos fluem através da treliça tridimensional que define as passagens de interconexão sinuosas em um único misturador 36, 236, 436 ou os misturadores em série 136A, 136B, 336A, 336B os fluxos são misturados em um fluxo de fluido combinado essencialmente homogêneo.

À guisa de exemplo, a figura 47 ilustra um método para proporcionar mistura de pelo menos dois componentes separados empregando um conector 800, de maneira que qualquer daqueles descritos acima sendo dotados de pelo menos um misturador, cujo conector possa ser fixado em uma extremidade de um dispositivo 802 sendo dotado de dois recipientes separados 806 e 808, respectivamente, e fixado em sua outra extremidade em um dispensador 804. Conforme observado acima, os componentes podem ser permitidos a fluir dos recipientes separados 806 e 808 através das passagens separadas correspondentes 810 e 812 para uma passagem combi-

nada 814 que se estende para o conector 800. A mistura dos componentes flui através do conector 800 sendo dotado de pelo menos misturador posicionado no mesmo para a passagem 816 do dispensador fixado na face oposta do conector 800 pra dispensar como desejado.

5 Voltando à figura 48, está ilustrada outra modalidade de um sistema se mistura/dispensação. Conforme visto na figura 48, um dispositivo de mistura 900 está situado entre dois recipiente, (por exemplo, dispensadores) cada um retendo um fluido (líquido ou gás). A porção do dispositivo combinado que prende o dispositivo de mistura 900 pode estar integrada com um  
10 dos dispensadores ou ser um conector, com pelo menos um misturador 901 situado no mesmo. Tal conector está ilustrado sendo dotado de primeira e segunda extremidades 902 e 904, cada extremidade conectada em um dispensador 906 e 908, respectivamente, sendo dotada de um único recipiente 910 e 912. À guisa de exemplo e não de limitação, a presente invenção proporciona um método para misturar pelo menos dois fluxos separados de  
15 componentes fluidos, onde cada componente está separadamente situado em um dos dispensadores 906 e 908. Cada recipiente inclui uma passagem distal 914 e 916, respectivamente, onde cada passagem se comunica fluidicamente com uma face do dispositivo de mistura 900, que está ilustrado na  
20 figura 48 proporciona duas fixações luer fêmeas, apesar do dispositivo de mistura 900 poder também ser provido de dois "luers" macho em suas extremidades 902 e 904 e/ou alguma combinação dos mesmos, conforme desejado para outras fixações. Quando for desejado misturar os componentes, um componente, como, por exemplo, fibrinogênio, que, por exemplo, esteja  
25 situado no dispensador esquerdo é permitido de uma (ou primeira) face do misturador para outra (ou segunda) face do misturador por meio disso permitindo o fluxo para o outro recipiente 908 na face direita do misturador, onde está situado, por exemplo, trombina. É contemplado que qualquer um ou ambos recipientes possa ser parcialmente cheio antes de misturar para acomodar o volume adicional do outro componente. Os dois componentes são  
30 preferivelmente permitidos a fluir do recipiente 908 através do misturador para a face esquerda do misturador. Cada vez que os componentes passam

através do dispositivo de mistura 900 é proporcionada mistura adicional entre os componentes. É contemplado que os componentes possam passar através do dispositivo de mistura 900 pelo menos uma vez, mas preferivelmente várias vezes, conforme desejado ou necessário para alcançar mistura

5 suficiente.

Por exemplo, quando são empregados fibrinogênio e trombina, pode ser desejado permitir que os componentes passem através do dispositivo de mistura para frente e para trás entre os dois recipientes pelo menos duas ou três vezes para atingir mistura suficiente. A mistura pode então ser

10 armazenada em um dos recipientes 906, 908 e destacada do outro para permitir dispensação em um local desejado. Alternativamente, um dispositivo, conforme ilustrado e descrito abaixo nas figuras de 50A a 50C, pode incluir um bocal separado ou transferência de orifício de saída através do qual o fluido misturado possa ser dispensado. Pode ser também desejado em-

15 pregar o dispositivo de mistura da figura 48 para misturar fibrinogênio e trombina e ar. Por exemplo, um dos recipientes 910, 912 pode conter 1ml de fibrinogênio sendo dotado de uma concentração em torno de 100mg/ml e o outro possa conter 1ml de trombina, por exemplo, de uma concentração de trombina de 4IU, e 2,5ml de ar com o dispositivo de mistura situado entre os

20 dois recipientes para transferir os componente para frente e para trás entre os dois recipientes pelo menos uma vez, e, preferivelmente, várias vezes e, mais preferivelmente, pelo menos quatro vezes, para criar uma "musse fibrina" que é uma mistura fibrina sendo dotada de um volume relativamente mais alto de ar (como, por exemplo, 125% por volume de ar no exemplo a-

25 cima), e uma densidade mais baixa do que fibrina misturada sem ar. A musse fibrina pode, por exemplo, permitir aplicação no lado inferior do corpo de um paciente, como, por exemplo, para tratamento de ferimentos agudos ou crônicos como, por exemplo, um ferimento de ulcera do pé. Outros volumes de fibrinogênio e trombina, e sendo dotados de quantidades relativas diferentes, podem ser combinados com volumes diferentes de ar para aumentar

30 ou diminuir o percentual de ar contido na mistura fibrina combinada. A musse fibrina obtida pode também ser liofilizada para formar uma esponja ou

triturada para obter um pó hemostático (cola de fibrina seca), conforme descrito na Patente Nº U.S. 7.135.027, cuja descrição encontra-se incorporada ao presente à guisa de referência. São possíveis outras variações, incluindo a mistura de componentes líquidos diferentes para outros campos de aplicação, como, por exemplo, claras de ovo e óleo e/ou água para a indústria alimentícia, óleo e água ou diesel e água para a indústria automobilística, bem como outras aplicações descritas adicionalmente abaixo. Alternativamente, é também possível misturar dois ou mais gases empregando o dispositivo de mistura da figura 48.

10 Conforme anteriormente descrito os dispositivos e sistemas aqui descritos não estão limitados à mistura de componentes líquidos. Um dos ou ambos componentes podem de fato ser um gás como, por exemplo, ar ou outros gases. A modalidade ilustrada na figura 48 é particularmente bem adequada para misturar um líquido com gás. Em um exemplo envolvendo  
15 formulação fibrina, um dos componentes de formação fibrina pode incluir uma quantidade selecionada de ar e algumas estão comentadas adicionalmente abaixo, apesar de serem também possíveis outras misturas de líquido e gás. É também possível que um ou mais dos componentes seja um sólido que possa ser passado através de um misturador em qualquer dos dispositivos e sistemas aqui descritos. O sólido é compreendido de partículas sendo  
20 dotadas de um tamanho ou diâmetro que seja relativamente menor do que o tamanho de poro mínimo do misturador de maneira que o sólido possa passar através do misturador. Por exemplo, um ou mais sólidos podem ser misturados com outro sólido, um líquido ou um gás, como, por exemplo, nos  
25 métodos para fabricar nano ou micropartículas e suspensões das mesmas.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, três ou mais componentes podem ser misturados juntos usando qualquer das modalidades acima descritas ou similares. Por exemplo, a figura 49 ilustra os primeiro e segundo dispositivos 1002 e 1004 conectados um no outro por via  
30 de um dispositivo de mistura 1006 que emprega pelo menos um misturador 1008 situado no mesmo. O primeiro dispositivo 1002, que pode ser similar aos dispensadores 2, 102, 202 e 302, conforme acima descrito, pode em-

pregar pelo menos dois recipientes cada um contendo separadamente um componente, como, por exemplo, um de fibrinogênio ou trombina, para misturar. O segundo dispositivo 1004 pode conter granulados de fosfato de cálcio bifásico. Quando é desejada a mistura, o fibrinogênio e o trombina podem ser permitidos a fluírem do primeiro dispositivo 1002 através do dispositivo de mistura do dispositivo de mistura 1006, para proporcionar mistura entre os dois componentes em uma mistura fibrina, que é então permitida a fluir para o segundo dispositivo 1004 para encher os espaços porosos em volta dos grânulos. O segundo dispositivo 1004 pode ser desconectado para aplicação, por exemplo, para auxiliar o crescimento de osso para um paciente. São também possíveis outros métodos para misturar da presente invenção.

Voltando às figuras de 50A a 50C, é proporcionado um dispositivo de mistura modificado 1050 entre dois recipientes, 1052 e 1054, e, como tal, é similar aos dispositivo de mistura ilustrado na figura 48, e também inclui um terceiro recipiente 1056. Cada recipiente 1052, 1054 e 1056 está conectado por meio de uma válvula 2058 (com o dispositivo de mistura 1050 estando ilustrado na face esquerda da válvula), de modo que uma válvula de mão tripla, válvula de segurança ou outra estrutura de válvula adequada que permita comunicação selecionada entre pelo menos dois recipiente em um tempo selecionado. São também possíveis outras variações nas disposições ilustradas. Por exemplo, é possível em pregar um ou mais dispositivos de mistura em cada lado da válvula e/ou empregar dois ou mais dispositivos de mistura em qualquer um dos lados da válvula.

À guisa de exemplo, a figura 50A ilustra o primeiro recipiente 1052 e o segundo recipiente 1054 em comunicação fluida um com o outro através da válvula 1058 por via de uma passagem fluida 1060. Na figura 50A, a válvula está aberta para permitir a passagem de fluido entre os dois recipientes ao mesmo tempo em que o fluido flui para o terceiro recipiente 1056 através da válvula 1058 fechada. Cada recipiente 1052 e 1054 contém pelo menos um componente, respectivamente identificado como A e B para misturar em uma mistura combinada.

Conforme ilustrado nas figuras 50A e 50B, o componente A do recipiente 1054 é permitido a fluir através da válvula 2058 através de uma passagem de fluido aberta 1060 e o dispositivo de mistura 1050 para o recipiente 1053 na outro lado do dispositivo de mistura 1050 de maneira que

5 ambos os componentes A + B residam no mesmo recipiente. Nas figuras de 50A a 50C, os componentes A + B podem ser permitidos a fluir entre o primeiro e o segundo recipientes 1052 e 1054 pelo menos uma vez (isto é, para o recipiente 1054) como uma mistura combinada e talvez várias vezes (isto é para frente e para trás entre os recipientes 1052 e 1054) para alcan-

10 çarem o número desejado de mudanças na direção do fluxo que provê mistura suficiente de tais componentes usando o dispositivo de mistura. Nas figuras de 50A a 50C, que empregam um único dispositivo de mistura, pode ser desejável desviar a direção do fluxo várias vezes, apesar do número de mudanças na direção do fluxo poder ser reduzida à medida que o número de

15 dispositivo de mistura que possa ser empregado é aumentado. Quando ocorreu o número desejado de mudanças na direção do fluxo, os componentes A + B preferivelmente residem em um dos recipientes 1052 e 1054, conforme ilustrado na figura 50B, que ilustra os componentes A + B no mesmo recipiente 1052.

20 Na figura 50C, a posição da válvula 1058 é girada para proporcionar uma passagem de fluido 1062 entre um dos recipientes 1052 e o recipiente 1056. É então permitida a passagem do fluxo da mistura combinada A + B para o terceiro recipiente 1056, que pode ser um reservatório ou outra estrutura que utiliza a mistura combinada. À guisa de exemplo e não de limi-

25 tação, o terceiro recipiente 1056 pode ser cilindro ou um motor ou um reservatório que esteja em comunicação fluida com o motor e cada componente A, B selecionado de um de um líquido ou gás ou uma mistura de líquido ou gás, como, por exemplo, água, ar, álcool, óleo gasolina e/ou óleo diesel ou alguma combinação dos mesmos. Tal aplicação pode ser benéfica para proporcionar mistura em linha de combustível biodiesel, combustível superoxi-

30 genado, aditivos de combustível ou outras misturas automotivas desejadas. Um exemplo da formação de combustível biodiesel empregando o dispositi-

vo nas figuras de 50A a 50C pode incluir 0,13 ml de água e 0,877 ml de óleo gasolina ou diesel que seja "jorrado" para frente e para trás entre os recipientes A e B e então permitido a coletar no terceiro recipiente para uso imediato ou ser armazenado para uso posterior. Um exemplo de um combustível super oxigenado empregado no dispositivo nas figuras de 50A a 50C pode incluir 2,0 ml de ar e 1,0 ml de diesel que seja similarmente permitido a "jorrar" para frente e para trás entre os dois recipientes, em um número de vezes desejado, antes de passar para o terceiro recipiente para uso. São possíveis outros campos de aplicação. É também contemplado que a água possa ser obtida de um reservatório de água situado no automóvel e que possa ser cheio pelo motorista em casa ou em um posto de gasolina e/ou possa ser coletada de um sistema de ar condicionado, chuva e/ou outros métodos.

Pode ser preferível ter o sistema de mistura acima descrito disponível em um serviço ou estação de combustível onde os componentes de combustível sejam misturados pouco antes da dispensação por um usuário para um automóvel para uso. Alternativamente, pode ser mais preferível que o sistema de mistura seja porção de sistema de combustível de automóvel onde os componentes de combustível sejam misturados pouco antes uso pelo automóvel (por exemplo, pouco antes da mistura de combustível ser introduzida no cilindro ou outro dispositivo de combustão).

Além das aplicações médica e automotiva já descritas acima, quaisquer dos dispositivo de mistura em linha, conforme aqui descritos, podem ser empregados em outras aplicações. Exemplos de tais outras aplicações incluem aeroespaço (por exemplo, propulsão de espaço), química (por exemplo, misturas de cosméticos, pintura, detergentes), alimentação (por exemplo, misturas de bebida, aditivos alimentícios), PVC ou cosméticos de emulsões de polímero, dental, saúde ou farmacêutico, adesivos ou tratamento de água (aditivos de água), fluidos de perfuração de óleo (mistura de água pressurizada). Além disso, tais dispositivo de mistura em linha podem ser empregados em aplicações oftalmológicas como, por exemplo, para misturar e dispensar quantidades relativamente pequenas, como, por exemplo, em torno de 50 microlitros, que podem ser tipicamente dispensação requerida

para um paciente em um índice de fluxo relativamente lento. Conforme descrito e ilustrado acima, os dispensadores usando um ou dois misturadores, conforme aqui descrito, alcançaram relativamente uma boa qualidade de mistura, que é independente do índice de fluxo empregado. Com relação a  
5 isso, é contemplado que os misturadores aqui descritos possam ser empregados em outras aplicações médicas e não-médicas par alcançar qualidade de mistura suficientemente boa indiferente dos índices de fluxo relativamente altos ou baixos que possam ser empregados.

Por exemplo, o dispositivo de mistura como, por exemplo, na  
10 figura 48 ou de 50A a 50C pode ser usado para misturar uma clara de ovo com ar para criar uma musse de clara de ovo. Em tal exemplo, um dos recipiente A e B pode conter 1,5 ml de ar e o outro pode conter 0,5 ml de clara de ovo. Alternativamente, o dispositivo de mistura pode ser usado para outras misturas alimentícias como, por exemplo, gema de ovo com azeite para  
15 criar uma mistura de maionese, óleo vegetal e vinagre para criar molho vinagrete ou outras misturas alimentícias.

As figuras 51 e 52 ilustram ainda outro conector 1100 que, por exemplo, pode ser empregado em um aparelho de tubulação em linha ou método para misturar dois ou mais líquidos durante uma liberação de infusão  
20 para um paciente. Na figura 51, dois recipientes ou sacos 1102 e 1104 contêm separadamente um fluido diferente, para liberação ou infusão para um paciente. À guisa de exemplo e não de limitação, os fluidos podem incluir dextrose e bicarbonato apesar de ser possível outro fluido. A infusão pode ser auxiliada pela gravidade, bomba e/ou outros métodos convencionais.  
25 Cada recipiente se comunica fluidicamente com uma passagem respectiva 1106 e 1108 que se estende a jusante ao conector 1100. Conforme anteriormente descrito, com as modalidades acima, o conector 1100 pode incluir pelo menos um dispositivo de mistura ou mais, com dois dispositivo de mistura 1110 estando ilustrados na figura 52 à guisa de exemplo. As passagens  
30 separadas 1106 e 1108 são preferivelmente permitidas a se unirem juntas em um local selecionado 1112 a montante do conector 1100. Os fluxos de fluido passam através dos dispositivos de mistura 1110 para uma passagem

1114 situada a jusante do conector 1100 para liberação da mistura para o paciente.

Podem ser empregados quaisquer dos sistemas e dispositivo aqui descritos como porção de um kit descartável, como, por exemplo, um kit descartável estéril para aplicações médicas. O kit pode compreender, por exemplo, qualquer um ou mais dos dispositivos de dispensação/coleta dos recipientes ilustrados nas figuras de 1 a 8 e de 18 a 52, embalados juntos com uma disposição misturadora, conforme ilustrado em quaisquer das figuras de 1 a 4 ou de 18 a 52. O misturador pode já estar conectado junto com o dispositivo de dispensação/coleta ou pode ser embalado separadamente ou artigo isolado que pode ser montado em tal dispositivo.

Quando os dispositivos e sistemas descritos acima são usados para preparar um vedante de tecido fibrina, uma alta qualidade de mistura de um fluxo de fluido fibrina combinado pode ser caracterizado por uma qualidade essencialmente homogênea (que pode ser uma cor branca para a fibrina obtida com concentração trombina baixa ou pode ser uma aparência mais transparente para a fibrina sendo dotada de concentração trombina mais alta) e uma quantidade mínima de transparência, líquido livre, que ocorre quando o componente fibrina é essencialmente e homogeneamente polimerizado com o componente trombina. Portanto, conforme ilustrado na figura 53, a qualidade da mistura fibrina pode ser estimada por medições turbidimetria que ilustram graficamente a absorvência de luz de uma matriz fibrina. Na figura 52 a abscissa representa a mudança na turvação com base na densidade óptica (OD) de um componente dispensado, como, por exemplo, fibrina, que é monitorado em 405 nanômetros (nm) com um espectrofotômetro, e onde a ordenada representa tempo em minutos. Explicação adicional de medições turbidimetria para um fluxo de fluido combinado fibrina é proporcionada em "Alteração de Rede Fibrina por Proteína C Ativada", de Andrés Gruber, et.al Sangue, Volume 83, Nº 9 (1 de maio de 1994); pp. 2541-2548, cuja descrição está incorporada ao presente à guisa de referência.

Conforme ilustrado na figura 53, tais medições turbidimetria foram realizadas com base em uma matriz fibrina feita de concentrações es-

sencialmente similares, como, por exemplo, 4 Unidades Internacionais (IU), de fibrinogênio e trombina, apesar de pode ser empregadas outras concentrações de combinações diferentes de concentrações para cada componente. A mistura foi realizada essencialmente em temperatura ambiente, como, por exemplo, entre cerca de 15 a 25 graus Celsius. Na figura 53, a curva N<sup>o</sup> 1 representa um dispensador de controle desprovido de qualquer misturador isto é, ou dispositivo de mistura. As curvas de 2 a 4 representam três dispensadores que incluem um misturador 36, conforme ilustrado nas figuras de 1 a 4, onde o misturador compreende três materiais diferentes, respectivamente, Amostra 2, PE, um produto vendido por Porvair (na curva N<sup>o</sup> 2); outro produto PP, conforme vendido por Porvair (na curva N<sup>o</sup> 3); e Amostra 7, um produto vendido por Porex (na curva N<sup>o</sup> 4). O gráfico na figura 53, ilustra essencialmente uma correlação entre o uso de um misturador (nas curvas nos. De 2 a 4) e uma redução no tempo requerido para mistura essencialmente homogênea. Na figura 53, as curvas nos. 2, 3 e 4 ilustram que o tempo requerido para alcançar um platô representando densidade óptica consistente, e assim, é alcançada mistura essencialmente homogênea em menos tempo (2 a 3 minutos) para dispensadores sendo dotados de um misturador conforme comparado ao tempo requerido (>10 minutos) para um dispensador de controle sem tal misturador.

Na figura 54, a qualidade da mistura de fibrina e caracterizada e determinada pela curva de turbidimetria representando dois misturadores espaçados afastados em torno de 4 mm e uma extensão L em torno de 6 mm entre o misturador contra corrente 136A e a extremidade distal 124, conforme ilustrado nas figuras de 19 a 21 e como anteriormente descrito. A curva de turbidimetria da figura 53 indica que a observância de luz do fluxo de fluido fibrina combinado alcança um platô indicativo de mistura essencialmente homogênea em torno de 2 a 3 minutos, similar às modalidades de misturador único comentadas acima.

A presente invenção pode também proporcionar um fluxo de fluido combinado que é preferivelmente dotado de viscosidade indiferente à temperatura. Geralmente, um aumento na temperatura aperfeiçoa a mistura

dos componentes, como, por exemplo, fibrinogênio e trombina. Deve ser observado que a viscosidade de fibrinogênio varia entre 150 e 250 centipoises (cps) ou em torno de 1,5 e 2,5 g/(cm\*seg.) dependendo da temperatura, que é significativamente diferente, em aproximadamente uma ordem de magnitude, da viscosidade de trombina, que está entre cerca de 10 a 20 centipoises (cps) ou em torno de 0,1 e 0,2 g/(cm\*seg.), também dependendo da temperatura. A presente invenção pode proporcionar mistura essencialmente homogênea em torno de temperatura ambiente sem requerer qualquer aquecimento dos componentes, como, por exemplo, pelo emprego das modalidades acima descritas.

A qualidade da mistura de um fluxo de fluido combinado, como, por exemplo, fibrina, pode também ser caracterizada e determinada pela adição de um contraste o agente radiopaco, como, por exemplo, lohexol para a concentração, antes da mistura dos componentes. Por exemplo, concentrações de 50, 100, 200, 300, 400, 500 e 600 mg/mL de lohexol foram adicionadas separadamente para concentrações trombina essencialmente similares, como, por exemplo, 75IU, a concentração de um contraste ou agente radiopaco, como, por exemplo, lohexol, pode variar entre cerca de 50 e 1200 mg/mL, preferivelmente entre cerca de 300 a 400 mg/mL. Cada combinação trombina lohexol pode ser misturada com um componente fibrinogênio usando um misturador, como, por exemplo, uma disposição de dois misturadores sendo dotados de uma distância  $V$  em torno de 4 mm e uma extensão em torno de 6 mm. Após passar os componentes através de tal misturador, as amostras fibrina com lohexol, conforme dispostas ao longo uma da outra, proporciona fluxos fibrina misturados homogeneamente mais transparentes, quando comparadas a uma amostra fibrina que foi obtida sem lohexol usando um misturador (indicado em "+" ou como disposto ao longo da amostra 600 mg/mL) que está ilustrada sendo dotada de uma cor branca com maior turvação. As amostras acima descritas foram também comparadas a uma amostra fibrina de "controle" sem lohexol e sem um misturador. A amostra de controle ilustrada proporciona um fluxo de fibrina sendo dotado de turvação, e viscosidade inconsistentes e cor que é típica de mistura insu-

ficiente. É possível usara outros agentes de contraste ou radiopaco, dependendo da aplicação desejada e o fluxo de fluido combinado a ser empregado.

É também possível adicionar outros agentes aditivos, como, por exemplo, antibióticos, fármacos ou hormônios em um ou mais fluxos de componente de fluido. Por exemplo, os aditivos como, Fator de Crescimento Derivado de Plaqueta (PDGF) ou Hormônio Paratireóide (PTH), como, por exemplo, aqueles fabricados por Kuros Biosurgery AG de Zurich, Suíça, podem ser adicionados em um dos componentes de formação fibrina, como, por exemplo, fibrinogênio. Podem também ser empregadas proteínas morfogênicas de osso (BMP). À guisa de exemplo e não de limitação, outros agentes incluem hidróxi propil metil celulose, carboxil metil celulose, quitosano, inibidores foto sensíveis de trombina e moléculas do tipo trombina, auto montagem de peptídeos anfifilo projetados para imitar fibras de colágeno agregadas (matrizes extracelulares), fator XIII, agentes de reticulação, pigmentos, fibras, polímeros, copolímeros, anticorpo, agente antimicrobiano, agentes para aperfeiçoar a biocompatibilidade da estrutura, proteínas, anticoagulantes, compostos antiinflamatórios, compostos de redução de rejeição a enxerto, células vivas, inibidores de crescimento de células, agentes de simulação de células endotelial, antibióticos, anti-sépticos, analgésicos, anti-neoplásticos, polipeptídeos, inibidores de prótese, vitaminas, citocina, citotoxicidades, minerais, interferon, hormônios, polissacarídeos, materiais genéticos, promover ou estimular o crescimento de proteínas e/ou fixação de células endoteliais na fibrina de reticulação, fatores de crescimento, fatores de crescimento para consolidação de heparina, substancias contra o colesterol, analgésicos, colágeno, osteoblastos, fármacos, etc. e misturas dos mesmos. Exemplos adicionais de tais agentes também incluem, mas não se limitam a, composições antimicrobianas, incluindo antibióticos, como, por exemplo, tetraciclina, ciprofloxacina, e similares; composições antimicóticas; antivirais, como, por exemplo, ganciclovir, zidovudina, amantadina, vidarabina, ribaravina, trifluridina, aciclovir, dideoxiuridina, e similares, bem como os anticorpos para componentes virais ou produtos gene; antifúngicos, como, por e-

xemplo, diflucano, cetaconizol, nistatina, e similares; e agentes antiparasitários, como, por exemplo, pentamidina, e similares. Outros agentes podem também incluir agentes antiinflamatórios, como, por exemplo, interferon-alfa ou beta ou gama, fator de necrose de tumor-alfa ou beta, e similares, e interleucina.

É possível que tal agente, ou agentes, possa ser pré-misturados com um ou mais componentes de fluido, como, por exemplo, fibrinogênio e/ou trombina no recipiente de componente respectivo. Alternativamente, pode ser possível que tal agente ou agentes sejam armazenados em recipientes separados como um líquido ou liofilizados para misturar com um ou mais componentes durante o uso do dispensador e/ou misturador. Para um dispensador ou misturador, como, por exemplo, em quaisquer modalidades acima descritas, nas quais são empregados um ou mais agentes, o fluxo de fluido combinado preferivelmente proporciona um vedante misturado perfeitamente suficientemente, como, por exemplo, no vedante fibrina, no qual o antibiótico, fármaco, hormônio, ou outros agentes podem ser essencialmente bem dispersos por todo o vedante. Tais antibiótico, fármaco, hormônio, ou outros agentes podem permitir liberação controlada em tempo excedente para a superfície de operação, por exemplo, para auxiliar no tratamento cirúrgico ou pós-operatório. É contemplado que possam ser empregados vários agentes dependendo da aplicação desejada e do fluxo de fluido combinado.

Apesar da presente invenção ter sido descrita empregando pelo menos duas fontes a montante de fluido contra a corrente do misturador, é também possível eliminar uma das fontes e proporcionar tal fonte na formação de um ou mais dispositivos misturadores. Por exemplo, para formar um vedante de tecido, como, por exemplo, fibrina, trombina pode ser absorvida, seja molhada como um líquido ou incorporada como um sólido, em um ou mais dos misturadores e congelado seco para proporcionar uma fonte de trombina. Tal dispositivo de mistura pode ser conectado ou de outro modo colocado em comunicação fluida com uma única fonte de fibrina, como, por exemplo, uma única seringa contendo fibrinogênio em 45 mg/mL, para gerar

um vedante de tecido por meio da mistura que deveria ocorrer quando o fibrinogênio é forçado através do misturador. Podem ser empregados outros componentes molhados ou secos com um ou mais misturadores ou podem ser empregados componentes diferentes em misturadores diferentes, onde  
5 seja empregado mais de um misturador.

Outra maneira de determinar e caracterizar a qualidade da mistura pode incluir teste mecânico do fluxo de fluido combinado. Tal teste pode incluir testar a reatividade do fluxo de fluido combinado para forças como, por exemplo, tensão ou forças de compressão. De modo geral, um fluxo fibrina  
10 suficientemente perfeitamente misturado, polimerizado e homogêneo pode resistir a forças de tensão e de compressão até um limite maior do que um fluxo fibrina que seja insuficientemente misturado, polimerizado e homogêneo. Por exemplo, para um fluxo fibrina, pode ser aplicada tensão no fluxo fibrina ao longo da extensão para determinar o comprimento do alongamento  
15 fibrina sem separar o fluxo. Em um exemplo, para dois misturadores sendo dotados de uma distância  $V$  entre cerca de 0 e 5 mm, preferivelmente entre cerca de 3 e 4 mm, e uma extensão  $L$  entre cerca de 2 e 6 mm, preferivelmente entre cerca de 5 e 6 mm, um fluxo fibrina resultante pode proporcionar um alongamento fibrina em torno de 100% a 130%, apesar de serem  
20 possíveis outros alongamentos. Podem também ser empregados outros tipos de teste para determinar a qualidade da mistura.

As figuras de 55 a 60 ilustram outra maneira e talvez uma maneira preferida de caracterizar e determinar a qualidade da mistura proveniente do dispositivo de mistura da presente invenção, como, por exemplo,  
25 para uma mistura fibrina. O grau de reticulação pode, por exemplo, medir uma quantidade selecionada de uma cadeia de componente constituinte que esteja contida na mistura fibrina para uma quantidade selecionada do mesmo componente constituinte no fibrinogênio, antes da mistura. O fibrinogênio contém quantidades selecionadas de cadeia de monômero-alfa ( $\alpha$ ) albumina, cadeia-beta ( $\beta$ ) e cadeia-gama ( $\gamma$ ). Após a mistura com trombina para  
30 formar fibrina, a fibrina contém quantidades diferentes de tais cadeias de componentes devido à reticulação que ocorreu. Tipicamente, a fibrina con-

têm uma quantidade reduzida de cadeias de monômero-alfa e de monômero gama, que são foram polimerizadas em pares alfa-alfa ou polímeros e pares gama-gama ou cadeias de polímeros (ou dimer gama). À guisa de exemplo e não de limitação, o grau ou índice de reticulação pode medir que a quantidade de redução na cadeia de monômero-alfa que está presente na mistura 5 fibrina quando comparada à quantidade de monômero-alfa que está presente no fibrinogênio antes da mistura.

Na figura 55, o índice de reticulação está ilustrado para três índices de fluxo de fibrina, em 2ml/min para o Grupo 1, e, 4ml/min para o Grupo 10 2, e em 6ml/min para o Grupo 3. Em cada índice de fluido, pelo menos uma amostra de fibrina foi separadamente analisada para cada dos seguintes dispositivos: um dispositivo de controle, sem um dispositivo de mistura; um único dispositivo de mistura feito de polietileno (PE), sendo dotado de uma espessura de 1,5mm e situado a 2 mm da extremidade distal (como, por exemplo, um alojamento de dispensação sendo dotado de uma extremidade 15 distal sobre moldada e uma agulha ou cânula sendo dotada de um único misturador); e um dispositivo de mistura duplo feito de polietileno (PE), sendo dotado da espessura de 1,5mm, e sendo dotado de uma distância entre os dispositivos de mistura em torno de 4mm e uma distância entre a extremidade da extremidade distal de dispensação e o primeiro dispositivo de 20 mistura em torno de 4mm. Conforme ilustrado na figura 55, o índice de reticulação do dispositivo de não mistura varia entre cerca de 0 a 2%. O índice de reticulação para o dispositivo de mistura único varia entre cerca de 10 a 20%, preferivelmente em torno de 10 a 16%. O índice de reticulação para o 25 dispositivo de mistura duplo varia entre cerca de 20 a 30%, preferivelmente de 23 a 36%. Conforme ilustrado na figura 55, o índice de reticulação da fibrina obtida usando um ou dois dispositivos de mistura em cada índice de fluxo é geralmente consistente indiferente ao índice de fluxo empregado.

O grau de reticulação de cadeia-alfa  $\alpha$  é determinado pela medição 30 da redução do temo excedente da faixa de cadeia-alfa  $\alpha$  em comparação com a faixa contendo a cadeia fibrina- $\beta$  e albumina. Foi realizado um método de eletroforese com base em uma técnica de eletroforese URE-

A/SDS em um sistema eletroforese DESAGA (Sarstedt-Gruppe) carregado com um gel de separação amido de acrílica de 5% para identificar as diferentes cadeias de fibrinogênio. Após a mistura dos componentes de fibrinogênio e trombina em uma proporção de 1:1, a mistura foi incubada em 37 C. O

5 componente fibrinogênio empregado para cada das amostras descritas continha em torno de 3IU de Fator XIII (FXIII) apesar da conclusão que podem ser empregadas outras concentrações de FXIII, que irão alcançar índices de diferença de reticulação. Geralmente, a reticulação aumenta à medida que é aumentada a quantidade de FXIII. Após um tempo de incubação de 0 a 120

10 min, a reação foi parada pela adição de um buffer de amostra desnaturante e aquecida em 70 C por 5 min. Os grumos foram deixados durante a noite para dissolução no buffer de amostra em temperatura ambiente. As amostras foram carregadas em um gel poliacrilamida / uréia a 5%. O gel foi manchado com "Blue Brillant Coomassie R250" e descolorado de acordo com o

15 método Furlan, conforme ilustrado na figura 56. As quantidades de cadeia-alfa  $\alpha$ , cadeia-beta B, cadeia-gama Y, fibronectina e albumina das amostras nas figuras de 55 a 60 foram então determinadas por densitometria e delineados em desenhos representados pelas figuras 57, 58, 59 e 60.

Na figura 56, 12 os caminhos de faixas horizontais que estão

20 ilustrados foram preparados de acordo com o procedimento de eletroforeses acima descrito incluindo um fabricante de linha de base no caminho 12 para propósitos de controle de qualidade para tal procedimento. Na figura 56, a "amostra zero 1" e a "amostra zero 2" indicam a presença de componentes constituintes, de acordo com o peso molecular, em fibrinogênio em um tem-

25 po zero de incubação, e, portanto, antes que tenha ocorrido qualquer reticulação com trombina. As Amostras de 10 a 18 ilustram a presença dos componentes constituintes na mistura fibrina após um tempo de incubação de 120 minutos, de acordo com dispositivos diferentes representados no Grupo 2 da figura 55. Especificamente, as amostras de 10 a 12 correspondem aos

30 resultados obtidos sem o emprego de um dispositivo de mistura (correspondendo a "controle" em 4ml/min na figura 55, as amostras de 13 a 15 ilustram os resultados obtidos pelo emprego de um dispositivo de mistura (corres-

pondente a "1 disco" em 4ml/min na figura 55), e as amostras de 16 a 18 ilustram os resultados obtidos pelo emprego de dois dispositivos de mistura (correspondente a "2 disco" em 4ml/min na figura 55). Conforme ilustrado na figura 56, "amostras zero" e as amostras de 10 a 18 contêm quantidades selecionadas de cadeia de monômero-alfa ( $\alpha$ ), uma cadeia de albumina + beta ( $\beta$ ) combinados e cadeia-gama ( $\gamma$ ), conforme indicadas pelas faixas respectivas ilustradas para cada amostra. Ainda na figura 56, estão presentes cada das amostras de 10 a 18 de cadeia de polímero alfa ( $\alpha$ ), conforme indicado no topo das amostras de 10 a 18, e cadeia polímero gama ( $\gamma$ ) (ou dimer gama), situada acima da cadeia de monômero-alfa. Tais cadeias estão tipicamente presentes após a ocorrência da reticulação devido à mistura dos componentes fibrinogênio e fibrina, e, portanto, estão geralmente ausentes ou omitidos nas "amostras zero" ilustradas na figura 56. Tipicamente, uma faixa mais escura indica maior quantidade de uma cadeia constituinte. Na figura 56, as amostras de 13 a 18, que empregam pelo menos um ou mais dispositivo de mistura, são dotados de cadeias polímero alfa ( $\alpha$ ) e polímero gama ( $\gamma$ ) (ou dimer gama), que correspondem aos valores de reticulação maiores ilustrados na figura 55.

Voltando à figura 57, as quantidades relativas das cadeias constituintes contidas nas "amostras zero" estão ilustradas incluindo 3 picos ao longo do gráfico, indicados como 1, 2 e 3. Respectivamente, tais picos correspondem às quantidades da cadeia de monômero gama ( $\gamma$ ) no pico 1, a quantidade de cadeia albumina + beta ( $\beta$ ) no pico 2, e a quantidade de cadeia-alfa ( $\alpha$ ) no pico 3. Se presente, a quantidade de cadeia de polímero gama ou dimer gama representadas acima da identificação no pico 4 e a quantidade de cadeia de polímero alfa representada acima da identificação no pico 5, (apesar de pouco se algum pico mensurável puder ser visto devido ao fato de ainda não ter ocorrido a mistura com trombina). Com base nos dados representados na figura 57, as quantidades relativas da cadeia de Monômero-alfa ( $\alpha$ ) para a cadeia de Monômero-beta ( $\beta$ ) mais albumina podem ser calculadas pela integração da área abaixo de cada pico respectivo como se segue:

**TABELA 4**

Número	Total
1	19,712
2	84,771
3	26,619
4	24,411

As figuras de 58 a 60 ilustram as quantidades relativas de componentes constituintes selecionados na amostra 12 - uma das amostras de controle da figura 56, amostra 13 - uma das amostras de dispositivo de mistura único - e amostra 17 - uma das amostras de dois dispositivos de mistura - e os respectivos picos em 1, 2, 3 e 4 correspondente à quantidade da cadeia de monômero gama no pico 1, a quantidade de cadeia de albumina + beta ( $\beta$ ) no pico 2, e a quantidade de cadeia monômero-alfa ( $\alpha$ ) no pico 3, e a quantidade de cadeia de polímero gama ou dimer gama no pico 4, representando alguma relação de reticulação devido à mistura de fibrinogênio e trombina. Com base na integração da área sob os respectivos picos nas figuras de 58 a 60, as quantidades relativas de tais cadeias são calculadas como se segue:

**TABELA 5**

Número-Cadeia	Totais das Amostras 12	Totais das Amostras 13	Totais das Amostras 17
1 - monômero $\gamma$	12,932	5,486	4,077
2 - albumina + $\beta$	82,833	87,718	77,378
3 - monômero $\alpha$	26,714	24,821	19,444
4 - dimer $\gamma$	8,390	14,825	13,044

O grau de reticulação pode ser representado como um valor Q:

$$Q = X_n/X_1$$

onde  $X_1$  representa a proporção ou quociente da cadeia-alfa ( $\alpha$ ) total (total no pico 3) para o total da cadeia  $\beta$  + albumina (total no pico 2) da Tabela 4 para um tempo zero de incubação (0) (tempo) ou para fibrinogênio antes da mistura com trombina; e

$X_n$  representa a proporção ou quociente da cadeia-alfa  $\alpha$  total (total no pico 3) para o total da cadeia  $\beta$  + albumina (total no pico 2) para qualquer uma das amostras indicadas na Tabela 5 para o tempo de incuba-

ção n ou para uma mistura de fibrina após a mistura com trombina.

Com base nas amostras acima, a reticulação estimada ou valores Q podem ser representados como se segue:

TABELA 6

Valor	Amostra 0/1 - Fibrinogênio	Amostra 12	Amostra 13	Amostra 17
Monômero $\alpha$ / (albumina + $\beta$ )	26,619/84,771	26,714/82,833	24,821/87,718	19,444/77,378
$X_1 = \text{Monômero } \alpha / (\text{albumina} + \beta)$	0,314	0,314	0,314	0,314
$X_n = \alpha$	-	0,322	0,282	0,251
Monômero / (albumina + B)				
$X_n / X_1$	0,314	0,322/0,314	0,282/0,314	0,251/0,314
Q	-	1,0	0,89	0,79
% de reticulação		0	11	21

- 5 Com base nos exemplos acima,  $X_1$  pode ser representado como  $X_1 = \text{cadeia-alfa } \alpha / \text{cadeia albumina} + \beta$  da "Amostra Zero" ou fibrinogênio antes da mistura. Por exemplo,  $X_1$  pode ser dotado de um valor em torno de 26,619/84,771 ou em torno de 0,314, conforme indicado acima.  $X_n$  pode ser representado como  $X_n = \text{cadeia-alfa } \alpha / \text{cadeia albumina} + \beta$  para qualquer
- 10 das misturas das amostras 12, 13, ou 17, conforme indicado acima, por exemplo, na amostra 17,  $X_n$  pode ser dotado de um valor em torno de 19,444/77,378 ou em torno de 0,251. O tempo de incubação empregado nos exemplos acima é em torno de 120 minutos e foram observados em uma temperatura de 37 graus Celsius, apesar de poderem ser empregados outros
- 15 períodos e temperaturas de incubação. O índice de reticulação adicional pode ser representado como um percentual, que também está indicado na tabela acima e pode ser calculado como se segue:

$$\text{Índice de reticulação [\%]: } 100 \times (1 - Q)$$

- 20 Conforme ilustrado na Tabela 6 acima a qualidade da mistura como determinada pelo índice da reticulação da cadeia-alfa foi aperfeiçoada em dispositivos usando pelo menos um misturador e adicionalmente aperfeiçoada quando são usados dois misturadores. Conforme ilustrado na Tabela 6 a % de reticulação relatado foi de aproximadamente 11% e dentro de uma variação típica de aproximadamente 10 a 16%. O % de reticulação nos dis-

positivos usando dois misturadores foi de aproximadamente 21% e dentro de uma variação em torno de 20% a 30%.

Na figura 61, os dados ilustrados indicam o efeito da temperatura na qualidade da mistura fibrina formada com um dispositivo de dois misturadores, como, por exemplo, ilustrado nas figuras de 19 a 21. Por exemplo, a distância entre os misturadores pode ser de 4mm e a distância da porção y para o primeiro misturador pode ser de 4 mm, com uma espessura de 1,5 mm. Os dados representam o índice de reticulação de uma mistura fibrina em cada das temperaturas 4°C, 18°C, 22°C e 37°C para cada um dispositivo de controle sem um misturador como comparado ao uso de um dispositivo de mistura, conforme descrito acima.

Conforme representado na figura 61, a % de reticulação para fibrina obtida zunindo o dispositivo de mistura variada entre cerca de 24 a 33% com a válvula mais alta obtida em 4°C, uma temperatura na qual o fibrinogênio é dotado de uma viscosidade estimada entre cerca de 500 a 600 cps. Em 18°C e 22°C a viscosidade de fibrinogênio varia entre cerca de 160 cps e 120 cps e em 37°C a viscosidade do fibrinogênio está entre cerca de 70 a 80 cps e trombina está em torno de 5 cps. Conforme ilustrado, a % de reticulação usando o dispositivo de mistura descrito é relativamente consistente em cada temperatura representada, quando comparada com o dispositivo de controle que alcança reticulação fraca em temperaturas baixas de 4 a 22°C.

Conforme representado na tabela 6, a qualidade da mistura não depende da temperatura quando é usado um dispositivo de mistura em contraste com o dispositivo de controle que requer um aumento 37°C para um valor de 21% de reticulação. À guisa de exemplo, a mistura fibrina usando um dispositivo de mistura na tabela 6 não requer aquecimento ou esquentamento acima de temperaturas ambientes de operação típicas em torno de 18°C a 22°C, como a reticulação de 27% a 33% é alcançada em tais variações de temperatura. Além disso, a % de reticulação acima descrita geralmente não é afetado pela irradiação gama, ou esterilização conforme aplicada com o campo médico.

Podem ser também empregadas outras maneiras para medir o grau de reticulação, como, por exemplo, medindo o aumento e diminuição em outras cadeias constituintes. À guisa de exemplo e não de limitação, além de ou como uma alternativa para o acima exposto, é também possível

5 medir o grau de reticulação pela medição do aumento em uma ou nas duas cadeias polímero gama (Y) (ou dimer gama (Y)) e a cadeia de polímero alfa ( $\alpha$ ), como qualquer componente geralmente aumenta à medida que aumenta o grau de reticulação para indicar a mistura do fibrinogênio e trombina. Outra maneira de medir o grau de reticulação pode ser medir a diminuição na ca-

10 deia de monômero gama (Y), que diminui à medida que aumenta o grau de reticulação.

As figuras de 62 a 63 ilustram ainda outra maneira de estimar a qualidade de mistura proveniente do dispositivo de mistura da presente invenção, como, por exemplo, para uma mistura fibrina. Por exemplo, o grau

15 da mistura pode ser determinado pelo monitoramento de uma característica óptica do fibrinogênio e uma característica óptica do trombina como comparado à presença de tais características ópticas na mistura fibrina. Conforme ilustrado nas figuras 62 e 63, uma característica óptica pode incluir o grau de fluorescência emitida de um fibrinogênio combinado e fluxo de fluido trombi-

20 na na passagem de fluido após a união dos fluxos separados de tais componentes.

A figura 62 ilustra a distribuição de fluorescência em um corte transversal da tubulação (representada entre as duas linhas escuras, entre 1,2 e 1,5 mm da altura da seção de tubulação) para um fluxo de fluido combinado de trombina e fibrinogênio e o nível cinza relativo, que varia entre

25 cerca de 0 a 250, para um aparelho sem um dispositivo de mistura. Ao contrário, a figura 63 ilustra a distribuição de fluorescência em uma seção similar da tubulação que é observada a jusante de um dispositivo de mistura, como, por exemplo, empregando qualquer dos dispositivos de mistura anteriormente descritos. Na figura 62, a distribuição de fluorescência é avaliada após 1,

30 3 e 20 segundos de índice de fluxo. Uma distribuição relativamente alta de fluorescência em torno de 220 a 250 é geralmente concentrada em um lado

da seção de tubulação entre cerca de 0 e 1, 2, ao longo do eixo geométrico y, que corresponde à presença de trombina que geralmente é dotado de alto grau de fluorescência. Uma distribuição de fluorescência relativamente baixa está indicada na face externa da seção da tubulação entre cerca de 0 e 1,5, que geralmente corresponde à presença de fibrinogênio que é geralmente dotada de uma distribuição de fluorescência baixa. Conforme representado na figura 62, a distribuição de fluorescência alta ao longo de uma face da seção de tubulação e a distribuição de fluorescência baixa na outra face de tal seção de tubulação geralmente indica que uma mistura relativamente pequena é alcançada entre os fluxos de fluido trombina e fibrinogênio.

Ao contrário, a figura 63 ilustra a distribuição de fluorescência de um fluxo trombina e fibrinogênio combinado a jusante de um dispositivo de mistura, com as respectivas curvas de distribuição ilustradas para 1, 3 e 20 segundos. Conforme pode ser visto na figura 63, cada curva é geralmente bem-distribuída acima de toda a seção de tubulação entre a variação em torno de 1, 2 e 1,5 mm da altura da seção de tubulação. É também possível empregar de outras maneiras para medir a qualidade de mistura, como, por exemplo, outras características ou componentes ópticos ou físicos.

Conforme pode ser visto a partir da descrição acima, a presente invenção é dotada de diferentes aspectos, que não estão limitados às estruturas específicas ilustradas nos desenhos em anexo. Podem ser incorporadas variações desses conceitos ou estruturas em outras estruturas para realizar aplicação de vedante de tecido ou outras aplicações no campo médico ou outros campos sem se afastar da presente invenção conforme demonstrado nas reivindicações em anexo.

## REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo vedante de tecido para misturar pelo menos dois fluxos separados de componentes que, quando misturados, formam um fluxo de fluido combinado, o dispositivo compreendendo:

5                    uma primeira passagem adaptada para se comunicar com pelo menos um dos dois fluxos separados;

                    uma segunda passagem adaptada para se comunicar com outro dos pelo menos dois fluxos separados; e

                    um misturador se comunicando com cada das primeira e segun-  
10                    da passagem compreendendo uma treliça tridimensional definindo uma plu-  
                    ralidade de passagens de interconexão, sinuosas entre a mesma, o mistura-  
                    dor sendo dotado de características físicas para misturar suficientemente os  
                    fluxos de componente do fluxo de fluido combinado, cujas características  
                    incluem um ou mais selecionados do tamanho de poro de fluxo médio, es-  
15                    pessura e porosidade.

2. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, no qual o produ-  
to do tamanho de poro de fluxo médio, espessura e porosidade do mistura-  
dor está na variação em torno de 0,016 a 0,055.

3. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, no qual o mistu-  
20                    rador é dotado de um valor K na variação em torno de 5 a 17, conforme me-  
                    dido pela Lei de Darcy:

$$K = Q \cdot \eta \cdot L \cdot (S \cdot \Delta P)$$

                    onde Q = índice de fluxo do fluxo de fluido combinado,

$\eta$  = viscosidade do mais viscoso dos dois componentes

25                    L = espessura do misturador

                    S = área de superfície do misturador

$\Delta P$  = alteração na pressão entre os locais contra a corrente e a  
                    jusante do misturador.

4. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, onde o fluxo de  
30                    fluido combinado é uma mistura fibrina de quantidades selecionadas de fibri-  
                    nogênio e trombina, onde cada mistura de fibrinogênio e trombina inclui pelo  
                    menos uma cadeia de monômero-alfa, albumina e uma cadeia de monôme-

ro-beta e onde a mistura fibrina é dotada de um índice de reticulação medida por um valor  $Q$  de  $X_n/X_1$ , onde  $X_1$  e  $X_n$  representam a proporção da cadeia-alfa da quantidade combinada de albumina e a cadeia-beta, respectivamente para o fibrinogênio e a mistura.

5                   5. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, onde o fluxo de fluido combinado é uma mistura fibrina de quantidades selecionadas de fibrinogênio e trombina, respectivamente sendo dotada de umas primeira e segunda característica óptica e o fluxo de fluido combinado proporciona uma característica óptica relativamente uniforme para indicar quando os primeiro  
10 e segundo componentes estão suficientemente misturados para formar a mistura fibrina.

6. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 5, onde a ditas primeira e segunda característica óptica é fluorescência.

15                   7. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo pelo menos dois dos ditos misturadores situados em série.

8. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 7, onde os misturadores estão espaçados separados com relação um ao outro.

20                   9. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, onde o misturador está a jusante de um local onde pelo menos dois fluxos separados são primeiro combinados.

10. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, onde o misturador compreende um material selecionado de polipropileno ou polietileno.

25                   11. Sistema para combinar pelo menos dois fluxos separados de componentes que, quando misturados, formam um fluxo de fluido combinado, o dispositivo compreendendo:

uma primeira passagem em comunicação fluida com um dos pelo menos dois fluxos de fluido separados;

uma segunda passagem em comunicação fluida com outro de pelo menos dois fluxos de fluido separados;

30                   uma terceira passagem em comunicação fluida com e a jusante das primeira e segunda passagens para unir os pelo menos dois fluxos separados em um local selecionado;

pelo menos um misturador a jusante de e na adjacência do local selecionado; o misturador compreendendo uma treliça tridimensional definindo uma pluralidade de passagens de interconexão, sinuosas entre a mesma; e

5                    uma saída a jusante do misturador para permitir fluxo de fluido do fluxo de fluido combinado.

12. Sistema, de acordo com a reivindicação 11, onde pelo menos um dos dois componentes inclui um líquido.

13. Sistema, de acordo com a reivindicação 11, onde pelo menos um dos dois componentes inclui um sólido.

14. Sistema, de acordo com a reivindicação 11, onde pelo menos um dos dois componentes inclui um gás.

15. Sistema, de acordo com a reivindicação 11, onde pelo menos um dos dois componentes inclui pelo menos dois selecionados de diesel, óleo, gasolina, água e ar.

16. Sistema, de acordo com a reivindicação 11, onde os dois componentes incluem clara de ovo e ar.

17. Sistema, de acordo com a reivindicação 11, onde os dois componentes incluem fibrinogênio e trombina.

18. Sistema, de acordo com a reivindicação 11, compreendendo pelo menos dois dos ditos misturadores situados em série.

19. Sistema para misturar pelo menos dois componentes separados que, quando misturados, formam um fluxo de fluido combinado, o dispositivo compreendendo:

25                    pelo menos um misturador sendo dotado de primeira e segunda faces e compreendendo uma treliça tridimensional definindo uma pluralidade de passagens de interconexão, sinuosas entre as mesmas;

                      um primeiro orifício em comunicação fluida com a primeira face do misturador e adaptado para se comunicar com uma fonte de um primeiro componente;

30                    um segundo orifício em comunicação fluida com a segunda face do misturador e adaptado para se comunicar com uma fonte de um segundo

componente; e

5 cada orifício estando em comunicação fluida com o outro orifício através do misturador para permitir um dos primeiro e segundo componente fluir de uma selecionada das primeira e segunda faces do misturador para a outra face permitir retorno de fluxo de ambos os primeiro e segundo componentes proveniente da outra face através do misturador.

20. Sistema, de acordo com a reivindicação 19, compreendendo adicionalmente um recipiente para coletar o dito fluxo de fluido combinado.

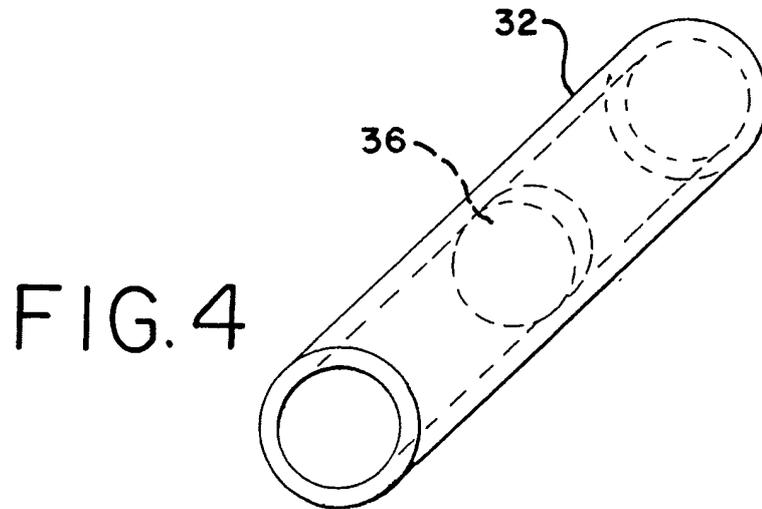
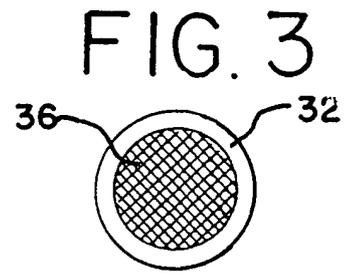
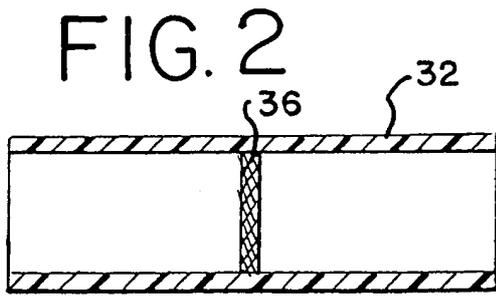
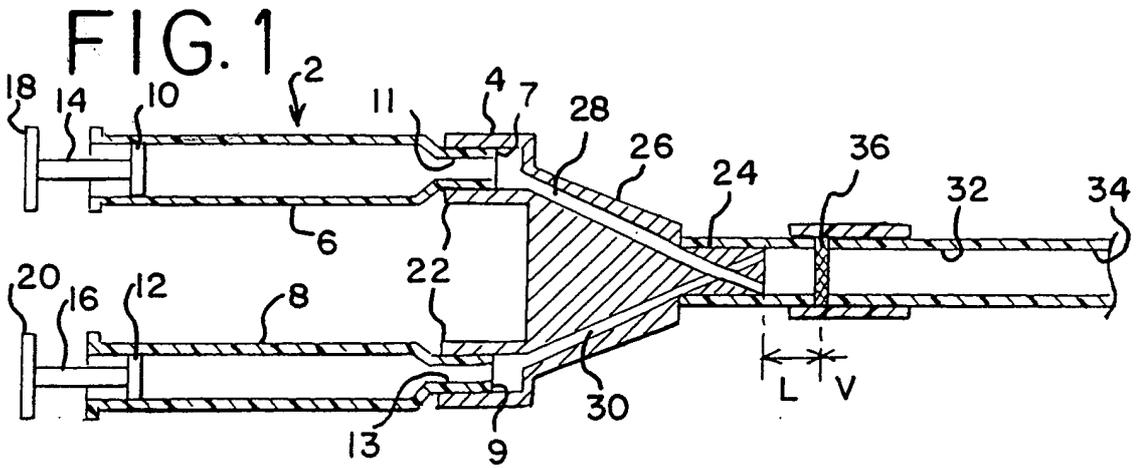


FIG. 5

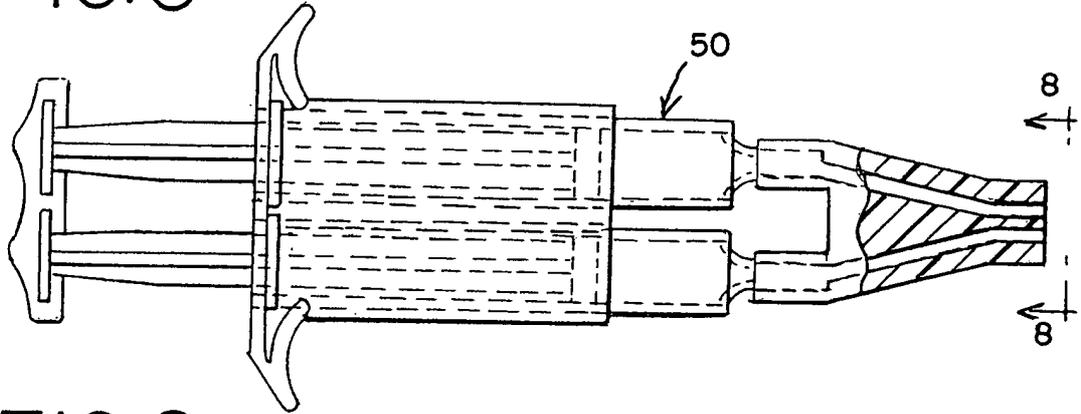


FIG. 6

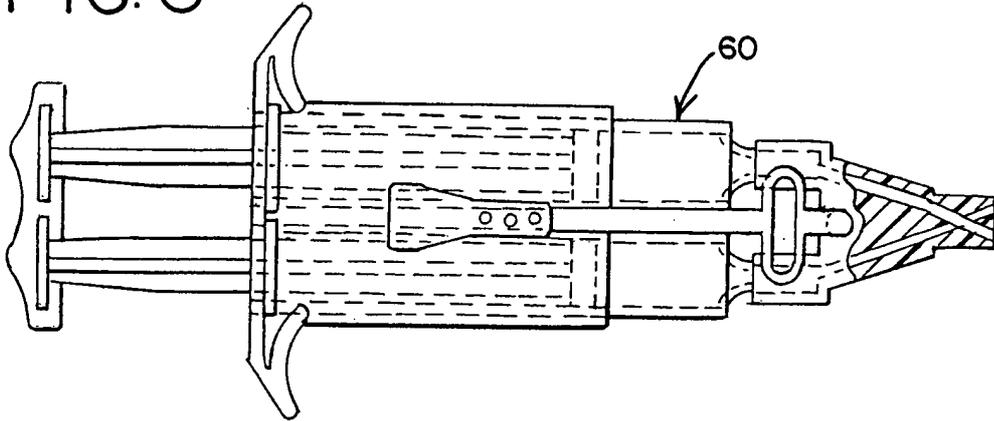


FIG. 7

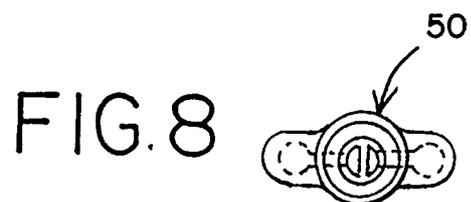
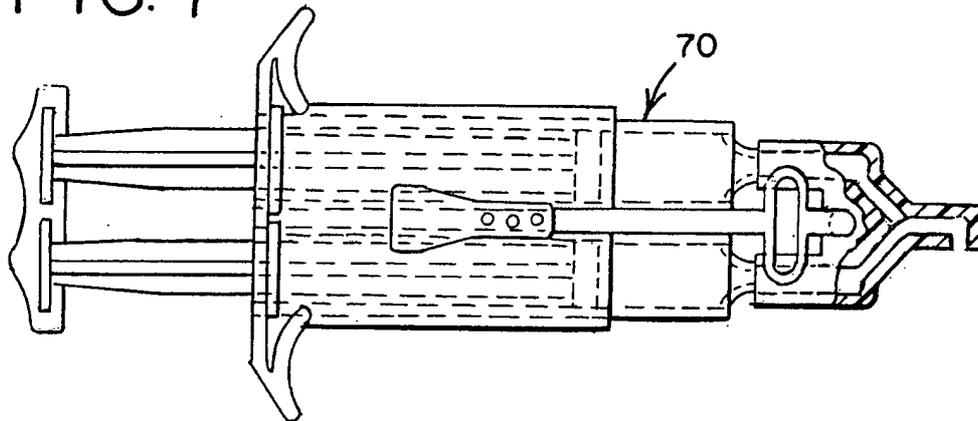


FIG. 9

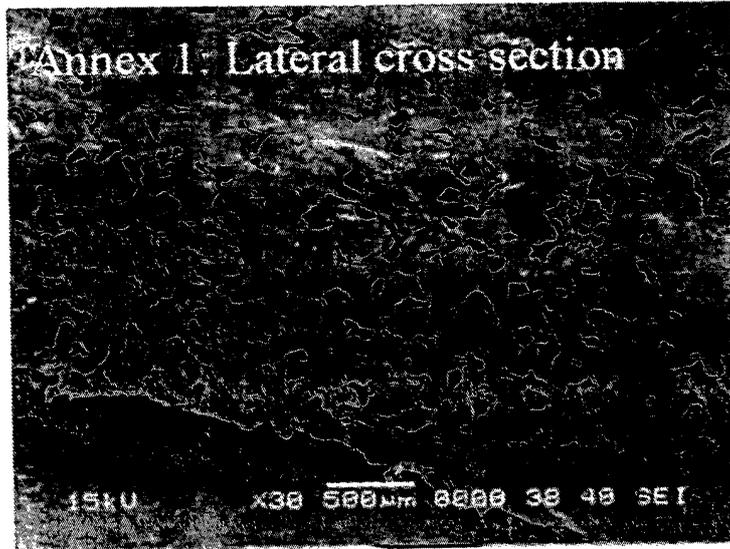


FIG. 10

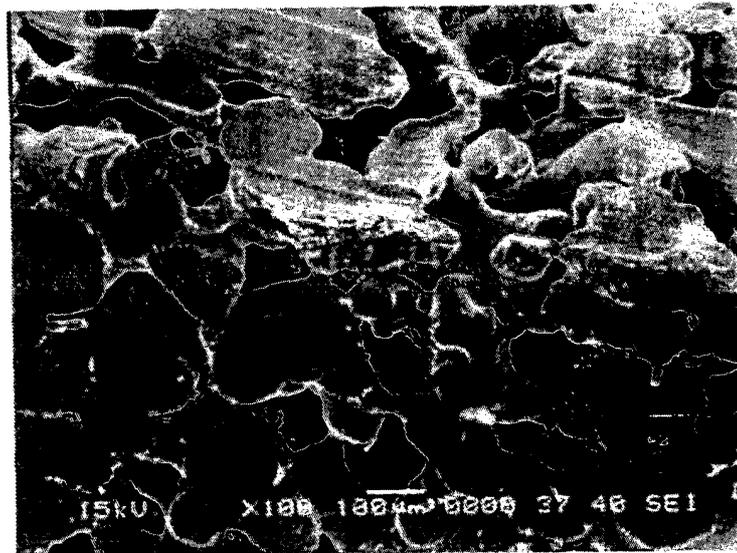


FIG. 11



FIG. 12



FIG. 13



FIG. 14

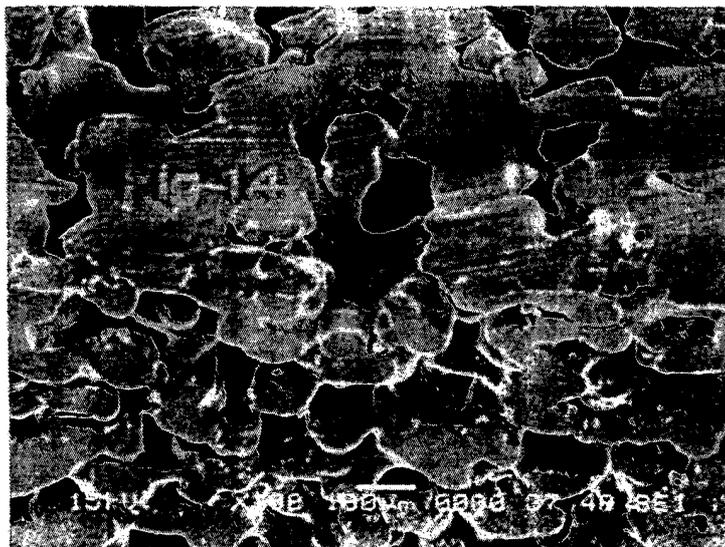


FIG. 15



FIG. 16



Medição de porosidade de polipropileno sintetizado

FIG.17

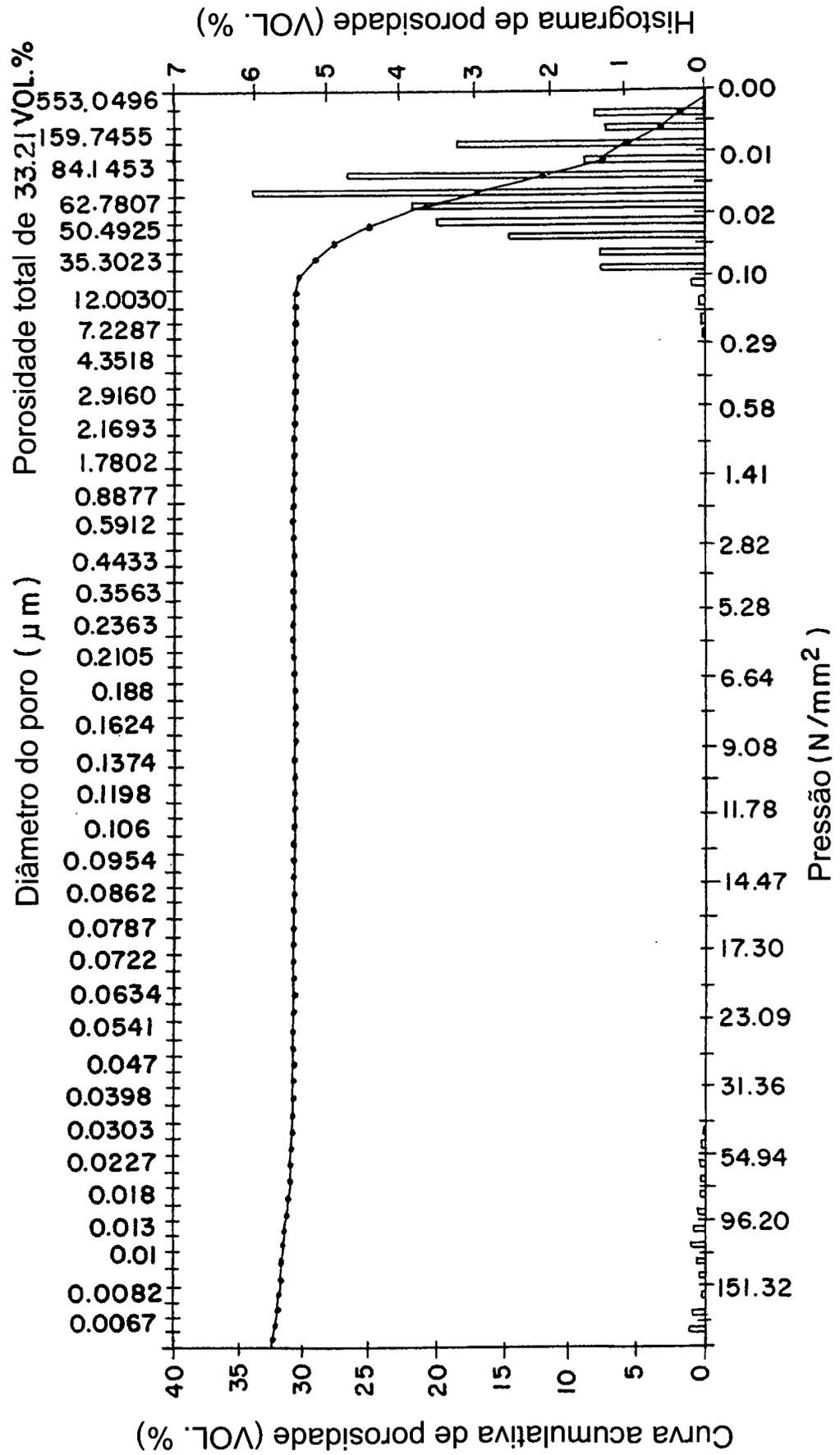


FIG. 18

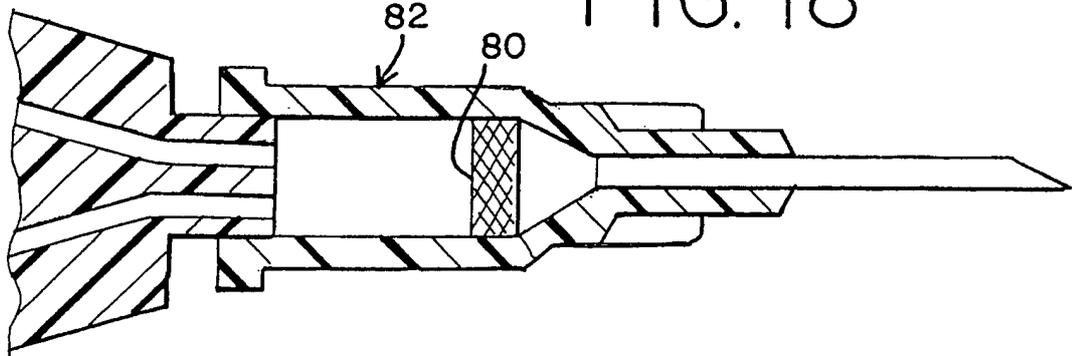


FIG. 19

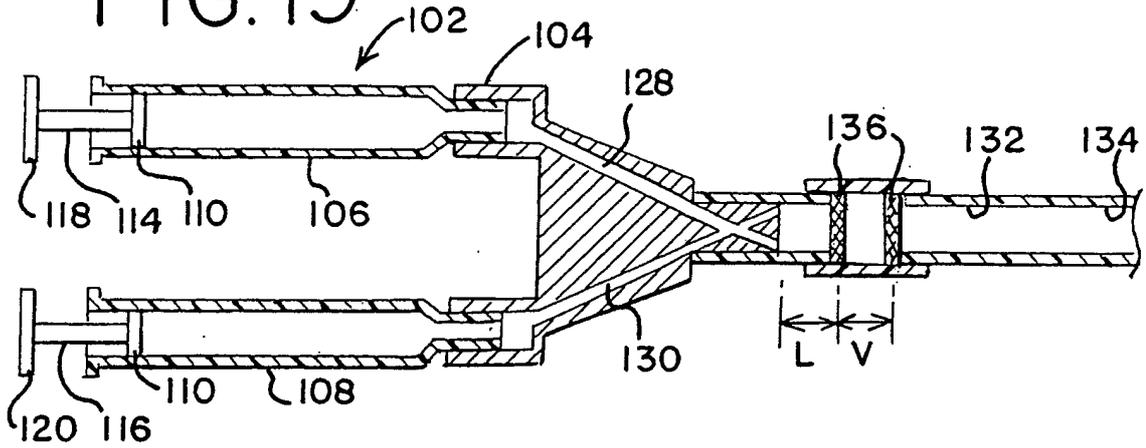


FIG. 20

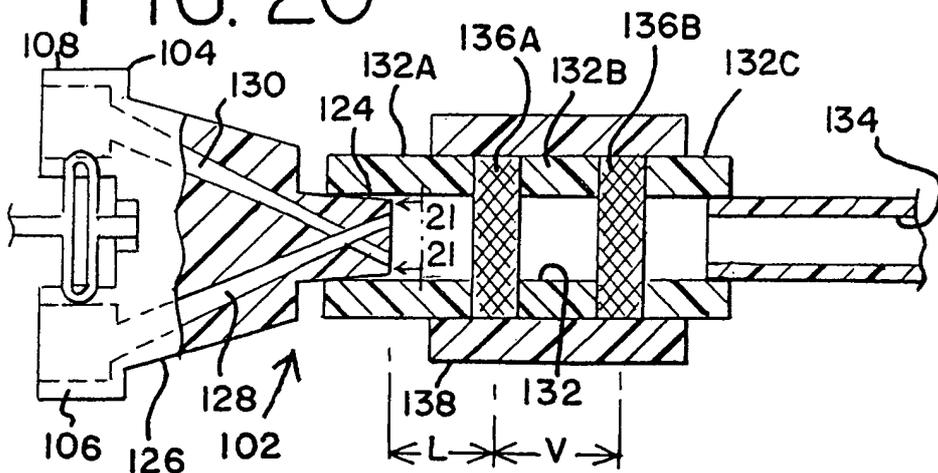


FIG. 21

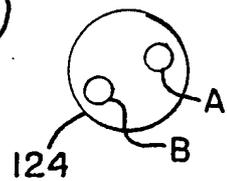


FIG. 22

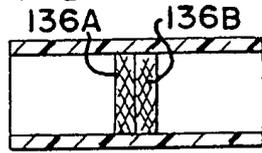


FIG. 25

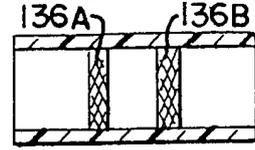


FIG. 23

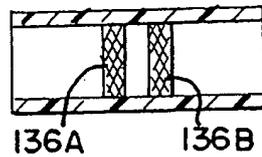


FIG. 26

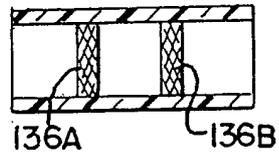


FIG. 24

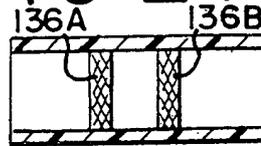


FIG. 27

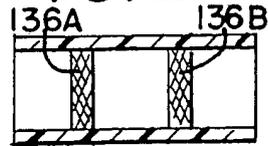


FIG. 30

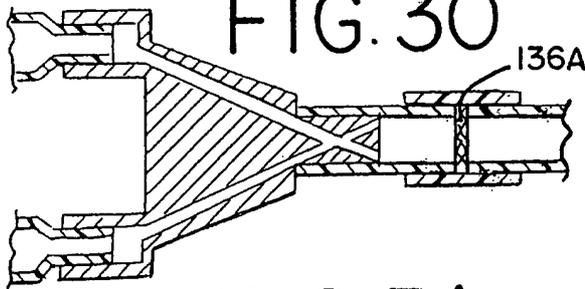


FIG. 28

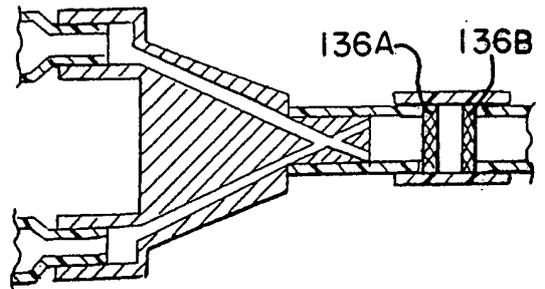


FIG. 31

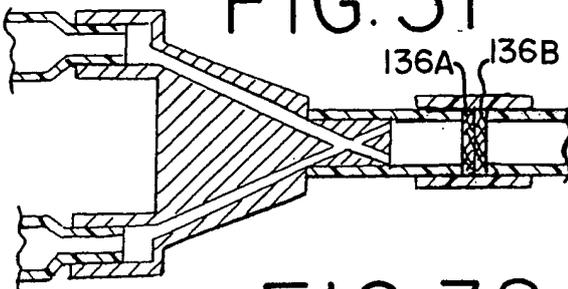


FIG. 29

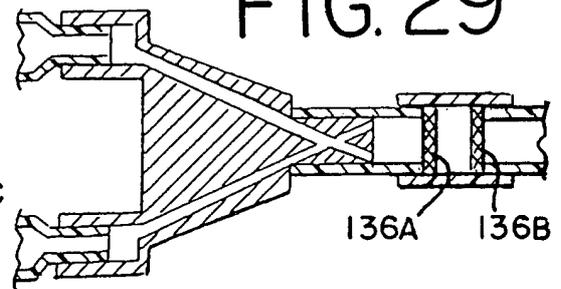
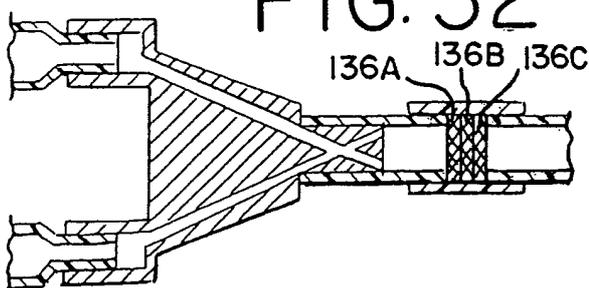
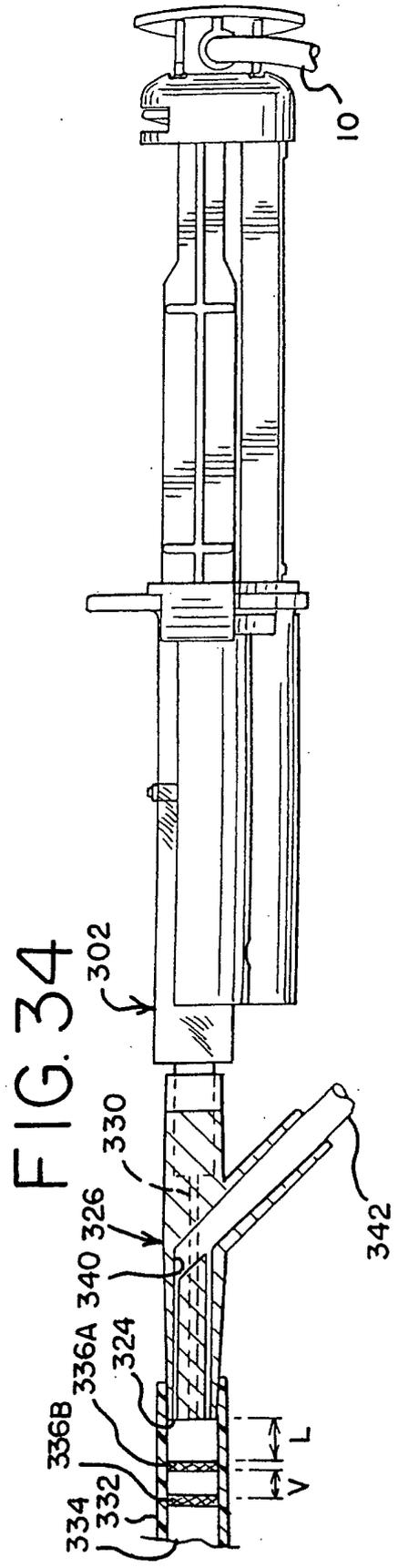
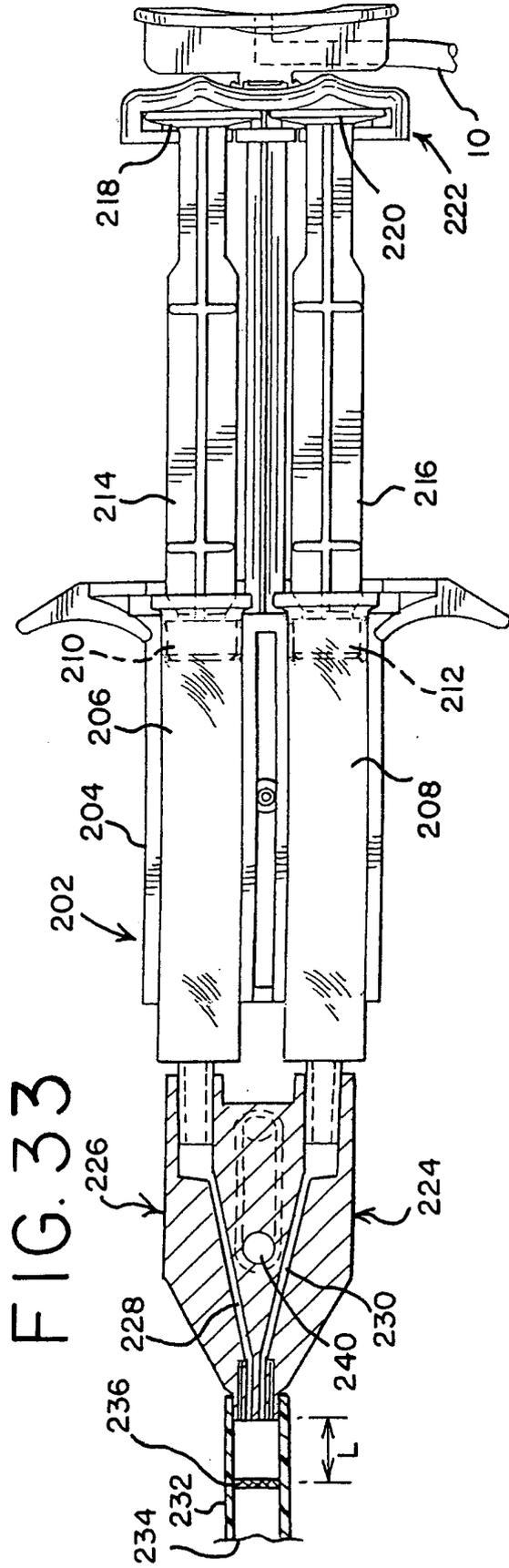
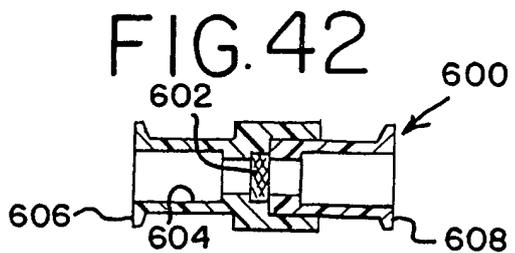
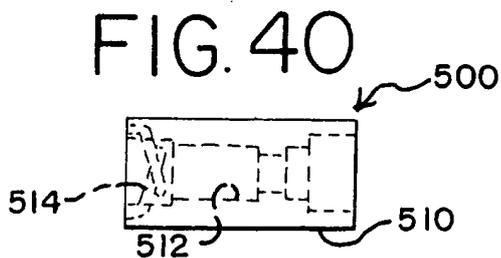
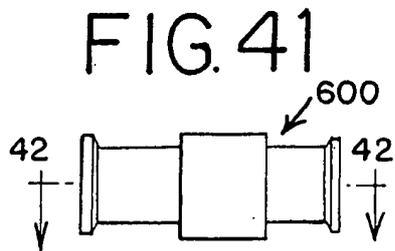
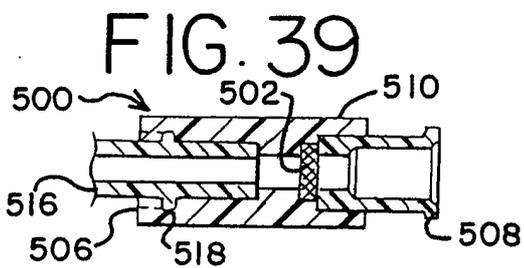
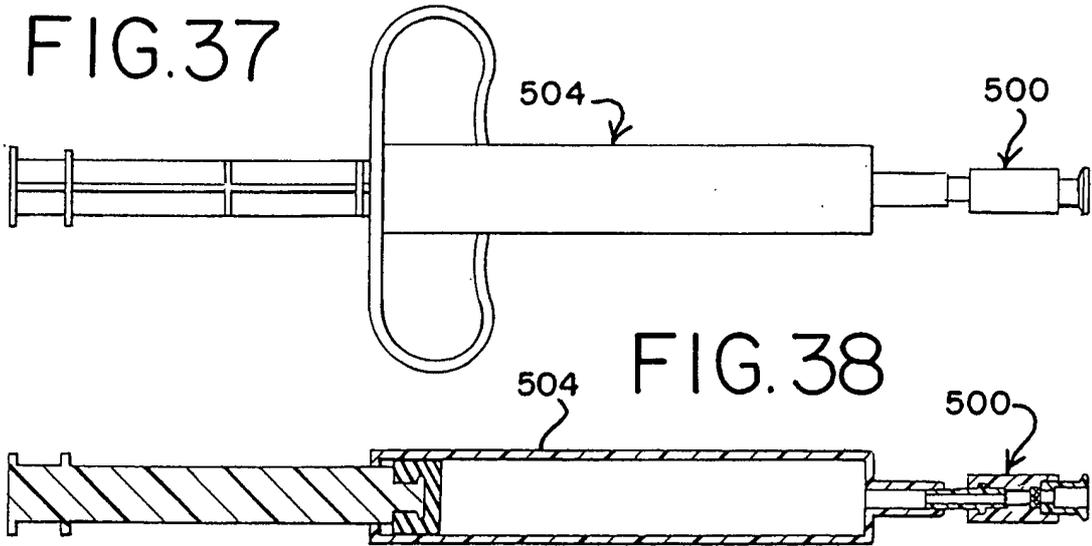
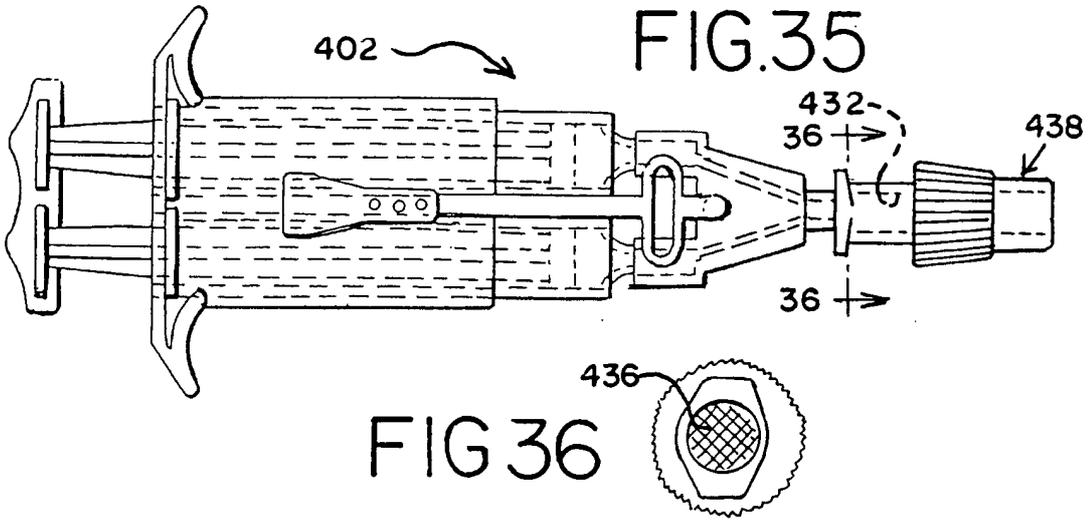


FIG. 32







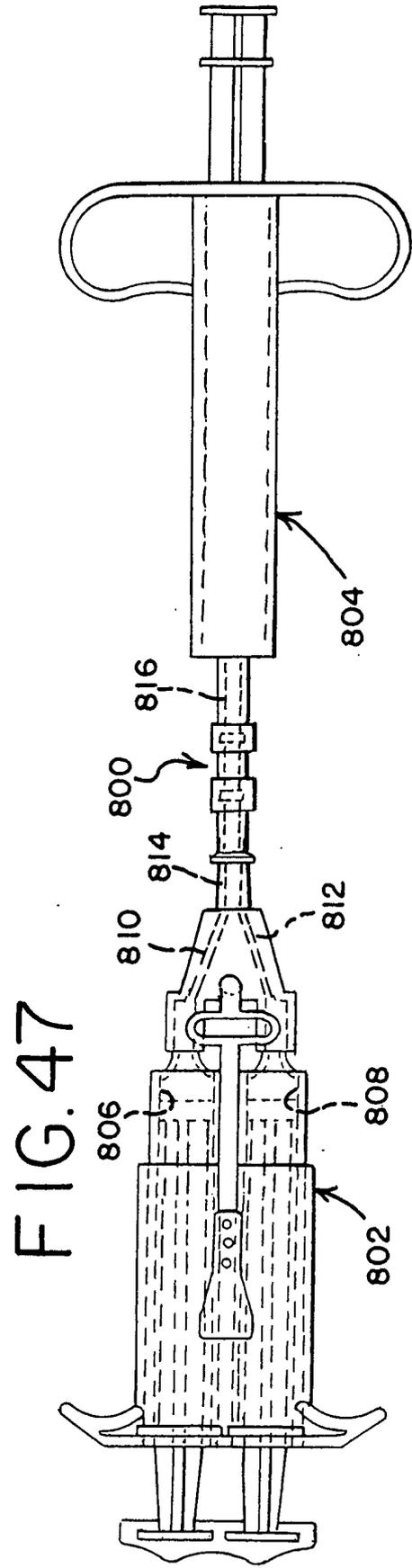
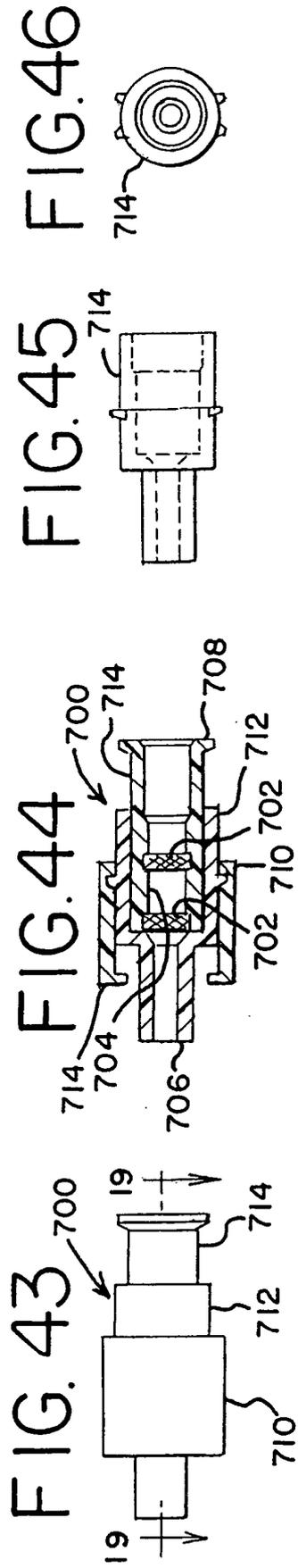


FIG. 48

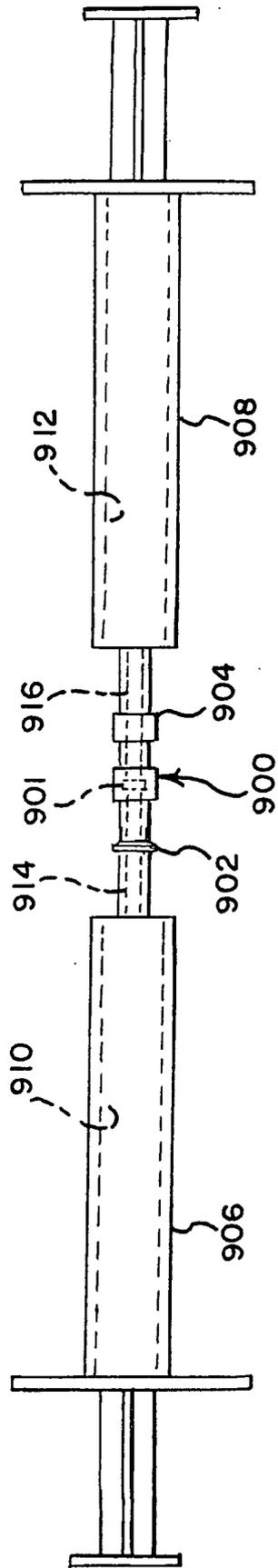


FIG. 49

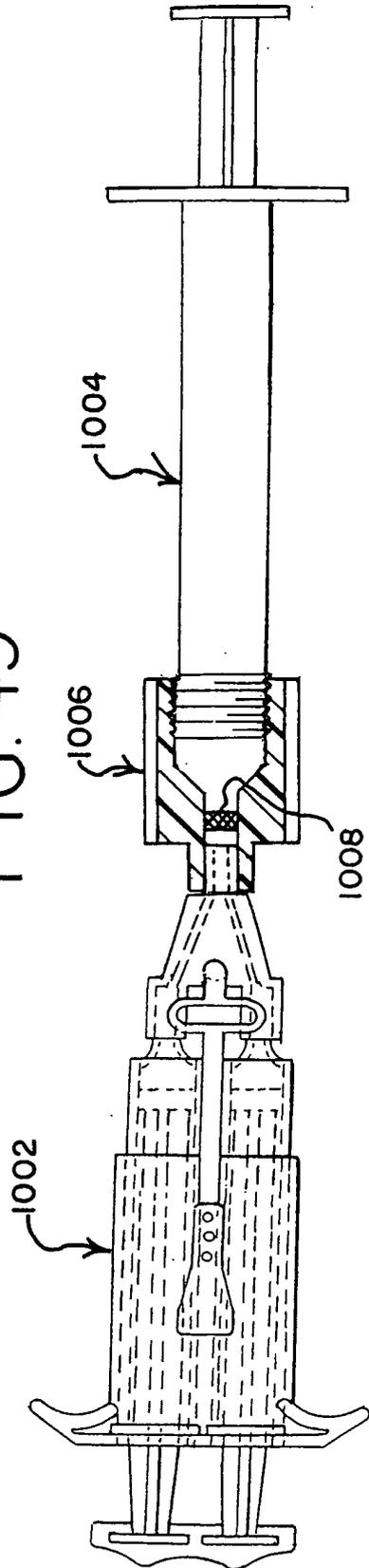


FIG. 50A

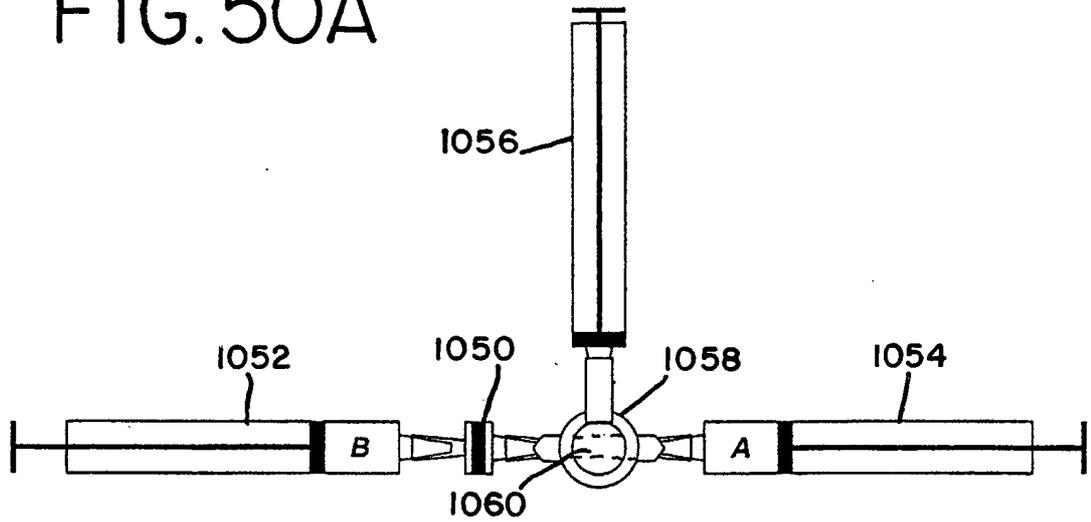


FIG. 50B

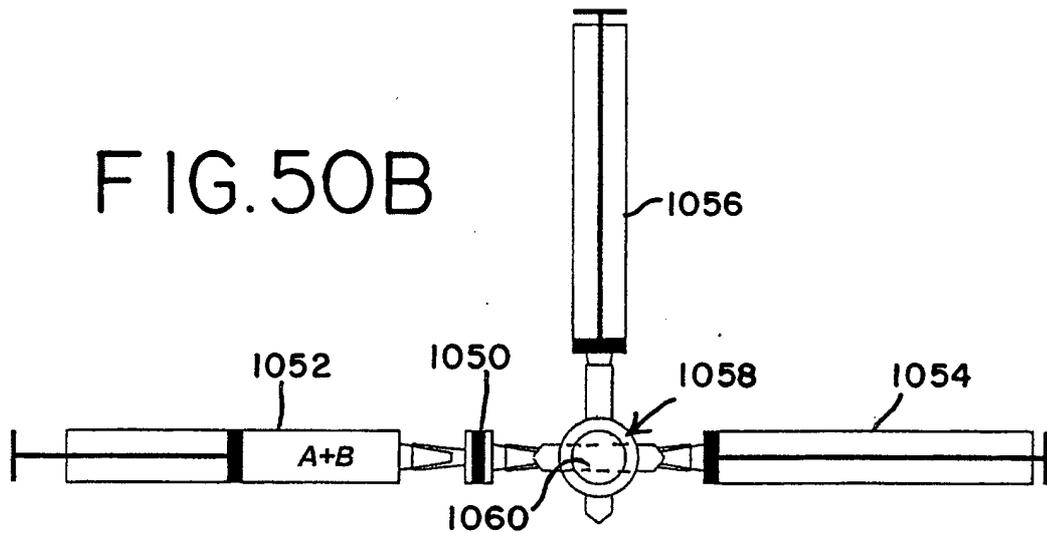


FIG. 50C

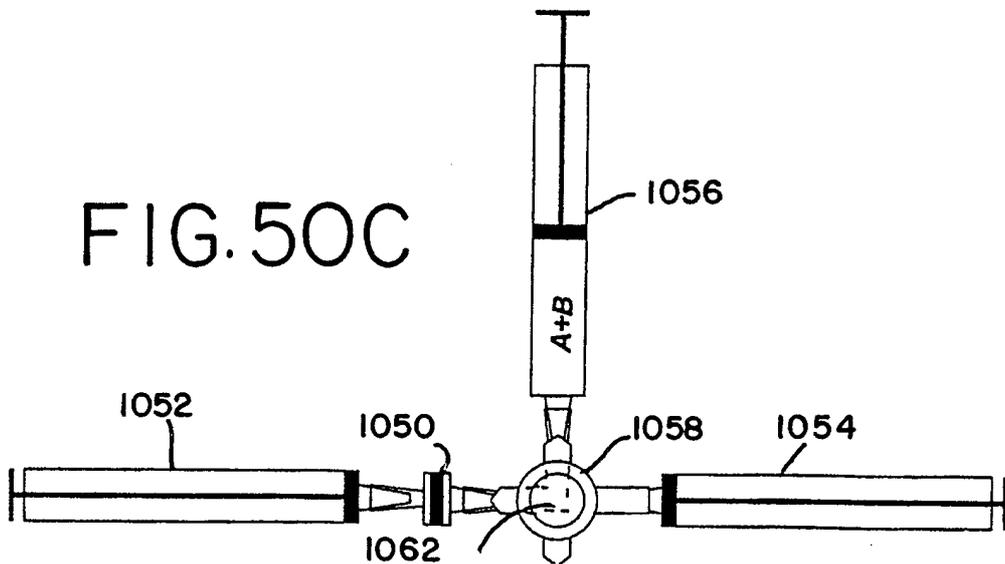


FIG. 51

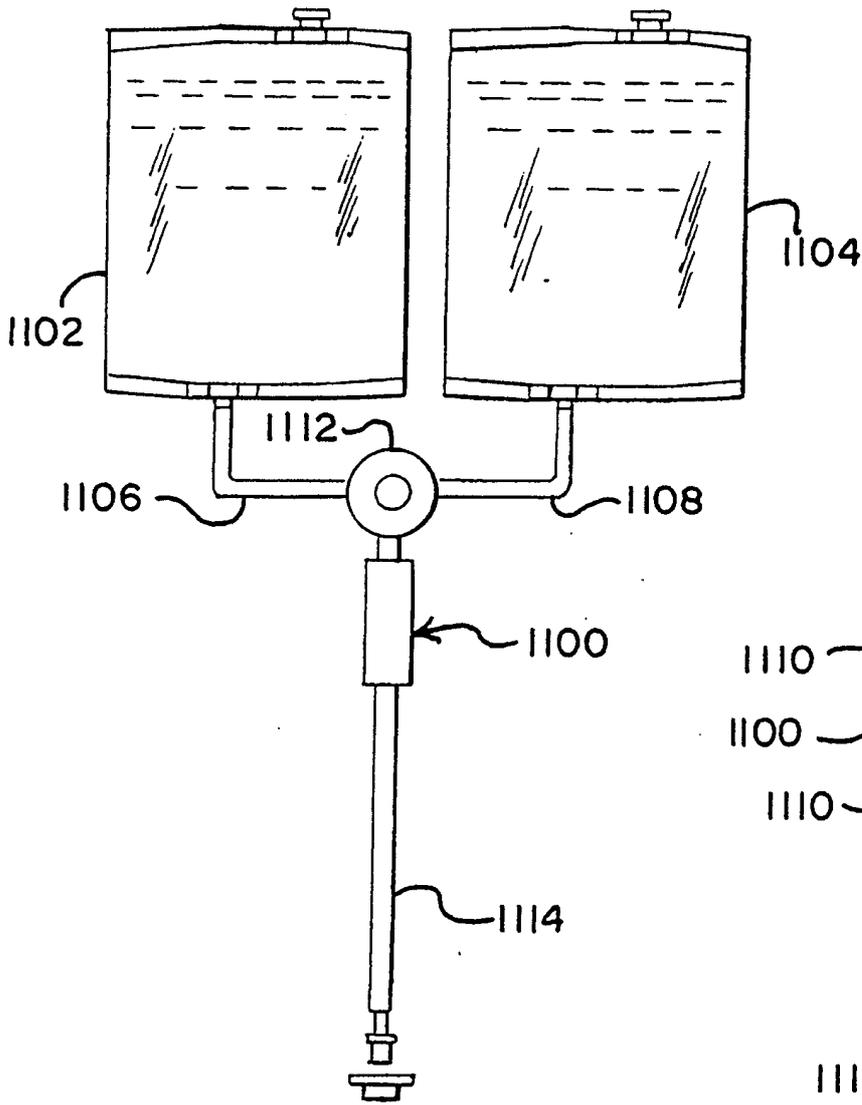


FIG. 52

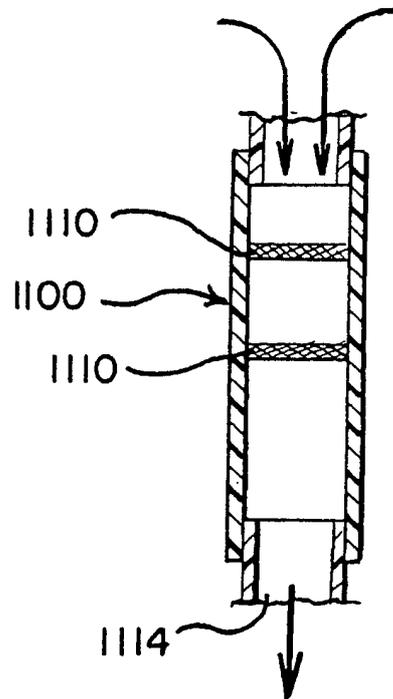
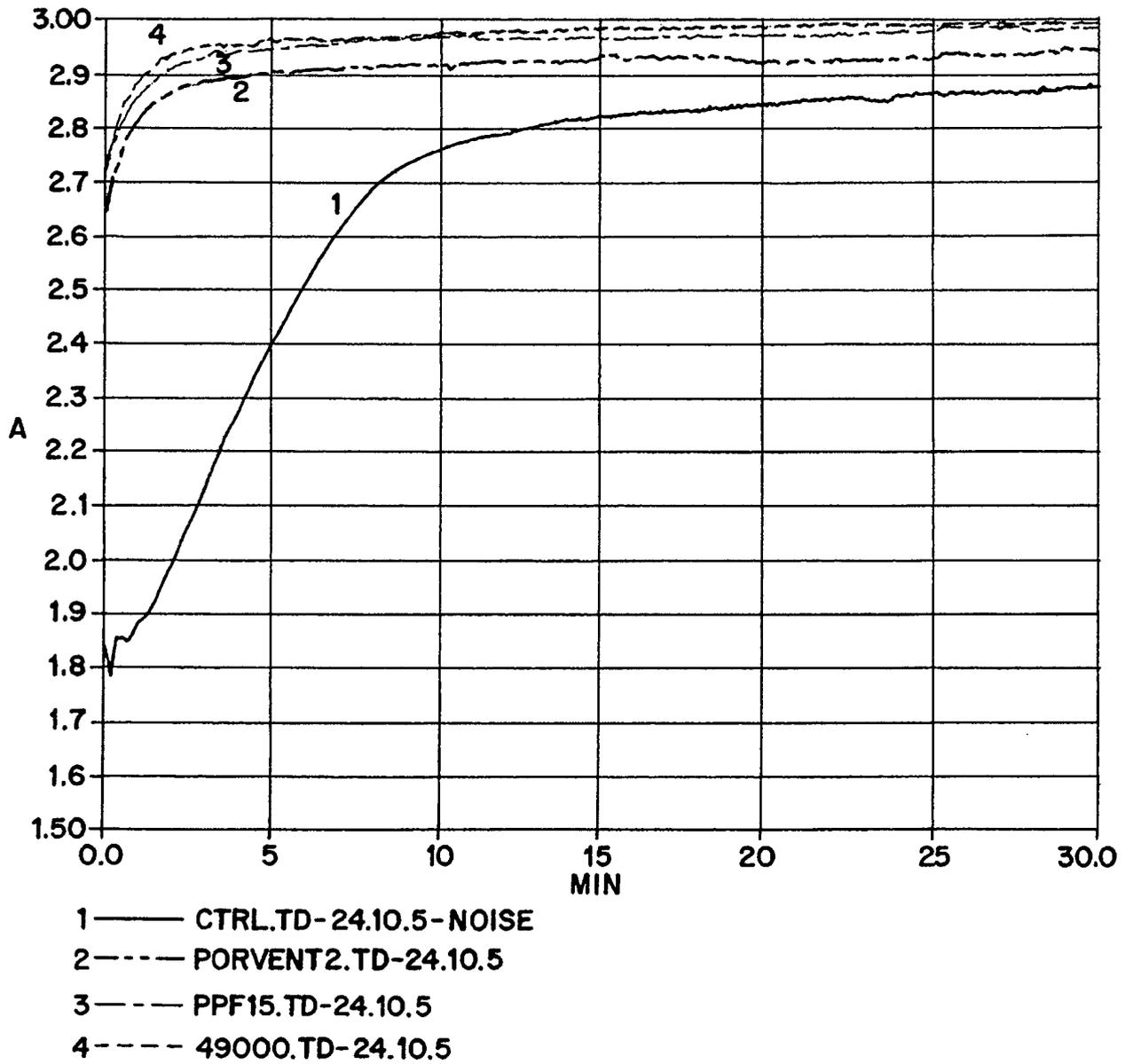
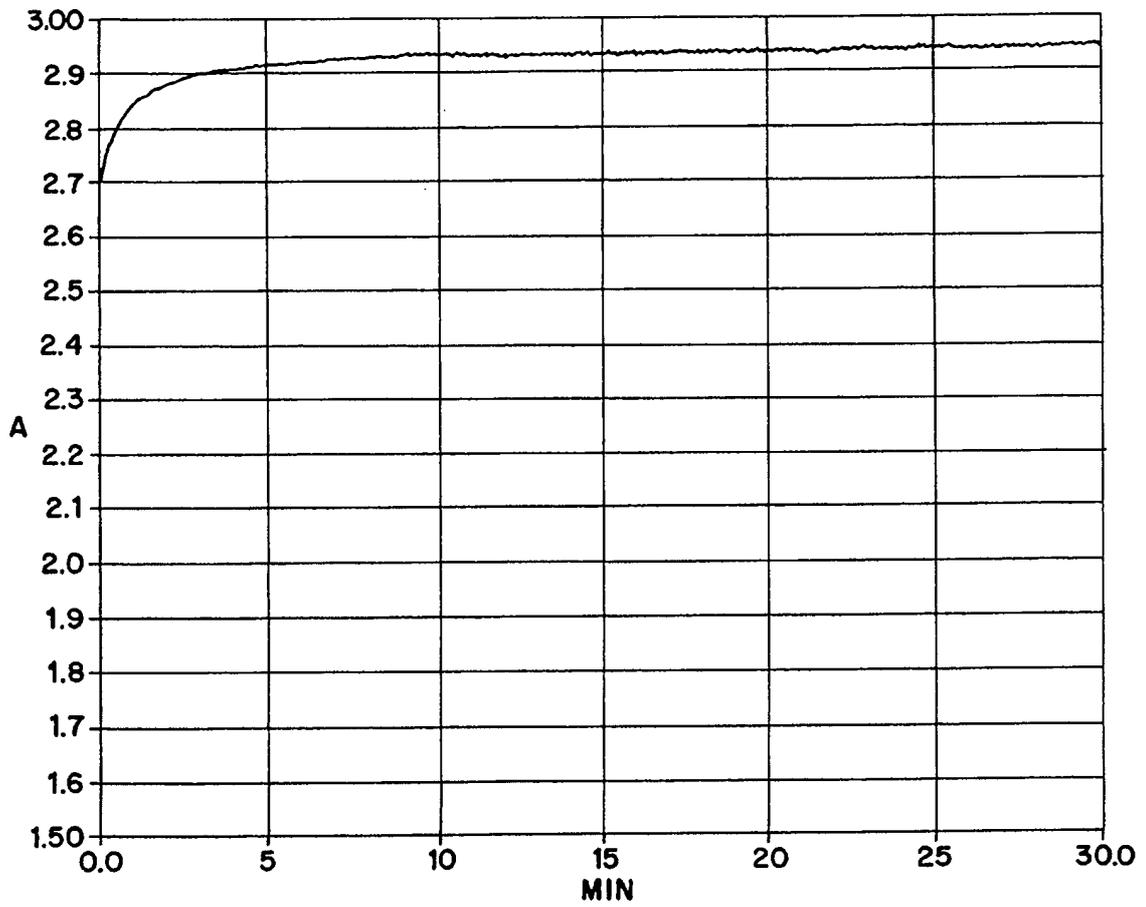


FIG.53

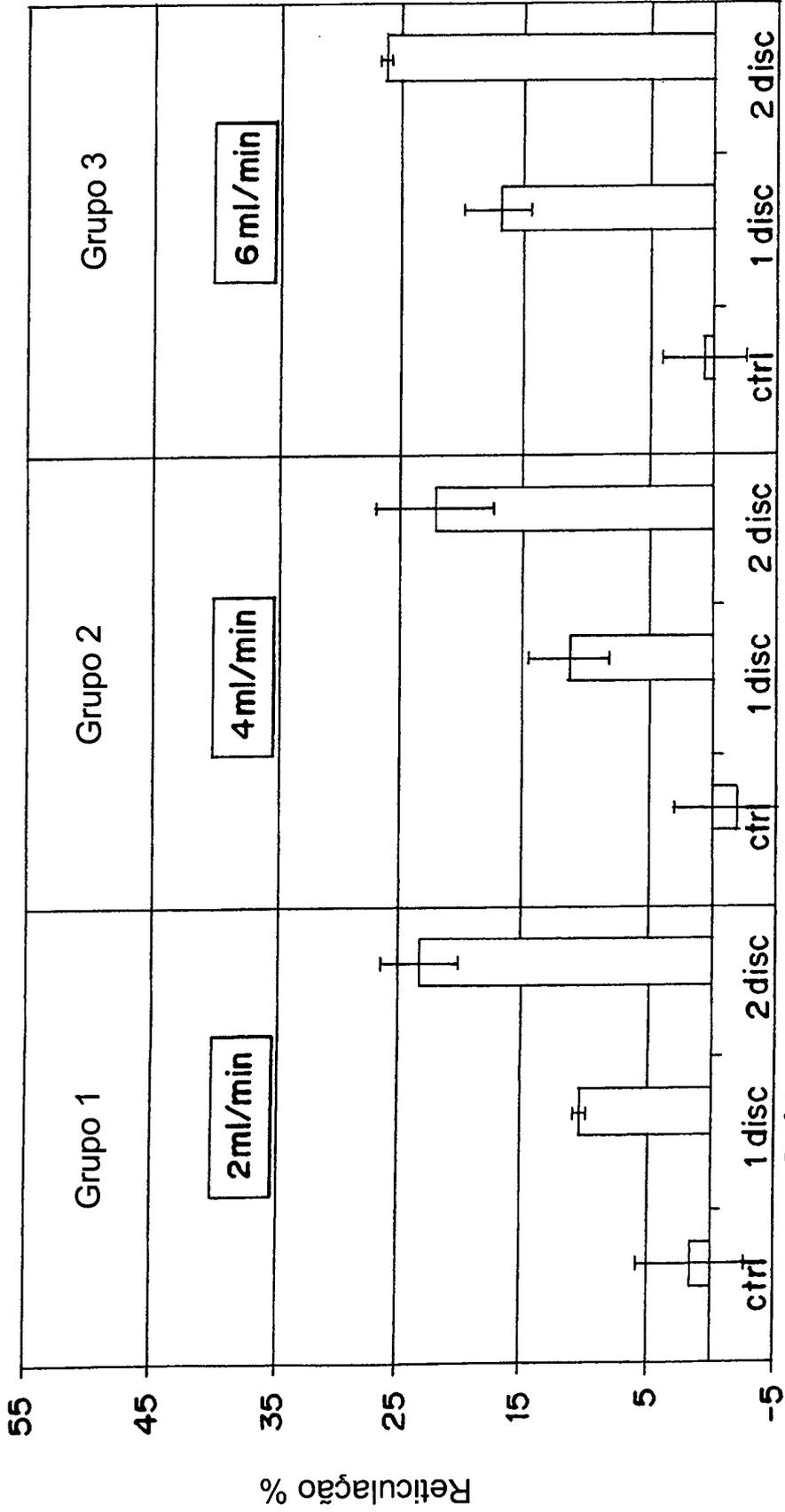


# FIG.54



# FIG.55

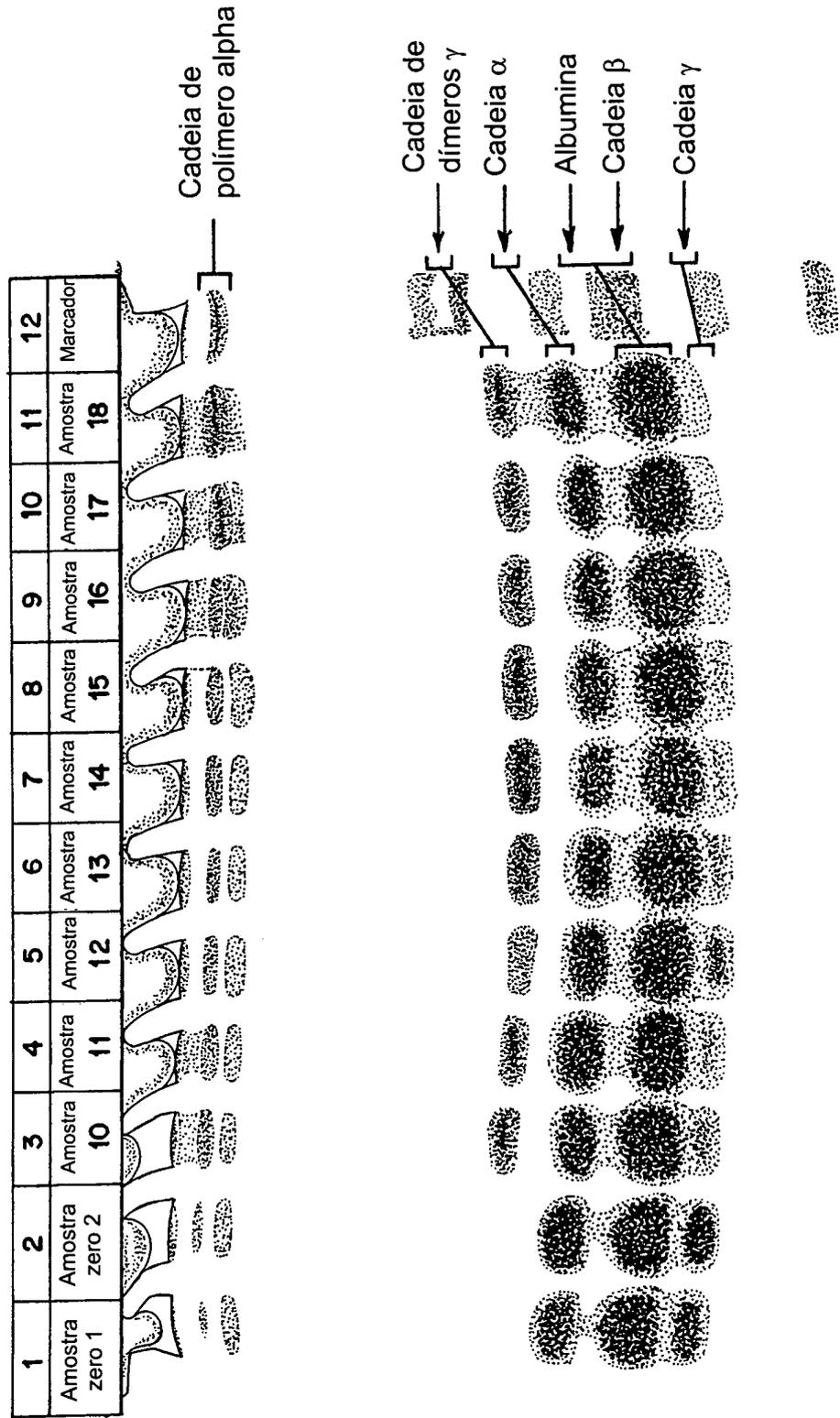
Influência da taxa de fluxo



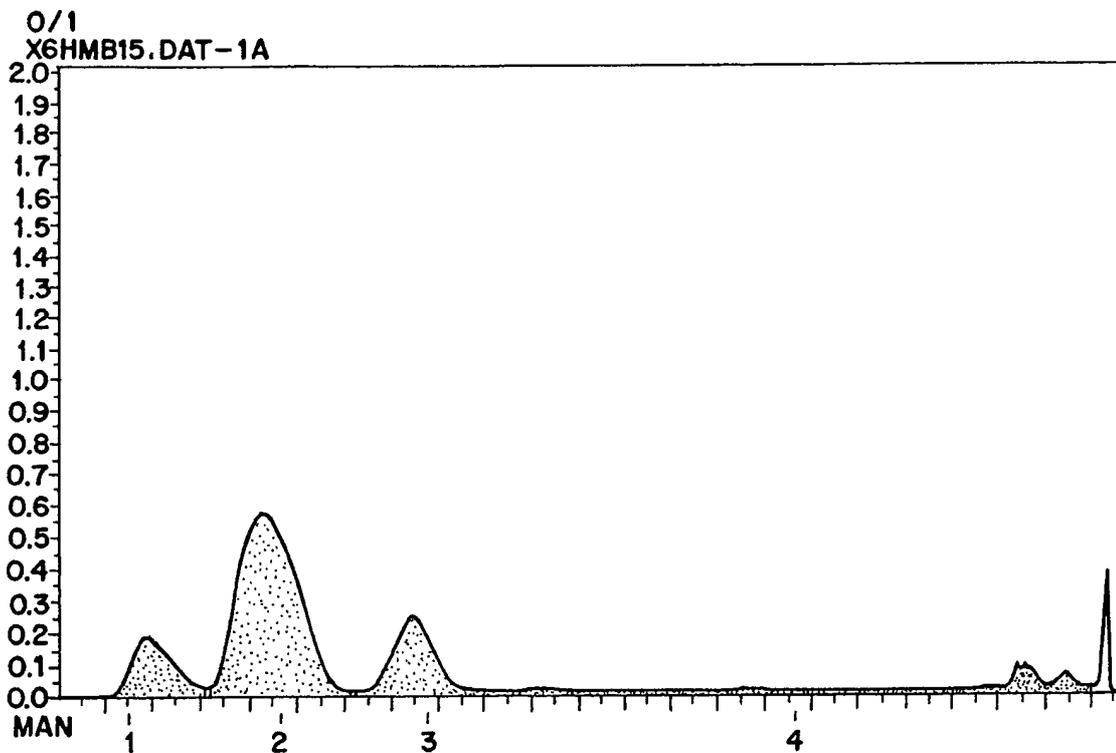
Ref# 2006-039 2006-067 Ref# 2006-039 2006-067 Ref# 2006-039 2006-067

FIG. 56

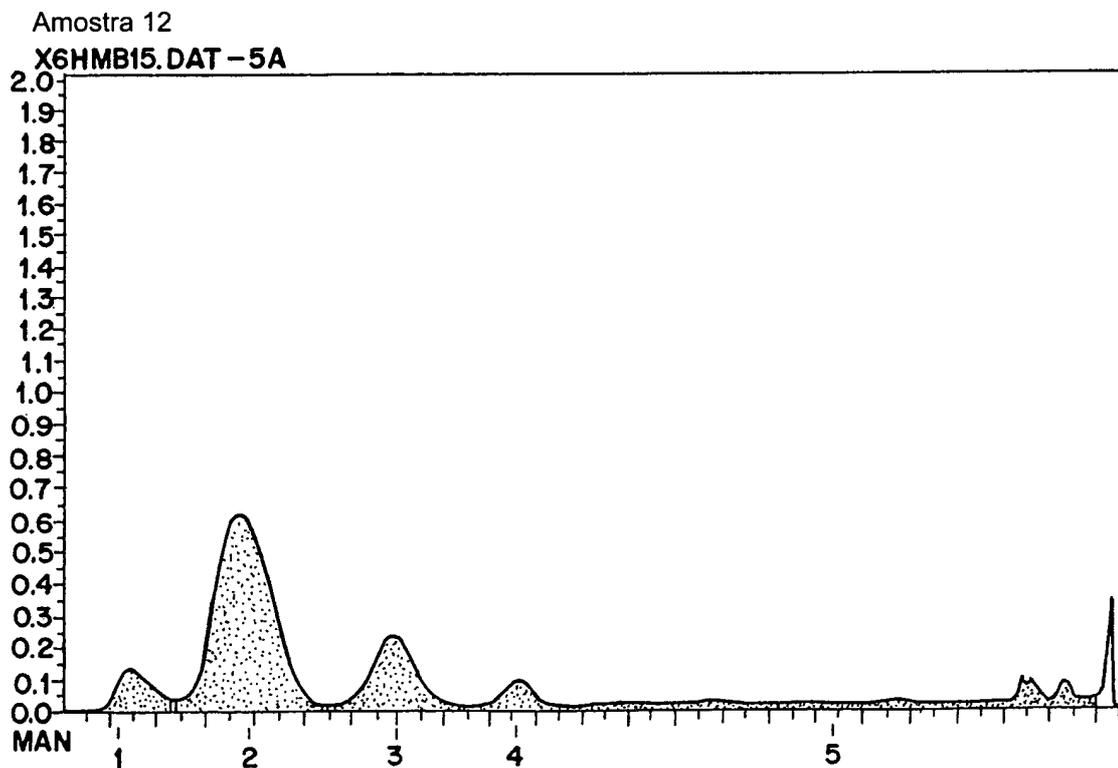
Amostras 10-18 22.08.2006



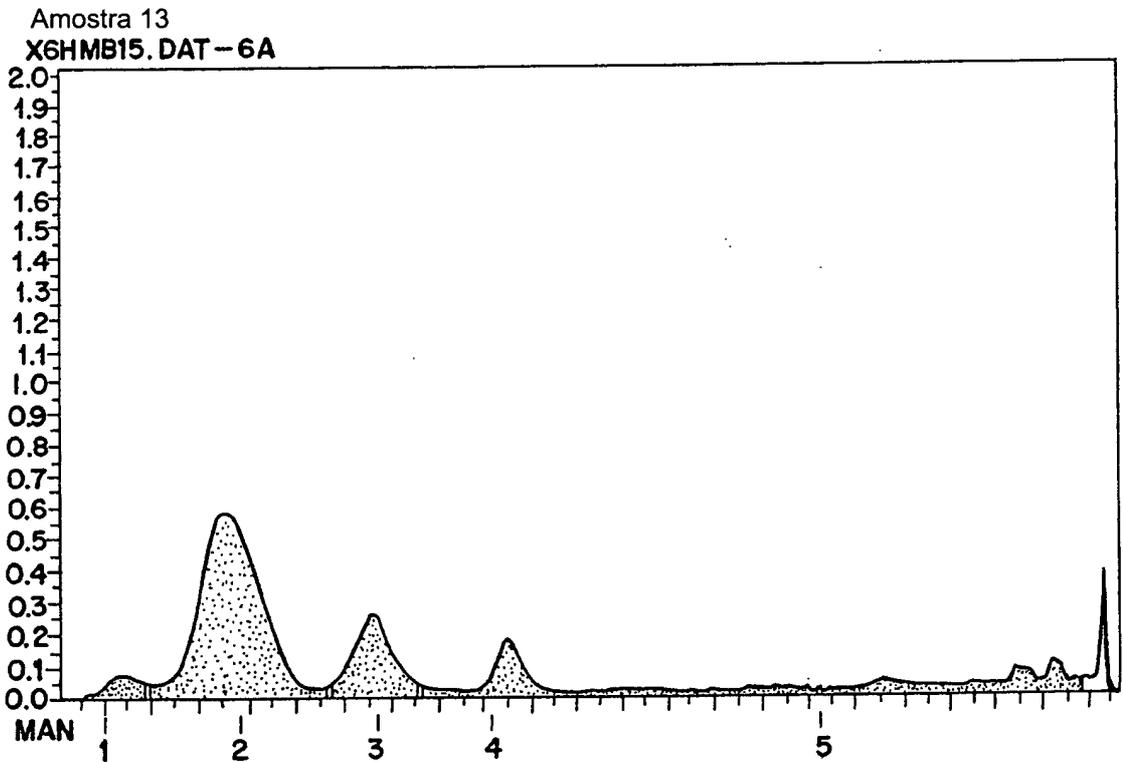
# FIG.57



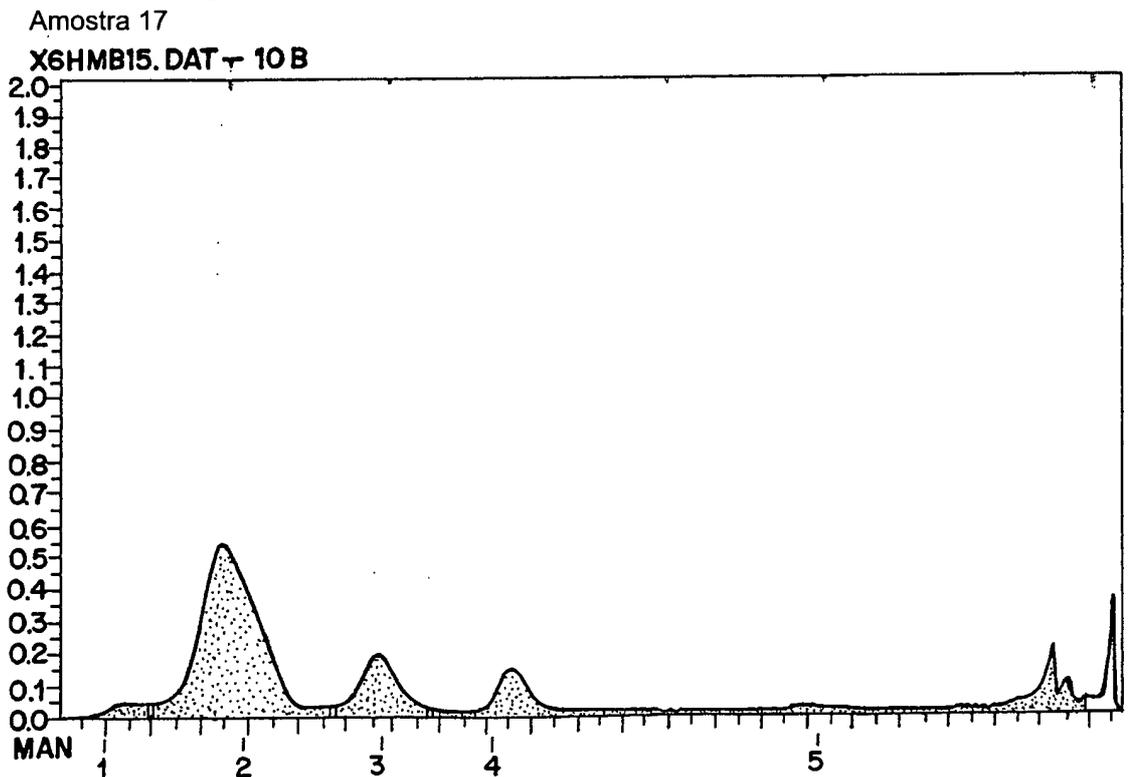
# FIG.58



# FIG.59

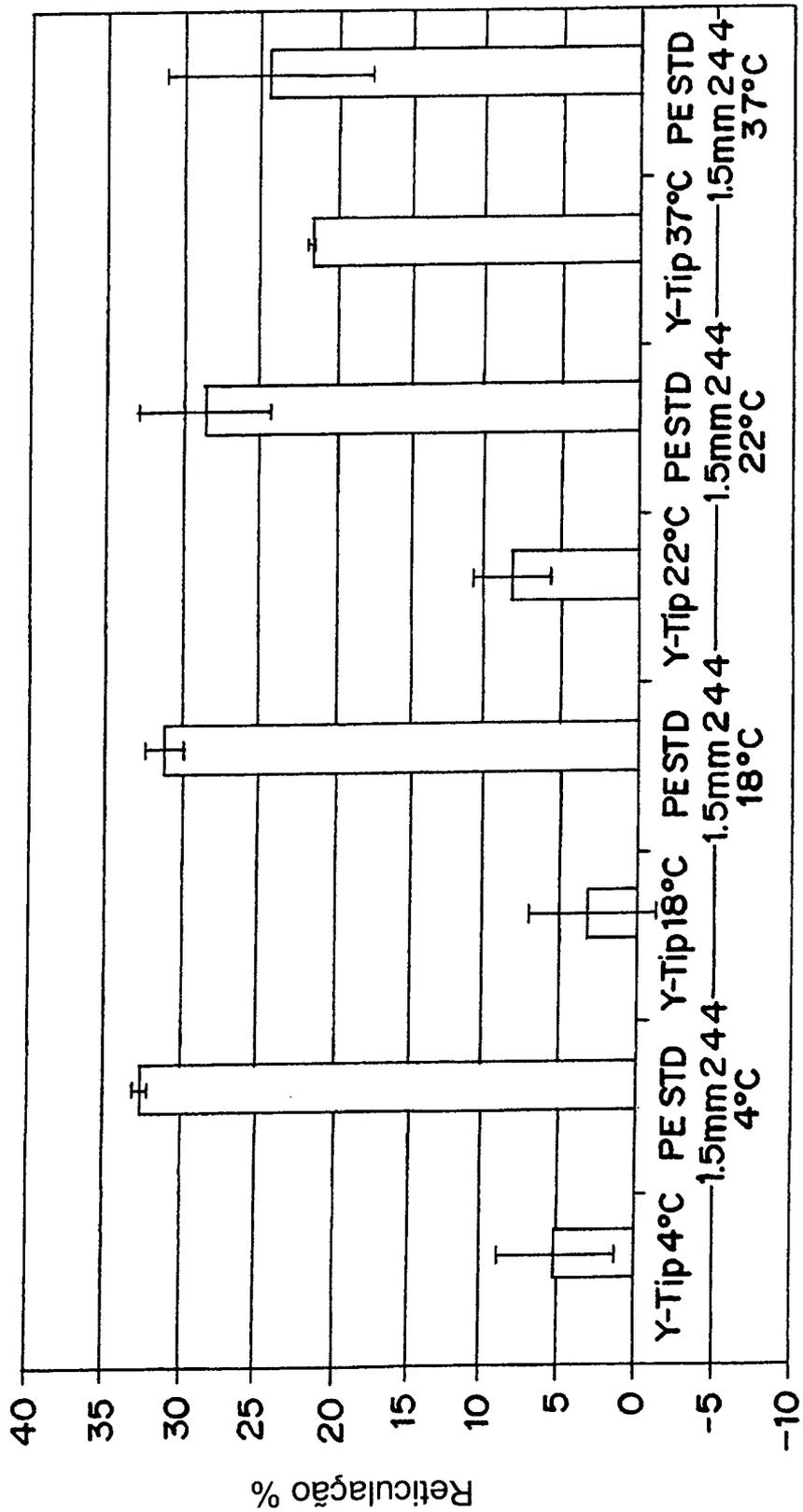


# FIG.60

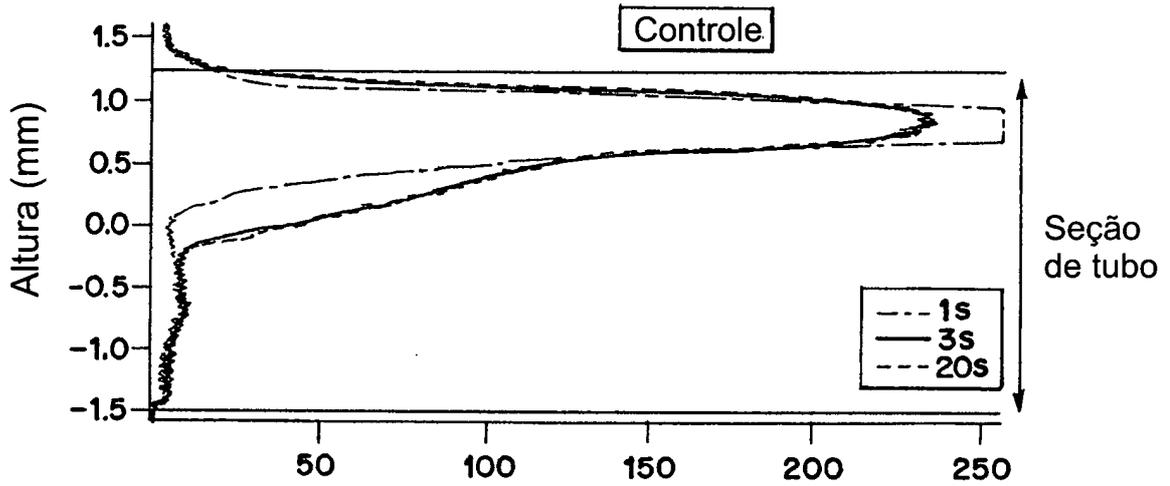


# FIG.61

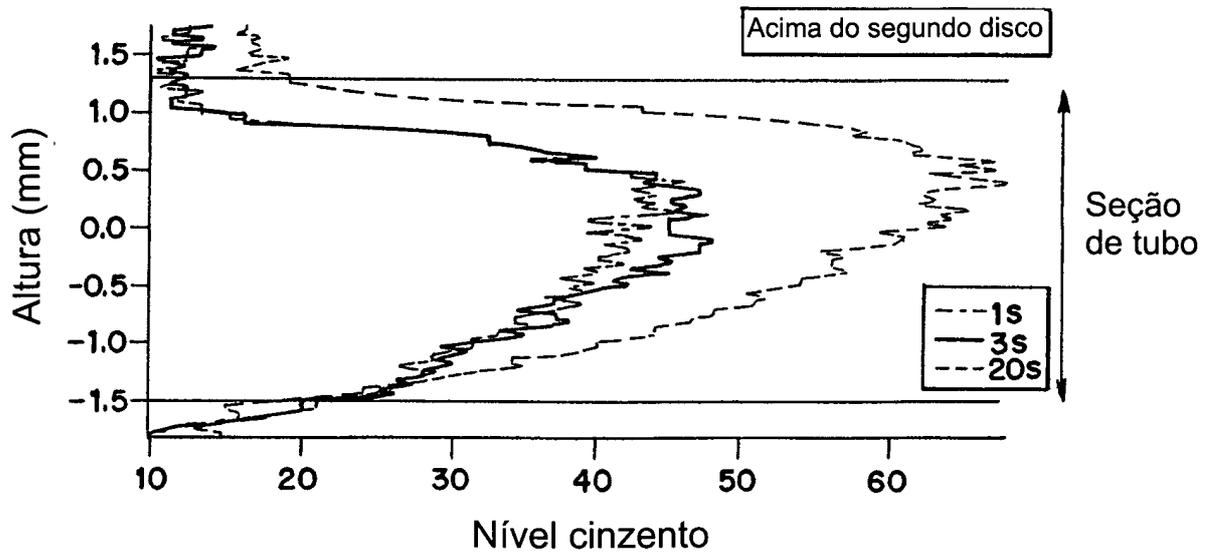
Amostras dos dispositivos 49-56 - Influência da temperatura 09.08.2006



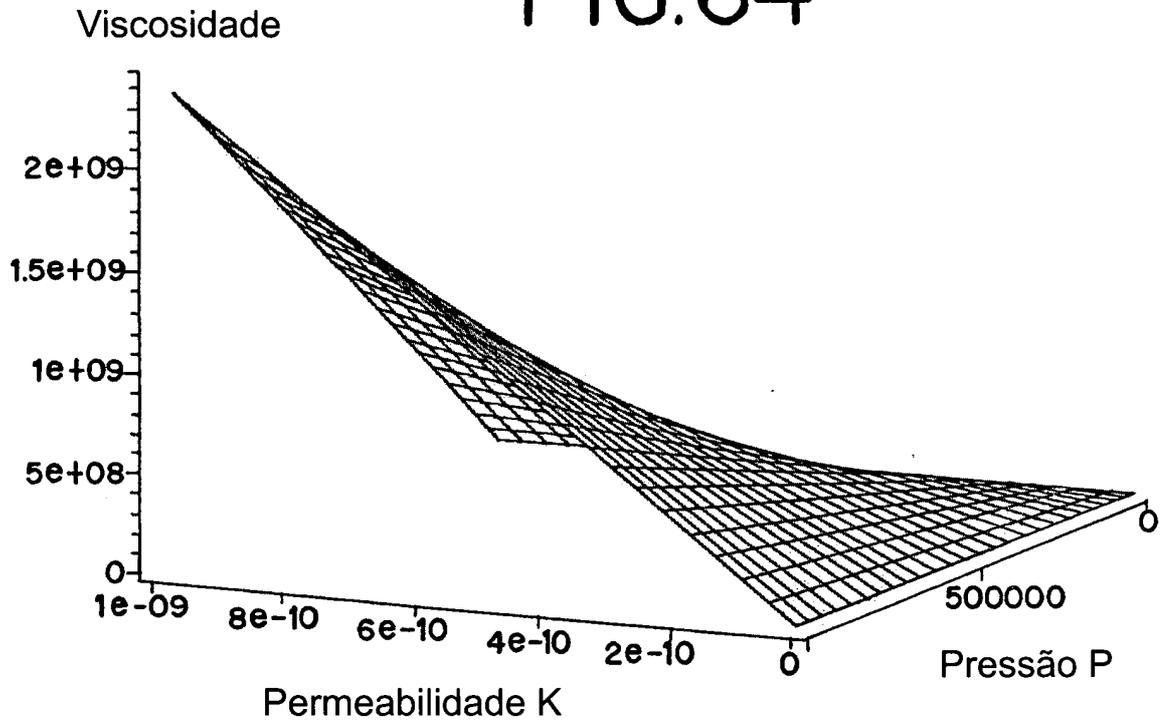
# FIG.62



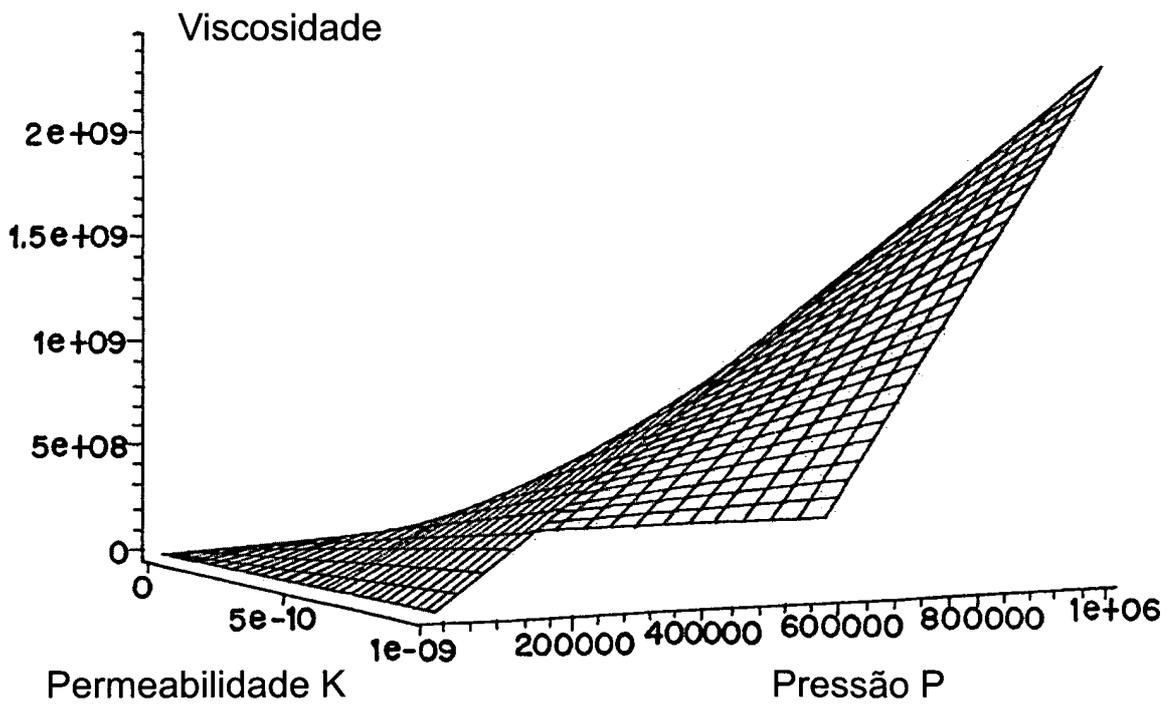
# FIG.63



# FIG.64



# FIG.65



**RESUMO**

Patente de Invenção: "**DISPOSITIVO, SISTEMA E MÉTODO PARA MISTURAR**".

A presente invenção refere-se à inclusão de várias composições, dispositivos, sistemas e métodos para misturar pelo menos dois fluxos separados de componentes. Em um aspecto da invenção, é proporcionado um dispositivo para misturar pelo menos dois fluxos separados de componentes que, quando misturados, formam um fluxo de fluido combinado. O dispositivo compreende uma primeira passagem adaptada para se comunicar com um e pelo menos dois fluxos separados, e uma segunda passagem adaptada para se comunicar com o outro de pelo menos dois fluxos separados. O dispositivo compreende adicionalmente um misturador se comunicando com cada das primeira e segunda passagens compreendendo uma treliça tridimensional definindo uma pluralidade de passagens de interconexão, tortuosas entre a mesma. O misturador é dotado de características físicas que incluem uma selecionada de um ou mais tamanhos de poro médio, espessura e porosidade está posicionado a montante da extremidade de dispensação da terceira passagem para misturar os fluxos de componente do fluxo de fluido combinado.