

Industria

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-275271- -00000-0000

Fecha: 2013-11-22 15:29:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 181

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: SOPORTE DE COLÁGENO ENROLLADO

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61F 13/02

71. SOLICITANTE: TAKEDA NYCOMED AS

DOMICILIO: Asker, Noruega

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	sivo de radicación
	No. 13-275271- -00000-0000 Fecha: 2013-11-22 15:29:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 181	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/DK2012/050178	Fecha 24 de Mayo de 2012
	Publicación Internacional No.	WO2012/159635 A1	Fecha 29 de Noviembre de 2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
	SOPORTE DE COLÁGENO ENROLLADO		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61F 13/02		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	TAKEDA NYCOMED AS		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN: Drammensveien 852,		No. TELÉFONO:
	CIUDAD: N-1372 Asker,		CORREO ELECTRONICO:
	PAÍS DE RESIDENCIA: Noruega		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Noruega
7	INVENTOR (ES) VER HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1.SCHÖNHOFER,	Wolfgang	Australiana
	2.PEDERSEN,	Pernille, Dybendal	Danés
	3.BERTELSEN,	Poul	Danés
	4.BRÆNDER,	Henrik	Danés
	5.BLANKA,	Ingrid	Danés
	6.LARSEN,	Henrik, Neuschäfer	Danés
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	DIRECCIÓN	CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
	1. Breitwiesenweg 8C,	A-3100 St. Pölten,	Austria
	2. Sprogøvej 6,	4. tv. DK-2000 Frederiksberg,	Dinamarca
	3. Joensuuvej 120B,	DK-4000 Roskilde,	Dinamarca
	4. Tranemosevej 133,	DK-4400 Kalundborg,	Dinamarca
	5. Hochheide 8,	A-4202 Hellmonsödt,	Austria
	6. Ærtemarken 34,	DK-2860 Søborg,	Dinamarca
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)		
	☒ Los inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	LÓPEZ DÍAZ	SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
	DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO 6181088
	CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co.
	PAÍS	Colombia	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
	Europa	EP	11167379.4
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2011/05/24

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 13-112407 // 13-118396	Fecha 05/11/2013 20/11/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☒ Dibujos y/o figuras 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. Regla 4.17 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SOPORTE DE COLÁGENO ENROLLADOCAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un proceso para enrollar un soporte de colágeno. Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado de forma estable. La presente invención se relaciona además con un método para suministrar el soporte de colágeno enrollado en una ubicación blanco, y con métodos de tratamiento o cirugía usando el soporte de colágeno enrollado, tal como un método para realizar una cirugía mínimamente invasiva. La presente invención también se relaciona con un soporte de colágeno enrollado para su uso en una terapia y/o un método de cirugía, tal como un método para realizar cirugía mínimamente invasiva. Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un aparato para proveer un soporte de colágeno enrollado.

La presente invención también se relaciona con un proceso para la preparación de un soporte de colágeno enrollado, o un soporte de colágeno comprimido o un soporte de colágeno comprimido enrollado.

Además, la presente invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado, donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado se puede obtener mediante dicho proceso.

Además, la presente invención se relaciona con un proceso de desenrollado de un soporte de colágeno enrollado, o un soporte de colágeno comprimido enrollado. Además, la presente invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado, donde dicho soporte de

colágeno comprimido enrollado/desenrollado se puede obtener mediante dicho proceso.

En otra forma de realización, la presente invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado o un soporte de colágeno comprimido o un soporte de colágeno comprimido enrollado. En aún otra forma de realización, la presente invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado desenrollado o un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado. Además, la presente invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado, donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado se puede obtener mediante dicho proceso.

En otra forma de realización, la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado para su uso en una cirugía mínimamente invasiva.

En particular, la presente invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado para su uso en la prevención y/o el tratamiento de las lesiones a tejidos y órganos durante una cirugía abierta y especialmente cirugía mínimamente invasiva.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las esponjas medicinales se usan durante la cirugía abierta para detener la hemorragia local (hemostasis/hemostasia). Reaccionan con el contacto con la sangre, otros fluidos corporales o salina para formar un coágulo que adhiere la esponja a la superficie del tejido y la hemostasis se logra en unos pocos minutos. Las esponjas medicinales son esponjas, tal como un soporte de colágeno definido más adelante, tal como una esponja de celulosa como se divulga en EP2052746.

El colágeno se ha usado como agente hemostático durante décadas. Se ha desarrollado un producto que combina las características hemostáticas de la fibrina se adhiere con el apoyo del colágeno y se elabora bajo el nombre comercial TachoSil®. TachoSil® es un soporte de colágeno listo para usar con un recubrimiento de los componentes activos del adhesivo de fibrina: fibrinógeno humano y trombina humana. El producto se describe en WO 02/058 749, WO 02/070 594 y WO 02/058 750.

TachoSil® contiene fibrinógeno y trombina como un recubrimiento seco sobre la superficie de una esponja de colágeno. Con el contacto con los fluidos corporales, por ejemplo sangre, linfa o solución fisiológica salina, los componentes del recubrimiento se disuelven y difunden en parte hacia la superficie de la herida. Esto es seguido por la reacción de fibrinógeno-trombina que inicia la última fase de coagulación fisiológica de la sangre. El fibrinógeno es convertido en monómeros de fibrina que se polimerizan espontáneamente en un coágulo de fibrina, que sostiene a la esponja de colágeno firmemente sobre la superficie de la herida.

TachoSil® ha sido comercializado desde 2004 por Nycomed y se usa en la cirugía abierta para hemostasis y sellado. La cirugía abierta tradicional habitualmente requiere de una larga incisión en la piel.

A diferencia de la cirugía abierta, un procedimiento mínimamente invasivo es cualquier procedimiento (quirúrgico u otro) que es menos invasivo que la cirugía abierta usada para el mismo propósito. Los procedimientos de cirugía mínimamente invasiva (MIS) se realizan a través de uno o más orificios de

acceso, por ejemplo incisiones cortas ('cirugía de ojal') o a través de las aberturas naturales del cuerpo. Por ende, los procedimientos MIS requieren de instrumentos quirúrgicos especialmente diseñados que se hacen pasar a través de estos orificios de acceso. En la cirugía abdominal, el acceso de los instrumentos habitualmente se efectúa mediante los denominados trócares, que son mayormente tubos rígidos con un diámetro interno típico de entre 5 y 12 mm. El tamaño pequeño de los orificios de acceso usados en la MIS restringe lo que se puede insertar en los orificios. Por ello, todas las herramientas y materiales quirúrgicos usados en los procedimientos MIS deben ser de un tamaño y una condición que permita su inserción a través de los orificios de acceso y, por supuesto, deben ser estériles al igual que todas las herramientas médicas. Por ende, las herramientas y los materiales muy a menudo se diseñan especialmente para su uso en una MIS.

En WO 97/21383 (Nycomed Arzneimittel GmbH) se divulga un instrumento quirúrgico que comprende un miembro de aplicación, en donde dicho miembro de aplicación comprende una porción con forma de vara para así permitir que una lámina de material quirúrgico tal como, por ejemplo TachoComb® (esponja de colágeno equino recubierto/Nycomed) se enrolle para formar un rollo tipo tapete de material quirúrgico sobre la porción con forma de vara del miembro de aplicación. Sin embargo, este instrumento manual para el enrollado manual de materiales quirúrgicos, tales como soportes de colágeno, tienen diversas desventajas como se describirá más adelante. En WO 02/058749 se divulga la inserción no estéril de TachoComb® en un equipo endoscópico,

en donde la muestra es aplanada manualmente para poder envolverlo manualmente alrededor de un "perno" guía. En WO 02/058749 se describe que el producto de colágeno "debe permanecer suficientemente flexible bajo condiciones secas como para poder doblarlo y enrollarlo" (página 29, líneas 19-20). Así, WO 02/058749 solamente se relaciona con el enrollado manual (es decir, a mano), no estéril de TachoComb® y además describe que el proceso de enrollado debe ser "seco". Un problema significativo con los métodos anteriores que emplean un miembro de aplicación o perno guía para el enrollamiento manual del soporte de colágeno surge en el caso que la aplicación de múltiples soportes de colágeno enrollados/bobinados sea necesaria en sucesión rápida (por ejemplo, ya sea debido a que un soporte de colágeno sea insuficiente para detener por completo la hemorragia o debido a un error en la aplicación del primer soporte de colágeno). En este caso, no se puede usar el mismo miembro de aplicación para aplicar el segundo soporte de colágeno: en su lugar, se deben preparar múltiples miembros de aplicación. Esto es porque para poder aplicar correctamente los productos basados en colágeno, tal como el producto TachoComb®, el miembro de aplicación debe estar completamente seco con el fin de evitar la activación de las propiedades adhesivas del soporte de colágeno. Si el soporte de colágeno se vuelve prematuramente húmedo por contacto de un miembro de aplicación o perno guía húmedo, el soporte se pegará al miembro de aplicación/perno guía y/o se convertirá en una masa de material pegajoso inutilizable. Otra manera de enrollar láminas quirúrgicas basadas en colágeno es para que el cirujano pueda usar sus manos de la misma manera que haría para enrollar un

cigarrillo; sin embargo, para esto y para todos los casos de enrollamiento manual anteriores, el producto quirúrgico enrollado no es de forma estable y por ello es más difícil de manipular de una manera controlada después de la inserción en el cuerpo: el producto cuya forma no es estable puede "abrirse" en de una manera descontrolada durante el proceso de desenrollado y adherirse incorrectamente. Esto constituye un problema en particular para la cirugía MIS, donde es más difícil manipular el producto una vez que se encuentra en el cuerpo ya que solamente se tiene un acceso indirecto a la lámina quirúrgica mediante los instrumentos quirúrgicos endoscópicos. Una manera de disminuir el efecto del producto quirúrgico basado en colágeno enrollado cuya forma no es estable es atar el producto enrollado con una sutura; sin embargo esta solución solamente es relevante cuando el soporte enrollado no es desenrollado *in vivo* sino que se mantiene en el paciente en un estado enrollado (p.ej., en un procedimiento de nefrectomía parcial).

Para aplicaciones tales como MIS persiste entonces la necesidad de producir un producto quirúrgico basado en colágeno enrollado mejorado, cuyas dimensiones sean de utilidad para las aplicaciones MIS y de propiedades útiles para promover la coagulación y el sellado de heridas, pero que permita una aplicación fácil de más de un soporte de colágeno en sucesión rápida y que además le ofrezca al cirujano un control mejorado del complejo proceso de desplazar el soporte al sitio de tejido deseado y aplicarlo.

Un problema adicional con todos los tipos anteriores de procesos de enrollamiento manual para soportes de colágeno es que los resultados por supuesto dependen en gran medida de la

habilidad del médico practicante individual que realiza el proceso de enrollado, y por ello su reproducibilidad es altamente variable, y puede conducir a un producto no estéril, desparejo y por ende un enrollamiento no reproducible del soporte de colágeno, y una pérdida de recubrimiento impredecible.

Por consiguiente, persiste la necesidad en el arte de un soporte de colágeno recubierto con fibrinógeno humano y trombina humana diseñado especialmente para su uso en una cirugía mínimamente invasiva y que sea listo para usar, que mantenga la esterilidad y que tenga una eficacia hemostática y de sellado del tejido y una fuerza de adhesión al tejido vivo aceptables; y también que permita la aplicación fácil de más de un soporte de colágeno en sucesión rápida para las técnicas MIS, y también sería ventajoso que le permita al cirujano un mayor control sobre la aplicación al tejido deseado durante un procedimiento MIS con el fin de evitar la adhesión del soporte de colágeno en un sitio incorrecto.

Por ende, sería ventajoso contar con un soporte de colágeno recubierto con fibrinógeno humano y trombina humana listo para usar particularmente diseñado para su uso en MIS, tal como diseñado para su ajuste en un tubo y/u orificio de acceso en una MIS, preferentemente tal como para su inserción en dispositivos endoscópicos, y en particular sería ventajoso un soporte de colágeno recubierto con fibrinógeno humano y trombina humana listo para usar que tenga una eficacia hemostática, una fuerza de adhesión al tejido vivo y esterilidad aceptables que sea listo para usar en una MIS, que permita una aplicación fácil de más de un soporte de colágeno en sucesión rápida para las técnicas MIS; y que

también le permita al cirujano un mayor control sobre la aplicación al tejido deseado durante un procedimiento MIS con el fin de evitar la adhesión del soporte de colágeno en el sitio incorrecto.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención comprende proporcionar un soporte de colágeno recubierto con fibrinógeno humano y trombina humana listo para usar diseñado, por ejemplo, para su uso en una cirugía mínimamente invasiva, tal como diseñado preferentemente para su inserción en dispositivos endoscópicos, que resuelva los problemas mencionados previamente.

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un proceso para enrollar un soporte de colágeno, donde el soporte de colágeno comprende (i) una capa de colágeno y (ii) una capa de recubrimiento que comprende fibrinógeno y trombina, donde dicho proceso comprende los pasos sucesivos de:

- humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno,
 - enrollar dicho soporte de colágeno tomando el soporte de colágeno entre un par de miembros alargados, y rotar el par de miembros alargados alrededor de un eje que es paralelo a una extensión longitudinal de los miembros alargados con el fin de enrollar el soporte de colágeno sobre los miembros, en tanto el soporte de colágeno es sostenido por un dispositivo de soporte,
 - secar el soporte de colágeno enrollado,
- proporcionando de esa manera un soporte de colágeno enrollado de forma estable.

Una forma de realización de la presente invención se

relaciona con un proceso para enrollar un soporte de colágeno, donde el soporte de colágeno comprende (i) una capa de colágeno y (ii) una capa de recubrimiento que comprende fibrinógeno mayormente sólido y trombina mayormente sólida, donde dicho proceso comprende los pasos sucesivos de:

- humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno,
- enrollar dicho soporte de colágeno tomando el soporte de colágeno entre un par de miembros alargados, y rotar el par de miembros alargados alrededor de un eje que es paralelo a una extensión longitudinal de los miembros alargados con el fin de enrollar el soporte de colágeno sobre los miembros, en tanto el soporte de colágeno es sostenido por un dispositivo de soporte,
- secar el soporte de colágeno enrollado,

proporcionando de esa manera un soporte de colágeno enrollado de forma estable.

La presente invención se relaciona además con un soporte de colágeno enrollado que se puede obtener, o como alternativa que se obtiene, mediante el proceso de la presente invención.

Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado

- que comprende una capa de colágeno y una capa de recubrimiento encima de la capa de colágeno, donde la capa de recubrimiento comprende trombina y fibrinógeno y

- que tiene la forma de un elemento alargado con una cantidad de vueltas del soporte de colágeno alrededor del eje longitudinal del elemento alargado y al menos las vueltas externas están orientadas de modo tal que la capa de recubrimiento constituye la superficie externa de cada una de

dichas vueltas,

en donde

- el soporte de colágeno enrollado es de forma estable y define un soporte de colágeno en una configuración enrollada donde dichas vueltas externas avanzan a lo largo de una espiral en una sección transversal del soporte de colágeno.

La presente invención se relaciona además con un método para suministrar el soporte de colágeno enrollado de la presente invención en una ubicación blanco, que comprende el paso de pasar dicho soporte de colágeno enrollado a través de un orificio o tubo de acceso hacia la ubicación blanco.

La presente invención se relaciona además con el uso del soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la presente invención en una terapia y/o en un método de cirugía.

Un aspecto adicional de la presente invención es un aparato para proveer un soporte de colágeno enrollado, donde dicho aparato comprende

- un dispositivo para aplicar humedad a un soporte de colágeno antes del enrollado del soporte de colágeno,
- un dispositivo de enrollamiento que comprende
- medios de sujeción rotatorios para sujetar el soporte de colágeno a lo largo de un borde y enrollar el soporte de colágeno, y
- un dispositivo de soporte para sostener el soporte de colágeno mientras está siendo enrollado.

Otro aspecto de la invención se relaciona con un proceso para la preparación de un soporte de colágeno comprimido enrollado que comprende los pasos de

- a) proporcionar un soporte de colágeno que tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina

sólida distribuido uniformemente y fijado sobre dicho soporte de colágeno

- b) opcionalmente humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno proporcionando así un soporte de colágeno opcionalmente humedecido,
- c) comprimir dicho soporte de colágeno opcionalmente humedecido para proveer un soporte de colágeno comprimido,
- d) enrollar dicho soporte de colágeno comprimido,
- e) obtener un soporte de colágeno comprimido enrollado,
- f) opcionalmente secar el soporte de colágeno comprimido enrollado del paso e),
- g) opcionalmente esterilizar el soporte de colágeno comprimido enrollado del paso e) o f),
- h) opcionalmente embalar el soporte de colágeno comprimido enrollado del paso e), f) o g) en un recipiente adecuado, y de esa manera obtener un soporte de colágeno comprimido enrollado que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un diámetro de a lo sumo 10 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 30 mm de Hg, tal como al menos 35 mm de Hg, tal como preferentemente 40 mm de Hg medida con una prueba de presión (PCT) después de desenrollar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado, y
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de un soporte de colágeno comprimido, que comprende los pasos de

- a. proporcionar un soporte de colágeno que tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho

soporte de colágeno

- b. opcionalmente humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno proporcionando así un soporte de colágeno opcionalmente humedecido,
 - c. comprimir dicho soporte de colágeno opcionalmente humedecido para proveer un soporte de colágeno comprimido,
 - d. opcionalmente secar dicho soporte de colágeno comprimido del paso c),
 - e. opcionalmente esterilizar dicho soporte de colágeno comprimido del paso c) o d),
 - f. embalar dicho soporte de colágeno comprimido del paso c), d) o e) en un recipiente adecuado,
- y de esa manera obtener un soporte de colágeno comprimido que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un espesor de a lo sumo 4 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 30 mm de Hg, tal como al menos 35 mm de Hg, tal como preferentemente 40 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT)
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Aún otro aspecto de la presente invención comprende proporcionar un proceso para la preparación de un soporte de colágeno enrollado que comprende los pasos de

- a. proporcionar un soporte de colágeno que tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno
- b. opcionalmente humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno proporcionando así un soporte de colágeno opcionalmente humedecido,
- c. enrollar dicho soporte de colágeno para proporcionar un

soporte de colágeno enrollado,

d. opcionalmente secar el soporte de colágeno enrollado del paso c),

e. opcionalmente esterilizar el soporte de colágeno enrollado del paso c) o d),

f. opcionalmente embalar el soporte de colágeno enrollado del paso c), d) o e) en un recipiente adecuado,

y de esa manera obtener un soporte de colágeno enrollado que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un diámetro de a lo sumo 10 mm
- II. una fuerza adhesiva de al menos 30 mm de Hg, tal como al menos 35 mm de Hg, tal como preferentemente 40 mm de Hg medida con una prueba de presión (PCT) después de desenrollar dicho soporte de colágeno enrollado, y
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Aún otro aspecto de la presente invención comprende proporcionar un proceso de desenrollado de un soporte de colágeno comprimido enrollado, que comprende los pasos de

- a) proporcionar un soporte de colágeno comprimido enrollado preparado de acuerdo con la invención,
- b) desembalar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado de dicho recipiente adecuado,
- c) pasar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado a través de un orificio de acceso, tal como un trócar,
- d) desenrollar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado cuando sale de dicho orificio de acceso,
- e) obtener un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado que tiene una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT), y un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Otro aspecto de la presente invención comprende proporcionar un proceso de desenrollado de un soporte de colágeno enrollado, que comprende los pasos de:

- a) proporcionar un soporte de colágeno enrollado preparado de acuerdo con la invención,
- b) desembalar dicho soporte de colágeno enrollado de dicho recipiente adecuado,
- c) pasar dicho soporte de colágeno enrollado a través de un orificio de acceso, tal como un trócar,
- d) desenrollar dicho soporte de colágeno enrollado cuando sale de dicho orificio de acceso,
- e) obtener un soporte de colágeno enrollado desenrollado que tiene una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT), y un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Un aspecto adicional de la presente invención comprende proporcionar un soporte de colágeno comprimido enrollado preparado de acuerdo con el proceso de la invención, donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida que está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno, y que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un diámetro de a lo sumo 10 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida al desenrollarlo mediante una prueba de presión (PCT)
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Otro aspecto de la presente invención comprende proporcionar un soporte de colágeno comprimido enrollado que se puede obtener mediante un proceso que comprende los pasos de

- a. proporcionar un soporte de colágeno que tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida que está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno
 - b. opcionalmente humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno proporcionando así un soporte de colágeno opcionalmente humedecido,
 - c. comprimir dicho soporte de colágeno opcionalmente humedecido para proveer un soporte de colágeno comprimido,
 - d. enrollar dicho soporte de colágeno comprimido,
 - e. obtener un soporte de colágeno comprimido enrollado
 - f. opcionalmente secar el soporte de colágeno comprimido enrollado del paso e),
 - g. opcionalmente esterilizar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado del paso e) o f),
 - h. opcionalmente envasar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado del paso e), f) o g) en un recipiente adecuado, y de esa manera obtener un soporte de colágeno comprimido enrollado que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:
 - I. un diámetro de a lo sumo 10 mm
 - II. una fuerza adhesiva de al menos 40 mm de Hg medida con una prueba de presión (PCT) después de desenrollar dicho soporte de colágeno
 - III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .
- Aún otro aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado de acuerdo con la invención que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:
- I. un espesor de a lo sumo 4 mm

- II. una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT)
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .
- IV. dicho soporte de colágeno comprimido enrollado tiene la capacidad de adherirse al tejido mientras está siendo desenrollado sin volver a enrollarse.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado de acuerdo con la invención que tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno, y que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un espesor de a lo sumo 4 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida en una cámara PCT
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .
- IV. donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado tiene la capacidad de adherirse al tejido mientras está siendo desenrollado sin volver a enrollarse.

Otro aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido de acuerdo con la invención que tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida que está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno, y que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un espesor de a lo sumo 4 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT)
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Otro aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la invención que tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida que está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno, y que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un diámetro de a lo sumo 10 mm
- II. una fuerza adhesiva de al menos 40 mm de Hg medida con una prueba de presión (PCT) después de desenrollar dicho soporte de colágeno
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para su uso en el sellado de tejidos, la adhesión de tejidos y la hemostasia.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para su uso en una cirugía mínimamente invasiva.

Otro aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para su uso en una cirugía endoscópica.

Otro aspecto adicional de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado de acuerdo con la invención para su uso en el sellado de tejidos, la adhesión de tejidos y la hemostasia.

Otro aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado de acuerdo con la invención para su uso en una cirugía mínimamente invasiva.

Un aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado de acuerdo con

la invención para su uso en una cirugía endoscópica.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido al menos en parte mecánicamente enrollado desenrollado de acuerdo con la invención para su uso en el sellado de tejidos, la adhesión de tejidos y la hemostasia.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido al menos en parte mecánicamente enrollado desenrollado de acuerdo con la invención para su uso en una cirugía mínimamente invasiva.

Un aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido desenrollado al menos en parte mecánicamente enrollado de acuerdo con la invención para su uso en una cirugía endoscópica.

Otro aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de tejidos que necesitan sellado y/o adhesión.

Un aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de una hemorragia en tejidos que necesitan de hemostasia.

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de una lesión asociada con la realización de una cirugía mínimamente invasiva.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de

una lesión asociada con la realización de un tratamiento endoscópico, tratamiento por laparoscopia o un tratamiento de toracoscopia.

Aún otro aspecto de la presente invención se relaciona con un proceso para enrollar un soporte de colágeno, donde el soporte de colágeno comprende (i) una capa de colágeno y (ii) una capa de recubrimiento que preferentemente comprende fibrinógeno y trombina, donde dicho proceso comprende los pasos sucesivos de:

- humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno,
 - enrollar dicho soporte de colágeno,
 - secar el soporte de colágeno enrollado,
- proporcionando de esa manera un soporte de colágeno enrollado de forma estable.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la adherencia de un soporte de colágeno (en estado desenrollado) de la presente invención sobre un trozo de tejido de hígado (véase la descripción en el Ejemplo 2).

La Figura 2 muestra el aspecto de soportes de colágeno preenrollados (en estado desenrollado) aplicados *in vivo* en un hígado de cerdo, 7 días después de una cirugía (véase la descripción en el Ejemplo 7).

La Figura 3 muestra soportes de colágeno preenrollados de acuerdo con la invención en un trócar al lado de una cinta de medición (imagen superior). La imagen inferior muestra la longitud y el ancho de soportes de colágeno preenrollados de acuerdo con la invención. Los vellones son de tamaño mediano

(lote 10419312 y 10431721).

La Figura 4 muestra cámaras de prueba PCT y un tensiómetro para medir la presión sanguínea.

La Figura 5 muestra un TachoSil® que "se abre bruscamente" desde la configuración enrollada después de haber sido enrollado usando un miembro de aplicación (se muestra sobre el lado izquierdo de la figura) tal como se divulga en WO 97/21383. El TachoSil® enrollado que "se abre bruscamente" desde la configuración enrollada se muestra sobre la derecha de la figura. Fragmentos de recubrimiento que se ha desprendido desde el TachoSil® son visibles en la figura.

La Figura 6 muestra TachoSil® (soportes de colágeno con un peso de aproximadamente 1000 mg) que ha sido enrollado directamente, es decir, sin haber sido humedecido y comprimido previamente. Nótese la superficie agrietada del recubrimiento. El "peso" de los soportes de colágeno se refiere al peso del soporte del colágeno *excluyendo* el peso de la capa de recubrimiento.

La Figura 7 muestra un ejemplo de la manera de aplicar un soporte de colágeno enrollado dentro, por ejemplo, de una cavidad u orificio en un órgano o tejido, tal como en una cirugía de pulmón. En la parte superior derecha de la figura se muestra un miembro de aplicación.

La Figura 8 muestra un soporte de colágeno enrollado desenrollado sobre una ubicación blanco en un órgano o tejido, tal como en una cirugía de

pulmón. El soporte de colágeno desenrollado hace tope y se mantiene en la ubicación blanco usando fórceps. Se muestra un miembro de aplicación a la izquierda de la figura.

La Figura 9 muestra el humedecimiento de un soporte de colágeno enrollado (en estado desenrollado) aplicado, por ejemplo, dentro de una cavidad o de un orificio en un órgano o tejido, tal como en una cirugía de pulmón. El humedecimiento se realiza usando, por ejemplo, una solución salina y/o la aplicación de presión en el soporte de colágeno mediante el uso de hisopos o toallitas humedecidos en solución salina. La Figura 9 muestra una toallita humedecida en solución salina sostenida con fórceps que se usa para moldear el producto TachoSil® sobre el sitio de aplicación, y un hisopo humedecido en solución salina se usa en casos en los que una toallita es insuficiente y se requiere humectación y compresión adicional.

La Figura 10 muestra un soporte de colágeno enrollado (en estado desenrollado) aplicado, por ejemplo, dentro de una cavidad o de un orificio en un órgano o tejido, tal como en una cirugía de pulmón, que está siendo desembalado de una bolsa de plástico estéril con una mínima cantidad de aire en su interior usando dos juegos de fórceps.

La Figura 11 divulga esquemáticamente una forma de realización preferida de un aparato para proporcionar un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la

presente invención.

En las figuras, las mismas características se etiquetan con números idénticos - remitirse, por ejemplo a la detallada descripción de la Figura 11 para los números.

La presente invención se describirá a continuación con mayor detalle.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Antes de describir la presente invención con mayor detalle, primero se definirán los siguientes términos y convenciones:

El término "soporte de colágeno", en el presente contexto, es cualquier soporte adecuado que comprende colágeno que puede tener una capa de recubrimiento que comprende/consiste en una capa de colágeno y/o una capa de recubrimiento. En una forma de realización, el soporte de colágeno puede estar enrollado o bobinado (las palabras "enrollado" y "bobinado" se usan indistintamente en la presente). El soporte de colágeno puede, en otra forma de realización, encontrarse en un estado desenrollado o desbobinado después del enrollado, es decir, como un soporte de colágeno desenrollado o desbobinado (los términos "desenrollar" o "desbobinar" se usan indistintamente en la presente). El soporte de colágeno enrollado de la presente invención puede ser, en una forma de realización, un soporte de colágeno enrollado, comprimido, o, en otra forma de realización, una versión desenrollada de un soporte de colágeno enrollado, comprimido. Preferentemente, el soporte de colágeno es una esponja de colágeno que comprende o que consiste esencialmente de fibras de colágeno de tipo I y un

recubrimiento. Aunque el material de soporte preferentemente es una esponja de colágeno que comprende material de colágeno de tipo I de mamífero, transgénico o de fuentes recombinantes, también puede comprender otro tipo de colágeno, por ejemplo, uno o más de colágeno de tipo I, II, III, IV, VII y/o X. Preferentemente, el soporte de colágeno, tal como una esponja de colágeno, está recubierto con los factores de coagulación humanos fibrinógeno y trombina y opcionalmente también riboflavina (un agente colorante amarillo usado para ayudar en la identificación del lado activo del soporte de colágeno). Por consiguiente, en una forma de realización de la presente invención, el soporte de colágeno es una esponja de colágeno que consiste esencialmente de fibras de colágeno de tipo I y un recubrimiento de fibrinógeno, trombina y riboflavina. El fibrinógeno y la trombina pueden ser, por ejemplo, fibrinógeno y trombina humanos, y se pueden purificar a partir de una fuente natural, o, como alternativa, pueden ser por ejemplo fibrinógeno y trombina humanos transgénicos o recombinantes, o pueden elaborarse mediante otros métodos tal como, por ejemplo, síntesis química. El fibrinógeno y la trombina son preferentemente sólidos o mayormente sólidos y, en una forma de realización, pueden ser de origen humano. En otra forma de realización, al menos uno y más preferentemente ambos componentes de fibrinógeno y trombina tienen la secuencia de aminoácidos humana y se pueden producir mediante tecnología recombinante, cuerpos de inclusión o síntesis química. La trombina y fibrinógeno en una forma de realización están secos, tal como que contienen menos que 5% de agua, tal como menos que 4% de agua, tal como menos que 3%

de agua, tal como menos que 2% de agua, tal como menos que 1% de agua, tal como menos que 0,8% de agua, tal como menos que 0,6% de agua, tal como menos que 0,4% de agua, tal como menos que 0,2% de agua, tal como menos que 0,1% de agua. En una forma de realización de la presente invención, el soporte de colágeno comprende o consiste en (i) una capa de colágeno y (ii) una capa de recubrimiento que comprende fibrinógeno y opcionalmente un agente colorante tal como, por ejemplo, riboflavina. El soporte de colágeno puede en una forma de realización adicional comprender otros péptidos, tal como otros péptidos con la capacidad de provocar hemostasis.

En una forma de realización de la presente invención, las expresiones esponja de colágeno, vellón de colágeno, parche de colágeno o simplemente vellón o parche son términos que se usan como sinónimos para indicar un soporte de colágeno. El soporte puede comprender como una alternativa del colágeno un co-polímero biodegradable o un polímero tal como un ácido polihialurónico, un polihidroxiácido, por ejemplo ácido láctico, ácido glucólico, ácido hidroxibutanoico, una celulosa o gelatina. Otro soporte alternativo puede ser poligalactina 910, es decir, un copolímero sintético, absorbible de 90% de glicólido ($C_2H_2O_2$) y 10% de láctido ($C_6H_8O_4$), tal como, por ejemplo, con la fórmula molecular $(C_2H_2O_2)_m$ y $(C_3H_4O_2)_n$. Un soporte alternativo adicional puede ser colágeno equino, tal como, por ejemplo, colágeno equino nativo extraído de los tendones.

Por consiguiente, la parte de colágeno del soporte de colágeno puede en una forma de realización de la presente invención ser sustituido por una matriz de no colágeno que está recubierta de la misma forma que el soporte de colágeno

como se describe en la presente, es decir, en una forma de realización de la presente invención se provee un soporte que comprende o consiste en una matriz de no colágeno recubierta con un recubrimiento que comprende o consiste en fibrinógeno y trombina. Un ejemplo de una matriz de no colágeno adecuada es una tela de celulosa. En una forma de realización de la presente invención, la matriz de no colágeno es una lámina de tela de celulosa regenerada oxidada sujeta a un fieltro de poliglactina 910 no tejido.

Sin embargo, preferentemente es un soporte de colágeno que preferentemente tiene una forma adecuada para una esponja medicada. En una forma de realización de la invención, el soporte de colágeno que pasará por el proceso de enrollado de la presente invención es idéntico a Tachosil® o TachoComb® disponible de Nycomed, tal como se describe en WO 02/058 749, WO 02/070 594 y WO 02/058 750.

Una capa de colágeno preferida preferentemente significará una esponja de colágeno producida mediante el método de acuerdo con la invención como se divulga en WO 02/070594. La capa de colágeno que se usa en la presente invención preferentemente cumple con al menos uno, tal como al menos dos o al menos tres de los siguientes criterios:

- un valor de pH de entre 5,0 y 6,0,
- un contenido de ácido láctico de a lo sumo un 5%,
- un contenido de amonio de a lo sumo un 0,5%,
- un contenido de proteínas solubles, calculado como el contenido de albúmina, de a lo sumo un 0,5%,
- un contenido de cenizas de sulfato de a lo sumo un 1,0%,
- un contenido de metales pesados de a lo sumo 20 ppm,
- una pureza microbiológica de a lo sumo 103 CFU/g,

- un contenido de colágeno de entre 75% y 100%,
- una densidad de 1-10 mg/cm³, tal como 2-7 mg/cm³,
- un módulo de elasticidad de 5-100 N/cm², tal como 10-50 N/cm², y en donde cuando se aíslan partes de la esponja, dicha esponja tendrá las siguientes propiedades:
- un módulo de elasticidad en el rango de entre 5 y 100 N/cm²,
- una densidad en el rango de entre 1 y 10 mg/cm³,
- un diámetro de cámara de más de 0,75 mm y menos que 4 mm, o un diámetro de cámara promedio de a lo sumo 3 mm.

Por favor, nótese que la densidad de un soporte de colágeno es la densidad del soporte de colágeno *excluyendo* la capa de recubrimiento.

Preferentemente, la capa de colágeno cumple con al menos lo siguiente:

- un valor de pH de entre 5,0 y 6,0,
- un contenido de ácido láctico de a lo sumo un 5%,
- un contenido de amonio de a lo sumo un 0,5%,
- un contenido de proteínas solubles, calculado como el contenido de albúmina, de a lo sumo un 0,5%,
- un contenido de cenizas de sulfato de a lo sumo un 1,0%,
- un contenido de metales pesados de a lo sumo 20 ppm,
- una pureza microbiológica de a lo sumo 10³ CFU/g,
- un contenido de colágeno de entre 75% y 100%,
- una densidad de 1-10 mg/cm³, tal como 2-7 mg/cm³,

Además, la capa de colágeno es hermética y estanca a líquidos en el sentido que, una vez que se aplica la esponja de colágeno a una herida, no permitirá el paso de aire o líquido a través de la capa de colágeno. Los líquidos son absorbidos en la capa. Este efecto se logra primariamente

debido al hecho que la capa de colágeno tiene una estructura tridimensional con cámaras apiladas separadas y sustancialmente encerradas en su totalidad por paredes de material de colágeno, a diferencia de las esponjas de colágeno conocidas que tienen una estructura fibrosa.

En el presente contexto, el término "diámetro de cámara" se comprenderá como la distancia más grande en línea recta de pared a pared en una cámara, es decir, como la mayor distancia diagonal en línea recta de una cámara. Las cámaras pueden ser de forma poligonal, tal como de forma octagonal. Por consiguiente, cuando se corta el soporte, las cámaras se dividen y cortan en cavernas.

Se ha encontrado que un diámetro de cámara de más de 0,75 mm y menos que 4 mm, o un diámetro de cámara promedio de a lo sumo 3 mm, vuelve a la esponja de colágeno particularmente útil para recubrirla con una preparación adhesiva de fibrina. Cuando se corta el soporte, las cámaras se dividen y cortan en cavernas. El fibrinógeno preferentemente sólido y la trombina preferentemente sólida se fijan a la capa de colágeno y la mayor parte queda en las cavernas proporcionando así una distribución sustancialmente homogénea de la trombina preferentemente sólida y del fibrinógeno preferentemente sólido. Debido a esto y a la fijación, es posible introducir cantidades sustanciales de fibrinógeno y trombina sobre el soporte a diferencia de la situación donde las composiciones líquidas de trombina y fibrinógeno, p.ej., se gotean o rocían sobre el material.

Cada soporte de colágeno recubierto así como la capa de colágeno no recubierta se inspeccionan visualmente por la "distribución de tamaños de poro" - no se permiten poros más

anchos que 4 mm y más profundos de 2 mm. Si fuera necesario, los tamaños se miden con una regla.

La fijación de la capa de recubrimiento a la capa de colágeno preferentemente significa que la capa de recubrimiento se adhiere por medio de interacciones mecánicas, es decir, por inclusión sobre la superficie de los poros del soporte de colágeno y dentro de la capa de recubrimiento.

En una forma de realización preferida de la presente invención, la cantidad de fibrinógeno y trombina/cm² en la capa de recubrimiento puede ser:

- Trombina 1,3-2,7 UI/cm² y/o
- Fibrinógeno 3,6-7,4 mg/ cm²

En una forma de realización, las cantidades mencionadas previamente de fibrinógeno y trombina/cm² son idénticas a las de Tachosil® o TachoComb® disponible de Nycomed, tal como se describe en WO 02/058 749, WO 02/070 594 y WO 02/058 750.

Una distribución sustancialmente homogénea de la trombina sólida y del fibrinógeno sólido significa que la capa de recubrimiento está distribuida sustancialmente homogéneamente por toda la capa de colágeno, lo cual significa que los cambios locales en el espesor de la capa de recubrimiento se observa visualmente en secciones transversales SEM, es decir, la capa de recubrimiento se puede ubicar sobre la superficie y a veces en un nivel inferior en una celda abierta. No debería haber ninguna grieta (fisura) de lado a lado sobre la capa de recubrimiento.

En una forma de realización, un soporte de colágeno de acuerdo con la presente invención puede tener un tamaño de 92-98 mm * 46-50 mm * 4-7 mm y este soporte se denomina un soporte de colágeno de gran tamaño y tiene la forma de una

caja de sección transversal rectangular con todos los lados planos. Por ende, el área de la mayor sección transversal rectangular es de aproximadamente $42,3 - 49,0 \text{ cm}^2$. En otra forma de realización, un soporte de colágeno de tamaño mediano de acuerdo con la presente invención mide $46-49 \text{ mm} * 46-50 \text{ mm} * 4-7 \text{ mm}$, y tiene la forma de una caja cuadrada de sección transversal cuadrada. Por ende, el área de la sección transversal cuadrada es de aproximadamente $21,2 - 24,5 \text{ cm}^2$. Se prefiere un soporte de colágeno de tamaño mediano de acuerdo con la invención. En aún otra forma de realización, un soporte de colágeno de tamaño pequeño o mini de acuerdo con la invención mide $28-33 \text{ mm} * 23-27 \text{ mm} * 4-7 \text{ mm}$, y tiene la forma de una caja de sección transversal rectangular con todos los lados planos. Por ende, el área de la mayor sección transversal rectangular es de aproximadamente $6,4 - 8,9 \text{ cm}^2$.

En una forma de realización de la invención, un soporte de colágeno presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas, tal como al menos dos de las siguientes propiedades físicas, tal como al menos tres de las siguientes propiedades físicas, tal como al menos cuatro de las siguientes propiedades físicas: un módulo de elasticidad en el rango de $5-100 \text{ N/cm}^2$, una densidad de $1-10 \text{ mg/cm}^3$, un diámetro de cámara mayor que $0,75 \text{ mm}$ y menor que 4 mm y/o que tiene un diámetro de cámara promedio inferior a 3 mm y sobre dicho soporte de colágeno está distribuida homogéneamente y de manera fija el fibrinógeno sólido y la trombina sólida. Por favor nótese que la densidad de un soporte de colágeno es la densidad del soporte de colágeno *excluyendo* la capa de recubrimiento.

De acuerdo con la invención, un soporte de colágeno se

puede manipular por ejemplo mediante una manipulación manual y/o mecánica (es decir, humidificación, compresión, enrollado, desenrollado y pasaje a través de un orificio de acceso, tal como un trócar) dando como resultado diversos soportes de colágeno manipulados de manera diferente tales como:

1. Un soporte de colágeno humedecido
2. Un soporte de colágeno comprimido, opcionalmente un soporte de colágeno humedecido comprimido
3. Un soporte de colágeno enrollado, opcionalmente un soporte de colágeno enrollado humedecido
4. Un soporte de colágeno comprimido enrollado, opcionalmente un soporte de colágeno enrollado comprimido humedecido
5. Un soporte de colágeno humedecido al menos en parte mecánicamente
6. Un soporte de colágeno al menos en parte mecánicamente comprimido, opcionalmente un soporte de colágeno al menos en parte mecánicamente comprimido humedecido
7. Un soporte de colágeno al menos en parte mecánicamente enrollado, opcionalmente un soporte de colágeno al menos en parte mecánicamente enrollado humedecido
8. Un soporte de colágeno al menos en parte mecánicamente enrollado, opcionalmente un soporte de colágeno al menos en parte mecánicamente enrollado humedecido

Se debería notar que todos los aspectos relativos a soportes de colágeno mencionados previamente también se aplican a los soportes de colágeno preparados al menos en parte mecánicamente.

El término "mecánicamente" se refiere a cualquier manera no manual de producir, obtener o proveer una esponja

medicada, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido de la presente invención por medio de un proceso al menos semiautomático, tal como un proceso completamente automático.

El término "mecánicamente estable" se refiere a una "forma estable".

El término "de forma estable" según se usa para un soporte de colágeno enrollado de forma estable preferentemente significa un soporte de colágeno enrollado que conserva su forma geométrica sin estar fijado por medio de elementos de restricción o constricción que no forman parte del soporte de colágeno. Por ejemplo, un soporte de colágeno enrollado de forma estable puede conservar su forma geométrica por la capa de recubrimiento y/o no hay tensión que actúa sobre la capa de colágeno para distorsionarla, tal como desenrollar el soporte de colágeno enrollado. Una característica adicional de la forma estable es que el soporte de colágeno enrollado se puede deformar elásticamente y revertir a la forma que tenía antes de la deformación elástica por la liberación de la tensión provista por la deformación elástica. Una característica adicional de un soporte de colágeno enrollado de forma estable es que está preferentemente endurecido en la forma enrollada.

El término sólido según se usa, por ejemplo, en fibrinógeno sólido y trombina sólida se emplea de la manera conocida comúnmente por el especialista para indicar un material en estado sólido. El término mayormente sólido se usa preferentemente para indicar que una fracción menor del material en cuestión se encuentra en un estado que es diferente del estado sólido (tal como menor que 5%, tal como

menor que 3%, preferentemente menor que 1%, tal como menor que 0.5%). Como alternativa, mayormente sólido preferentemente se usa para indicar que el material en cuestión puede contener líquido, tal como menor que 5% de líquido, o menor que 1% de líquido.

El término "manual" se refiere a cualquier manera manual de producir, obtener o proveer un soporte, tal como una esponja medicada o como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido de la presente invención. Por consiguiente, el término "manual" significa cualquier manera en la cual se lleva a cabo al menos un paso del método de producción (por ejemplo, el paso de enrollado y/o el paso de compresión) usando al menos una mano humana, por ejemplo enrollar el vellón de colágeno alrededor de un "borne" a mano o comprimiendo el vellón de colágeno usando fuerza manual, por ejemplo comprimiendo el vellón directamente por aplicación de una o más manos humanas. En una forma de realización preferida de la presente invención, al menos el paso de enrollado y/o el paso de compresión no se llevan a cabo manualmente, es decir, no se llevan a cabo usando manos humanas. Por consiguiente, en una forma de realización preferida de la presente invención, el vellón de colágeno no se enrolla alrededor de un objeto (tal como un borne) a mano y/o el vellón de colágeno no es comprimido por la aplicación de al menos una mano humana.

El término "al menos en parte mecánicamente preparada/manipulada" se refiere a un proceso en donde al menos una parte de un paso de proceso se realiza mecánicamente, por ejemplo cuando un soporte de colágeno se comprime mecánicamente pero el soporte de colágeno es ubicado manualmente en

el dispositivo de compresión, tal como a través de un juego rodillos para una compactación con rodillos.

El término "enrollado" significa cualquier proceso bien conocido para enrollar un objeto, es decir, manualmente, mecánicamente o una combinación de los mismos.

El término enrollado según se usa, por ejemplo, en el enrollado de dicho soporte de colágeno preferentemente se refiere al proceso de envolver el soporte de colágeno en un elemento que preferentemente tiene secciones transversales con forma de espiral. El soporte de colágeno enrollado puede tener un núcleo con forma de S

En una forma de realización de acuerdo con la invención, cuando un soporte de colágeno es enrollado mecánicamente, el proceso de enrollado comprende los pasos de sujetar al menos un borde externo de un soporte de colágeno mediante el uso de al menos un dispositivo de sujeción, tales como pinzas, tales como "dedos" mecánicos, y enrollar dicho al menos un dispositivo de sujeción alrededor de su eje central y de esa manera también enrollar dicho soporte de colágeno, y liberar dicho soporte de colágeno enrollado mecánicamente de dicho al menos un dispositivo de sujeción. El proceso para enrollar un soporte de colágeno de acuerdo con la invención también comprende enrollar preferentemente un soporte de colágeno comprimido, tal como un soporte de colágeno comprimido al menos en parte mecánicamente, tal como un soporte de colágeno humedecido, tal como un soporte de colágeno humedecido comprimido. Por ende, el enrollado se puede aplicar a cualquier soporte de colágeno, tal como una esponja medicada, que se usa directamente sin exposición previa a una o más manipulaciones físicas, tal como p.ej. humidificación,

compresión, temperatura ambiente elevada y humedad o radiación gamma. Preferentemente, el proceso de enrollado se puede aplicar a cualquier soporte de colágeno que previamente ha sido expuesto a una o más de dichas manipulaciones físicas. En el presente contexto, las palabras enrollar, bobinar, rotar o girar se usan indistintamente.

El término "soporte de colágeno comprimido" preferentemente significa un soporte de colágeno comprimido, que ha sido sometido a una presión distribuida homogéneamente (es decir, una compresión) para alcanzar las siguientes propiedades físicas: un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida que está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno, y que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas en el estado desenrollado:

- I. un espesor de a lo sumo 4 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida al desenrollarlo mediante una prueba de presión (PCT)
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

En una forma de realización de la presente invención, dicho soporte de colágeno comprimido opcionalmente fue humedecido ya sea antes u opcionalmente después del paso de compresión por al menos un lado de dicho soporte de colágeno. Dicho soporte de colágeno comprimido opcionalmente ha sido procesado al menos en parte mecánicamente.

El término "compresión" se refiere al proceso para comprimir un objeto, tal como un soporte de colágeno, y en el presente contexto se refiere a aquel proceso cuando el soporte de colágeno al ser comprimido es sometido a una presión distribuida homogéneamente. Las palabras compresión o

compactación se usan indistintamente. Asimismo, las expresiones que explican que un objeto puede ser comprimido, prensado o compactado se usan indistintamente en la presente. El soporte de colágeno, por ejemplo, se puede comprimir cuando pasa a través de un juego de rodillos usando un determinado tamaño de hueco. El soporte de colágeno que es prensado, preferentemente es un soporte de colágeno humedecido o un soporte de colágeno no humedecido. Se prefiere el uso de un compactador de rodillos (compresión mecánica). Por ende, la compresión puede efectuarse mediante cualquier medio manual o mecánico convencional para comprimir un objeto sometándolo a una presión distribuida homogéneamente, es decir, preferentemente haciéndolo pasar a través de un juego de rodillos para una compactación con rodillos, ubicando el soporte entre dos juegos de placas uniformes/planas, donde la placa superior es un émbolo, o haciendo rodar un objeto cilíndrico sobre dicho soporte que está ubicado sobre una placa basal plana, uniforme.

La expresión "tamaño de hueco" se refiere, en el presente contexto, a la distancia más corta medida en mm entre los rodillos en un compactador de rodillos. Preferentemente, la compresión se efectúa por compactación con rodillos usando un tamaño de hueco entre los rodillos de no más de 0,30 mm, tal como no más de 0,35 mm, tal como no más de 0,40 mm, tal como no más de 0,45 mm, tal como no más de 0,50 mm, tal como no más de 0,55, tal como no más de 0,60 mm, tal como no más de 0,65 mm, tal como no más de 0,70 mm, tal como preferentemente no más de 0,75 mm, tal como no más de 0,80 mm, tal como no más de 0,85 mm, tal como no más de 0,90 mm, tal como no más de 0,95 mm y tal como no más de 1,00

mm. Se prefiere usar un tamaño de hueco entre los rodillos de aproximadamente 0,45-0,75 mm, tal como aproximadamente 0,45-0,70 mm, tal como aproximadamente 0,45-0,65 mm, tal como aproximadamente 0,45-0,60 mm, tal como aproximadamente 0,45-0,55 mm, tal como aproximadamente 0,45-0,50 mm, tal como aproximadamente 0,50-0,75 mm, tal como aproximadamente 0,55-0,75 mm, tal como aproximadamente 0,60-0,75 mm, tal como aproximadamente 0,65-0,75 mm, tal como aproximadamente 0,70-0,75 mm, tal como aproximadamente 0,50-0,70 mm, tal como aproximadamente 0,50-0,65 mm, tal como aproximadamente 0,50-0,60 mm, tal como aproximadamente 0,60-0,70 mm, tal como aproximadamente 0,60-0,65 mm. Un tamaño de hueco de aproximadamente 0,40 mm da como resultado una compresión dura/fuerte, en tanto un tamaño de hueco de aproximadamente 0,75 mm da como resultado una compresión suave.

Preferentemente, los rodillos que realizan dicha compactación con rodillos tienen un diámetro de aproximadamente 100 mm, tal como aproximadamente 80 mm, tal como aproximadamente 70 mm, tal como aproximadamente 38-62 mm, tal como aproximadamente 43-57 mm, tal como preferentemente aproximadamente 48-52 mm. Dichos rodillos son preferentemente de un material inflexible e inerte que no transfiere el material del rodillo a dichos soportes de colágeno comprimidos con la compactación, es decir, la superficie de los rodillos son importantes. En una forma de realización, los rodillos están pulidos.

En una forma de realización, el término "soporte de colágeno enrollado" preferentemente es un soporte de colágeno enrollado caracterizado por las siguientes propiedades físicas: un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y

trombina sólida que está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno, y que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un diámetro de a lo sumo 10 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida al desenrollarlo mediante una prueba de presión (PCT)
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Por ejemplo, el soporte de colágeno enrollado puede tener un diámetro de a lo sumo 12 mm, tal como a lo sumo 11 mm, tal como a lo sumo 10 mm, por ejemplo a lo sumo 8 mm, tal como a lo sumo 6 mm, por ejemplo a lo sumo 4 mm, junto con una fuerza de adhesión de al menos 30 mm de Hg, de al menos 35 mm de Hg, tal como preferentemente 40 mm de Hg medido con el desenrollado mediante una prueba de presión (PCT), y opcionalmente un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Se debería notar que el soporte de colágeno enrollado opcionalmente puede haber sido humedecido antes de enrollar por al menos un lado de dicho soporte de colágeno (es decir, el soporte ha sido enrollado después de humedecerlo sobre al menos un lado), preferentemente por el lado frontal que comprende dicho recubrimiento, dando como resultado un soporte de colágeno enrollado que tiene el recubrimiento orientado externamente. Dicho soporte de colágeno enrollado opcionalmente ha sido procesado mecánicamente al menos en parte, opcionalmente también humedecido al menos en parte mecánicamente.

El término "soporte de colágeno comprimido" significa un soporte de colágeno comprimido caracterizado por las siguientes propiedades físicas: un recubrimiento que

comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida que está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno, y que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un diámetro de a lo sumo 10 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida al desenrollarlo mediante una prueba de presión (PCT)
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Se debería notar que dicho soporte de colágeno comprimido enrollado opcionalmente puede haberse humedecido antes de comprimirlo y/u opcionalmente enrollado al menos en parte mecánicamente.

Por consiguiente, una ventaja de la invención es que dicho soporte de colágeno comprimido enrollado está listo para usar en una cirugía mínimamente invasiva, tal como listo para ser insertado en dispositivos endoscópicos.

El término "soporte de colágeno comprimido mecánicamente enrollado" significa un soporte de colágeno que ha sido comprimido mecánicamente y luego enrollado mecánicamente y que se caracteriza por las siguientes propiedades físicas: un recubrimiento que comprende un fibrinógeno sólido y una trombina sólida que está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno mecánicamente comprimido enrollado, y que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un diámetro de a lo sumo 10 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida al desenrollarlo mediante una prueba de presión (PCT)
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Opcionalmente, dicho soporte de colágeno mecánicamente

comprimido enrollado ha sido humedecido mecánicamente durante el procesamiento.

El término "humedecer o humidificación" se refiere al proceso de humedecer/humectar al menos parte de un soporte de colágeno con al menos un solvente líquido por preferentemente al menos un lado de dicho soporte que fue recubierto por al menos un lado con un recubrimiento que comprende sustancias biológicamente activas. Si se recubre más de un lado del soporte con un recubrimiento que comprende sustancias biológicamente activas, entonces el término puede comprender humedecer tal como al menos dos lados, tal como al menos tres lados, tal como al menos cuatro lados, tal como al menos cinco lados, tal como todos los lados de dicho soporte de colágeno. El lado humectado preferentemente es el lado que comprende un recubrimiento, pero también puede ser un lado que no comprende un recubrimiento.

El término humedecer o humectar, según se usa p.ej. en la humectación de al menos una parte de dicho soporte de colágeno, preferentemente también significa el paso de aplicar una sustancia líquida al soporte de colágeno.

Por consiguiente, el término "soporte de colágeno humedecido" se refiere a un soporte de colágeno que ha estado expuesto a por lo menos un solvente líquido por preferentemente al menos un lado de dicho soporte, tal como al menos dos lados, tal como al menos tres lados, tal como al menos cuatro lados, tal como al menos cinco lados, tal como todos los lados, para obtener un soporte de colágeno humedecido.

En una forma de realización de la presente invención, el soporte de colágeno preferentemente fue humedecido por al

menos un lado de dicho soporte (es decir, el frente) que tiene al menos un lado recubierto con un recubrimiento que comprende sustancias biológicamente activas antes de su compresión y/o antes de ser enrollado. Las palabras humedecido y humectado se usan indistintamente. En otra forma de realización, se prefiere humectar tanto la parte frontal como posterior de un soporte de colágeno de la presente invención, en donde la parte frontal comprende dicho recubrimiento. Dicho soporte de colágeno humedecido opcionalmente ha sido procesado al menos en parte mecánicamente.

En una forma de realización de la presente invención, dicho soporte de colágeno humedecido tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida que está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno, y que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un diámetro de a lo sumo 10 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida al desenrollarlo mediante una prueba de presión (PCT)
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

El término "solvente" se refiere a cualquier solvente adecuado, tal como salina fisiológica, agua purificada, vapor acuoso o cualquier solvente orgánico adecuado, tal como etanol, etanol deshidratado con un contenido máximo de 0,1% de agua, isopropanol o metanol. Un alcohol se selecciona del grupo que consiste en etanol, etanol deshidratado con un contenido máximo de 0,1% de agua, 1-propanol, 2-propanol, 2-metil-2-propanol, etilenglicol, 1-butanol, 2-butanol o cualquier combinación de los mismos. En una forma de realización, el solvente se selecciona entre etanol, etanol

deshidratado con un contenido máximo de 0,1% de agua, isopropanol, 1-propanol, 2-metil-2-propanol, agua o cualquier combinación de los mismos. En una forma de realización adicional, el solvente se selecciona entre etanol, etanol deshidratado con un contenido máximo de 0,1% de agua, isopropanol, agua o combinaciones de los mismos. En una forma de realización el etanol es etanol deshidratado con un contenido máximo de 0,1% de agua. En una forma de realización del solvente aplicado, la cantidad de solvente aplicado es de aproximadamente 0,8-10,75 mg/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 1,2-10,75 mg/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 0,8-10,4 mg/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 0,8-6,1 mg/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 1,2-4,7 mg/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 2,85-4,24 mg/cm². El solvente preferido es un alcohol - preferentemente etanol. En una forma de realización, el solvente consiste esencialmente en una mezcla de etanol o etanol deshidratado con un contenido máximo de 0,1% de agua y agua o isopropanol y agua, en donde la cantidad de agua constituye hasta un 20%, tal como hasta un 18%, tal como hasta un 16%, tal como hasta un 14%, tal como hasta un 12%, tal como hasta un 10%, tal como hasta un 8%, tal como hasta un 6%, tal como hasta un 5%, tal como hasta un 4%, tal como hasta un 3%, tal como un 2,4%, tal como hasta un 2%, tal como hasta un 1,5%, tal como hasta un 1%, tal como hasta un 0,5%. El solvente también puede contener fibrinógeno y/o trombina y/o albúmina y/o alguna sal. En una forma de realización adicional, el etanol o etanol deshidratado con un contenido máximo de 0,1% de agua es el solvente preferido y se usa en una cantidad de

aproximadamente 9 mg de etanol/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 8, mg de etanol/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 7, mg de etanol/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 6 mg de etanol/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 5, mg de etanol/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 4, mg de etanol/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 3, mg de etanol/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 2, mg de etanol/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 1,2, mg de etanol/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 1 mg de etanol/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 0,5 mg de etanol/cm² de soporte de colágeno

Sin considerar la teoría en particular, se especula que si se usa más que aproximadamente 10,75 mg de etanol o etanol deshidratado con un contenido máximo de 0,1% de agua/cm² de soporte de colágeno, tal como aproximadamente 10,4, mg de etanol/cm² de soporte de colágeno podría ocasionar que los soportes de colágeno se pongan pegajosos cuando se comprimen. Por ende, se prefiere usar un nivel de etanol de no más de 10,75 mg de etanol/cm² de vellón de colágeno.

El término "humedad relativa (RH)" significa la cantidad de vapor de agua en una mezcla de aire y vapor de agua.

En una forma de realización, el proceso de acuerdo con la presente invención tiene lugar a 10-75% de RH, tal como 30-50% de RH, tal como 30-60%, tal como 30-64% de RH, tal como 30-65% de RH, tal como 30-70% de RH, tal como 40-60% de RH, tal como 40-64% de RH, tal como 40-70% de RH y opcionalmente a una temperatura de 5-30°C, tal como 18-22°C, tal como 18-25°C. En una forma de realización preferida, la RH es del

30-50% y la temperatura es de 18-22 °C que es el rango preferido de humedad relativa y de temperatura del ambiente (por ejemplo, las instalaciones de fabricación), donde se procesan los soportes de colágeno enrollados y/o comprimidos. Véase más adelante la definición del término "secado". En otra forma de realización el rango de humedad relativa y la temperatura del ambiente (por ejemplo, las instalaciones de fabricación) donde se procesan los soportes de colágeno enrollados y/o comprimidos es de aproximadamente 25 °C y 64-70% de RH.

El término "módulo de elasticidad" se refiere a la tendencia de un objeto de deformarse elásticamente, es decir, de manera no permanente cuando se aplica una fuerza sobre el mismo. En el presente contexto, el módulo de elasticidad se usa para describir la elasticidad de un soporte de colágeno de la presente invención. En la presente invención, el módulo de elasticidad se mide en N/cm^2 . El módulo de elasticidad preferentemente es de 5-100 N/cm^2 , tal como 15-90 N/cm^2 , tal como 25-80 N/cm^2 , tal como 35-70 N/cm^2 , tal como 45-60 N/cm^2 , tal como 50-55 N/cm^2 . El módulo de elasticidad es un parámetro bien conocido en el arte para medir la elasticidad, como se divulga por ejemplo en el libro de J.E. Gordon, *The New Science of Strong Materials or Why You Don't Fall Through the Floor*, página 38-43 y EP 1 053 757 B1. El módulo de elasticidad representa entonces la flexibilidad elástica de un material, la flexibilidad de cualquier objeto dado.

El "módulo de elasticidad" se refiere al módulo de Young, E, la constante física, caracterizada por la rigidez de un material elástico. E es la fuerza (N) dividida por el área (mm^2), expresada como N/mm^2 o MPa.

El término "densidad" o densidad másica de un material se refiere a la masa de material por volumen unitario. El símbolo más comúnmente usado para la densidad es ρ , pero en el presente contexto, la densidad se define como el peso por unidad de volumen, mg/cm^3 , que también se denomina peso específico. El método y el equipo usados para determinar la densidad se divulgan con mayor detalle más adelante en la sección de ejemplos. La densidad de un soporte de colágeno de acuerdo con la presente invención es la densidad del soporte de colágeno *excluyendo* la capa de recubrimiento. En una forma de realización de la presente invención, la densidad del soporte de colágeno antes de la humectación y/o enrollado y/o compresión, tal como para el soporte de colágeno provisto en el paso (a) de la presente invención, se encuentra en el rango de 1-10 mg/cm^3 , tal como en el rango de 1-9 mg/cm^3 , tal como en el rango de 1-8 mg/cm^3 , tal como en el rango de 1-7 mg/cm^3 , tal como en el rango de 1-6 mg/cm^3 , tal como en el rango de 1-5 mg/cm^3 , tal como en el rango de 1-4 mg/cm^3 , tal como en el rango de 1-3 mg/cm^3 , tal como en el rango de 1-2 mg/cm^3 , tal como en el rango de 2-9 mg/cm^3 , tal como en el rango de 2-8 mg/cm^3 , tal como en el rango de 2-7 mg/cm^3 , tal como en el rango de 2-6 mg/cm^3 , tal como en el rango de 2-5 mg/cm^3 , tal como en el rango de 2-4 mg/cm^3 , tal como en el rango de 3-9 mg/cm^3 , tal como en el rango de 3-8 mg/cm^3 , tal como en el rango de 3-7 mg/cm^3 , tal como en el rango de 3-6 mg/cm^3 , tal como en el rango de 3-5 mg/cm^3 , preferentemente tal como en el rango de 3,0-4,5 mg/cm^3 , tal como en el rango de 3,0-4,4 mg/cm^3 , tal como en el rango de 3,0-4,3 mg/cm^3 , tal como en el rango de 3,0-4,2 mg/cm^3 , tal como en el rango de 3,0-4,1 mg/cm^3 , tal como en el rango de 3,0-4,0 mg/cm^3 , tal

como en el rango de 3,0-3,9 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,8 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,7 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,6 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,4 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,3 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,2 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,1 mg/cm³, tal como en el rango de 3,1-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,2-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,3-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,4-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,5-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,6-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,7-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,8-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,9-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 4,0-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 4,1-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 4,2-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 4,3-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 4,4-4,5 mg/cm³.

La densidad de un soporte de colágeno humedecido y/o comprimido y/o enrollado de la presente invención preferentemente se encuentra en el rango de 1-15 mg/cm³, tal como en el rango de 2-15 mg/cm³, tal como en el rango de 3-15 mg/cm³, tal como en el rango de 4-15 mg/cm³, tal como en el rango de 5-15 mg/cm³, tal como en el rango de 6-15 mg/cm³, tal como en el rango de 7-15 mg/cm³, tal como en el rango de 8-15 mg/cm³, tal como en el rango de 9-15 mg/cm³, tal como en el rango de 10-15 mg/cm³, tal como en el rango de 11-15 mg/cm³, tal como en el rango de 12-15 mg/cm³, tal como en el rango de 13-15 mg/cm³, tal como en el rango de 14-15 mg/cm³, tal como en el rango de 3-14 mg/cm³, tal como en el rango de 3-12 mg/cm³, tal como en el rango de 3-10 mg/cm³, tal como en el rango de 3-9 mg/cm³, tal como en el rango de 3-8 mg/cm³, tal

como en el rango de 3-7 mg/cm³, tal como en el rango de 3-6 mg/cm³, tal como en el rango de 3-5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-4,4 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-4,3 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-4,2 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-4,1 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-4,0 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,9 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,8 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,7 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,6 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,4 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,3 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,2 mg/cm³, tal como en el rango de 3,0-3,1 mg/cm³, tal como en el rango de 3,1-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,2-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,3-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,4-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,5-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,6-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,7-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,8-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 3,9-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 4,0-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 4,1-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 4,2-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 4,3-4,5 mg/cm³, tal como en el rango de 4,4-4,5 mg/cm³

La densidad de un soporte de colágeno humedecido y/o comprimido y enrollado de la presente invención se mide al desenrollar dicho soporte de colágeno enrollado de la presente invención. Por favor, nótese que la densidad de un soporte de colágeno de la presente invención es la densidad del soporte de colágeno *excluyendo* la capa de recubrimiento.

Actualmente se prefiere determinar la densidad pesando un soporte de colágeno de volumen conocido, tal como un

soporte de colágeno enrollado y/o comprimido de un tamaño determinado (véase la sección de ejemplos), tal como un soporte de colágeno de gran tamaño (también denominado tira o vellón). La densidad se calcula dividiendo la masa del soporte de colágeno por el volumen del soporte de colágeno. El método y el equipo usados para determinar la densidad se divulgan con mayor detalle más adelante en la sección de ejemplos.

El término "recubrimiento" preferentemente se refiere a un recubrimiento que comprende o que esencialmente consiste en las sustancias biológicamente activas fibrinógeno y trombina que están distribuidas homogéneamente y se fijan sobre al menos un lado de un soporte de colágeno de la presente invención, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido desenrollado. El recubrimiento también puede incluir, por ejemplo, riboflavina (de color amarillo como marcador de área recubierta). En una forma de realización de la presente invención, las sustancias activas son preferentemente fibrinógeno humano sólido, trombina humana sólida y opcionalmente riboflavina sólida. Por consiguiente en una forma de realización de la invención, el recubrimiento esencialmente consiste en fibrinógeno humano sólido, trombina humana sólida y riboflavina sólida. El recubrimiento está presente en al menos un lado del soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido desenrollado. Por ende, en una forma de realización el soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido, tal como un soporte de colágeno

enrollado y/o comprimido desenrollado comprende uno o más lados activos en donde el fibrinógeno está presente en una cantidad de 1,3-10 mg/cm², tal como 2-10 mg/cm², tal como 4,3-6,7 mg/cm², preferentemente aproximadamente 3,6-7,4 mg/cm², tal como aproximadamente 5,5 mg/cm² y la trombina está presente en una cantidad de 0,9 - 20 UI/cm², tal como 0,9 - 15 UI/cm², tal como 0,9 - 10 UI/cm², tal como 1,0-5,5 UI/cm², preferentemente tal como aproximadamente 1,3-2,7 UI/cm², tal como aproximadamente 2,0 UI/cm². Dicho recubrimiento se aplica preferentemente a por lo menos un lado de dicho soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido desenrollado.

Cuando el soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido desenrollado, tiene un recubrimiento en un lado de dicho soporte y cuando está enrollado, el lado recubierto con las sustancias biológicamente activas puede estar orientado externamente en dicho soporte de colágeno enrollado o el lado recubierto con las sustancias biológicamente activas puede estar orientado internamente en el soporte de colágeno enrollado. Actualmente, se prefiere la primera alternativa para un soporte de colágeno comprimido enrollado de la presente invención, es decir, la orientación externa de dicho recubrimiento.

El término "diámetro" de, por ejemplo, el soporte de colágeno enrollado se refiere al diámetro de la sección transversal de cualquier tipo de soporte de colágeno que está enrollado o bobinado de acuerdo con la presente invención. Por

consiguiente, el diámetro del soporte de colágeno enrollado resultante, cuando se mide en la sección transversal (por ejemplo, el lado más corto) es aproximadamente 5-12 mm, tal como aproximadamente 6-11, tal como aproximadamente 7-10 mm, tal como aproximadamente 8-9 mm, tal como a lo sumo 11 mm, preferentemente tal como a lo sumo 10 mm, preferentemente tal como a lo sumo 9 mm, tal como a lo sumo 8 mm, tal como a lo sumo 7 mm, tal como a lo sumo 6 mm, tal como a lo sumo 5 mm, tal como a lo sumo 4,5 mm, tal como a lo sumo 4 mm, tal como a lo sumo 3,5 mm, tal como a lo sumo 3 mm, tal como a lo sumo 2,5 mm, tal como a lo sumo 2,0 mm, tal como a lo sumo 1,5 mm, tal como a lo sumo 1,0 mm. El diámetro preferido es menor que 10 mm para vellones de tamaño mediano, es decir, vellones de tamaño mediano que tienen dimensiones de 46-49 mm * 46-50 mm * 4-7 mm. En la Figura 3, se muestra la longitud y el ancho de los soportes de colágeno pre-enrollados de acuerdo con la invención.

El término "espesor" se refiere a la distancia medible más corta a través de cualquier soporte de colágeno de la invención que está desenrollado o no enrollado, lo que significa que el espesor depende de si el soporte de colágeno se enrolló o no previamente y/o si se comprimió, humedeció o no previamente. Cuando el término espesor se usa para describir cualquier tipo de soporte de colágeno desenrollado o no enrollado de acuerdo con la presente invención, el espesor se entiende en el sentido del espesor que es aproximadamente 1-10 mm, tal como aproximadamente 2-8, tal como aproximadamente 4-6, tal como a lo sumo 10 mm, tal como a lo sumo 9 mm, tal como a lo sumo 8 mm, tal como a lo sumo 7 mm, tal como a lo sumo 6 mm, tal como a lo sumo 5 mm, tal

como a lo sumo 4 mm, tal como a lo sumo 3 mm, tal como a lo sumo 2 mm, tal como a lo sumo 1 mm. En una forma de realización, el espesor preferido de un soporte de colágeno es 4-7 mm. En otra forma de realización, el espesor preferido de un soporte de colágeno desenrollado es a lo sumo 4 mm.

El término "fuerza de adhesión" se refiere a la capacidad de un soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido a adherirse al tejido vivo y por consiguiente la fuerza de adhesión refleja la actividad farmacéutica de un soporte de colágeno de acuerdo con la invención, es decir, la capacidad de un soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido de proveer el sellado de tejidos, la adhesión de tejidos y hemostasia. La fuerza de adhesión puede medirse con una medición *en vitro*, tal como la prueba PCT y tiene unidades de mm de Hg. La prueba PCT se describe en el Ejemplo 4. La fuerza de adhesión de un soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido puede medirse usando varios métodos de prueba de presión que en conjunto investigan cuanta presión puede soportar un dispositivo de muestra/médico antes de sufrir una ruptura/rotura. Por consiguiente, estos métodos se usan para determinar la fuerza de adhesión/sellado de un parche, tal como una esponja medicada, preferentemente tal como un soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido de acuerdo con la presente invención. Por ende, estos métodos simulan la capacidad de la fuerza de adhesión/sellado de una esponja medicada en un organismo vivo tal como un mamífero, por ejemplo, una rata, un perro o un humano sometido a una

cirugía tal como una cirugía mínimamente invasiva. Estos métodos comprenden métodos conocidos por un especialista en el arte, tal como, por ejemplo, el evaluador de fuga / ruptura hidráulica HBLT (Crescent Design), tal como el evaluador de ruptura por presión ATC (ATC Inc.), tal como el evaluador de ruptura hidráulica Evolution (AE Solutions, Inc.). En el presente contexto, una prueba de presión denominada "PCT" se usa para simular la fuerza de adhesión *in vitro* de un soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido de la presente invención en una muestra de tejido o una muestra de tejido simulada. Por ende, se prefiere PCT en la presente invención.

"PCT" se refiere a una prueba de presión que se usa para medir la fuerza de adhesión/sellado de un soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido en una membrana sintética que imita la adhesión con un tejido de mamífero. La prueba se realiza, por ejemplo, con una muestra de soporte de colágeno enrollado que después de desenrollarlo se corta en un cuadrado de 3 x 3 cm. El lado activo de las muestras cortadas se humedece con salina y se coloca en la membrana sintética que se provee con un orificio en el centro ($\emptyset$ 1 cm). La membrana con la muestra adherida de soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido se coloca y se fija sobre una cámara hermética en la cual se bombea aire. La presión requerida para afectar/romper el sello formado por el soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido se mide en mm de Hg y se denomina "fuerza de adhesión" como se definió anteriormente. La prueba se describe con mayor detalle en el Ejemplo 4.

Una forma de realización de la presente invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde cada soporte de colágeno individual, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido de una muestra de 10 soportes de colágeno tiene una fuerza de adhesión de más de aproximadamente 40 mm de Hg y en donde el promedio de 10 soportes de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido en dicha muestra tiene una fuerza de adhesión de más de aproximadamente 50 mm de Hg tal como se mide con la prueba de presión (PCT).

El término "adherencia" se refiere a la capacidad *en vitro* de un soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido para adherirse al tejido vivo de acuerdo con la presente invención. Se investiga cualitativamente la adherencia por inspección visual de la adherencia de un soporte de colágeno a un tejido y por consiguiente la adherencia aproxima una parte de la actividad farmacéutica de un soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido de acuerdo con la invención, es decir, la capacidad de un soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido a adherirse a un órgano o parte de tejido aislado. Un ejemplo de una prueba de adherencia se muestra en el Ejemplo 2 y la Figura 1 ilustra la adherencia.

El término "pérdida de recubrimiento" se refiere a la fuerza de adhesión/fijación de la capa de recubrimiento a la capa de colágeno, tal como de la capa de colágeno a un soporte de colágeno enrollado/bobinado y/o comprimido. La pérdida de recubrimiento se describe con más detalle en el Ejemplo 1. Este término no debe confundirse con "adherencia" como se

describió anteriormente.

La pérdida de capa de recubrimiento se mide indirectamente al pesar, p.ej., un soporte de colágeno enrollado de un tamaño predeterminado antes de desenrollarlo y pesarlo de nuevo inmediatamente después que ha sido desenrollado, por lo que una cantidad de recubrimiento que puede haberse perdido se expresa en mg/cm^2 o en porcentaje, véase más adelante.

Un manejo fuerte de un soporte de colágeno de la invención, tal como la manipulación mecánica (es decir, humidificación, compresión, enrollado, desenrollado y pasaje a través de un orificio de acceso, tal como un trócar) puede llevar a que el recubrimiento se caiga del soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido. En la Figura 5 se muestra tal manejo fuerte. Un método que puede usarse para determinar la pérdida de recubrimiento se describe en el Ejemplo 1. El soporte de colágeno comprimido enrollado está sustancialmente sin cambios tras la salida de dicho trócar o simplemente luego que se desenrolla sin pasar a través de un trócar y tiene menos pérdida de material de recubrimiento que 20%, tal como menor que 18%, tal como menor que 16%, tal como menor que 14%, tal como menor que 12%, tal como menor que 10%, tal como menor que 8%, tal como menor que 6%, tal como menor que 4%, tal como menor que 2%, tal como menor que 1,5%, tal como menor que 1%, tal como menor que 0,5%, tal como menor que 0,2%, tal como 0% como una indicación de la flexibilidad del soporte de colágeno y el recubrimiento. En una forma de realización de la presente invención los porcentajes se calculan como sigue: un soporte de colágeno enrollado de la invención se pesa antes de que pase a través de un trócar. Después de la salida de dicho trócar, dicho

soporte de colágeno enrollado se desenrolla y se lo pesa de nuevo inmediatamente después, por lo que la cantidad de recubrimiento que puede haberse perdido se expresa en porcentaje. Se hace notar que un soporte de colágeno desenrollado de la presente invención tiene un valor de PCT aceptable aún si pierde menos que 20% de material de recubrimiento.

La pérdida de recubrimiento es preferentemente menor que 1,0 mg/cm², tal como menor que 0,9 mg/cm², tal como menor que 0,8 mg/cm², tal como menor que 0,7 mg/cm², preferentemente tal como menor que 0,6 mg/cm², tal como menor que 0,5 mg/cm², tal como menor que 0,4 mg/cm², tal como menor que 0,3 mg/cm², tal como menor que 0,2 mg/cm², tal como menor que 0,1 mg/cm², tal como 0,01 mg/cm².

Obviamente, no es posible medir la pérdida de recubrimiento en vivo luego de la salida de un soporte de colágeno enrollado o comprimido enrollado de la invención de un orificio de acceso, tal como un trocar dentro de un organismo vivo.

El término "nivel de garantía de esterilidad (SAL)" se refiere a un término usado en microbiología para describir la probabilidad de que una única unidad sea no estéril después de haber estado sometida a un proceso de esterilización. Por ejemplo, los fabricantes de dispositivos médicos diseñan sus procesos de esterilización para un SAL extremadamente bajo que tiene una probabilidad de supervivencia microbiana de 10^{-6} , es decir, una garantía de probabilidad menor que o igual a 1 en 1 millón de que microorganismos viables estén presentes en el dispositivo esterilizado, tal como se define en USP 34 <1211> (Farmacopea de los Estados Unidos de América versión

32, capítulo 1211. SAL también se usa para describir la eficacia de eliminación en un proceso de esterilización donde un proceso de esterilización muy efectivo tiene un SAL muy bajo.

La esterilización puede ocurrir antes y/o después de cualquiera de los pasos de embalaje.

Se puede usar radiación gamma como un método de esterilización para eliminar organismos vivos en un proceso denominado irradiación. Las aplicaciones de irradiación incluyen equipo médico esterilizado como una alternativa a las autoclaves o los medios químicos. En una forma de realización de la presente invención, un soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido, se somete a radiación gamma. La radiación gamma puede reducir el valor de PCT obtenido del soporte de colágeno, tal como no más que 0,5%, tal como no más que 1%, tal como no más que 2%, tal como no más que 3%, tal como no más que 4%, tal como no más que 5%, tal como no más que 6%, tal como no más que 7%, tal como no más que 8%, tal como no más que 9%, tal como preferentemente no más que 10%, tal como no más que 11%, tal como no más que 12%, tal como no más que 13%, tal como no más que 14%, tal como no más que 15%, tal como no más que 16%, tal como no más que 17%, tal como no más que 18%, tal como no más que 19%, tal como no más que 20%, tal como no más que 25%. Esto se evaluó *in vitro* mediante la inspección visual de la adherencia de un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la invención en tejido de hígado. El fibrinógeno está preferentemente presente en una cantidad de 2-10 mg/cm² y la trombina está preferentemente presente en una cantidad de 1,0-5,5 UI/cm² después del proceso de irradiación y se

prefiere que los niveles puedan exceder sus respectivos niveles tal como no más que 0,5%, tal como no más que 1%, tal como no más que 2%, tal como no más que 3%, tal como no más que 4%, tal como no más que 5%, tal como no más que 6%, tal como no más que 7%, tal como no más que 8%, tal como no más que 9%, tal como preferentemente no más que 10%, tal como no más que 11%, tal como no más que 12%, tal como no más que 13%, tal como no más que 14%, tal como no más que 15%, tal como no más que 16%, tal como no más que 17%, tal como no más que 18%, tal como no más que 19%, tal como no más que 20%, tal como no más que 25%. Se hace notar que "exceder sus respectivos niveles" significa que los valores pueden tanto aumentar como disminuir.

Se prefiere que el soporte de colágeno comprimido y/o enrollado pueda almacenarse durante una cantidad de tiempo aceptable mientras se mantienen sus propiedades biológicas y fisicoquímicas, es decir, preferentemente, el almacenamiento no afecta las propiedades físicas y químicas de dicho soporte de colágeno comprimido y/o enrollado ni la adherencia *en vitro* (en tejido de hígado) y la fuerza de adhesión (valor de PCT) de los soportes de colágeno comprimido y/o enrollados.

Una duración de almacenamiento aceptable es de preferentemente hasta 60 meses, tal como hasta 54 meses, tal como hasta 48 meses, tal como hasta 42 meses, tal como hasta 36 meses, tal como hasta 30 meses, tal como hasta 24 meses, tal como hasta 18 meses, tal como hasta 12 meses, tal como hasta 6 meses, tal como hasta 5 meses, tal como hasta 4 meses, tal como hasta 3 meses, tal como hasta 2 meses, tal como hasta 1 mes. Por ende, se prefiere que los soportes de colágeno comprimidos y/o enrollados de la presente invención sean

estables.

El término "estable" se refiere a que dichos soportes de colágeno enrollados y/o comprimidos son fisicoquímicamente y biológicamente estables lo que significa que los mismos retienen las mismas propiedades que las que tenían cuando se prepararon. Por ende, dichos soportes de colágeno enrollados y/o comprimidos retienen su estabilidad durante el transporte, almacenamiento (acopio), logística, ventas y hasta e incluso el uso final de dichos soportes de colágeno enrollados y/o comprimidos, es decir, los soportes de colágeno mantienen las normas y todos los requisitos de uso final.

El término "secado" se refiere a cualquier método bien conocido de secado de un objeto, tal como secado por evaporación pasiva, desecación, soplado de aire con una humedad inferior a la que el objeto necesita para secar dicho objeto, aplicación de calor, etcétera. En una forma de realización, el secado se realiza en un túnel de secado, es decir, un túnel que comprende una cinta transportadora que transporta las bandejas que contienen los soportes de colágeno enrollados a través del túnel con un flujo de aire que garantiza el secado. En otra forma de realización, el pasaje a través del túnel, es decir, la longitud del secado toma alrededor de 30 minutos. En otra forma de realización, el túnel de secado evapora el solvente tal como evapora etanol, por ejemplo, evapora isopropanol, por ejemplo, evapora isopropanol y etanol. El agua se evapora usando un desecante, tal como gel de silicio. La evaporación de agua puede tomar hasta aproximadamente 48 horas, tal como hasta aproximadamente 36 horas, tal como hasta aproximadamente 24 horas, tal como hasta aproximadamente 18 horas, tal como

hasta aproximadamente 12 horas, tal como hasta aproximadamente 6 horas, tal como hasta aproximadamente 2 horas. La evaporación de agua preferentemente toma hasta aproximadamente 24 horas.

Preferentemente se usa *gel de sílice* en el sentido de una forma porosa, vítrea, granular de dióxido de silicio que se fabrica sintéticamente a partir de silicato de sodio. Gel de sílice es un desecante comúnmente usado como perlas embaladas en una bolsa permeable.

Instrumento endoscópico: "instrumento endoscópico" se refiere en la presente a cualquier instrumento endoscópico conocido por el especialista en el arte, por ejemplo, pinzas de sujeción endoscópicas, pinza endoscópica, disector endoscópico, fórceps endoscópico, sujetador Johansons u otro sujetador endoscópico, tijeras endoscópicas, una grapa endoscópica, dos o más grapas, hisopos laparoscópicos (preferentemente sujetos en largos pasadores o fijos en grapas), u otro instrumento endoscópico adecuado.

En una forma de realización de la presente invención, el secado de un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido opcionalmente humidificado de acuerdo con la invención no afecta las propiedades físicas y químicas de dicho soporte de colágeno ni la adherencia in vitro (en tejido de hígado) y la fuerza de adhesión (valor de PCT) de dicho soporte de colágeno. En una forma de realización de la presente invención, un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido opcionalmente humidificado se seca con la evaporación pasiva de un solvente, preferentemente etanol mediante el control de la temperatura ambiente y la humedad ambiente dentro de rangos de 3-35 °C, 5-80% RH, tal como 13-35 °C, 36-65% RH,

tal como 23-35 °C, 36-65% RH, tal como 33-35 °C, 36-65% RH, tal como 3-25 °C, 36-65% RH, tal como 3-15 °C, 36-65% RH, tal como 3-5 °C, 36-65% RH, preferentemente 18-22 °C, 40-60% RH, tal como 18-22 °C, 36-65% RH, tal como en 20-25 °C, 40-60% RH, tal como en 22-25 °C, 40-60% RH, tal como en 24-25 °C, 40-60% RH, tal como en 18-23 °C, 40-60% RH, tal como en 18-21 °C, 40-60% RH, tal como en 18-19 °C, 40-60% RH, tal como en 18-25 °C, 35-60% RH, tal como en 18-25 °C, 30-60% RH, tal como en 18-25 °C, 40-65% RH, tal como en 18-25 °C, 40-70% RH, tal como en 18-25 °C, 40-75% RH, tal como en 18-25 °C, 40-80% RH, tal como en 18-25 °C, 45-80% RH, tal como en 18-25 °C, 50-80% RH, tal como en 18-25 °C, 55-80% RH, tal como en 18-25 °C, 60-80% RH, tal como en 18-25 °C, 65-80% RH, tal como en 18-25 °C, 70-80% RH, tal como en 18-25 °C, 75-80% RH. Dicho soporte de colágeno enrollado y/o comprimido opcionalmente humidificado se seca preferentemente durante 30 minutos por soplado de aire con una humedad inferior que dicho soporte de colágeno (tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido que necesita secado) sobre dicho soporte de colágeno seguido por la evaporación pasiva del solvente al colocar dicho soporte de colágeno en un desecador.

Se prefiere un tiempo de evaporación y/o secado de hasta 24 horas, tal como hasta 20 horas, tal como hasta 15 horas, tal como hasta 10 horas, tal como hasta 5 horas, tal como hasta 1 hora, tal como hasta 50 minutos, tal como hasta 40 minutos, preferentemente tal como hasta 30 minutos, tal como hasta 20 minutos, tal como hasta 10 minutos, tal como hasta 5 minutos, tal como hasta 1 minuto, tal como hasta 50 segundos, tal como hasta 40 segundos, tal como hasta 30 segundos, tal como hasta 20 segundos, tal como hasta 10 segundos, tal como hasta 5

segundos.

Una cantidad residual del por lo menos un solvente líquido aplicado al soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido es aceptable tal como no más que 0,1% p/p, o tal como no más que 0,2% p/p, o tal como no más que 0,5% p/p, o tal como no más que 0,8% p/p o tal como no más que 1,0% p/p, o tal como no más que 1,2% p/p, o tal como no más que 1,4% p/p, o preferentemente tal como no más que 1,6% p/p, o tal como no más que 1,8% p/p, o tal como no más que 2,0% p/p, o tal como no más que 2,5% p/p, o tal como no más que 3,0% p/p, o tal como no más que 3,5% p/p, o tal como no más que 4,0% p/p, o tal como no más que 5,0% p/p, o tal como no más que 8,0% p/p, o tal como no más que 10,0% p/p, o tal como no más que 12,5% p/p, o tal como no más que 15,0% p/p, o tal como no más que 17,5% p/p, o tal como no más que 20,0% p/p, o tal como no más que 22,5% p/p, o tal como no más que 25,0% p/p, o tal como no más que 27,5% p/p, o tal como no más que 30,0% p/p, o tal como no más que 32,5% p/p, o tal como no más que 35,0% p/p. Cuando el solvente líquido aplicado es etanol, se prefiere no más que 1,6% p/p de etanol residual y/o cuando el solvente líquido aplicado es agua, se prefiere no más que 8,0% p/p de agua residual, preferentemente tal como no más que 5,0% p/p. Una cantidad residual del por lo menos un solvente líquido aplicado, tal como al menos dos solventes líquidos aplicados, tal como al menos tres solventes líquidos aplicados al soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido es aceptable.

Puede ocurrir que uno o más solventes o la humedad ambiente (vapor acuoso) es absorbida pasivamente por un soporte de

colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido durante el procesamiento. En una forma de realización, si tiene lugar tal absorción pasiva de humedad, tal como agua, una cantidad residual de dicha humedad es aceptable tal como no más que 0,1% p/p, tal como no más que 0,2% p/p, tal como no más que 0,5% p/p, tal como no más que 0,8% p/p tal como no más que 1,0% p/p, tal como no más que 1,2% p/p, tal como no más que 1,4% p/p, tal como no más que 1,6% p/p, tal como no más que 1,8% p/p, tal como no más que 2,0% p/p, tal como no más que 2,5% p/p, tal como no más que 3,0% p/p, tal como no más que 3,5% p/p, tal como no más que 4,0% p/p, preferentemente tal como no más que 5,0% p/p, tal como no más que 8,0% p/p, tal como no más que 10,0% p/p, tal como no más que 12,5% p/p, tal como no más que 15,0% p/p, tal como no más que 17,5% p/p, tal como no más que 20,0% p/p, tal como no más que 22,5% p/p, tal como no más que 25,0% p/p, tal como no más que 27,5% p/p, tal como no más que 30,0% p/p, tal como no más que 32,5% p/p, tal como no más que 35,0% p/p. Cuando el solvente absorbido pasivamente es agua, se prefiere no más que 8,0% p/p de agua residual, preferentemente tal como no más que 5,0% p/p. El solvente residual se mide con métodos convencionales conocidos por el especialista en el arte, tal como el uso de cromatografía de gases (GC). GC es un tipo común de cromatografía que se usa en química analítica para separar y analizar los compuestos que pueden vaporizarse sin descomposición. En la presente invención, se usa GC para determinar uno o más solventes o la humedad ambiente (vapor acuoso) en el soporte de colágeno. El solvente residual y su absorción pasiva por un soporte de colágeno se describe con más detalle en el Ejemplo 9.

El término "esterilizar" se refiere a cualquier método bien conocido para la esterilización de un objeto tal como en la presente invención un soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido. Cualquier método tal de esterilización apropiado debería resultar en la probabilidad requerida de una única unidad que es no estéril después que ha sido sometida al proceso de esterilización. Por ende, preferentemente no más que un soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido en un millón debería ser no estéril después del proceso de esterilización. Un ejemplo de un proceso de esterilización es la radiación gamma. La esterilización también se puede lograr mediante la aplicación de combinaciones apropiadas de calor, productos químicos, irradiación y alta presión pero éstos son métodos menos preferidos. En una forma de realización preferida, la esterilización se realiza usando irradiación gamma.

El término "embalaje" se refiere a cualquier método bien conocido para embalar un objeto tal como en la presente invención un soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido. Embalaje y empaque son términos que se usan indistintamente dentro este contexto. Embalaje se entiende en el sentido de un sistema coordinado de preparación de productos para transporte, almacenamiento, logística, ventas y uso final. El embalaje puede, por ejemplo contener, proteger, resguardar, transportar, informar y vender un objeto, preferentemente tal objeto como el soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido de la presente invención. Se usa un recipiente adecuado para embalar el soporte de colágeno, tal como un

soporte de colágeno enrollado y/o comprimido de la presente invención.

El término "recipiente adecuado" se refiere en una forma de realización a cualquier recipiente que es adecuado para transporte, almacenamiento (acopio), logística, ventas y para uso final de un soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido de la presente invención. Por ende, dicho recipiente adecuado envuelve y/o protege dicho soporte de colágeno. Por consiguiente, preferentemente dicho soporte de colágeno, tal como un soporte de colágeno enrollado y/o comprimido retiene sus propiedades sustancialmente como se encontraban en el momento del embalaje. Un ejemplo de un recipiente adecuado es una bandeja fabricada de PET (polietileno tereftalato) o poliestireno con una forma que se ajusta al soporte de colágeno enrollado de la presente invención. Un recipiente adecuado, de acuerdo con la presente invención, se sella además con una tapa, tal como, por ejemplo, una tapa Tyvec. En una forma de realización de la invención, la bandeja cerrada con una tapa se coloca además dentro de una lámina de aluminio doble, preferentemente con un desecante. En aún otra forma de realización de la invención, la lámina de aluminio doble se marca para indicar que el contenido se ha esterilizado (véase más adelante). Otros recipientes adecuados son bien conocidos en el arte.

En una forma de realización se realiza y documenta el ensayo de embalaje para asegurarse que los embalajes cumplen las regulaciones y todos los requisitos de uso final. Los procesos de fabricación se controlan y validan para asegurar un rendimiento consistente.

Preferentemente, un recipiente adecuado de la presente invención se esteriliza en el embalaje. Los embalajes de dispositivos médicos están sumamente regulados y la esterilización se debe mantener en toda la distribución a fin de permitir un uso inmediato por parte de los médicos. Una serie de pruebas especiales para embalajes son bien conocidas en el arte y se usan para medir la capacidad del embalaje para mantener la esterilización. Las normas relevantes incluyen: ASTM D1585 - Guía de prueba de integridad de embalajes médicos porosos, ASTM F2097 - Guía para el diseño y la evaluación de embalajes principales flexibles para productos médicos, EN 868 - Materiales y sistemas de embalaje para dispositivos médicos que van a ser esterilizados. Requisitos generales y métodos de prueba., ISO 11607 - Embalajes para dispositivos médicos esterilizados en la etapa final y otros.

En una forma de realización, el recipiente es un material para embalaje laminado, tal como una lámina de aluminio simple o doble o un material para embalaje plástico, tal como poliestireno o PET (polietileno tereftalato) o una combinación de un material para embalaje plástico y laminado, tal como una lámina de aluminio simple o doble y como un poliestireno o PET (polietileno tereftalato).

Una cirugía mínimamente invasiva (MIS) es un tipo relativamente nuevo de procedimiento quirúrgico que induce menos trauma en el cuerpo, por consiguiente, tiene usualmente como resultado una recuperación más rápida del paciente y menos dolor para el paciente. Los procedimientos MIS son habitualmente más demandantes técnicamente que la cirugía abierta y puede ser necesario que el cirujano proceda a una

cirugía abierta si ocurren complicaciones.

Los procedimientos MIS requieren instrumentos quirúrgicos especialmente diseñados, tales como dispositivos laparoscópicos y manipulación a control remoto de los instrumentos con observación indirecta del campo quirúrgico a través de un endoscopio o un dispositivo similar. Estos instrumentos se colocan a través de pequeñas incisiones u orificios naturales (aberturas).

Por ejemplo, en la cirugía abdominal el acceso a los instrumentos se realiza habitualmente a través de los así denominados trócares, que son un tipo de tubo de acceso. Los trócares son tubos, tales como tubos rígidos y preferentemente tienen un diámetro interno típico de entre 5 y 12 mm, tal como 5-10 mm.

En la presente invención, los trócares preferentemente tienen un diámetro de no más que 12 mm, tal como preferentemente no más que 10 mm, tal como no más que 8 mm, tal como no más que 6 mm, tal como no más que 4 mm, tal como no más que 2 mm. En el presente contexto un trócar también puede tener un tubo flexible. El trócar permite la inserción de instrumentos y material al mismo tiempo que crea espacio para la visión (mediante el uso del video endoscopio) y para manipulación quirúrgica. Los procedimientos MIS también incluyen cirugía robótica. El pequeño tamaño de los orificios que se usan en MIS restringe lo que puede insertarse en los orificios. Todas las herramientas y materiales quirúrgicos que se usan durante los procedimientos MIS tienen que ser de un tamaño y condición que permite su inserción a través de los orificios de acceso. Las herramientas y materiales están en su mayor parte especialmente diseñados para su uso en la cirugía

minimamente invasiva.

Por ende, el término "cirugía mínimamente invasiva (MIS) o mínima" se refiere a cualquier procedimiento (quirúrgico o de otro modo) que es menos invasivo que la cirugía abierta usada para el mismo propósito. Numerosos procedimientos médicos se denominan mínimamente invasivos, tales como inyección hipodérmica, inyección por presión de aire, implantes subdérmicos, endoscopia, cirugía percutánea, cirugía laparoscópica, cirugía toracoscópica, cirugía artroscópica, criocirugía, microcirugía, cirugía en ojal, cirugía endovascular (tal como angioplastia), cateterización coronaria, electrodos permanentes en la columna vertebral y en el cerebro, cirugía estereotáctica, técnica de Nuss, métodos de imágenes médicas basadas en radioactividad, tales como cámara gamma, tomografía por emisión de positrones y SPECT (tomografía por emisión de fotón único). Procedimientos relacionados son la cirugía guiada por imágenes, la cirugía robótica y la radiología de intervención.

Procedimientos mínimamente invasivos se realizan a través de una o más incisiones cortas ('cirugía en ojal') o a través de aberturas naturales del cuerpo. La terminología varía dependiendo de la ruta de acceso quirúrgico, el tipo de cirugía y las herramientas usadas, por ejemplo endoscopia, laparoscopia o toracoscopia.

Endoscopia significa visualizar en el interior y típicamente se refiere a visualizar en el interior del cuerpo por razones médicas usando un endoscopio, un instrumento usado para examinar el interior de un órgano hueco o cavidad del cuerpo. Por ende, los términos "cirugía endoscópica" se entienden en el sentido de cualquier cirugía realizada con el uso de

endoscopia tal como la endoscopia que involucra el tracto gastrointestinal (tracto GI): esófago, estómago y duodeno (esofagogastroduodenoscopia), intestino delgado (enteroscopia), intestino grueso/colon (colonoscopia, sigmoidoscopia), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) de endoscopia de vía biliar con magnificación, colangiopancreatoscopia asistida por duodenoscopia, colangioscopia intraoperativa, un anoscopio, un proctoscopio y un rectoscopio con longitudes aproximadas, recto (rectoscopia) y ano (anoscopia), ambas también referenciadas como (proctoscopia). Además, incluye el tracto respiratorio: la nariz (rinoscopia), el tracto respiratorio inferior (broncoscopia), el oído (otoscopia), el tracto urinario (cistoscopia), el sistema reproductivo femenino (ginoscopia), el cuello uterino (colposcopia), el útero (histeroscopia), y las trompas de Falopio (faloposcopia). Normalmente las cavidades cerradas del cuerpo puede visualizarse a través de una pequeña incisión: la cavidad abdominal o pélvica (laparoscopia), el interior de una articulación (artroscopia), órganos del pecho (toracoscopia y mediastinoscopia), durante el embarazo: la cavidad amniótica (amnioscopia), el feto (fetoscopia). También incluye la cirugía plástica, panendoscopia (o triple endoscopia) que combina laringoscopia, esofagoscopia y broncoscopia. Además, la cirugía ortopédica y la cirugía de mano, tal como la liberación del túnel carpiano endoscópica y el espacio epidural (epiduroscopia) también son una forma de endoscopia. La cirugía laparoscópica incluye operaciones dentro de las cavidades abdominales o pélvicas, mientras que la cirugía en ojal realizada en la cavidad torácica o del pecho se denomina

cirugía toracoscópica. Ambas cirugías laparoscópica y toracoscópica pertenecen al campo más amplio de la endoscopia.

Un "orificio de acceso" u "orificio" se refiere al punto de entrada a través del cual el soporte de colágeno enrollado de la invención pasa antes de alcanzar la ubicación blanco. Para las formas de realización de la presente invención relacionadas con los procedimientos MIS, el término "orificio" u "orificio de acceso" se refiere al punto de entrada de las herramientas y materiales quirúrgicos usados durante los procedimientos MIS. Por ende, tales herramientas y materiales quirúrgicos tienen que tener un tamaño y condición que permita su inserción a través de los orificios de acceso. El orificio de acceso puede ser, por ejemplo, un orificio natural en el cuerpo o puede ser, por ejemplo, un trócar. Sin embargo, el orificio de acceso u orificio no es necesariamente un punto de entrada estrecho, también puede ser un área amplia, tal como un orificio de acceso creado durante la cirugía abierta, tal como una cirugía abierta abdominal o el orificio de acceso/orificio creado durante una cirugía a corazón abierto.

Los términos "hemostasis o hemostasia" se refieren, por ejemplo, a un complejo proceso que provoca la detención de un proceso de hemorragia. Se refiere al proceso de mantener la sangre dentro de un vaso sanguíneo dañado (lo contrario a hemostasis es la hemorragia). La mayoría de las veces esto incluye el cambio de la sangre de fluido a estado sólido (coagulación) o por ejemplo, por sellado físico de vasos abiertos.

La expresión "lesión" se refiere a daño en un organismo

biológico, tal como la lesión asociada con la realización de MIS. La lesión de tejido puede incluir condiciones en las que, p.ej., está presente la pérdida de sangre, linfa, bilis, líquido cefalorraquídeo o aire/gas, por consiguiente se requiere un tratamiento local para controlar la hemorragia (hemostasia) o detener la exudación (sellado de tejido).

Los términos "órgano" o "tejido" se refieren a cualquier órgano o tejido en el cuerpo humano o animal, ya sea que está aislado del cuerpo humano o animal o, como alternativa en vivo, por ejemplo, un órgano o tejido que se opera durante un procedimiento quirúrgico. Por ejemplo, el término "órgano" como se usa en la presente puede referirse, por ejemplo, a cualquiera de los órganos de la siguiente lista no limitativa: corazón, vasos sanguíneos, glándulas salivales, esófago, estómago, hígado, vesícula biliar, páncreas, intestinos, colon, recto, ano, hipotálamo, pituitaria, glándula pituitaria, cuerpo pineal, glándula pineal, tiroides, paratiroides, glándulas suprarrenales, riñón, uréter, vejiga, uretra, nodo linfático, vaso linfático, amígdalas, adenoides, timo, bazo, piel, cabello, uñas, músculos, cerebro, médula espinal, nervios, ovarios, trompas de Falopio, útero, vagina, glándulas mamarias, testículos, conductos deferentes, vesículas seminales, próstata, pene, bazo, faringe, laringe, tráquea, bronquio, pulmones, diafragma, huesos, cartílago, ligamentos y tendones. El término "tejido" como se usa en la presente puede referirse, por ejemplo, a cualquiera de los tipos de tejidos de la siguiente lista no limitativa: tejido epitelial, tejido conectivo, tejido muscular y/o tejido nervioso.

El término "porcentaje peso-peso" o "% p/p" se refiere a

gramos de sustancia por gramos de otra sustancia en porcentaje (por 100 gramos). Por consiguiente, si está presente, por ejemplo, agua residual en una cantidad de 2% p/p en un soporte de colágeno, se entiende que se refiere a que 2 gramos de agua están presentes con 98 gramos de soporte de colágeno. El peso total será de 100 gramos del soporte de colágeno que incluye el agua residual pero el volumen de los 100 gramos del residuo puede ser diferente que 100 ml.

Nótese que por "peso" de los soportes de colágeno se indica el peso del soporte de colágeno *excluyendo* el peso de la capa de recubrimiento.

Se hace notar que las formas de realización y las características descritas en el contexto de uno de los aspectos de la presente invención también se aplican a los otros aspectos de la invención, es decir, todos los aspectos relacionados con un soporte de colágeno comprimido enrollado también se aplican a un soporte de colágeno comprimido o un soporte de colágeno enrollado o un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado o un soporte de colágeno bobinado (ya que los términos "bobinado" y "enrollado" se usan indistintamente en la presente), y de manera similar para los aspectos del proceso.

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un proceso para enrollar un soporte de colágeno, donde el soporte de colágeno comprende (i) una capa de colágeno y (ii) una capa de recubrimiento que comprende fibrinógeno y trombina, donde dicho proceso comprende los pasos sucesivos de:

- *humedecer* al menos parte de dicho soporte de colágeno,
- *enrollar* dicho soporte de colágeno sujetando el soporte de

colágeno entre un par de miembros alargados y rotar el par de miembros alargados alrededor de un eje que es paralelo a una extensión longitudinal de los miembros alargados con el fin de enrollar el soporte de colágeno sobre los miembros, en tanto el soporte de colágeno es sostenido por un dispositivo de soporte,

- *secar* el soporte de colágeno enrollado,

que de esa manera proporciona un soporte de colágeno enrollado que tiene forma estable.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un proceso para enrollar un soporte de colágeno, donde el soporte de colágeno comprende (i) una capa de colágeno y (ii) una capa de recubrimiento que preferentemente comprende fibrinógeno y trombina, donde dicho proceso comprende los pasos sucesivos de:

- *humedecer* al menos parte de dicho soporte de colágeno,
- *enrollar* dicho soporte de colágeno,
- *secar* el soporte de colágeno enrollado,

que de esa manera proporciona un soporte de colágeno enrollado que tiene forma estable.

Se puede usar cualquier tipo de fibrinógeno y trombina en la capa de recubrimiento, preferentemente el fibrinógeno y/o trombina usado en la capa de recubrimiento es mayormente sólido y/o más preferentemente sólido. También se prefiere que el fibrinógeno y/o trombina estén secos. Preferentemente, dichos pasos secuenciales son pasos consecutivos. En una forma de realización de la presente invención, el proceso consiste en los pasos mencionados previamente del proceso. En otra forma de realización, el proceso comprende o consiste en los pasos mencionados previamente del proceso y un paso de

embalaje adicional en donde el producto enrollado se sella en un recipiente y se esteriliza. En una forma de realización de la presente invención, el enrollado se realiza sujetando el soporte de colágeno mediante el uso de por lo menos un dispositivo de sujeción. En una forma de realización de la presente invención, el enrollado se realiza sujetando el soporte de colágeno mediante el uso de por lo menos un par de pinzas o tenazas.

El secado del soporte de colágeno enrollado puede hacerse mediante el uso de cualquier proceso de secado adecuado, tal como por ejemplo el soplado de aire con una humedad menor que el soporte de colágeno enrollado y opcionalmente mediante la aplicación de calor al aire. Preferentemente, dicho secado es de por lo menos 5 minutos de duración, tal como entre 5 minutos y 1 hora, tal como entre 20 minutos y 40 minutos de duración, tal como entre 25 y 35 minutos de duración. Un túnel de ventilación se puede usar, por ejemplo, para el paso de secado.

Cualquier superficie del soporte de colágeno se puede humedecer. Preferentemente, al menos la capa de recubrimiento de dicho soporte de colágeno está humidificada. En una forma de realización de la presente invención solo la capa de recubrimiento está humidificada, en otra forma de realización de la invención ambos lados superior e inferior del soporte de colágeno están humidificados. En otra forma de realización de la presente invención, la superficie humidificada es la capa de colágeno.

Preferentemente, un solvente humidifica el soporte de colágeno. Se puede usar cualquier solvente adecuado, tal como un solvente orgánico o agua. En una forma de realización de

la presente invención, el solvente comprende o consiste en etanol, tal como etanol deshidratado con un contenido máximo de 0,1% de agua. En otra forma de realización, el solvente comprende o consiste en etanol, tal como etanol deshidratado con un contenido máximo de 0,1% de agua y agua. El solvente también puede comprender o consistir en isopropanol. El solvente puede como alternativa ser una mezcla de por lo menos 70 % de etanol, tal como etanol deshidratado con un contenido máximo de 0,1% de agua y otro solvente (tal como agua), tal como al menos 80 % de etanol, tal como al menos 90% de etanol, tal como al menos 95 % de etanol. El solvente puede en otra forma de realización ser una mezcla de por lo menos 80 % de isopropanol y otro solvente (tal como agua), tal como al menos 90% o 95% de isopropanol. El solvente también puede comprender fibrinógeno y/o trombina y/o otros factores. En una forma de realización preferida, el etanol puede ser etanol deshidratado con un contenido máximo de 0,1% de agua.

En una forma de realización de la presente invención, el paso de enrollado/bobinado se realiza después que se ha suavizado la capa de recubrimiento.

Preferentemente, la capa de recubrimiento del soporte de colágeno se humidifica mediante el uso de un solvente. En una forma de realización de la presente invención, el soporte de colágeno se humidifica en la capa de recubrimiento por medio de un solvente en una cantidad de entre 0,1 y 25 cm² de superficie de la capa de recubrimiento, tal como por ejemplo 1,2-10,75 mg/cm² de superficie de la capa de recubrimiento. Para las versiones enrolladas de los tamaños estándar de Tachosil® disponibles en el mercado (tal como, por ejemplo,

vellones de tamaño mediano), se prefieren las siguientes cantidades de solvente en la capa de recubrimiento: 30 - 160 mg de solvente (tal como etanol) por soporte de colágeno, tal como 30 - 100 mg de solvente (tal como etanol) por soporte de colágeno, tal como preferentemente 90 - 100 mg de solvente (tal como etanol) por soporte de colágeno, tal como para un soporte de colágeno con una superficie de recubrimiento de 25 cm², tal como para el soporte de colágeno Tachosil® de tamaño pequeño o mediano. En una forma de realización de la presente invención, el solvente comprende o consiste en etanol o etanol deshidratado con un contenido máximo de 0,1% de agua. En una forma de realización del proceso para enrollar un soporte de colágeno, el proceso además comprende el paso de comprimir el soporte de colágeno para reducir el espesor del soporte de colágeno. Por ejemplo, el soporte de colágeno puede comprimirse con una tasa de compresión de entre 2 y 18, tal como por ejemplo 4-14, tal como preferentemente entre 6-12. El paso de compresión en una forma de realización puede realizarse por medio del pasaje del soporte de colágeno humedecido a través de un conjunto de rodillos que tiene una separación con un tamaño que es menor que el espesor del soporte de colágeno antes del pasaje a través de una separación de rodillos. Un ejemplo de tamaño de separación tiene entre 0,2 mm y 2 mm, tal como por ejemplo 0,4-1,6 mm, tal como entre 0,5-1,0 mm, o no más que 0,75 mm, tal como p.ej. 0,5-0,75. Un tamaño de separación preferida es 0,6 mm. La compresión preferentemente se realiza antes del enrollado del soporte de colágeno.

Durante el paso de secado del proceso de enrollado, el soporte de colágeno enrollado puede estar sostenido por un

dispositivo de soporte, por ejemplo, por medio del contacto con el dispositivo de soporte. Por ejemplo, al menos un borde del soporte de colágeno enrollado está fijo por el dispositivo de soporte en relación con el soporte de colágeno enrollado durante el secado, es decir, el borde del soporte de colágeno enrollado es empujado contra el dispositivo de soporte. El dispositivo de soporte puede tener cualquier forma adecuada, tal como por ejemplo una forma en "U", una forma redondeada, una forma tubular o cualquier otra forma con la capacidad de sostener y mantener la forma enrollada del soporte de colágeno mientras se seca el mismo antes de que el producto tome la forma estable en el estado seco. En una forma de realización preferida, el dispositivo de soporte tiene una cavidad con la forma de un segmento de un cilindro que tiene al menos un extremo abierto y en donde la parte curvada del segmento de cilindro se extiende al menos 180° (véase por ejemplo la Figura 11). En una forma de realización de la presente invención, el borde del soporte de colágeno enrollado está dispuesto en el interior del segmento del cilindro y el borde linda con la superficie interna del cilindro.

Preferentemente, el proceso de la presente invención comprende además el paso de extraer los miembros alargados del soporte de colágeno enrollado. Por ejemplo, la extracción de los miembros alargados se realiza antes del secado del soporte de colágeno enrollado. Los miembros alargados pueden ser un par de pinzas, entonces, por ejemplo, la extracción de por lo menos un par de pinzas puede realizarse antes del secado del soporte de colágeno enrollado. Preferentemente, los miembros alargados forman un dispositivo de sujeción.

En una forma de realización de la presente invención, el proceso comprende además el paso de disponer el soporte de colágeno enrollado con forma estable en un recipiente y a continuación sellar el recipiente. Por ejemplo, el soporte enrollado puede estar dispuesto en un recipiente interno y el recipiente interno puede estar dispuesto en un recipiente externo, que opcionalmente comprende además el paso de disponer un desecador en el interior del recipiente externo antes de sellar el recipiente.

El proceso de la presente invención preferentemente comprende el paso de esterilizar el soporte de colágeno enrollado. Esto puede realizarse, por ejemplo, mediante el uso de radiación gamma. Una forma de realización de la presente invención comprende el paso de esterilizar el soporte de colágeno enrollado con un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de 10^{-6} usando radiación gamma.

El proceso de la presente invención puede comprender un paso en donde una etiqueta con información relacionada con el producto de la presente invención, tal como por ejemplo relacionada con el nivel de esterilización se ubica en el exterior del recipiente externo.

En una forma de realización de la presente invención, el proceso para enrollar un soporte de colágeno tiene la característica de que la atmósfera que rodea el soporte de colágeno y el dispositivo de humidificación mientras está siendo humidificado, comprimido y enrollado, se mantienen en un conjunto de valores de temperatura y/o humedad. La temperatura y/o humedad pueden estar, p.ej., en el rango de 10-40° C y 10-70% RH. Preferentemente, la temperatura es de 18-22° C y la humedad relativa es de 30-50%.

En una forma de realización, la temperatura es 5-30° C, tal como 10-25° C, tal como 10-30° C, tal como 15-30° C. En otra forma de realización, la humedad relativa es 2-60% RH, tal como 10-55% RH, tal como 20-55% RH, tal como 30-55% RH, tal como 40-55% RH. Preferentemente, la humedad relativa es 30-50% RH.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado que se puede obtener mediante cualquiera de los procesos de enrollamiento o bobinado descritos en la presente (los términos "enrollado" y "bobinado" se usan indistintamente en la presente). Por ejemplo, la presente invención se relaciona en una forma de realización con un soporte de colágeno enrollado que se obtiene por el proceso de la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado

- que comprende una capa de colágeno y una capa de recubrimiento encima de la capa de colágeno, donde la capa de recubrimiento comprende una trombina (preferentemente mayormente sólida) y fibrinógeno (preferentemente mayormente sólido) y
- que tiene la forma de un elemento alargado con una cantidad de vueltas del soporte de colágeno alrededor del eje longitudinal del elemento alargado y al menos las vueltas externas están orientadas de modo tal que la capa de recubrimiento constituye la superficie externa de cada una de dichas vueltas,

en donde

- el soporte de colágeno enrollado tiene forma estable y define un soporte de colágeno en una configuración

enrollada donde dichas vueltas externas avanzan a lo largo de una espiral en una sección transversal del soporte de colágeno.

Las vueltas referenciadas como las vueltas externas son preferentemente cada una de las vueltas del soporte de colágeno enrollado excepto la vuelta más central que típicamente está enrollada para definir una "S" cuando se observa una vista de la sección transversal. En algunas modalidades El soporte de colágeno enrollado puede comprender solo una vuelta externa y en tales instancias la vuelta que está siendo referida como vuelta externa es preferentemente esta vuelta externa.

El soporte de colágeno enrollado comprende una capa de colágeno. La capa de colágeno puede fabricarse a partir de cualquier colágeno adecuado, tal como por ejemplo una espuma o esponja de colágeno, tal como por ejemplo el producto de Nycomed "TachoTop" disponible comercialmente. Un tipo de colágeno preferido es el colágeno humano, tal como una espuma de colágeno humano sólido. El soporte de colágeno enrollado también comprende una capa de recubrimiento encima de la capa de colágeno, que comprende trombina y fibrinógeno. La trombina es preferentemente mayormente sólida o sólida. El fibrinógeno es preferentemente mayormente sólido o sólido. Preferentemente tanto la trombina como el fibrinógeno son sólidos. Preferentemente el recubrimiento también comprende riboflavina que provee un color amarillo y permite al médico practicante determinar el lado del soporte de colágeno que es el lado activo.

En formas de realización preferidas de la presente invención,

al menos las vueltas externas o cada vuelta del soporte de colágeno enrollado está orientada de modo que la capa de recubrimiento constituye la superficie interna de cada vuelta. En otras formas de realización de la presente invención, cada vuelta o al menos las vueltas externas del soporte de colágeno enrollado están orientadas de modo tal que la capa de recubrimiento constituye la superficie externa de cada una de dichas vueltas.

En una forma de realización de la presente invención, el soporte de colágeno es preferentemente una construcción de capas, por ejemplo, que consiste en una capa de colágeno y una capa de recubrimiento encima de la capa de colágeno.

El soporte de colágeno enrollado de la presente invención tiene forma estable. Esto puede por ejemplo significar que el soporte de colágeno enrollado tiene forma estable en el sentido que no se desenrolla "cuando está en reposo". En una forma de realización de la presente invención, la estabilidad de forma del soporte de colágeno enrollado disminuye cuando se aplica humedad al mismo por lo que se entiende que el producto se vuelve más flexible (es decir, menos estable en su forma). En una forma de realización preferida de la presente invención, la estabilidad de forma del soporte de colágeno enrollado sustancialmente la provee solamente el recubrimiento. Al menos parte de la estabilidad de forma del soporte de colágeno enrollado en una forma de realización puede ser provista por la vuelta más externa del soporte. En una forma de realización de la presente invención, la estabilidad de forma del soporte de colágeno enrollado es provista por una región en el borde del soporte de colágeno enrollado que se adhiere a la vuelta subyacente. En otra

forma de realización, la estabilidad de forma del soporte de colágeno enrollado es provista por una adherencia entre las vueltas. En una forma de realización de la presente invención, la estabilidad de forma del soporte de colágeno enrollado es provista por el soporte de colágeno enrollado que no tiene tensión mecánica. En una forma de realización de la presente invención, la estabilidad de forma del soporte de colágeno enrollado es provista por la compensación de la tensión mecánica que actúa para desenrollar el soporte de colágeno enrollado por una adherencia entre las vueltas. En una forma de realización de la presente invención, la estabilidad de forma del soporte de colágeno enrollado es provista por el rollo que tiene un módulo de elasticidad de 5-100 N/cm².

En una forma de realización de la presente invención, la estabilidad de forma es provista por el soporte de colágeno enrollado que forma un rollo quebradizo que cuando se lo somete a tensión se quiebra sin una deformación significativa.

En una forma de realización preferida de la presente invención, el soporte de colágeno enrollado en una configuración desenrollada es una lámina (preferentemente rectangular o con forma cuadrada), que preferentemente tiene un ancho, una longitud y un espesor. Preferentemente, dicho soporte de colágeno desenrollado es una lámina rectangular o cuadrada. Preferentemente la lámina tiene un espesor de entre 0,5 mm y 10 mm, tal como por ejemplo 0,5-8 mm, por ejemplo 0,5-6 mm. En una forma de realización preferida de la presente invención, dicho espesor es preferentemente 1-4 mm, tal como preferentemente 1-3 mm. El espesor en una forma de

realización puede ser a lo sumo 4 mm, o a lo sumo 5 mm, o a lo sumo 6 mm o a lo sumo 7 mm. El soporte de colágeno desenrollado preferentemente tiene un área superficial en su superficie superior (que preferentemente está recubierta con la capa de recubrimiento) de 4-100 cm², más preferentemente 5-75 cm², tal como 10-50 cm², tal como por ejemplo 20-30 cm², por ejemplo 25 cm² que puede estar dada, por ejemplo, por una superficie superior de una lámina de colágeno cuadrada de 5 cm x 5 cm.

En una forma de realización de la presente invención, el soporte de colágeno enrollado comprende o consiste en tres, cuatro o cinco vueltas.

En una forma de realización de la presente invención, el soporte de colágeno enrollado tiene una forma cilíndrica con un diámetro externo menor que 12 mm, tal como menor que 11 mm, tal como menor que 10 mm, tal como menor que 9 mm, tal como menor que 8 mm, tal como menor que 7 mm, tal como menor que 6 mm, tal como menor que 5 mm, tal como menor que 4 mm, tal como menor que 3 mm. Por ejemplo, el soporte de colágeno enrollado tiene un diámetro externo de 1-12 mm, tal como por ejemplo 3-11 mm, tal como por ejemplo 5-10 mm, tal como preferentemente 5-9 mm, tal como por ejemplo 6-8 mm.

En una forma de realización de la presente invención, el soporte de colágeno enrollado tiene una vuelta más central con forma de "s" alrededor del eje longitudinal del soporte de colágeno enrollado.

Se prefiere que el recubrimiento de la capa de recubrimiento del soporte de colágeno enrollado no tenga grietas de lado a lado, tal como grietas de lado a lado visibles para el ojo desnudo.

La presente invención se relaciona además con un soporte de colágeno enrollado embalado que comprende el soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la presente invención dispuesto en un recipiente. El recipiente puede estar, por ejemplo, sellado para impedir la contaminación y/o la degradación y/o para mantener la estabilidad de forma del soporte de colágeno enrollado. Preferentemente el recipiente está sellado para impedir la contaminación y/o la absorción de solventes líquidos tales como, p.ej., agua. El recipiente en una forma de realización puede comprender además un desecante, tal como gel de sílice, dispuesto en el recipiente.

El recipiente en una forma de realización puede comprender un recipiente interno y un recipiente externo. Preferentemente, el recipiente interno comprende una cavidad con la forma de un segmento de un cilindro y en donde la parte curvada del segmento de cilindro se extiende al menos 180°, donde la cavidad está sellada por una lámina que se puede rasgar o romper. Se prefiere que el recipiente externo comprenda una bolsa sellada dentro de la cual el recipiente interno sellado está dispuesto junto con un desecante.

El soporte de colágeno enrollado embalado de acuerdo con la invención también puede comprender además una etiqueta dispuesta para que sea inspeccionada visualmente sin abrir el envase y que indica si el envase con el soporte de colágeno enrollado ha sido expuesto a la radiación para esterilización, tal como rayos X, tal como rayos X de alta energía o tal como radiación gamma o tal como haces de electrones o tal como luz ultravioleta. La etiqueta puede p. ej. estar dispuesta en el exterior del recipiente externo.

El soporte de colágeno enrollado embalado de acuerdo con la

invención también puede comprender una bolsa de plástico estéril con una mínima cantidad de aire en su interior, preferentemente sin aire en la bolsa, donde la bolsa es especialmente apropiada para proteger el soporte de colágeno enrollado de ser activado por los fluidos corporales cuando se la usa, por ejemplo, en cirugía. Esto se ilustra en la Figura 10. Esta bolsa de plástico delgado puede opcionalmente ser usada después de desembalar el soporte de colágeno enrollado embalado de acuerdo con la invención.

Un aspecto de la invención se relaciona con un proceso para la preparación de un soporte de colágeno comprimido enrollado que comprende los pasos de

- a) proporcionar un soporte de colágeno que tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno
- b) opcionalmente humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno proporcionando así un soporte de colágeno opcionalmente humedecido,
- c) comprimir dicho soporte de colágeno opcionalmente humedecido para proveer un soporte de colágeno comprimido,
- d) enrollar dicho soporte de colágeno comprimido,
- e) obtener un soporte de colágeno comprimido enrollado,
- f) opcionalmente secar el soporte de colágeno comprimido enrollado del paso e),
- g) opcionalmente esterilizar el soporte de colágeno comprimido enrollado del paso e) o f),
- h) opcionalmente embalar el soporte de colágeno comprimido enrollado del paso e), f) o g) en un recipiente adecuado, y de esa manera obtener un soporte de colágeno comprimido

enrollado que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un diámetro de a lo sumo 10 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida con una prueba de presión (PCT) después de desenrollar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado, y
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde los pasos de preparación de dicho soporte de colágeno comprimido enrollado comprende los pasos de

- a) humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno proporcionando así un soporte de colágeno humedecido,
- b) comprimir dicho soporte de colágeno humedecido para proveer un soporte de colágeno comprimido,
- c) enrollar dicho soporte de colágeno comprimido para proporcionar un soporte de colágeno enrollado comprimido,
- d) secar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado,
- e) opcionalmente esterilizar dicho soporte de colágeno enrollado comprimido del paso c) o d),
- f) opcionalmente embalar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado del paso c), d) o e) en un recipiente adecuado.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde los pasos de preparación de dicho soporte de colágeno comprimido enrollado comprende los pasos de

- a) humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno proporcionando así un soporte de colágeno humedecido,
- b) comprimir dicho soporte de colágeno humedecido para

- proveer un soporte de colágeno comprimido,
- c) enrollar dicho soporte de colágeno comprimido para proporcionar un soporte de colágeno enrollado comprimido,
 - d) secar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado,
 - e) esterilizar dicho soporte de colágeno enrollado comprimido del paso c) o d),
 - f) opcionalmente embalar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado del paso c), d) o e) en un recipiente adecuado.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde los pasos de preparación de dicho soporte de colágeno comprimido enrollado comprende los pasos de

- a) humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno proporcionando así un soporte de colágeno humedecido,
- b) comprimir dicho soporte de colágeno humedecido para proveer un soporte de colágeno comprimido,
- c) enrollar dicho soporte de colágeno comprimido para proporcionar un soporte de colágeno enrollado comprimido,
- d) secar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado,
- e) esterilizar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado,
- f) embalar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado de dicho recipiente adecuado.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado tiene una fuerza de adhesión de al menos 50 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT) después de desenrollar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado.

Una forma de realización de la invención se relaciona

con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado tiene una fuerza de adhesión de al menos 60 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT) después de desenrollar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde se usa etanol para humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho etanol se aplica en una cantidad de aproximadamente 0,8-10,4 mg/cm² de soporte de colágeno.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho etanol se aplica en una cantidad de aproximadamente 0,8-6,1 mg/cm² de dicho soporte de colágeno.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho etanol se aplica en una cantidad de aproximadamente 1,2-4,7 mg/cm² de dicho soporte de colágeno.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho etanol se aplica a por lo menos un lado de dicho soporte de colágeno que comprende dicho recubrimiento, por ejemplo, dicho etanol se aplica a por lo menos un lado de dicho soporte de colágeno, en donde dicho al menos un lado comprende un recubrimiento.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho

etanol se aplica a por lo menos un lado de dicho soporte de colágeno que no comprende dicho recubrimiento.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho etanol se aplica a por lo menos dos lados opuestos de dicho soporte de colágeno, en donde al menos uno de dichos lados comprende dicho recubrimiento.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho recubrimiento está orientado externamente sobre dicho soporte de colágeno comprimido enrollado.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho recubrimiento está orientado internamente sobre dicho soporte de colágeno comprimido enrollado.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicha compresión se efectúa usando una compactación con rodillos con un tamaño de hueco entre los rodillos de no más de 0,75 mm y en donde el diámetro de los rodillos comprende aproximadamente 10-100 mm.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicha esterilización se efectúa usando radiación gamma.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dichos soportes de colágeno se procesan a 3-35°C y 5-80% de RH (humedad relativa).

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dichos

soportes de colágeno se procesan a 18-22°C y 36-65% de RH (humedad relativa).

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho secado da como resultado dicho soporte de colágeno comprimido enrollado que no comprende más de 2,0% p/p (residual) de etanol.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho secado da como resultado dicho soporte de colágeno comprimido enrollado que no contiene más de 1,6% p/p (residual) de etanol.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho secado da como resultado dicho soporte de colágeno comprimido enrollado que no comprende más de 10,0% p/p (residual) de agua.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho secado da como resultado dicho soporte de colágeno comprimido enrollado que no comprende más de 8,0% p/p (residual) de agua.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho recubrimiento comprende fibrinógeno sólido humano en una cantidad de aproximadamente 5,5 mg/cm² y trombina sólida humana en una cantidad de aproximadamente 2,0 UI/cm².

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado tiene una pérdida de

recubrimiento inmediatamente después del desenrollado de menos que $0,6 \text{ mg/cm}^2$ medido por pesaje.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado es procesado al menos en parte mecánicamente, proporcionando de esa manera un soporte de colágeno comprimido enrollado al menos en parte mecánicamente, tal como un soporte de colágeno comprimido enrollado mecánicamente.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno tiene una densidad en el rango de $3,0\text{-}4,5 \text{ mg/cm}^3$. La densidad de un soporte de colágeno de la presente invención es la densidad del soporte de colágeno *excluyendo* la capa de recubrimiento.

Un aspecto de la invención se relaciona con un proceso para la preparación de un soporte de colágeno comprimido, que comprende los pasos de

- a. proporcionar un soporte de colágeno que tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno
- b. opcionalmente humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno proporcionando así un soporte de colágeno opcionalmente humedecido,
- c. comprimir dicho soporte de colágeno opcionalmente humedecido para proveer un soporte de colágeno comprimido,
- d. opcionalmente secar dicho soporte de colágeno comprimido del paso c),
- e. opcionalmente esterilizar dicho soporte de colágeno

comprimido del paso c) o d),

f. embalar dicho soporte de colágeno comprimido del paso c),
d) o e) en un recipiente adecuado,

y de esa manera obtener un soporte de colágeno comprimido que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un espesor de a lo sumo 4 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT)
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno comprimido tiene una fuerza de adhesión de al menos 50 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT).

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno comprimido tiene una fuerza de adhesión de al menos 60 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT).

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno tiene una densidad en el rango de 3,0-4,5 mg/cm³. Por favor, nótese que la densidad de un soporte de colágeno de la presente invención es la densidad del soporte de colágeno excluyendo la capa de recubrimiento.

Un aspecto de la invención se relaciona con un proceso para la preparación de un soporte de colágeno enrollado, que comprende los pasos de

a. proporcionar un soporte de colágeno que tiene un

recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno

- b. opcionalmente humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno proporcionando así un soporte de colágeno opcionalmente humedecido,
- c. enrollar dicho soporte de colágeno para proporcionar un soporte de colágeno enrollado,
- d. opcionalmente secar el soporte de colágeno enrollado del paso c),
- e. opcionalmente esterilizar el soporte de colágeno enrollado del paso c) o d),
- f. opcionalmente embalar el soporte de colágeno enrollado del paso c), d) o e) en un recipiente adecuado,

y de esa manera obtener un soporte de colágeno enrollado que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un diámetro de a lo sumo 10 mm
- II. una fuerza adhesiva de al menos 40 mm de Hg medida con una prueba de presión (PCT) después de desenrollar dicho soporte de colágeno enrollado, y
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno enrollado tiene una fuerza de adhesión de al menos 50 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT) después de desenrollar dicho soporte de colágeno.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno enrollado tiene una fuerza de adhesión de al menos 60 mm de Hg medida mediante una prueba de presión

(PCT) después de desenrollar dicho soporte de colágeno.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno enrollado tiene una pérdida de recubrimiento inmediatamente después del desenrollado de menos que $0,6 \text{ mg/cm}^2$ medido por pesaje.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde el soporte de colágeno presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

un módulo de elasticidad en el rango de $5-100 \text{ N/cm}^2$,

una densidad de $1-10 \text{ mg/cm}^3$,

un diámetro de cámara de más de $0,75 \text{ mm}$ y menos que 4 mm y/o que tiene un diámetro de cámara promedio inferior a 3 mm

y distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno

a) fibrinógeno sólido

b) trombina sólida.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno tiene una densidad en el rango de $3,0-4,5 \text{ mg/cm}^3$.

Por favor, nótese que la densidad de un soporte de colágeno de la presente invención es la densidad del soporte de colágeno *excluyendo* la capa de recubrimiento.

Un aspecto de la invención se relaciona con un proceso de desenrollado de un soporte de colágeno comprimido enrollado, que comprende los pasos de

a) proporcionar un soporte de colágeno comprimido enrollado preparado de acuerdo con el proceso de la invención,

- b) desembalar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado de dicho recipiente adecuado,
- c) pasar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado a través de un orificio de acceso, tal como un trócar,
- d) desenrollar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado cuando sale de dicho orificio de acceso,
- e) obtener un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado que tiene una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT), y un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado tiene una pérdida de recubrimiento inmediatamente después del desenrollado de menos que 0,6 mg/cm² medido por pesaje.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde el soporte de colágeno comprimido enrollado tiene una fuerza de adhesión de al menos 50 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT) después del desenrollado.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde el soporte de colágeno comprimido enrollado tiene una fuerza de adhesión de al menos 60 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT) después del desenrollado.

Un aspecto de la invención se relaciona con un proceso de desenrollado un soporte de colágeno enrollado, que comprende los pasos de:

- a) proporcionar un soporte de colágeno enrollado preparado de acuerdo con el proceso de la invención,

94

- b) desembalar dicho soporte de colágeno enrollado de dicho recipiente adecuado,
- c) pasar dicho soporte de colágeno enrollado a través de un orificio de acceso, tal como un trócar,
- d) desenrollar dicho soporte de colágeno enrollado cuando sale de dicho orificio de acceso,
- e) obtener un soporte de colágeno enrollado desenrollado que tiene una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT), y un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno enrollado tiene una pérdida de recubrimiento inmediatamente después del desenrollado de menos de $0,6 \text{ mg/cm}^2$ medido por pesaje.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno enrollado tiene una fuerza de adhesión de al menos 50 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT) después del desenrollado.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno enrollado tiene una fuerza de adhesión de al menos 60 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT) después del desenrollado.

Otro aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado preparado de acuerdo con el proceso de la invención, donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida, que está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno, y

que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un diámetro de a lo sumo 10 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida al desenrollarlo mediante una prueba de presión (PCT)
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Una forma de realización de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención, en donde dicho recubrimiento comprende fibrinógeno sólido humano en una cantidad de aproximadamente 5,5 mg/cm² y trombina sólida humana en una cantidad de aproximadamente 2,0 UI/cm².

Una forma de realización de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno tiene un diámetro de a lo sumo 8 mm.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención, en donde dicho recubrimiento está orientado externamente.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención, en donde dicho recubrimiento está orientado internamente.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención, en donde dicho secado da como resultado dicho soporte de colágeno que no comprende más del 2,0% p/p (residual) de etanol.

Una forma de realización de la invención se relaciona

con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención que no comprende más de un 1,6% p/p (residual) de etanol.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención que no comprende más de un 8,0% p/p (residual) de agua.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención que no comprende más de un 5,0% p/p (residual) de agua.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno ha sido irradiado con radiación gamma.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno tiene una fuerza de adhesión de al menos 50 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT) después de desenrollar dicho soporte de colágeno.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno tiene una fuerza de adhesión de al menos 60 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT) después de desenrollar dicho soporte de colágeno.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un producto de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado es procesado al

menos en parte mecánicamente, proporcionando de esa manera un soporte de colágeno comprimido enrollado al menos en parte mecánicamente, tal como un soporte de colágeno comprimido enrollado mecánicamente.

Un aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado que se puede obtener mediante un proceso que comprende los pasos de

- a. proporcionar un soporte de colágeno que tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida que está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno
- b. opcionalmente humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno proporcionando así un soporte de colágeno opcionalmente humedecido,
- c. comprimir dicho soporte de colágeno opcionalmente humedecido para proveer un soporte de colágeno comprimido,
- d. enrollar dicho soporte de colágeno comprimido,
- e. obtener un soporte de colágeno comprimido enrollado
- f. opcionalmente secar el soporte de colágeno comprimido enrollado del paso e),
- g. opcionalmente esterilizar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado del paso e) o f),
- h. opcionalmente envasar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado del paso e), f) o g) en un recipiente adecuado, y de esa manera obtener un soporte de colágeno comprimido enrollado que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:
 - I. un diámetro de a lo sumo 10 mm
 - II. una fuerza adhesiva de al menos 40 mm de Hg medida con una prueba de presión (PCT) después de desenrollar dicho

soporte de colágeno

- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Una forma de realización de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado que se puede obtener mediante un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado es procesado al menos en parte mecánicamente, proporcionando de esa manera un soporte de colágeno comprimido enrollado al menos en parte mecánicamente, tal como un soporte de colágeno comprimido enrollado mecánicamente.

Un aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado de acuerdo con la invención que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un espesor de a lo sumo 4 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT)
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .
- IV. donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado tiene la capacidad de adherirse al tejido mientras está siendo desenrollado sin volver a enrollarse.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado es procesado al menos en parte mecánicamente, proporcionando de esa manera un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado al menos en parte mecánicamente, tal como un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado mecánicamente.

Un aspecto de la invención se relaciona con un soporte

de colágeno comprimido enrollado desenrollado de acuerdo con la invención que tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno, y que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un espesor de a lo sumo 4 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida en una cámara PCT
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .
- IV. donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado tiene la capacidad de adherirse al tejido mientras está siendo desenrollado sin volver a enrollarse.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado es o ha sido procesado al menos en parte mecánicamente, proporcionando de esa manera un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado al menos en parte mecánicamente, tal como un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado mecánicamente.

Un aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido de acuerdo con la invención que tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida que está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno, y que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un espesor de a lo sumo 4 mm
- II. una fuerza de adhesión de al menos 40 mm de Hg medida mediante una prueba de presión (PCT)

III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Una forma de realización de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno comprimido es procesado al menos en parte mecánicamente, proporcionando de esa manera un soporte de colágeno comprimido al menos en parte mecánicamente, tal como un soporte de colágeno comprimido mecánicamente.

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la invención que tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida que está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno, y que presenta al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un diámetro de a lo sumo 10 mm
- II. una fuerza adhesiva de al menos 40 mm de Hg medida con una prueba de presión (PCT) después de desenrollar dicho soporte de colágeno
- III. un nivel de esterilidad garantizado (SAL) de 10^{-6} .

Una forma de realización de la invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la invención, en donde dicho soporte de colágeno enrollado es procesado al menos en parte mecánicamente, proporcionando de esa manera un soporte de colágeno enrollado al menos en parte mecánicamente, tal como un soporte de colágeno enrollado mecánicamente.

Suministro del soporte de colágeno enrollado/bobinado de acuerdo con la presente invención en la ubicación blanco

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un método para suministrar el soporte de colágeno enrollado de

acuerdo con la presente invención en una ubicación blanco. Dicho método comprende el paso de hacer pasar dicho soporte de colágeno enrollado a través de un orificio o tubo de acceso hacia la ubicación blanco. Se puede usar cualquier instrumento o dispositivo adecuado, o aún la mano del médico practicante, para hacer pasar el soporte de colágeno enrollado a través del orificio o tubo de acceso. Los instrumentos adecuados pueden ser, p.ej., uno o más entre: Tijeras quirúrgicas, grapas, fórceps, disectores o retractores.

En una forma de realización de la presente invención, se usa un tubo de acceso, y preferentemente es seco (es decir, no contiene humedad). Dicho tubo de acceso preferentemente es un trócar quirúrgico, tal como un trócar descartable. Una "ubicación blanco" preferentemente se refiere a cualquier ubicación con el cual se desea contactar y/o adherir el soporte de colágeno enrollado de la presente invención. En una forma de realización, la ubicación blanco es un modelo quirúrgico sintético para fines de demostración/educacionales. En otra forma de realización, la ubicación blanco puede ser un órgano o un tejido. En una forma de realización de la presente invención, la ubicación blanco es un órgano o un tejido que ha sido aislado de un ser humano o un animal, tal como un cerdo. En otra forma de realización de la presente invención dicha ubicación blanco es *in vivo*, en un ser humano o animal, tal como por ejemplo un órgano (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste de: pulmón, riñón, hígado, vaso sanguíneo) o por ejemplo cualquiera pero que no se limita a los órganos enumerados previamente en la presente en la sección de definiciones.

Después del suministro en la ubicación blanco, el

soporte de colágeno enrollado se puede mantener en el estado enrollado y no desenrollado. Esto puede ser ventajoso, por ejemplo, en el caso de aplicar el soporte de colágeno enrollado, por ejemplo, dentro de una cavidad o hueco en un órgano o tejido, tal como en una cirugía de pulmón como se ilustra, por ejemplo, en la Figura 7. En otra forma de realización de la presente invención, el método para suministrar el soporte de colágeno enrollado comprende además el paso de desenrollado del soporte de colágeno enrollado antes o durante la aplicación sobre la ubicación blanco. Este paso de desenrollado puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo tope y manteniendo el borde del soporte de colágeno enrollado en la ubicación blanco como se ilustra, por ejemplo, en la Figura 8. En otra forma de realización de la presente invención, el soporte de colágeno enrollado no está enrollado antes del contacto con la ubicación blanco como se ilustra, por ejemplo, en la Figura 10. En otra forma de realización de la presente invención, el soporte de colágeno enrollado es embalado en una bolsa de plástico estéril con una mínima cantidad de aire en su interior especialmente adecuado para proteger el soporte de colágeno enrollado de ser activado por los fluidos corporales cuando se usa, por ejemplo, en la cirugía. Esto también se ilustra en la Figura 10 aunque el tipo de bolsa de plástico mostrada es de gran tamaño en comparación con las que preferentemente se usan. La bolsa de plástico estéril preferentemente usada con una mínima cantidad de aire en su interior puede usarse opcionalmente después de haber desembalado el soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la invención pero antes de hacer pasar el soporte de colágeno enrollado a través del

orificio o tubo de acceso.

Se puede usar uno o más dispositivos de guía adecuados para guiar el desenrollado del soporte de colágeno enrollado durante el proceso de desenrollado, tal como cualquier instrumento quirúrgico estándar adecuado, tal como cualquier instrumento endoscópico adecuado. En otra forma de realización, se puede usar un dispositivo de desenrollamiento específico, que sea adecuad, por ejemplo, para sujetar el soporte de colágeno enrollado por un extremo y desenrollarlo por el otro extremo. En una forma de realización preferida, el soporte de colágeno enrollado se sujeta por un extremo con un dispositivo de guía (tal como un par de pinzas o grapas o fórceps), y se usa otro dispositivo de guía (tal como un par de grapas) para desenrollar cuidadosamente el soporte de colágeno sobre la ubicación blanco.

En una forma de realización de la presente invención, el soporte de colágeno se ubica en el sitio blanco usando al menos una grapa. Opcionalmente, se usa un dispositivo de guía adicional para guiar el proceso de desenrollado, tal como usando un segundo instrumento como por ejemplo, grapas.

En una forma de realización de la presente invención, el soporte de colágeno enrollado se usa en una cirugía abierta. Para las aplicaciones de cirugía abierta, el soporte enrollado se puede desenrollar, por ejemplo, con las manos del médico practicante o cualquier instrumento quirúrgico estándar, tal como uno o más entre: tijeras quirúrgicas, grapas, fórceps, disectores o retractores.

Durante el proceso de desenrollado/desbobinado de un soporte de colágeno recubierto, el dispositivo de guía, el instrumento quirúrgico o las manos del médico preferentemente

solamente deberían tomar contacto con el lado no recubierto del soporte de colágeno para prevenir daños en el lado del recubrimiento. Durante y después del proceso de desenrollado en la ubicación blanco, el cirujano puede decidir humedecer aún más el soporte de colágeno usando, por ejemplo, solución salina, y/o aplicar presión sobre el soporte de colágeno, por ejemplo con la mano del médico practicante o con un hisopo o una toallita, tal como un hisopo o una toallita humedecida, opcionalmente aplicador usando, por ejemplo, una grapa. También se puede aplicar una humectación opcional del soporte de colágeno usando un sistema de lavado/succión/pulverización. En una forma de realización, se aplican múltiples hisopos o toallitas humectadas (por ejemplo, aplicadas usando múltiples grapas), tal como usando dos hisopos o toallitas humectadas aplicadas usando dos juegos de grapas como se ilustra, por ejemplo, en la Figura 9. Si se aplica presión al soporte de colágeno después de la aplicación en la ubicación blanco, esto puede ser, por ejemplo, durante entre 30 segundos y 6 minutos, tal como por ejemplo durante 1-5 minutos, tal como por ejemplo durante 3-5 minutos o durante 2-3 minutos o durante 2 minutos o durante 3 minutos. Se pueden aplicar múltiples ciclos de humectación y compresión al soporte de colágeno. En el caso que una hemorragia no se detiene por complete con la aplicación de un soporte de colágeno, se pueden aplicar soportes de colágeno adicionales, por ejemplo 1 ó 2 soportes de colágeno adicionales.

Preferentemente, si se usa un soporte de colágeno recubierto (tal como TachoSil®) en el proceso de desenrollado, el soporte de colágeno no está enrollado con el lado re-

cubierto del soporte de colágeno enfrentando a la ubicación blanco.

Después de suministrarlo en el sitio blanco, el soporte de colágeno preferentemente se va a adherir al sitio blanco y causar hemostasia en y alrededor del sitio blanco. Cualquier hisopo o toallita utilizado preferentemente se remueven cuidadosamente, opcionalmente sosteniendo el soporte de colágeno en su lugar usando un instrumento quirúrgico adecuado, tal como una pinza o grapas.

En una forma de realización preferida del método de desenrollado, todos los objetos que están en contacto con el soporte de colágeno enrollado antes que dicho soporte de colágeno tome contacto con la ubicación blanco (por ejemplo: guantes quirúrgicos, instrumentos quirúrgicos y el tubo de acceso u orificio) están secos y no contienen humedad ni fluidos. También se prefiere que el soporte de colágeno permanezca seco hasta su aplicación en el área blanco. Esto se puede lograr, por ejemplo, ya sea mediante una manipulación muy precisa y cuidadosa del soporte de colágeno o manteniendo el soporte de colágeno dentro de una bolsa de plástico hasta el momento de suministrarlo en la ubicación blanco. Por consiguiente, en una forma de realización de la presente invención, el soporte de colágeno enrollado es suministrado en la ubicación blanco en una bolsa de plástico estéril con una mínima cantidad de aire en su interior. El soporte de colágeno enrollado puede haber sido pre-ensvasado en una bolsa de plástico estéril con una mínima cantidad de aire en su interior en el embalaje del producto o, como alternativa, el soporte de colágeno se puede insertar en la bolsa estéril después de removerlo del embalaje del producto.

La bolsa de plástico se puede remover después que el soporte de colágeno alcance la ubicación blanco.

Se puede usar una bolsa de plástico estéril con una mínima cantidad de aire en su interior para aplicar presión al soporte de colágeno después de la aplicación en el sitio blanco. Esta bolsa de plástico puede formar parte, opcionalmente, del embalaje original del producto, es decir, en una forma de realización de la presente invención, el soporte de colágeno enrollado está pre-ensado en una bolsa de plástico estéril con una mínima cantidad de aire en su interior.

En una forma de realización del método de desenrollado/suministro que se describe en la presente, el rollo del soporte de colágeno tiene un diámetro externo no mayor que 12 mm y en donde el orificio o tubo de acceso (tal como un trócar), tiene un diámetro no mayor que 12 mm. El método de desenrollado/suministro puede comprender además el paso de desembalar el soporte de colágeno enrollado del recipiente. Esto se puede efectuar, por ejemplo, usando un dispositivo de desembalaje y/o las manos con guantes.

En particular, el soporte de colágeno enrollado/bobinado de la presente invención es para su uso en una terapia y/o en un método de cirugía, tal como por ejemplo, practicado en el cuerpo humano o de un animal. Los términos "cirugía" y "método de cirugía" se usan indistintamente en la presente. Por consiguiente, una forma de realización de la presente invención se relaciona con el soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la presente invención para su uso en una terapia. Otra forma de realización de la presente invención se relaciona con el soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la presente invención para su uso en una cirugía.

Para esta terapia y/o método de cirugía se prefiere emplear al menos algunas (o todas) las características de dichos uno o más métodos para suministrar el soporte de colágeno enrollado en una ubicación blanco descrito en la presente.

Una forma de realización de uso del soporte de colágeno enrollado de la presente invención para su uso en una terapia y/o en un método de cirugía es un método de para detener una hemorragia asociada con la realización de una cirugía mínimamente invasiva usando el soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la presente invención. Otra forma de realización es un método de tratamiento de una lesión asociada con la realización de una cirugía mínimamente invasiva usando el soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la presente invención. Otra forma de realización es un método de tratamiento de una lesión asociada con la realización de un tratamiento endoscópico, un tratamiento por laparoscopia o un tratamiento de toracoscopia usando el soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la presente invención. Otra forma de realización es un método de tratamiento y/o de prevención de una lesión asociada con la realización de una cirugía endoscópica usando el soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la presente invención. Otra forma de realización es un método de tratamiento o de prevención de una hemorragia en un tejido humano o animal o en una muestra de tejido que necesita de una hemostasia usando el soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la presente invención. Otra forma de realización es un método de tratamiento de un tejido humano o animal o de una muestra de tejido que necesita sellado y/o adhesión usando el soporte de

colágeno enrollado de acuerdo con la presente invención. Otra forma de realización es el uso del soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la presente invención en una cirugía en ojal. Otra forma de realización es el uso del soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la presente invención en una cirugía abierta, en donde el soporte de colágeno enrollado puede administrarse y permanecer sin desenrollar *in vivo*, o en donde el soporte de colágeno es desenrollado (por ejemplo, usando dos o más juegos de grapas quirúrgicas comunes). Una forma de realización adicional es un método de tratamiento de tejido humano o animal o de una muestra de tejido la cual es necesario cubrir a fin de evitar el desarrollo de adhesiones de tejido post-quirúrgicas. Otra forma de realización es el uso del soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la presente invención en una endoscopia, una laparoscopia o una toracoscopia.

Los ejemplos de procedimientos quirúrgicos adecuados incluyen, pero en un sentido no limitativo: resección de colon, crioterapia de riñón, nefrectomía parcial, cirugía de pulmón, cirugía toracoscópica asistida por video, cirugía de resección hepática, inyección hipodérmica, inyección por presión de aire, implantes subdérmicos, endoscopia, cirugía percutánea, cirugía laparoscópica, cirugía toracoscópica, cirugía artroscópica, criocirugía, microcirugía, cirugía en ojal, cirugía endovascular (tal como una angioplastia), cateterización coronaria, electrodos espinales y de cerebro permanentes, cirugía estereotáctica, el procedimiento de Nuss, métodos de diagnóstico por imágenes médicos basados en radioactividad, tal como cámara gamma, tomografía de emisión de positrones y SPECT (tomografía de emisión de un solo

fotón), cirugía guiada por imágenes, cirugía robótica, radiología de intervención, esofagogastroduodenoscopia, enteroscopia, colonoscopia, sigmoidoscopia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica del ducto biliar con aumento (ERCP), colangiopancreatoscopia asistida por duodenoscopia, colangioscopia intraoperativa, rectoscopia, proctoscopia, rinoscopia, broncoscopia, otoscopia, cistoscopia, ginoscopia, colposcopia, histeroscopia, falloposcopia, laparoscopia, artroscopia, toracoscopia, mediastinoscopia, amnioscopia, fetoscopia, panendoscopia en cirugía plástica, laringoscopia, esofagoscopia, broncoscopia, cirugía ortopédica, cirugía de mandos (tal como liberación de túnel carpiano endoscópico y espacio epidural (epiduroscopia)).

Preferentemente, el soporte de colágeno enrollado/bobinado de la presente invención es para su uso como una terapia de soporte en procedimientos quirúrgico o como una terapia adjunta profiláctica en procedimientos quirúrgicos. El soporte de colágeno enrollado/bobinado de la presente invención también se puede usar como un adjunto de la hemostasia usada en cirugía (tal como, por ejemplo, cirugía cardiovascular), tal como cuando el control de la hemorragia por técnicas quirúrgicas estándar (tal como sutura, ligadura o cauterización) es ineficaz o poco práctico. Por ejemplo, el soporte de colágeno enrollado se puede usar para mejorar la hemostasia y/o para promover el sellado de tejidos y/o como soporte de suturas (tal como en una cirugía vascular).

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la

invención para su uso en el sellado de tejidos, la adhesión de tejidos y la hemostasia.

Un aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para su uso en una cirugía mínimamente invasiva.

Un aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para su uso en una cirugía endoscópica.

Una forma de realización de la invención comprende proporcionar un soporte de colágeno comprimido enrollado al menos en parte mecánicamente de acuerdo con la invención para su uso en el sellado de tejidos, la adhesión de tejidos y la hemostasia.

Una forma de realización de la invención comprende proporcionar un soporte de colágeno comprimido enrollado al menos en parte mecánicamente de acuerdo con la invención para su uso en una cirugía mínimamente invasiva.

Una forma de realización de la invención comprende proporcionar un soporte de colágeno comprimido enrollado al menos en parte mecánicamente de acuerdo con la invención para su uso en una cirugía endoscópica.

Un aspecto de la invención comprende proporcionar un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado de acuerdo con la invención para su uso en el sellado de tejidos, la adhesión de tejidos y la hemostasia.

Un aspecto de la invención comprende proporcionar un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado de acuerdo con la invención para su uso en una cirugía mínimamente invasiva.

Un aspecto de la invención comprende proporcionar un

M

soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado de acuerdo con la invención para su uso en una cirugía endoscópica.

Una forma de realización de la invención comprende proporcionar un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado al menos en parte mecánicamente de acuerdo con la invención para su uso en el sellado de tejidos, la adhesión de tejidos y la hemostasia.

Una forma de realización de la invención comprende proporcionar un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado al menos en parte mecánicamente de acuerdo con la invención para su uso en una cirugía mínimamente invasiva.

Una forma de realización de la invención comprende proporcionar un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado al menos en parte mecánicamente de acuerdo con la invención para su uso en una cirugía endoscópica.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un método para la prevención o el tratamiento de un tejido que necesita de un sellado y/o adhesión, donde el método comprende aplicar un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención a dicho tejido que lo necesita.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un método para la prevención o el tratamiento de una hemorragia en un tejido que necesita de una hemostasia, donde dicho método comprende aplicar un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención a dicho tejido que lo necesita.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un método para la prevención o el tratamiento de una

lesión asociada con la realización de una cirugía mínimamente invasiva, donde dicho método comprende aplicar un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención a dicha lesión que lo necesita.

Una forma de realización de la invención se relaciona con un método para la prevención o el tratamiento de una lesión asociada con la realización de un tratamiento endoscópico, un tratamiento por laparoscopia o un tratamiento de toracoscopia, donde el método que comprende aplicar un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención a dicha lesión que lo necesita.

Una forma de realización de la invención se relaciona con el uso de un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un tejido que necesita sellado y/o adhesión.

Una forma de realización de la invención se relaciona con el uso de un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una hemorragia en un tejido que necesita de hemostasia.

Una forma de realización de la invención se relaciona con el uso de un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una lesión asociada con la realización de una cirugía mínimamente invasiva.

Una forma de realización de la invención se relaciona con el uso de un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para la preparación de un

medicamento para la prevención o el tratamiento de una lesión asociada con la realización de un tratamiento endoscópico, un tratamiento por laparoscopia o un tratamiento de toracoscopia.

Otro aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de tejidos que necesitan sellado y/o adhesión.

Un aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de una hemorragia en tejidos que necesitan de hemostasia.

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de una lesión asociada con la realización de una cirugía mínimamente invasiva.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado de acuerdo con la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de una lesión asociada con la realización de un tratamiento endoscópico, tratamiento por laparoscopia o un tratamiento de toracoscopia.

Una forma de realización adicional de la invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de una hemorragia en tejido humano o animal o una muestra de tejido que necesitan de hemostasia.

Una forma de realización adicional de la invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con

la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de una lesión asociada con la realización de una cirugía mínimamente invasiva.

Una forma de realización adicional de la invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de una lesión asociada con la realización de un tratamiento endoscópico, tratamiento por laparoscopia o un tratamiento de toracoscopia.

Una forma de realización adicional de la invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de una lesión asociada con la realización de una cirugía endoscópica.

Una forma de realización adicional de la invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de adhesiones de tejido post-quirúrgicas.

Una forma de realización adicional de la invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de adhesiones de tejido post-quirúrgicas en tejido humano o animal o una muestra de tejido que necesita cobertura.

Una forma de realización adicional de la invención se relaciona con un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de tejido o una muestra de tejido que necesita sellado/adhesión.

Se debería notar que las formas de realización y las características que se describen en el contexto de uno de los aspectos de la presente invención también se aplican a los

demás aspectos de la invención; es decir, todos los aspectos relacionados con un soporte de colágeno comprimido enrollado también se aplican a un soporte de colágeno comprimido, o a un soporte de colágeno enrollado o a un soporte de colágeno comprimido enrollado desenrollado.

Todas las referencias a patentes y no patentes citadas en la presente solicitud, se incorporan por completo en la presente a modo de referencia.

La invención se describirá ahora con mayor detalle en los siguientes ejemplos no limitantes.

Aparato

Se hace referencia a la Figura 11 que muestra esquemáticamente una forma de realización preferida de un aparato 10 para proporcionar un soporte de colágeno enrollado. El aparato comprende una cantidad de elementos tal como se muestra en la figura y comprende en particular un dispositivo para aplicar humedad 2 a un soporte de colágeno 3 antes del enrollamiento de un soporte de colágeno como se divulga en la presente.

El dispositivo para aplicar humedad 2 comprende una boquilla de pulverización 4 dirigida hacia la superficie de la capa de recubrimiento del soporte de colágeno donde la boquilla de pulverización 4 provee gotitas como una niebla o rocío de solvente. Por consiguiente, el soporte de colágeno está orientado con la superficie de recubrimiento orientada hacia arriba hacia la boquilla de pulverización 4. El solvente penetra en el soporte de colágeno 3 y suaviza el soporte de colágeno 3. Se ha encontrado que puede ser suficiente humidificar sólo la capa de recubrimiento o una parte superior de la misma del soporte de colágeno, aunque puede preferirse

embeber todo el soporte de colágeno 3, esto es, embeber tanto la capa de recubrimiento como la capa de colágeno.

El aparato 10 comprende además un dispositivo de enrollamiento 5, que está adaptado para sujetar el soporte de colágeno humectado 3 a lo largo de un borde y enrollarlo en un soporte de colágeno enrollado 1. El dispositivo de enrollamiento 5 comprende un medio de sujeción rotatorio 6 para sujetar el soporte de colágeno a lo largo de un borde 7 del soporte de colágeno 3 y enrollar el soporte de colágeno 3 por la rotación del medio de sujeción 6 alrededor de un eje que es paralelo a la extensión longitudinal del medio de sujeción 6.

La sujeción a lo largo del borde 7 y la rotación del medio de sujeción 6 puede que no provea un soporte de colágeno enrollado o bobinado 1 que tiene la forma deseada si el soporte de colágeno no está sostenido durante el enrollado. Para garantizar el enrollamiento y ayudar a definir la forma del soporte de colágeno enrollado 1, el dispositivo de enrollamiento 5 comprende además un dispositivo de soporte 8 que sostiene el soporte de colágeno mientras está siendo enrollado. Típicamente, el dispositivo de soporte 8 es una cavidad dispuesta en relación con el medio de sujeción 6 de modo que la superficie del dispositivo de soporte 8 actúa como un medio de contrapresión para al menos una parte del soporte de colágeno 3 que linda con al menos una parte de la superficie interna de la cavidad durante el enrollado. Como ya se mencionara, la forma de la superficie del dispositivo de soporte ayuda al menos a definir la forma del soporte de colágeno enrollado 1.

El dispositivo de sujeción 6 comprende un par de miembros

alargados 9, tal como un par de pinzas o tenazas. Los miembros alargados 9 tienen una extensión longitudinal que coincide con el ancho del soporte de colágeno 1 - donde se considera que el ancho del soporte de colágeno es la dimensión paralela a la extensión de los miembros alargados 9 - mientras que el soporte de colágeno está sujeto en el borde a lo largo de todo el ancho por los miembros alargados 9.

La sujeción del soporte de colágeno 3 se logra disminuyendo la distancia entre los dos miembros alargados 9 una vez que el soporte de colágeno 3 está ubicado entre los miembros alargados 9 en la medida en que provee una sujeción que es suficiente como para proveer el enrollado una vez que se hace rotar a los miembros alargados 9.

Como se muestra en la Figura 11, el dispositivo de soporte 8 es una cavidad que comprende una parte inferior que tiene la forma de un segmento de un cilindro que tiene al menos un extremo abierto a través del cual se extienden los miembros alargados y en donde la parte curvada del segmento de cilindro se extiende al menos 180° . La parte superior de la cavidad está constituida por dos segmentos de pared rectos paralelos 8a de modo que la cavidad tiene la forma de un canal abierto.

Los miembros alargados 9 del dispositivo de sujeción 6 se extienden en la cavidad del dispositivo de soporte 8 a través del extremo abierto. Los miembros alargados 9 son además extraíbles de modo que una vez que el soporte de colágeno 3 ha sido enrollado y está ubicado en la cavidad del dispositivo de soporte 8, los miembros alargados 9 se extraen del soporte de colágeno enrollado 1. Los miembros alargados 9 se extraen en una dirección que es paralela a la extensión

longitudinal de los miembros. Cuando se va a enrollar otro soporte de colágeno 3, los miembros alargados 9 se introducen nuevamente en la cavidad del dispositivo de soporte 8 mediante el desplazamiento de los miembros alargados 9 en la dirección enfrentada a la dirección que tuvieron durante la extracción.

Como se indica en la Figura 11, el resultado del enrollado es un soporte de colágeno enrollado en la forma de un miembro alargado con un núcleo con forma de S. Las dos curvas de la "S" están definidas por los miembros alargados 9. Además, la rotación del dispositivo de sujeción 6 está adaptada para disponer el borde 14 de modo que linda con la pared de la cavidad que fija el borde 14 en relación con el resto del soporte de colágeno enrollado 1.

El aparato 10 comprende además un dispositivo de compresión 11. El dispositivo de compresión 11 está dispuesto para comprimir el soporte de colágeno 3 antes del enrollamiento del soporte de colágeno humectado, esto es, tal como se indica en la Figura 11, se dispone el dispositivo de compresión después del dispositivo para aplicar humedad 2 y antes del dispositivo de enrollamiento 5.

El dispositivo de compresión comprende un par de rodillos 12 dispuestos para comprimir el soporte de colágeno humectado 3 antes del enrollamiento del soporte de colágeno humectado. La compresión que provee la separación entre los rodillos es menor que el espesor del soporte de colágeno humectado. Como se indica en la Figura 11, los rodillos 12 rotan en direcciones enfrentadas de modo de transportar el soporte de colágeno a través del par de rodillos 12 hacia el dispositivo de enrollamiento 5.

Después que el soporte de colágeno 3 ha sido enrollado en un soporte de colágeno enrollado está todavía humectado (contiene solvente) y todavía está suavizado. Para proveer un soporte de colágeno enrollado con forma estable 1, se deshumecta el soporte de colágeno lo que se provee mediante el secado del soporte de colágeno enrollado 1. En consecuencia el aparato comprende además al menos un medio de secado (que no se muestra en la figura) para secar uno o más soportes de colágeno enrollados a continuación del enrollado.

Típicamente, el medio de secado puede ser realizado con un túnel de secado a través del cual pasa el soporte de colágeno enrollado 1 y dentro del cual la temperatura es elevada en relación con la temperatura del soporte de colágeno enrollado 1 y el contenido de solvente relativo en el aire se mantiene bajo. Estas dos medidas (temperatura elevada y contenido de solvente relativamente bajo) promueven el transporte del solvente desde el soporte de colágeno enrollado 1 hacia el aire en el interior del túnel de secado. La circulación forzada del aire puede aplicarse ventajosamente para mejorar la eliminación del solvente del soporte de colágeno enrollado 1.

El aparato se realiza de modo de proveer ventajosamente una producción automatizada de soportes de colágeno enrollados 1. Como se indica en la Figura 11, el aparato se realiza como línea de montaje que transporta los soportes de colágeno 3 a través de varias etapas de producción.

Por consiguiente, el aparato 10 comprende un primer dispositivo de transporte 13 que transporta los soportes de colágeno 3 antes del enrollamiento más allá del dispositivo de humectación 2 y hacia el dispositivo de enrollamiento 5.

De esta forma, desde el dispositivo de humectación 2 y hacia el dispositivo de enrollamiento 5, los soportes de colágeno humectados 3 pasan a través del par de rodillos 12 que están dispuestos para comprimir el soporte de colágeno humectado antes del enrollamiento del soporte de colágeno humectado y el primer dispositivo de transporte 13 transporta los soportes de colágeno humectados 3 hacia el par de rodillos 12. Se hace notar que el transporte del soporte de colágeno humectado 3 desde el extremo del primer dispositivo de transporte 13 y hacia la separación entre el par de rodillos 12 es asistido por guías (que no se muestran) que guían a los soportes de colágeno humectados 3 hacia el par de rodillos 12. A medida que el par de rodillos 12 realiza una compresión, la rotación de los rodillos 12 transporta el soporte de colágeno humectado 3 a través del dispositivo de compresión 11 y hacia el dispositivo de enrollamiento 5. Nuevamente, un medio guiador adecuado (que no se muestra) puede ser aplicado para guiar los soportes de colágeno 3 hacia la posición en la cavidad del dispositivo de enrollamiento 5 en el cual el medio de sujeción 6 puede sujetar el soporte de colágeno a lo largo de un borde y enrollar el soporte de colágeno 3. Las guías y el medio guiador se fabrican de un material inerte que no contamina los soportes de colágeno mediante, por ejemplo, el frotamiento del material.

Además, para ayudar a la producción automatizada de los soportes de colágeno enrollados 1, se forma la cavidad del dispositivo de enrollamiento 5 en un segundo dispositivo de transporte. Mientras que el primer dispositivo de transporte 13 transporta el soporte de colágeno 3 a una velocidad

constante, el segundo dispositivo de transporte típicamente transporta los soportes de colágeno enrollados 1 en aproximaciones sucesivas, esto es, mientras se realiza el enrollado, el segundo dispositivo de transporte está en reposo y una vez que finaliza el enrollado (se dispone el borde 14 de modo que linda con la superficie de la cavidad y los miembros alargados 9 extraídos) se desplaza el segundo dispositivo de transporte para colocar una cavidad vacía por debajo del par de rodillos y en la parte anterior de los miembros alargados 9 extraídos.

La velocidad de transporte del primer dispositivo de transporte se fija de acuerdo con la cantidad de solvente que se aplica con las boquillas 14 para obtener una cantidad predefinida de solvente aplicado por área superficial de soporte de colágeno 3.

Las orientaciones y configuraciones mutuas de las varias partes presentadas en la Figura 11 se implementan en el aparato tal como están implementadas en la figura. Esto es, el primer dispositivo de transporte 13 está dispuesto por encima del dispositivo de enrollamiento 5 con el par de rodillos 12 dispuesto en el medio.

La contaminación de los soportes de colágeno con frecuencia es una cuestión que debe ser atendida durante la humidificación, compresión, enrollado y secado. Para evitar la contaminación, las diferentes partes que se usan para producir el soporte de colágeno enrollado se protegen del medio ambiente por medio de un gabinete. Por consiguiente, el aparato puede comprender típicamente un gabinete que sella el dispositivo de humectación 2 y/o el par de rodillos 12 y/o el dispositivo de enrollamiento 5 y/o el dispositivo de soporte

8 y/o el primer 13 y/o el segundo dispositivo de transporte.

Procesos

Los aparatos que se describen en la presente están adaptados para realizar un proceso para enrollar un soporte de colágeno que comprende una capa de colágeno y una capa de recubrimiento que comprende fibrinógeno mayormente sólido y trombina mayormente sólida. En lo que sigue, se describirán las formas de realización preferidas de los procesos de acuerdo con la presente invención. Se hace referencia a la Figura 11 y los elementos y partes presentadas en la misma están referenciados con números de referencia - pero no se tiene la intención de limitar los procesos al aparato divulgado en la Figura 11.

Los procesos de acuerdo con la invención típicamente comprenden los pasos sucesivos de humedecer al menos parte de un soporte de colágeno 3 y enrollar el soporte de colágeno 3 mediante la sujeción del soporte de colágeno 3 entre un par de miembros alargados 9 y rotar el par de miembros alargados 9 alrededor de un eje que es paralelo a la extensión longitudinal de los miembros alargados 9 con el fin de enrollar el soporte de colágeno 3 en los miembros, mientras que el soporte de colágeno 3 está sostenido por un dispositivo de soporte 8.

Los pasos de humectación y enrollado preferentemente se ejecutan como dos pasos separados como se describió anteriormente en relación con la forma de realización del aparato 10, cuyos pasos se ejecutan consecutivamente uno respecto del otro. El tiempo entre humectación y enrollado se selecciona de modo que el efecto de suavizado que se obtiene mediante la humidificación en el soporte de colágeno 3 esté

presente cuando se enrolla el soporte de colágeno 3.

Después que el soporte de colágeno 3 ha sido enrollado, el proceso involucra un paso de secado del soporte de colágeno enrollado 1. Los pasos de secado eliminan el solvente del soporte de colágeno enrollado y el paso de secado típicamente y preferentemente se realiza mientras el soporte de colágeno enrollado está sostenido de modo de mantener su forma de enrollamiento durante el secado. El resultado del proceso es un soporte de colágeno enrollado que tiene forma estable 1.

El enrollado se realiza sujetando el soporte de colágeno mediante el uso de por lo menos un dispositivo de sujeción y el soporte de colágeno se sujeta a lo largo de un borde del soporte de colágeno 3. El enrollado se realiza sujetando el soporte de colágeno mediante el uso de por lo menos un par de pinzas o tenazas 9.

El secado del soporte de colágeno enrollado 1 típicamente se realiza mediante el soplado de aire con menor humedad que el soporte de colágeno enrollado y opcionalmente mediante la aplicación de calor al aire para mejorar, por ejemplo, la evaporación del líquido usado para humedecer el soporte de colágeno 3. Se hace notar que el término humedad se debe entender ampliamente y no se limita solamente a agua. Por ejemplo, también se usa humedad para referirse a la concentración en el aire del solvente usado para humedecer el soporte de colágeno 3.

Como se describió anteriormente, el proceso involucra humedecer al menos una parte del soporte de colágeno y en algunas formas de realización de la invención la parte que se humedece es la capa de recubrimiento. Típicamente, el paso de humectación se realiza pulverizando gotitas de líquido en la

superficie de la capa de recubrimiento y la humidificación se obtiene cuando el líquido penetra en la capa de recubrimiento del soporte de colágeno 3, por ejemplo, por la acción de capilaridad. Por consiguiente, la cantidad de líquido presente en por ejemplo la capa de recubrimiento puede variar con la profundidad, sin embargo, como un objetivo de la humectación es suavizar el soporte de colágeno 3 tales variaciones en las cantidades de líquido son aceptables. En numerosas formas de realización preferidas, la capa de recubrimiento ha sido humidificada usando un solvente que se aplica en la superficie de la capa de recubrimiento en una cantidad de 1,2-10,75 mg/cm² de superficie de soporte de colágeno 3. El solvente típicamente usado comprende o consiste en etanol.

Un proceso de acuerdo con la presente invención puede comprender además un paso de compresión del soporte de colágeno 3 cuya compresión reduce el espesor del soporte de colágeno. Mientras que diferentes tasas de compresión, es decir, puede variar la relación entre el espesor del soporte de colágeno 3 antes y después de la compresión, el soporte de colágeno preferentemente se comprime con una tasa de compresión de entre 6 y 12. La compresión se realiza después del paso de humectación y antes del paso de enrollado, esto es, la compresión se realiza antes del enrollamiento del soporte de colágeno.

Se ha probado la realización de una compresión eficiente por medio del pasaje del soporte de colágeno humedecido a través de un conjunto de rodillos 12 que tiene un tamaño de separación que es menor que el espesor del soporte de colágeno 3 antes de pasar a través del conjunto de rodillos

12. El tamaño de la separación se selecciona de modo de proveer la tasa de compresión deseada. Los números típicos y preferidos para el tamaño de separación son de no más que 0,5, preferentemente no más que 0,6 o entre 0,5-1,0 mm, o no más que 0,75 mm. Sin embargo, el tamaño de separación debe seleccionarse de acuerdo con el espesor del soporte de colágeno 3 de modo de obtener la tasa de compresión deseada. Después que se humedece el soporte de colágeno 3, se comprime y enrolla opcionalmente, el soporte de colágeno enrollado 1 todavía está suavizado y puede tener tendencia a desenrollarse durante el secado, por ejemplo, debido a los efectos gravitatorios y/o alguna tensión mecánica en el soporte de colágeno enrollado 1. Para asegurar que el soporte de colágeno enrollado 1 se endurece en la forma enrollada, el borde (véase el número 14 en la Figura 11) del soporte de colágeno enrollado 1 que está dispuesto en el exterior del rollo después del enrollado está lindando con la superficie de la cavidad y por lo tanto está fijado por el dispositivo de soporte 8 en relación con el soporte de colágeno enrollado 1 durante el secado.

Una vez que el soporte de colágeno enrollado 1 se ha secado, las partes suavizadas del soporte de colágeno se endurecen y el soporte de colágeno enrollado 1 tiene forma estable.

El dispositivo de soporte 8, tal como se describió anteriormente con referencia a la Figura 11, es una cavidad que tiene una parte inferior con la forma de un segmento de un cilindro que tiene al menos un extremo abierto a través del cual se extienden los miembros alargados y en donde la parte curvada del segmento de cilindro se extiende al menos 180°. Durante el proceso de enrollado, el borde externo 14

del soporte de colágeno está dispuesto en el interior de la parte de la cavidad formada como un segmento de cilindro y el borde 14 linda con la superficie interna de la cavidad. Una vez que el borde 14 linda con la superficie interna, se termina el proceso de enrollado y el medio de sujeción en la forma de un par de miembros alargados 9 se extrae del soporte de colágeno enrollado a través del extremo abierto de la cavidad.

La extracción de los miembros alargados 9 del soporte de colágeno enrollado 1 puede involucrar la fijación del soporte de colágeno enrollado 1 en el interior de la cavidad si los miembros alargados 9 no se deslizan fácilmente hacia fuera del soporte de colágeno enrollado 1. Tal fijación puede ser provista al presionar mecánicamente el soporte de colágeno enrollado hacia la parte inferior de la cavidad al mismo tiempo que se extraen los miembros alargados o se puede disponer de una estructura reticular que impida que el miembro de colágeno enrollado se deslice fuera de la cavidad a través del extremo abierto de la cavidad mientras que permite la extracción de los miembros alargados, de ese modo la acción de arrastre de los miembros alargados en el soporte de colágeno enrollado 1 puede ser compensada por la estructura reticular o la acción de la presión.

Una vez que se extraen los miembros alargados 9, se puede liberar cualquier fijación. La extracción de los miembros alargados 9 típicamente se realiza antes del secado del soporte de colágeno enrollado. El par de miembros alargados puede estar constituido por un par de pinzas y el proceso descrito anteriormente es el mismo.

La atmósfera que rodea el soporte de colágeno 3 y el

dispositivo de humectación 2 mientras está siendo humidificado, comprimido y enrollado el soporte de colágeno 3 típicamente se mantiene a una temperatura de 18-22° C y una humedad relativa de 30-50%.

Después que se ha secado el soporte de colágeno enrollado 1 para formar un soporte de colágeno con forma estable, el proceso puede incluir el paso de disponer el soporte de colágeno enrollado con forma estable 1 en un recipiente y a continuación sellar el recipiente. El paso de disponer el soporte de colágeno enrollado en un recipiente sellado evita que se humidifique y/o contamine el soporte de colágeno enrollado 1. Además, el paso de disponer el soporte de colágeno enrollado 1 en un recipiente sellado también puede comprender los pasos de disponer el soporte de colágeno enrollado 1 en un recipiente interno y disponer el recipiente interno en un recipiente externo. Además, un desecador puede estar dispuesto en el interior del recipiente externo antes de sellar el recipiente.

Mientras que un objetivo del proceso es proveer un soporte de colágeno enrollado estéril embalado en uno o más recipientes, el proceso también puede incluir un paso de esterilización durante el cual el o los recipientes con soporte de colágeno enrollado están expuestos a un proceso de esterilización. Típicamente, la esterilización puede ser una esterilización por radiación. Para que sea fácil detectar si un determinado soporte de colágeno enrollado 1 ha sido esterilizado, una etiqueta, que indica si se ha realizado o no una esterilización, puede estar dispuesta en el exterior del recipiente externo - o recipiente en general.

Un paso de esterilización con frecuencia preferido comprende

esterilizar el soporte de colágeno enrollado 1 mediante el uso de radiación gamma. La esterilización del soporte de colágeno enrollado 1 se realiza con frecuencia con un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de 10^{-6} usando radiación gamma.

Soporte de colágeno enrollado

Como se señaló anteriormente, se usan los procesos y aparatos para producir el soporte de colágeno enrollado con forma estable 1. Los procesos y aparatos descritos anteriormente mostraron que son eficientes para producir el soporte de colágeno enrollado 1, sin embargo, los soportes de colágeno enrollados 1 como tales son considerados dentro del alcance de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención comprende un soporte de colágeno enrollado 1 que tiene una capa de colágeno y una capa de recubrimiento encima de la capa de colágeno. La capa de recubrimiento comprende trombina mayormente sólida y fibrinógeno mayormente sólido aunque toda la trombina y/o todo el fibrinógeno pueden ser sólidos.

El soporte de colágeno enrollado típicamente tiene la forma de un elemento alargado con una cantidad de vueltas del soporte de colágeno 3 alrededor del eje longitudinal del elemento alargado y al menos las vueltas externas y preferentemente cada vuelta está orientada de modo que la capa de recubrimiento constituye la superficie externa de cada una de las vueltas. Una característica adicional del soporte de colágeno enrollado 1 es que tiene forma estable y define un soporte de colágeno en una configuración enrollada donde al menos las vueltas externas avanzan a lo largo de una espiral en una sección transversal del soporte de colágeno.

La estabilidad de forma con frecuencia es provista por la capa de colágeno, y/o la capa de recubrimiento se endurece en la forma enrollada por lo que no se necesitan elementos adicionales tales como restricciones para mantener al soporte de colágeno enrollado en su forma enrollada.

El soporte de colágeno enrollado 1 en una configuración desenrollada es una lámina rectangular, que tiene preferentemente un ancho, una longitud y un espesor de a lo sumo 4 mm, tal como a lo sumo 5 mm, preferentemente a lo sumo 6 mm, tal como a lo sumo 7 mm. El soporte de colágeno enrollado típicamente está enrollado alrededor de su ancho de modo que el ancho del soporte de colágeno enrollado 1 es el ancho de la configuración desenrollada. Sin embargo, los soportes de colágeno enrollados que están enrollados alrededor de su longitud también son una opción. Un soporte de colágeno enrollado con frecuencia comprende tres, cuatro o cinco vueltas.

Un soporte de colágeno enrollado preferido 1 tiene una forma cilíndrica con un diámetro externo menor que 12 mm, tal como menor que 11 mm, tal como menor que 10 mm, tal como menor que 9 mm, tal como menor que 8 mm, tal como menor que 7 mm, tal como menor que 6 mm, tal como menor que 5 mm, tal como menor que 4 mm, tal como menor que 3 mm. Además, el soporte de colágeno enrollado tiene una vuelta más central con forma de "s" alrededor de la dirección longitudinal del soporte de colágeno enrollado tal como se describe, por ejemplo, en la Figura 11.

La capa de recubrimiento de los soportes de colágeno enrollados 1 no tiene grietas de lado a lado. Con frecuencia esto se obtiene mediante la producción del soporte de

colágeno enrollado de una manera donde la capa de recubrimiento y/o la capa de colágeno se suavizan por humidificación antes del enrollamiento cuyo suavizado permite el estiramiento de la capa de recubrimiento y/o la capa de colágeno sin producir grietas o troceados durante el enrollado. Un subsiguiente secado endurece la capa suavizada que fija la forma enrollada en una forma estable. Preferentemente, la capa de recubrimiento está humificada.

El soporte de colágeno enrollado 1 con frecuencia está dispuesto en un recipiente. Típicamente, el recipiente se sella para evitar la contaminación y/o degradación y/o para mantener la estabilidad de forma del soporte de colágeno enrollado. En el recipiente puede estar dispuesto un desecante, tal como gel de sílice. Tales recipientes con soporte de colágeno enrollado 1 están considerados dentro del alcance de la invención.

En una forma de realización preferida particular, el soporte de colágeno enrollado embalado 1 comprende un recipiente interno y un recipiente externo. El recipiente interno comprende una cavidad que tiene una parte inferior con la forma de un segmento de un cilindro y en donde la parte curvada del segmento de cilindro se extiende al menos 180° como se divulga en la Figura 11 número 8. La cavidad está sellada por una lámina que se puede rasgar o romper y el recipiente externo comprende una bolsa sellada dentro de la cual está dispuesto el recipiente interno sellado junto con un desecante.

Aunque la presente invención ha sido descrita en conexión con las formas de realización especificadas, no se debe interpretar como que de algún modo está limitada a los

ejemplos presentados. El alcance de la presente invención se establece por el conjunto de las reivindicaciones adjuntas. En el contexto de las reivindicaciones, los términos "que comprende" o "comprende" no excluyen otros posibles elementos o pasos. También, la mención de referencias tales como "un" o "una", etcétera, no debe interpretarse como que excluye una pluralidad. El uso de signos de referencia en las reivindicaciones en relación con los elementos indicados en las figuras tampoco debe interpretarse como limitativo del alcance de la invención. Además, las características individuales mencionadas en las diferentes reivindicaciones pueden eventualmente combinarse de forma ventajosa y la mención de estas características en las diferentes reivindicaciones no excluye que no sea posible y ventajosa una combinación de características.

Ejemplos

Ejemplo 1: Pérdida del recubrimiento

Ejemplo 1.1: Pérdida del recubrimiento inmediatamente después de desenrollarlo

La pérdida de recubrimiento se determina inmediatamente después de desenrollar un soporte de colágeno de acuerdo con la presente invención. El soporte de colágeno no puede perder más que $0,6 \text{ mg/cm}^2$ medido por pesaje inmediatamente después de desenrollarlo.

El desenrollado se realiza por medio de la fijación de un extremo de un TachoSil® pre-enrollado, tal como un soporte de colágeno enrollado de la presente invención entre los dedos de una mano enguantada mientras que el resto del TachoSil® pre-enrollado, tal como un soporte de colágeno enrollado de

acuerdo con la presente invención, se desenrolla con la ayuda de los dedos de la mano enguantada asegurándose que la capa de recubrimiento está orientada hacia abajo durante el desenrollado. El desenrollado se realiza en una instalación de laboratorio estándar bien conocida por el especialista en el arte.

Ejemplo 1.2: Pérdida del recubrimiento sin desenrollado

Este procedimiento analítico describe la determinación de adhesión del recubrimiento de un TachoSil® preenrollado, tal como un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la invención por gravimetría. En otras palabras, el procedimiento describe la pérdida del recubrimiento de un soporte de colágeno enrollado cuando se lo expone a una acción física controlada como se describirá más adelante.

Las mediciones se efectúa en una instalación de laboratorio estándar bien conocida por el especialista en el arte. Como estándar, siempre se usan manos enguantadas.

1.1. Sistema analítico

Balanza analítica

Mezclador con vortexeo

Regla con graduación milimétrica

Tubo de ensayo de aproximadamente 2 cm de diámetro interno

1.2. Muestras

Desembalar el TachoSil® enrollado, tal como un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con la invención de su envase usando manos enguantadas. Medir la longitud y el ancho de la muestra. La muestra debe ajustarse en el tubo de ensayo sin plegarse.

1.3. Rendimiento

Colocar la muestra en un tubo de ensayo equilibrado y agitar sobre el mezclador por vortexeo (frecuencia: aproximadamente 1000 rpm) durante 2 minutos. Remover la muestra y volver a pesar la cantidad residual del material de recubrimiento (masa residual).

1.4. Cálculos

$$\text{Área de superficie (cm}^2\text{)} = \text{longitud [cm]} \times \text{ancho [cm]}$$

$$\text{Abrasión (mg/cm}^2\text{)} = \frac{(\text{masa residual [g]} - \text{tara del tubo de ensayo [g]}) \times 1000}{\text{área de superficie [cm}^2\text{]}}$$

Valor informado: abrasión en mg/cm²; los valores ≤ 0,1 mg/cm² se informan como ≤ 0,1 mg/cm².

El TachoSil® pre-enrollado, tal como un soporte de colágeno enrollado no debe perder más de 0,6 mg/cm² medido por pesaje inmediatamente después de desembalarlo y las pruebas de acuerdo con el procedimiento analítico descritas en este ejemplo.

Ejemplo 2: Medición de la adherencia

El término "adherencia" se refiere a la capacidad *in vitro* de un soporte de colágeno de adherirse a un tejido vivo de acuerdo con la presente invención. La adherencia se investiga cualitativamente por inspección visual de la adherencia de un soporte de colágeno enrollado desenrollado a un tejido de mamífero; es decir, la capacidad de un soporte de colágeno para adherirse a un tejido.

Se coloca un trozo de tejido de hígado porcino recién faenado en una caja de Petri y se coloca un soporte de colágeno enrollado de la presente invención usando manos con guantes sobre el tejido de hígado mientras lo desenrolla usando las manos enguantadas y luego es sometida a una pre-

sión ligera con la mano enguantada. La Figura 1 ilustra la adherencia del soporte de colágeno desenrollado al tejido vivo.

Ejemplo 3: Medición de densidad

La determinación de la densidad se efectuó pesando el vellón de colágeno combinado con conocimiento del tamaño, es decir, el volumen del vellón hace que sea posible calcular la densidad del vellón de colágeno. Se usó equipo de laboratorio estándar para medir el peso de los vellones de colágeno (nótese que por "peso" de los soportes de colágeno se indica el peso del soporte de colágeno *excluyendo* el peso de la capa de recubrimiento). La densidad promedio del soporte de colágeno comprimido se muestra a continuación en el Ejemplo 4. Por favor, nótese que la densidad de un soporte de colágeno es la densidad del soporte de colágeno *excluyendo* la capa de recubrimiento.

Ejemplo 4: Fuerza de adhesión (prueba PCT)

En el siguiente ejemplo (ejemplo 4.1) se describe una prueba de presión *in vitro* para medir la fuerza de adhesión a una muestra de tejido simulada (membrana de látex) de un soporte de colágeno enrollado de la presente invención. La prueba también se puede usar para evaluar la fuerza de adhesión de TachoSil® preenrollado.

Los Ejemplos 4.2 - 4.3 demuestran los valores PCT obtenidos cuando se miden soportes de colágeno enrollados desenrollados de la presente invención, en donde los soportes de colágeno enrollados tienen diferentes densidades promedio de $3,62 \text{ mg/cm}^3$ - $4,05 \text{ mg/cm}^3$. En el Ejemplo 4.4 se muestra la

fuerza de adhesión de un soporte de colágeno que no ha sido sometido a humidificación, a compresión y a un proceso de enrollado.

Ejemplo 4.1

Producto de prueba: Un TachoSil® preenrollado o un soporte de colágeno enrollado de la presente invención. El producto de prueba es de un tamaño mediano, es decir, 46-49 mm * 46-50 mm * 4-7 mm.

4.1.1. Introducción

El protocolo se aplica a la ejecución de una Prueba de cámara de presión (PCT) para determinar la adhesividad de un soporte de colágeno enrollado de la presente invención o un TachoSil® preenrollado, a una membrana de látex.

4.1.2. Análisis y condiciones

Cuando se humecta la capa de recubrimiento de un soporte de colágeno enrollado desenrollado de la presente invención o un TachoSil® preenrollado desenrollado, la presión máxima que los soportes pueden resistir, sus fuerzas de adhesión y su permeabilidad al aire, se puede medir en una cámara de presión.

4.1.3. Equipo

La cámara de presión (cámara PCT) es de Plexiglas 20 x 20 x 20 cm, de MHM Morawitz, Nuremberg.

Prueba PCT de membrana (THM rojo con un orificio estándar Ø de 1 cm; de MHM Morawitz, Nuremberg) Prueba PCT de membrana (THM rojo sin orificio; de MHM Morawitz, Nuremberg).

Tensiómetro para medir la presión sanguínea, equipo GMP calificado. Se puede usar otro tensiómetro GMP calificado adecuado para medir la presión sanguínea.

Peso de Teflón (150,0 g Ø de 3 cm).

Una caja de plástico hermética con desecante.

Molde para recortar un trozo de soporte de colágeno (3 x 3 cm).

Fórceps, escalpelo y tijeras.

Cronómetro.

La Figura 4 muestra cámaras de prueba PCT y un tensiómetro para medir la presión sanguínea.

4.1.4. Reactivos

Solución al 0,9% de NaCl (salina isotónica).

4.1.5. Muestras

Como mínimo se recomienda realizar 5 duplicador por lote/acondicionamiento.

Nota: Es muy importante tratar de minimizar la exposición a la humedad del aire del soporte de colágeno enrollado de la presente invención o del TachoSil®. Por ende, es necesario almacenar los vellones no desembalados en una caja hermética con desecante.

Antes de realizar la Prueba PCT se debe conducir una prueba de Prueba de idoneidad del sistema con todas las cámaras PCT que se usarán.

4.1.6. Rendimiento de la prueba PCT

- Se coloca una membrana (con orificio) sobre la cámara de prueba PCT

- El soporte de colágeno enrollado de la presente invención o el TachoSil® preenrollado se desenrollan suavemente y se colocan con el lado amarillo (es decir, la capa de recubrimiento) hacia abajo. Usando el molde para el corte, se recorta un trozo de 3 x 3 cm cuadrados de soporte de colágeno del soporte de colágeno enrollado desenrollado.

- El soporte de colágeno recortado se coloca

inmediatamente dentro de la caja seca si no fuera posible colocarlo directamente sobre la membrana.

- La capa de recubrimiento se humecta exhaustivamente sumergiendo el lado recubierto (amarillo) en solución al 0,9% de NaCl (durante aproximadamente 5 seg). La capa de colágeno recortada no debe humectarse. Inmediatamente después, el soporte de colágeno recortado se coloca sobre la membrana de la cámara PCT con el lado amarillo hacia abajo, contra la membrana. Se ejerce una presión suave con un dedo sobre los bordes, después de lo cual se coloca cuidadosamente el peso de teflon por encima del mismo. El cronómetro se ajusta en 5 minutos.

- Después de 5 minutos, el peso se retira cuidadosamente y mediante el uso del dispositivo de presión se agrega presión a la cámara PCT.

- La presión máxima se observa con el tensiómetro y se registra en una tabla (véase más adelante).

- Para evaluar la adhesividad, se tira de cada esquina del recorte con fórceps. Los resultados se registran en la tabla 2 (véase más adelante).

- También se registra la pérdida de aire por el soporte de colágeno recortado (véase la siguiente tabla 1).

- La membrana usada se descarta y se coloca una membrana nueva.

4.1.7. Nivel de aceptación

El valor PCT para los recortes de soportes de colágeno debe ser superior a los 50 mm de Hg. Ningún recorte de soporte de colágeno debe ser inferior a por lo menos 30 mm de Hg, tal como al menos 35 mm de Hg, tal como preferentemente 40 mm de Hg.

4.1.8. Prueba de idoneidad del sistema

Se realiza una prueba de idoneidad del sistema para todas las cámaras que se usan para medir PCT. Cada vez que se usa una membrana nueva (sin orificio), se debe aplicar presión sobre ella una vez (activación de la membrana) antes conducir la prueba de presión real, ya que una membrana nueva proporciona un valor PCT más alto la primera vez que se usa.

La membrana activada se puede usar aproximadamente 4-6 veces o hasta que estalla. Solamente se puede usar el mismo día. Si la membrana estalla, se descarta la medición. Se activa otra membrana y se usa en su lugar.

La prueba se realiza tanto antes como después de la medición de PCT de las muestras.

Activación de membranas:

1. Se coloca una membrana sobre una cámara PCT.
2. Se aplica presión a la cámara y la membrana se infla.

Realización de la prueba:

1. La membrana se coloca sobre una primera cámara PCT.
2. Se aplica presión sobre la cámara y se registra el valor.
3. La prueba se repite con todas las cámaras que se usarán.

Tabla para el número de pruebas

Número de pruebas a realizar mediante el uso de una, dos o tres cámaras PCT, respectivamente (después de la activación de la membrana)			
Número de cámaras	Una cámara PCT	Dos cámaras PCT	Tres cámaras PCT
Número de pruebas			
Número de pruebas tomadas antes de las muestras por cámara	2	1	1
Número de pruebas tomadas después de las muestras por cámara	1	1	1

Requisitos de la prueba: El valor (después de la activación de la membrana) debe ser > 75 mm de Hg.

La diferencia en los valores entre las diferentes cámaras no debe ser mayor que 10 mm de Hg y no mayor que 5 mm de Hg para la misma cámara.

Ejemplo 4.2

En el siguiente experimento se comprimieron soportes de colágeno con una densidad promedio de 3,62 mg/cm³ entre dos rodillos (diámetro de rodillo de 50 mm) después de aplicar etanol al lado recubierto con fibrinógeno y trombina del soporte de colágeno. Los soportes de colágeno comprimidos se enrollaron mediante el uso de un dispositivo de sujeción. Los soportes de colágeno enrollados se desenrollaron luego para evaluarlos en una prueba de fuerza de adhesión (Prueba PCT). Como se puede observar en la siguiente tabla, el valor PCT promedio de los soportes de colágeno desenrollados era de 78 mm de Hg y todos los valores PCT individuales eran superiores a 50 mm de Hg. Los resultados indican que los soportes de colágeno de acuerdo con la invención pueden

sufrir un proceso de humidificación, compresión y enrollado de acuerdo con la invención manteniendo al mismo tiempo la fuerza de adhesión. El valor de la fuerza de adhesión es una medición indirecta de las propiedades hemostáticas/de sellado del soporte enrollado.

Los soportes de colágeno usados para el experimento tenían inicialmente al menos una de las siguientes propiedades físicas: un módulo de elasticidad en el rango de 5-100 N/cm², una densidad de 1-10 mg/cm³, un diámetro de cámara de más de 0,75 mm y menos que 4 mm y/o tienen un diámetro de cámara promedio inferior a 3 mm y el recubrimiento está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno de fibrinógeno sólido y trombina sólida.

Tabla 1. La densidad promedio de los soportes de colágeno era de 3,62 mg/cm³

Densidad promedio del soporte de colágeno mg/cm ³	Etanol aplicado mg/cm ²	Tamaño de hueco entre rodillos	Valor PCT mm de Hg
3,62	4,3	0,6	92
3,62	4,3	0,6	79
3,62	4,3	0,6	77
3,62	4,3	0,6	81
3,62	4,3	0,6	52
3,62	4,3	0,6	101
3,62	4,3	0,6	81
3,62	4,3	0,6	70
3,62	4,3	0,6	72
3,62	4,3	0,6	71
			Promedio: 78

La densidad promedio de los soportes de colágeno mencionados

anteriormente se calcula como la densidad promedio del soporte de colágeno *excluyendo* la capa de recubrimiento.

Ejemplo 4.3

En el siguiente experimento se comprimieron soportes de colágeno con una densidad promedio de $4,05 \text{ mg/cm}^3$ entre dos rodillos (diámetro de rodillo de 50 mm) después de aplicar etanol al lado recubierto con fibrinógeno y trombina del soporte de colágeno. Los soportes de colágeno comprimidos se enrollaron mediante el uso de un dispositivo de sujeción. Los soportes de colágeno enrollados se desenrollaron luego para evaluarlos en una prueba de fuerza de adhesión (Prueba PCT). Como se puede observar en la siguiente tabla, el valor PCT promedio de los soportes de colágeno desenrollados era de 94 mm de Hg y todos los valores PCT individuales eran superiores a 50 mm de Hg. Los resultados indican que los soportes de colágeno de acuerdo con la invención pueden sufrir un proceso de humidificación, compresión y enrollado de acuerdo con la invención manteniendo al mismo tiempo la fuerza de adhesión. El valor de la fuerza de adhesión es una medición indirecta de las propiedades hemostáticas/de sellado del soporte enrollado.

Los soportes de colágeno usados para el experimento tenían inicialmente al menos una de las siguientes propiedades físicas: un módulo de elasticidad en el rango de $5\text{-}100 \text{ N/cm}^2$, una densidad de $1\text{-}10 \text{ mg/cm}^3$, un diámetro de cámara de más de 0,75 mm y menos que 4 mm y/o tienen un diámetro de cámara promedio inferior a 3 mm y el recubrimiento está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno de fibrinógeno sólido y trombina sólida.

Tabla 2. La densidad promedio de los soportes de colágeno era de 4,05 mg/cm³. La densidad promedio de los soportes de colágeno se calcula como la densidad promedio del soporte de colágeno *excluyendo* la capa de recubrimiento.

Densidad promedio del soporte de colágeno mg/cm ³	Etanol aplicado mg/cm ²	Tamaño de hueco entre rodillos	Valor PCT mm de Hg
4,05	4,2	0,6	107
4,05	4,2	0,6	67
4,05	4,2	0,6	95
4,05	4,2	0,6	103
4,05	4,2	0,6	89
4,05	4,2	0,6	98
4,05	4,2	0,6	86
4,05	4,2	0,6	114
4,05	4,2	0,6	103
4,05	4,2	0,6	75
			Promedio: 94

Ejemplo 4.4

En la tabla 3 se muestran los resultados de la fuerza de adhesión de un soporte de colágeno medidos mediante una prueba PCT. Rogamos notar que el soporte no ha estado sometido a una humidificación, compresión y a un proceso de enrollado como en los ejemplos anteriores, es decir, los ejemplos 4.1 y 4.2.

Los soportes de colágeno usados para el experimento tenían inicialmente al menos una de las siguientes propiedades físicas: un módulo de elasticidad en el rango de 5-100 N/cm², una densidad de 1-10 mg/cm³, un diámetro de cámara de más de 0,75 mm y menos que 4 mm y/o tienen un

diámetro de cámara promedio inferior a 3 mm y el recubrimiento está distribuido homogéneamente y fijado sobre dicho soporte de colágeno de fibrinógeno sólido y trombina sólida.

Tabla 3: La densidad promedio de los soportes de colágeno era de 4,08 mg/cm³. La densidad promedio de los soportes de colágeno se calcula como la densidad promedio del soporte de colágeno *excluyendo* la capa de recubrimiento.

Densidad promedio del soporte de colágeno mg/cm ³	Valor PCT mm de Hg
4,08	96
4,08	83
4,08	81
4,08	59
4,08	82
4,08	76
4,08	102
4,08	82
4,08	83
4,08	90
	Promedio: 83

Ejemplo 5: Cantidades de etanol

El presente ejemplo se realizó para comprobar los efectos sobre los valores PCT de los siguientes factores;

cantidad de etanol aplicada y peso de tira para un tamaño de hueco fijo y una RH fija en la habitación. Por "peso" de los soportes de colágeno se indica el peso del soporte de colágeno *excluyendo* el peso de la capa de

recubrimiento.

Los TachoSil® preenrollados satisfactorios o soportes de colágeno enrollados satisfactorios de la presente invención eran aquellos que tenían un valor PCT promedio de ≥ 50 mm de Hg y valores PCT individuales de ≥ 40 mm de Hg.

5.1 Material usado

La prueba se basó en el uso de los siguientes tres lotes de vellones de tamaño mediano (ninguno de los vellones fue irradiado con gamma:

- 10622250 (peso de la tira: aproximadamente: 920 mg en base a la medición de 10 tiras).

- 10634435 (peso de la tira: aproximadamente 1180 mg).

- 10657586 (peso de la tira: aproximadamente: 1261 - 1500 designado como: 1380 mg

Por favor, nótese que el "peso" de los soportes de colágeno mencionado anteriormente se refiere al peso del soporte de colágeno *excluyendo* el peso de la capa de recubrimiento.

5.2. Factores usados

El diseño usado era un diseño factorial completo 3^2 con tres replicaciones del punto central.

Factores fijos: Tamaño de hueco fijo: 0,6 mm. RH en la habitación: $\leq 50\%$ (se permite hasta un 55%). Temperatura en la habitación (18) 20-22 °C

Factores variables: Niveles de etanol: 30-40 mg/vellón; 90 - 100 mg/vellón; 150 - 160 mg/vellón. Peso de tira.

5.3 Respuestas

PCT (mm de Hg)

Dimensiones del después del enrollado (diámetro (cm) y longitud (cm))

5.4 Resultados

Tabla que muestra la temperatura y la RH cuando se procesan los vellones. Por "peso de la tira" se indica el peso del soporte de colágeno *excluyendo* el peso de la capa de recubrimiento.

Experi- mento	Etanol {mg/ve- llón}	Peso de la tira (mg)	Temp. (°C) % de RH Durante el enrollado	Temp. (°C) % de RH Antes del secado	Temp (54,0% C) % de RH Después del secado
N10	95	1180	21,8 - 22,1°C 45,2-53 %	22,1 °C 55,2 %	21,6 °C 54,3%
N4	39	1180	20,5 - 20,9°C 46,8-47,7%	21,0°C 48,1%	22,2° 53,8%
N1	39	920	21-1- 21,4°C 48,6-48,8%	21,4 49,0%	22,2°C 54,3
N5	98	1180	20,5- 20,7°C 50,6-51,0	20,8°C 51,4%	21° 55%
N7	39	1380	20,8- 20,9°C 53,0-53,2%	21,0°C 53,5%	21,0°C 59,2%
N6	153	1180	21,2- 21,3°C 54,5-54,6%	21,4°C 55,0%	20,9°C 56,6%
N11	94	1180	19,0- 19,1°C 51,7-51,9%	19,2°C 51,8%	19,9°C 55,0%
N12	94	1180	19,3- 19,4°C 51,8-51,9%	19,4°C 52,0%	20,1°C 55,2%
N8	94	1380	19,4- 19,6°C 52,2-52,4%	19,6°C 52,3%	20,2°C 55,9%
N3	158	920	19,6- 19,8°C 53,5-53,4%	19,9°C 53,5%	19,8°C 56,7%
N2	104	920	18,9- 19,2°C 53,0%	19,3°C 53,0%	20,0°C 52,9%
N9	154	1380	19,8- 19,9°C 53,9-54,0%	20,0°C 54,0%	20,8°C 55,8%

En la Tabla se muestran las dimensiones del vellón después del enrollado (diámetro (cm) y longitud (cm)) y el valor PCT promedio obtenido en mm de Hg.

Por "peso de la tira" se indica el peso del soporte de colágeno *excluyendo* el peso de la capa de recubrimiento.

Experimento	Etanol {mg/vellón}	Peso de la tira {mg tira}	Longitud de vellón enrollado; promedio {cm}	Diámetro del vellón enrollado; promedio {cm}	Valor PCT promedio {mm de Hg}
N1	39	920	4,72	0,88	90
N2:	104	920	4,76	0,86	77
N3	158	920	4,68	0,81	72
N4	39	1180	4,85	0,91	95
N5	98	1180	4,76	0,88	79
N6	153	1180	4,62	0,86	85
N7	39	1380	4,64	0,90	92
N8	94	1380	4,69	0,87	86
N9	154	1380	4,63	0,84	80
N10	95	1180	4,75	0,86	84
N11	94	1180	4,72	0,86	98
N12	94	1180	4,80	0,87	90

A partir de los resultados anteriores indicados en la tabla, resulta claro que todos los vellones evaluados fueron satisfactorios, es decir, todos tienen un valor PCT promedio ≥ 50 mm de Hg y valores PCT individuales ≥ 40 mm de Hg (no se muestran los datos).

Además, como resulta evidente a partir de los resultados anteriores, el diámetro de vellón enrollado, promedios, se encuentra muy por debajo de 10 mm y la longitud de los vellones enrollados se encuentra muy por debajo de 5 cm. Además, a partir de los resultados anteriores fue evidente que el uso del proceso de acuerdo con la invención, conservando la atmósfera alrededor del soporte de colágeno y del dispositivo de humidificación mientras era humidificado, comprimido y enrollado a una temperatura de aproximadamente 18-22° C y una humedad relativa de aproximadamente 30-50% produce vellones satisfactorios usando niveles de etanol de 30-40 mg/vellón; 90 - 100 mg/vellón; 150 - 160 mg/vellón.

Ejemplo 6: Enrollado directo de TachoSil®

El presente ejemplo investiga los pasos de humidificación y compresión de un soporte de colágeno de la presente invención, es decir, un TachoSil®.

El TachoSil® fue sometido a un enrollado directo sin una humidificación y compresión previas. El enrollado se realizó dentro de un aparato de acuerdo con la invención excluyendo los pasos de humidificación y compresión.

Los TachoSil® directamente enrollados resultantes tenían un aspecto "sedoso" y sus capas de recubrimiento tenían grietas de lado a lado que eran visibles a simple vista (véase la Figura 6).

Cuando se comparan los TachoSil® enrollados directamente con los soportes de colágeno enrollados de la presente invención (véase la Figura 3), eran evidentes las diferencias, es decir, los soportes de colágeno enrollados de la presente invención son de forma estable en el sentido que no se desenrollan "cuando están en reposo", tal como cuando se encuentran sin soporte sobre una superficie plana. Además, sus capas de recubrimientos no tenían grietas de lado a lado y no tenían un aspecto "sedoso" sino que eran suaves, de una superficie sustancialmente uniforme.

Ejemplo 7: Uso del TachoSil® preenrollado en una cirugía mínimamente invasiva en un modelo de cerdo

Con el fin de examinar las hemostáticas propiedades del producto TachoSil® preenrollado, se operó un modelo de cerdo hembra por laparoscopia y la hemostasia se realizó usando el producto TachoSil® preenrollado listo para usar.

Protocolo:

Después de una intubación orotraqueal, se estableció el pneumoperitoneo con la técnica tradicional de Hasson. En este caso se usó un trócar de 12 mm. Se insufló CO₂ gaseoso lentamente hasta un máximo de 12 mm de Hg. Después de la inserción de los ópticos, se ubicó un trócar de 12 mm en el cuadrante superior izquierdo, y se ubicó un trócar de 5 mm en el cuadrante superior derecho bajo visión directa.

Se causó un defecto de 3x3 cm quirúrgicamente sobre el lóbulo derecho del hígado con una profundidad de 2 mm. Comenzó una hemorragia difusa. Se insertó un TachoSil® preenrollado en el sitio de la hemorragia mediante el uso de un disector a través del trócar de 12 mm. La inserción se

efectuó fácilmente sin romper el rollo. La apertura del rollo con un disector y una grapa fue exitosa sin ningún problema. La muestra de Tachosil® preenrollado se colocó sobre las heridas causadas y se presionaron sobre el hígado mediante el uso de una esponja húmeda por 2 minutos. Se aplicó un procedimiento similar sobre un sitio del hígado izquierdo. El control de la hemorragia en los sitios de las heridas mostró que la hemostasia fue exitosa. Después de la cirugía, el cerdo fue monitoreado durante 7 días para comprobar si hubiera alguna complicación (no se observó ninguna).

- 7 días después de la cirugía, el cerdo fue sacrificado y se verificaron los parches preenrollados de Tachosil® sobre la superficie del hígado por cualquier irregularidad (véase la foto en la Figura 2). No aparecieron irregularidades en comparación con lo que se hubiera esperado con un producto Tachosil® disponible comercialmente (envasado plano, no enrollado). La hemorragia se había controlado exitosa sobre ambos sitios.

Ejemplo 8: Captación de agua en etanol e impacto sobre el valor PCT

Con el fin de examinar la cantidad de agua absorbida en etanol absoluto en función del tiempo con una exposición a condiciones de aproximadamente 50% de RH y 20 °C, se condujo el siguiente experimento:

El etanol absoluto se había expuesto a humedad cuando se mantenía en un vaso de precipitados abierto

8.1. Resultados: Captación de agua en el etanol

Intervalo de $\frac{1}{2}$ a $1\frac{1}{2}$ hora: Aproximadamente 0,5% (concentración de etanol: aproximadamente 99,5%).

Intervalo de hasta aproximadamente 20 horas: Máximo 2,4% (concentración de etanol: $\geq 97,6\%$).

8.2: Impacto sobre el valor PCT

Sobre la base de los hallazgos de captación de agua en etanol se investigó si el uso de etanol que contiene 2,4% de agua tendría algún impacto sobre el proceso de enrollado o sobre el valor PCT cuando es evaluado después del enrollado y del secado.

8.3. Preparación de la prueba: valor PCT y proceso de enrollado

N° Lote 10657586 (peso de la tira: aproximadamente: 1261 - 1500 designado: 1380 mg. Estos vellones no fueron irradiados con radiación gamma.

Por "peso de la tira" se indica el peso del soporte de colágeno excluyendo el peso de la capa de recubrimiento.

Factores:

Fijado: Tamaño de hueco = 0,6 mm, RH en la habitación = $\leq 50\%$, se permite hasta un 55%),

Niveles de etanol = 80 mg/vellón $\pm$ 10 mg/vellón

Variable: Concentración de etanol = 99,9% y 97,6 %.

Respuestas: PCT (mm de Hg)

Diseño: Se enrollaron 10 vellones en base a la humectación con 97,6% de etanol y se enrollaron 10 vellones en base a la humectación con etanol absoluto (99,9 %)

8.4. Resultados: Valor PCT y proceso de enrollado

Lote 10657586 ($\approx$ 1380 mg de peso de la tira):

- Etanol 99,9% usado para la humectación: Valores PCT promedio: 107 mm de Hg y valores PCT individuales: 107, 111, 108, 122, 112, 113, 119, 76, 98, 105 mm de Hg.

- Etanol 97,6% usado para la humectación: Valores PCT

promedio: 101 mm de Hg y valores PCT individuales: 95, 110, 85, 113, 119, 100, 109, 90, 114, 71 mm de Hg.

Por "peso de la tira" se indica el peso del soporte de colágeno *excluyendo* el peso de la capa de recubrimiento.

Una prueba t sobre la posible diferencia entre el uso de etanol 99,9% y 97,6%: $P(T \leq t) = 0,32$, indicó que no se pudo determinar una diferencia significativa.

Por consiguiente, la adición de hasta 2,4% de agua en el etanol usado para la humectación en el proceso de enrollado, es decir, aproximadamente 20 horas de exposición a una RH de hasta un 50% a 20 °C, no tenía ningún impacto significativo sobre los valores PCT o sobre el comportamiento del vellón durante el enrollado.

Ejemplo 9: Impacto sobre el soporte de colágeno de la RH del aire circundante durante el procesamiento

9.1 Objetivo

El presente ejemplo demuestra el impacto sobre los valores PCT de las condiciones ambientales (20 - 22 °C / 40 - 60% de RH) durante la elaboración de los vellones preenrollados TachoSil®. El contenido de agua (valores KF) se midieron como soporte usando el método de titulación estándar de Karl Fischer.

Factores: Tamaño de hueco: 0,6 mm y niveles de etanol: 94 mg/vellón

9.2. Resultados: PCT (lote TachoSil® 10634435 - No irradiado con radiación gamma):

Condiciones ambientales	Valores PCT (mm de Hg)
I (20-21°C / 45-49% de RH)	Valores individuales: 90, 112, 115, 41, 57, 104, 44, 71, 112, 68, 65 Valor promedio: 80 (estándar: 28)
II (20-21°C / 51-52% de RH)	Valores individuales: 66, 104, 77, 97, 75, 110, 95, 67, 87, 51, 74, 53, 89 Valores promedio: 80 (estándar: 18)
III (20-21°C / 57-58% de RH)	Valores individuales: 69, 61, 40, 59, 112, 60, 75, 64, 97, 39 , 67, 73, 73 Valor promedio: 68 (estándar: 20)
IV (20-21°C / 61-63% de RH)	Valores individuales: 61, 67, 54, 51, 66, 89, 61, 74, 81, 60, 54, 66, 59 Valor promedio: 65 (estándar: 11) Comentarios: Rollos pegajosos cuando eran desenrollados en las mediciones de PCT

Como se puede observar a partir de la tabla anterior, un 57-58% de RH produce un valor PCT individual menor que 40 mm de Hg es decir, condición ambiental III.

Condiciones ambientales	KF, % de contenido de agua; n = 2 - 4. Medido inmediatamente después de 30 min de secado con etanol
I (20-21°C / 45-49% de RH)	Promedio: 11,21% (% de RSD: 1,28)
II (20-21°C / 51-52% de RH)	Promedio: 12,48% (% de RSD: 0,83)
III (20-21°C / 57-58% de RH)	Promedio: 13,42% (% de RSD: 4,02)
IV (20-21°C / 61-63% de RH)	Promedio: 16,12% (% de RSD: 0,61)

Como se puede observar a partir de la tabla anterior, el % de contenido de agua en los soportes de colágeno aumenta a medida que incrementa la RH, pero los valores PCT aún eran satisfactorios.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para enrollar un soporte de colágeno, en donde el soporte de colágeno comprende (i) una capa de colágeno y (ii) una capa de recubrimiento que comprende fibrinógeno y trombina, donde dicho proceso comprende los pasos sucesivos de:

- humedecer al menos parte de dicho soporte de colágeno,
 - enrollar dicho soporte de colágeno tomando el soporte de colágeno entre un par de miembros alargados, y rotar el par de miembros alargados alrededor de un eje que es paralelo a una dirección longitudinal de los miembros alargados con el fin de enrollar el soporte de colágeno sobre los miembros, en tanto el soporte de colágeno es sostenido por un dispositivo de soporte,
 - secar el soporte de colágeno enrollado,
- proporcionando de esa manera un soporte de colágeno enrollado de forma estable.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el enrollado se efectúa tomando el soporte de colágeno usando al menos un par de pinzas o tenazas.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el secado se efectúa soplando aire con una humedad inferior al del soporte de colágeno enrollado y opcionalmente aplicando calor al aire.

4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos la capa de

recubrimiento de dicho soporte de colágeno está humectado.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la capa de recubrimiento se humectó usando un solvente.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el soporte de colágeno se humecta sobre la capa de recubrimiento con un solvente en una cantidad de 1,2-10,75 mg/cm² de superficie de la capa de recubrimiento.

7. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 5-6, en donde el solvente comprende o consiste de etanol.

8. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende comprimir el soporte de colágeno para reducir el espesor del soporte de colágeno.

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el soporte de colágeno se comprime a un índice de compresión de 6-12.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en donde la compresión se efectúa haciendo pasar el soporte de colágeno humedecido a través de un juego de rodillos que tiene un tamaño de hueco que es menor que el espesor del soporte de colágeno antes del paso a través del juego de rodillos.

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el tamaño de hueco es de 0,5-1,0 mm, o no más de 0,75 mm.

12. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos el borde del soporte de colágeno enrollado está fijado por el dispositivo de soporte con relación al soporte de colágeno enrollado durante el secado.

13. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el dispositivo de soporte es una cavidad con la forma de un segmento de un cilindro que tiene al menos un extremo abierto, y en donde la parte curva del segmento de cilindro se extiende al menos 180°.

14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12 y 13, en donde durante el proceso de enrollado, el borde del soporte de colágeno enrollado se dispone dentro del segmento del cilindro y el borde linda con la superficie interna del cilindro.

15. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende extraer los miembros alargados del soporte de colágeno enrollado.

16. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende disponer el soporte de colágeno enrollado de forma estable en un recipiente y a continuación sellar el recipiente.

17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, que además comprende disponer el soporte de colágeno enrollado de forma estable en un recipiente interno y disponer dicho recipiente interno en un recipiente externo.

18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, que además comprende disponer un desecador dentro del recipiente externo antes de sellar el recipiente.

19. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende esterilizar el soporte de colágeno enrollado.

20. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende mantener

la atmósfera que rodea al soporte de colágeno y el dispositivo de humidificación mientras que está siendo humidificado comprimido y enrollado a una temperatura de 18-22° C y una humedad relativa de 30-50%.

21. Un soporte de colágeno enrollado, que se puede obtener mediante el proceso de las reivindicaciones 1-20.

22. Un soporte de colágeno enrollado, que se obtiene mediante el proceso de las reivindicaciones 1-20.

23. Un soporte de colágeno enrollado,

- que comprende una capa de colágeno y una capa de recubrimiento encima de la capa de colágeno, la capa de recubrimiento comprende trombina y fibrinógeno, y

- que tiene la forma de un elemento alargado con una cantidad de vueltas del soporte de colágeno alrededor del eje longitudinal del elemento alargado y al menos las vueltas externas están orientadas de modo tal que la capa de recubrimiento constituye la superficie externa de cada una de dichas vueltas,

en donde

- el soporte de colágeno enrollado es de forma estable y define un soporte de colágeno en una configuración enrollada donde dichas vueltas externas avanzan a lo largo de una espiral en una sección transversal del soporte de colágeno.

24. Un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en donde el soporte de colágeno en una configuración desenrollada es una lámina rectangular, que preferentemente tiene un ancho, una longitud y un espesor de a lo sumo 4 mm, tal como a lo sumo 5 mm, preferentemente a lo sumo 6 mm, tal como a lo sumo 7 mm.

25. Un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con

cualquiera de las reivindicaciones 21-24, que comprende tres, cuatro o cinco vueltas.

26. Un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-25, en donde soporte de colágeno enrollado tiene una forma cilíndrica con un diámetro externo menor que 12 mm, tal como menor que 11 mm, tal como menor que 10 mm, tal como menor que 9 mm, tal como menor que 8 mm, tal como menor que 7 mm, tal como menor que 6 mm, tal como menor que 5 mm, tal como menor que 4 mm, tal como menor que 3 mm.

27. Un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-26, en donde el soporte de colágeno enrollado tiene una vuelta más interna con forma de s alrededor de la extensión longitudinal del soporte de colágeno enrollado.

28. Un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-27, en donde la capa de recubrimiento no presenta grietas de lado a lado.

29. Un soporte de colágeno enrollado embalado, que comprende un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-28 dispuesto en un recipiente.

30. Un soporte de colágeno enrollado embalado de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el recipiente está sellado para prevenir la contaminación y/o degradación y/o para mantener la estabilidad de la forma del soporte de colágeno enrollado.

31. Un soporte de colágeno enrollado embalado de acuerdo con las reivindicaciones 29 ó 30, que además comprende un desecante, tal como gel de sílice, dispuesto en

el recipiente.

32. Un soporte de colágeno enrollado embalado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29-31, en donde el recipiente comprende un recipiente interno y un recipiente externo,

- el recipiente interno comprende una cavidad con la forma de un segmento de un cilindro, y en donde la parte curva del segmento de cilindro se extiende al menos 180°, estando la cavidad sellada por un papel metalizado que se puede arrancar o romper,

- el recipiente externo comprende un bolsillo sellado dentro del cual se dispone el recipiente interno junto con un desecante.

33. Un método para suministrar un soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-28 en una ubicación blanco, que comprende el paso de hacer pasar dicho soporte de colágeno enrollado a través de un orificio o tubo de acceso hacia la ubicación blanco.

34. Un método de acuerdo con la reivindicación 33, que además comprende el paso de desenrollar el soporte de colágeno enrollado sobre la ubicación blanco.

35. Un método de acuerdo con la reivindicación 33 ó 34, en donde dicha ubicación blanco es un tejido que ha sido aislado de un ser humano o un animal.

36. Un método para detener una hemorragia asociada con la realización de una cirugía mínimamente invasiva, que comprende usar el soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-28.

37. Un método de tratamiento de una lesión asociada con la realización de una cirugía mínimamente invasiva, que

comprende usar el soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-28.

38. Un método de tratamiento de una lesión asociada con la realización de un tratamiento endoscópico, un tratamiento por laparoscopia o un tratamiento de toracoscopia, que comprende usar el soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-28.

39. Un método de tratamiento de una lesión asociada con la realización de una cirugía endoscópica, que comprende usar el soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-28.

40. Un método de tratamiento de una hemorragia en un tejido humano o animal o una muestra de tejido que necesita de hemostasia, que comprende usar el soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-28.

41. Un método de tratamiento de un tejido humano o animal o de una muestra de tejido que necesita sellado y/o adhesión, que comprende usar el soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-28.

42. El soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-32, que es para su uso en una terapia.

43. El soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-32, que es para su uso en una cirugía.

44. El soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-32, que es para su uso en la prevención o el tratamiento de una hemorragia en un tejido humano o animal que necesita de hemostasia.

45. El soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-32, que es para su uso en la prevención o el tratamiento de una lesión asociada con la realización de una cirugía mínimamente invasiva.

46. El soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-32, que es para su uso en la prevención o el tratamiento de una lesión asociada con la realización de un tratamiento endoscópico, un tratamiento por laparoscopia o un tratamiento de toracoscopia.

47. El soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-32, que es para su uso en la prevención o el tratamiento de una lesión asociada con la realización de una cirugía endoscópica.

48. El soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-32, que es para su uso en la prevención o el tratamiento de adhesiones de tejido post-quirúrgicas.

49. El soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-32, que es para su uso en la prevención o el tratamiento de adhesiones de tejido post-quirúrgicas en tejido humano o animal o una muestra de tejido que necesita cobertura.

50. El soporte de colágeno enrollado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-32, que es para su uso en la prevención o el tratamiento de tejido o una muestra de tejido que necesita sellado/adhesión.

51. Un aparato para proporcionar un soporte de colágeno enrollado, en donde el aparato comprende

- un dispositivo para aplicar humedad a un soporte de colágeno antes del enrollamiento del soporte de colágeno,

- un dispositivo de enrollamiento que comprende
- medios de sujeción rotatorios para sujetar el soporte de colágeno a lo largo de un borde y enrollar el soporte de colágeno, y
- un dispositivo de soporte para sostener el soporte de colágeno mientras está siendo enrollado.

52. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 51, CARACTERIZADO porque el dispositivo de sujeción comprende un par de miembros alargados, tal como un par de pinzas o tenazas.

53. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 51 ó 52, en donde el dispositivo de soporte es una cavidad con la forma de un segmento de un cilindro que tiene al menos un extremo abierto, y en donde la parte curva del segmento de cilindro se extiende al menos 180°.

54. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51-53, que además comprende un dispositivo de compresión dispuesto para comprimir el soporte de colágeno humectado antes del enrollamiento del soporte de colágeno humectado.

55. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51-54, en donde el dispositivo de compresión comprende un par de rodillos dispuestos para comprimir el soporte de colágeno humectado antes del enrollamiento del soporte de colágeno humectado.

56. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51-54, que además comprende al menos un medio de secado para secar uno o más soportes de colágeno enrollados después del enrollado.

57. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 51-56, que además comprende un primer dispositivo de transporte que transporta los soportes de colágeno antes del enrollamiento pasando el dispositivo de humectación y al dispositivo de enrollamiento.

58. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51-57, que comprende un par de rodillos dispuestos para comprimir el soporte de colágeno humectado antes del enrollamiento del soporte de colágeno humectado, en donde el primer dispositivo de transporte transporta los soportes de colágeno humectados hacia el par de rodillos.

59. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 53-58, en donde la cavidad se forma en un segundo dispositivo de transporte.

60. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho aparato comprende un gabinete que sella el dispositivo de humectación y/o los rodillos y/o el dispositivo de enrollamiento, y/o el dispositivo de soporte y/o el primer y/o el segundo dispositivo de transporte.

SOPORTE DE COLÁGENO ENROLLADORESUMEN

La invención se refiere a un proceso para la preparación de un soporte de colágeno comprimido enrollado y un proceso para desenrollar dicho soporte de colágeno comprimido enrollado. Dicho soporte de colágeno comprimido enrollado está listo para su uso en una cirugía mínimamente invasiva. La invención también se relaciona con un soporte de colágeno comprimido enrollado para su uso en la prevención o el tratamiento de una lesión asociada con la realización de una cirugía mínimamente invasiva.

1/11

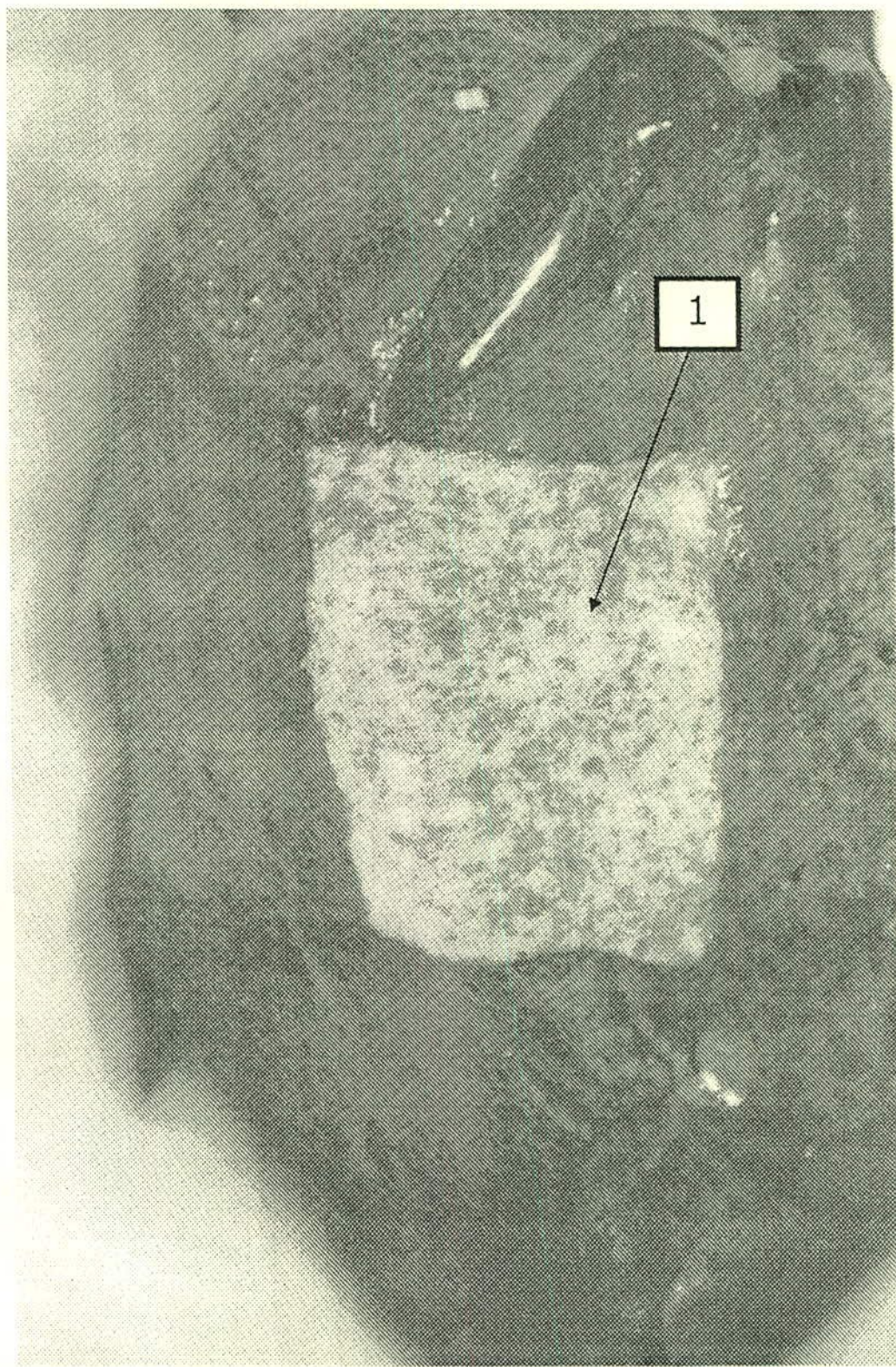


Fig. 1

2/11

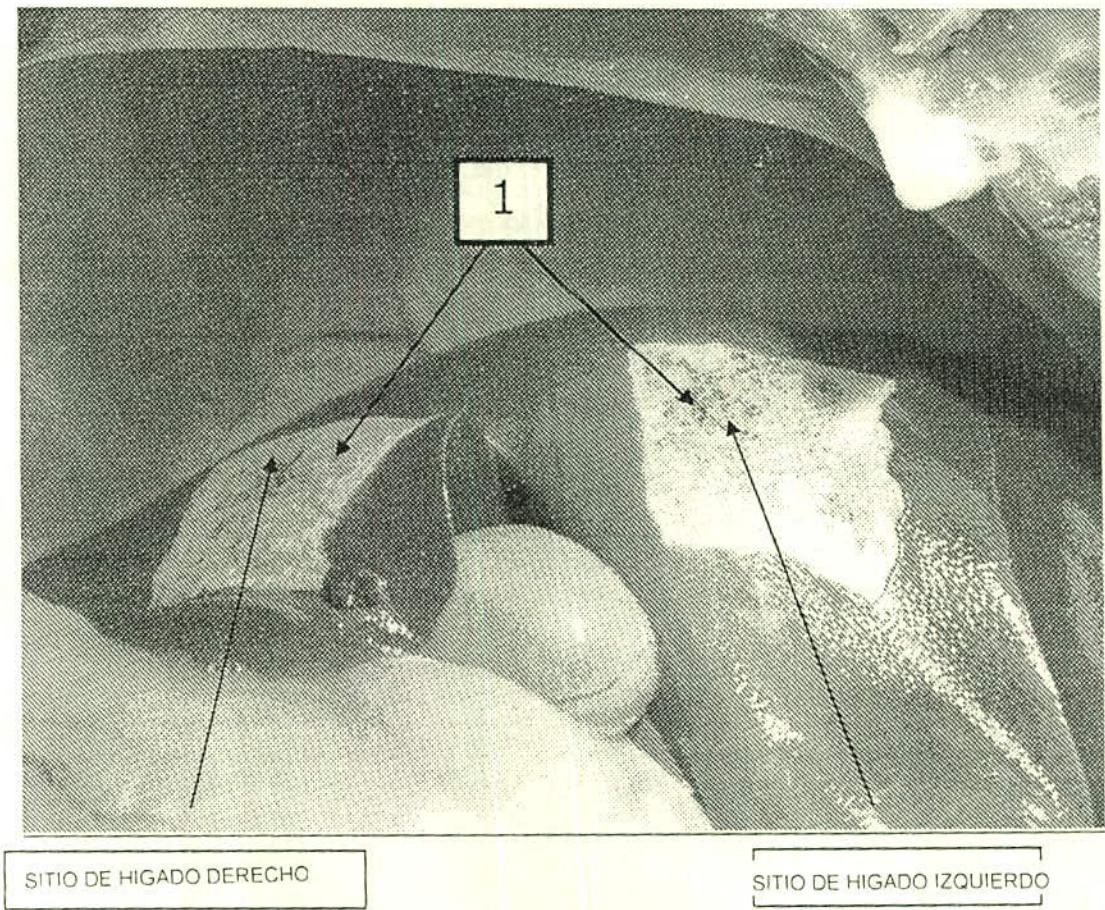


Fig. 2

3/11

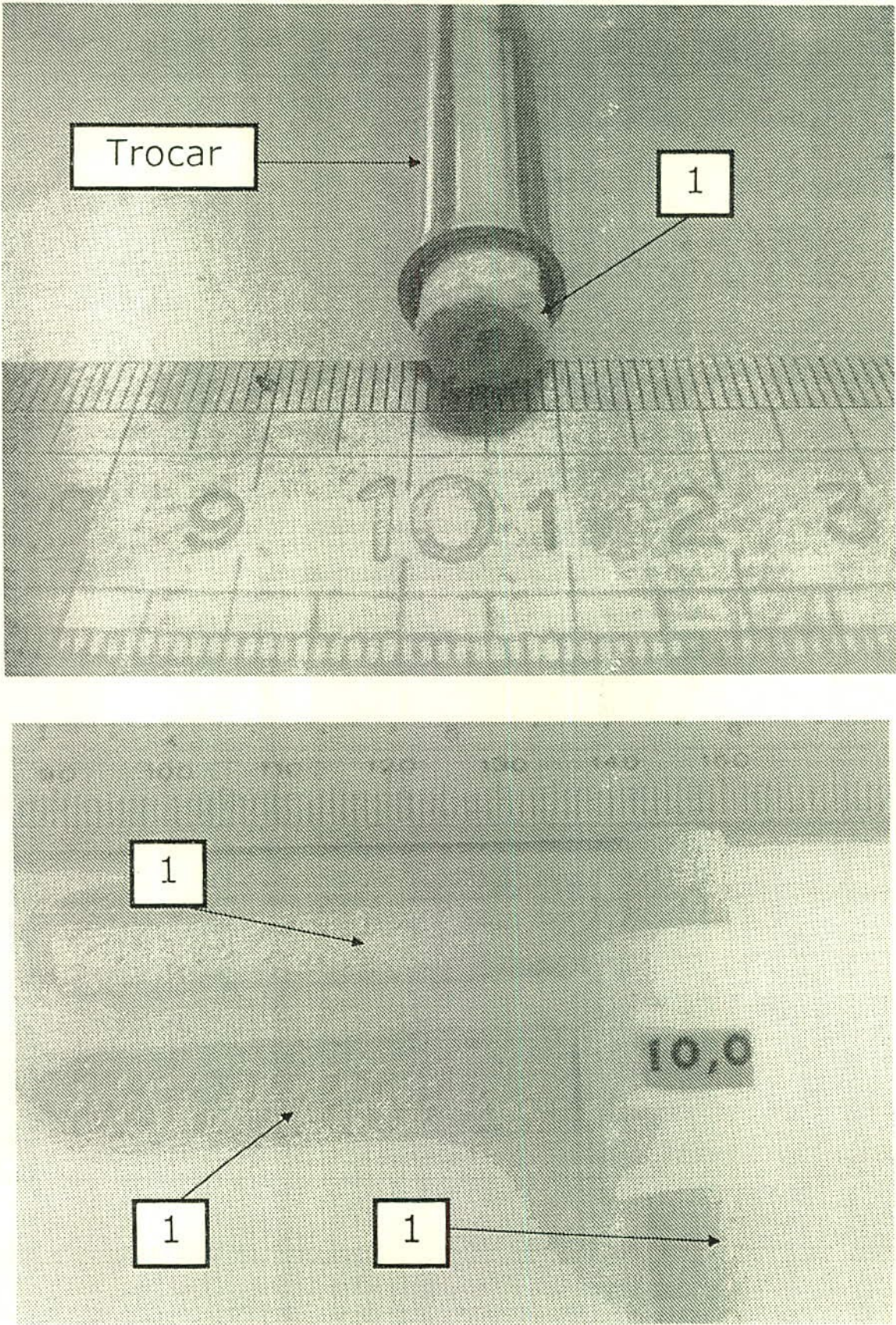


Fig. 3

4/11

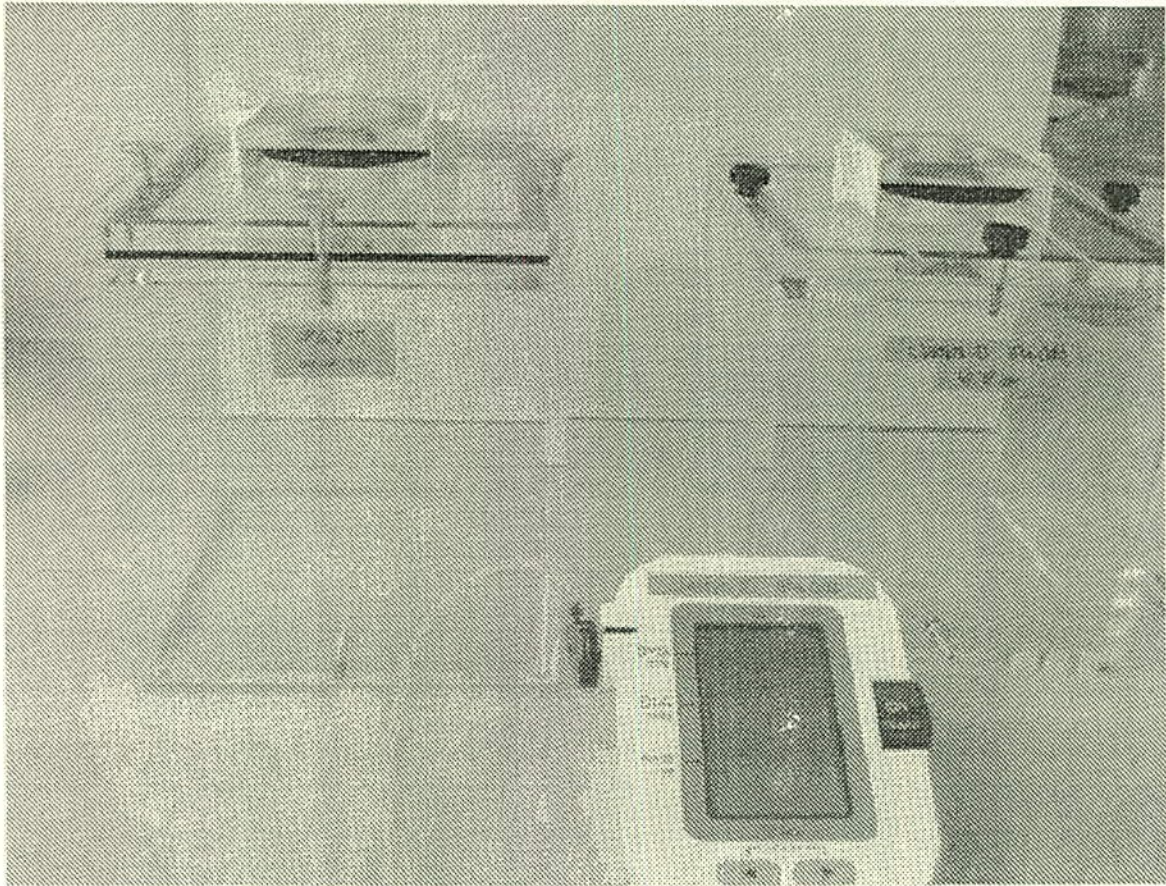


Fig. 4

5/11

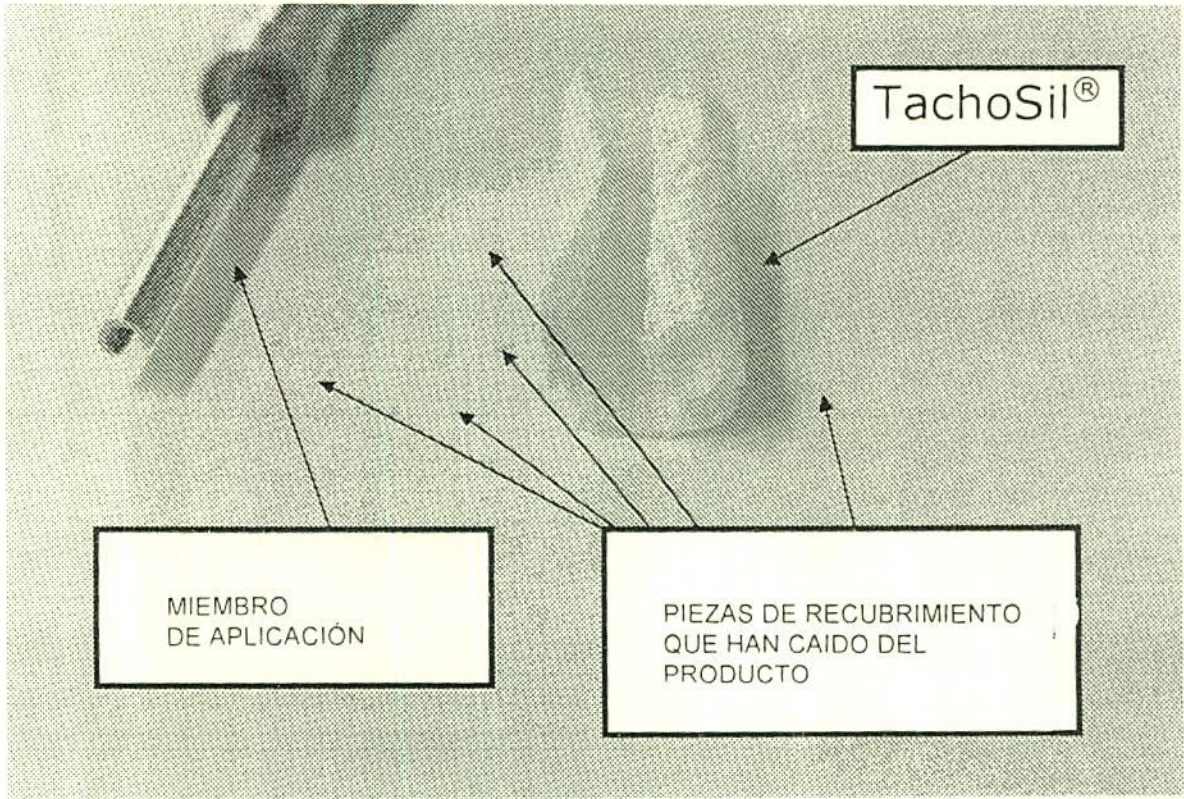


Fig. 5

6/11

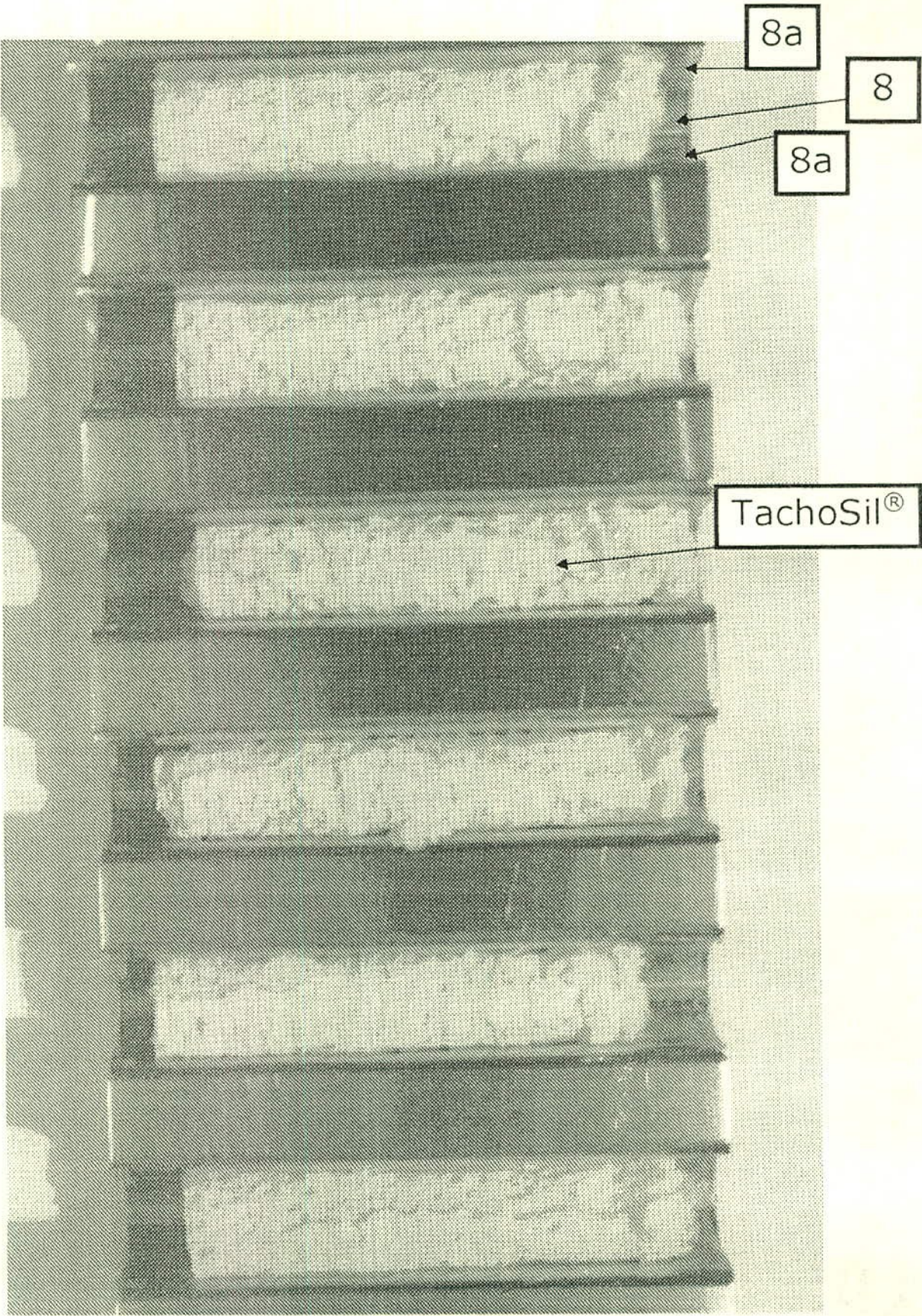


Fig. 6

7/11

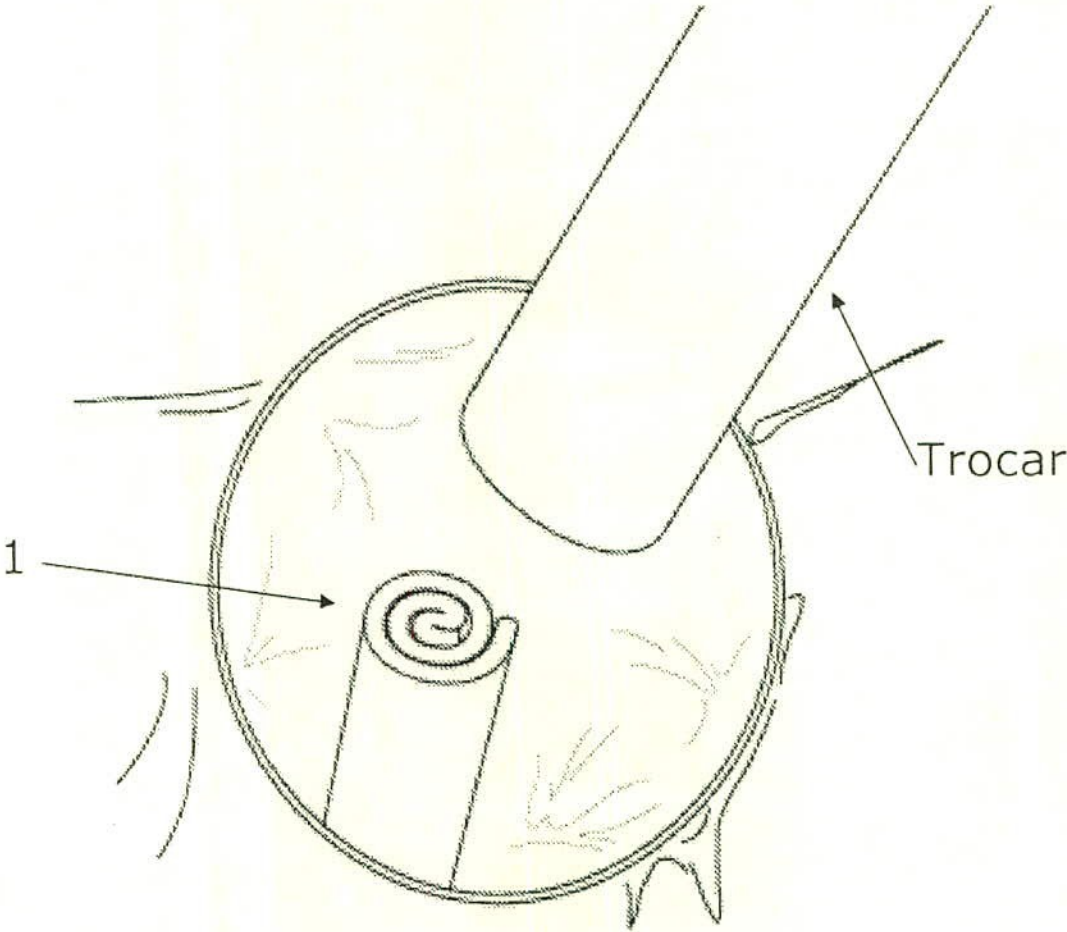


Fig. 7

8/11

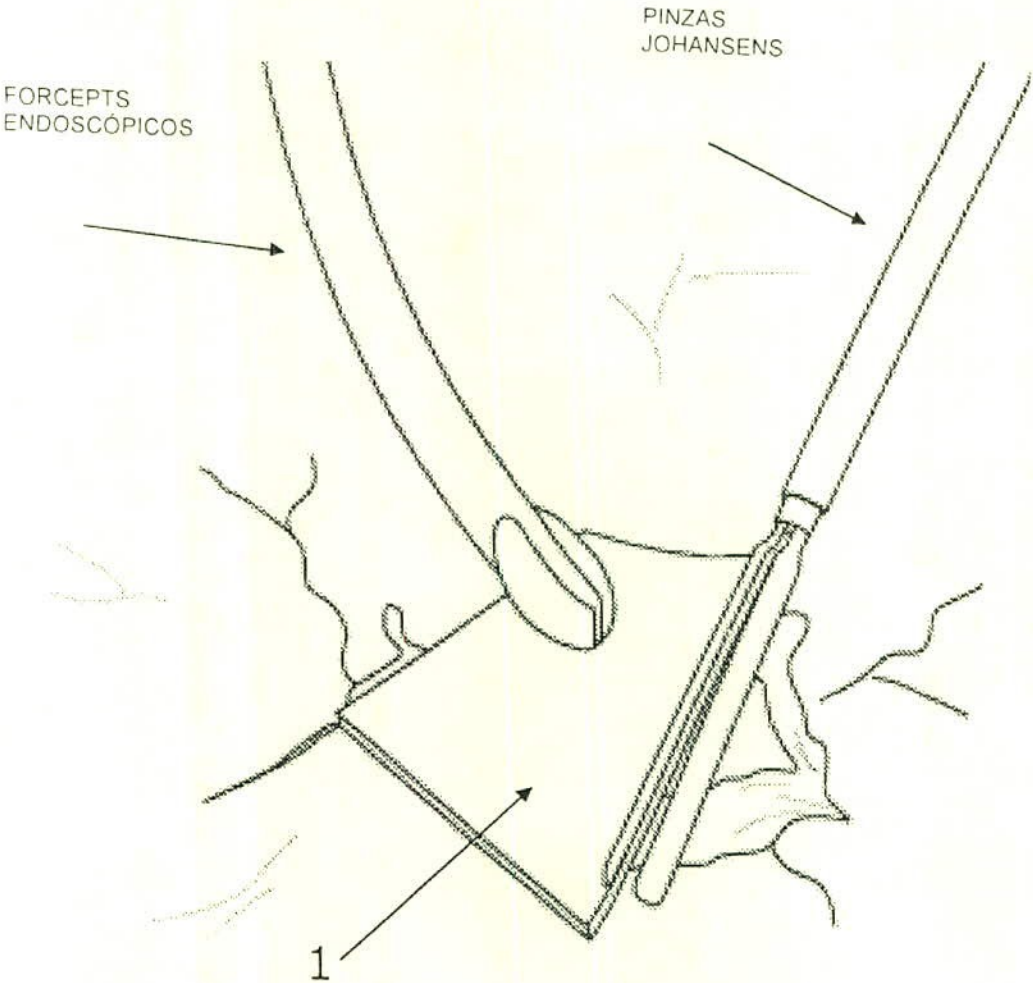
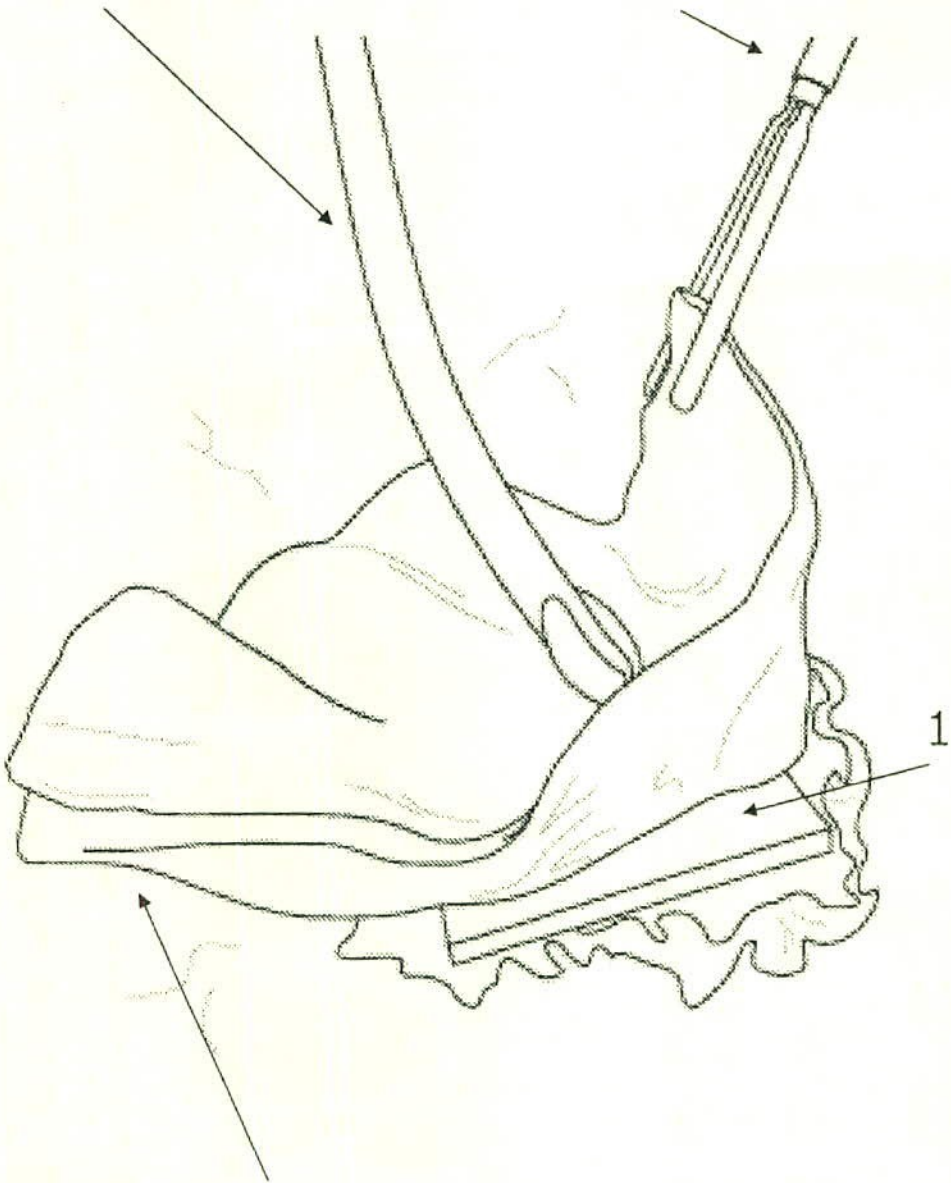


Fig. 8

9/11

LIMPION HUMEDECIDO
CON SOLUCION SALINA
SOSTENIDO POR FORCEPS

Forceps ✓



ALGODÓN HUMEDECIDO CON SOLUCIÓN SALINA

Fig. 9

10/11

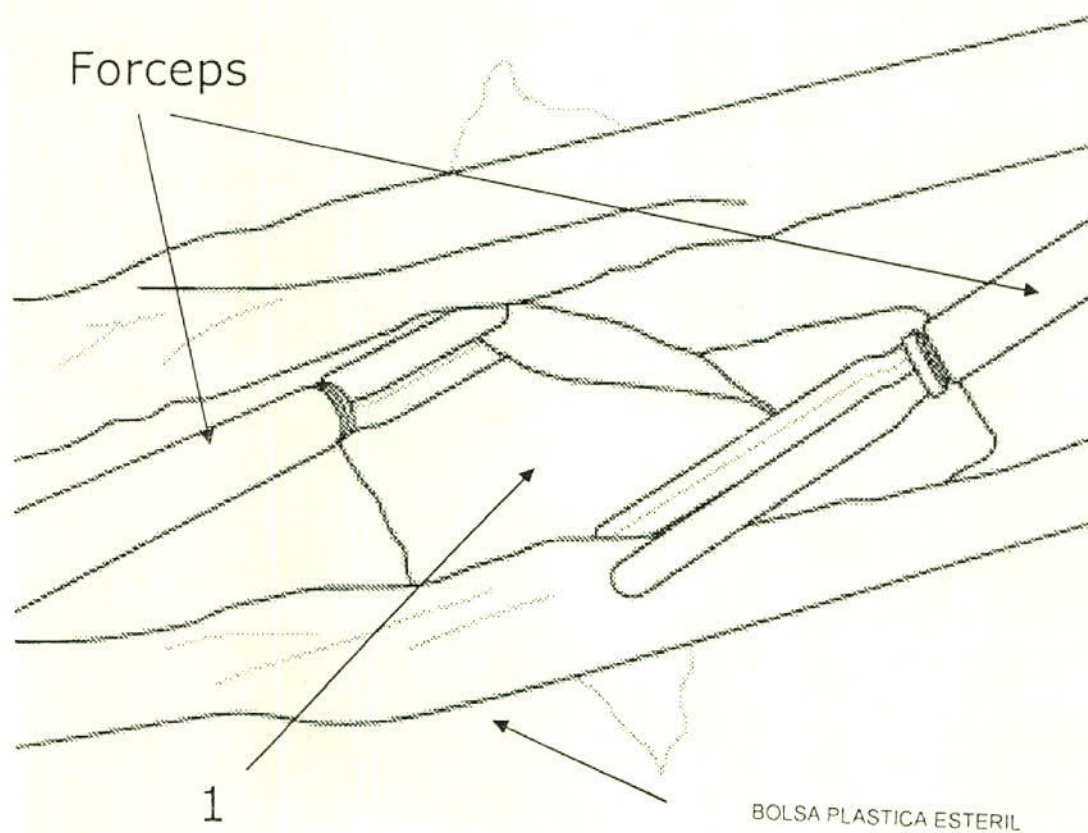


Fig. 10

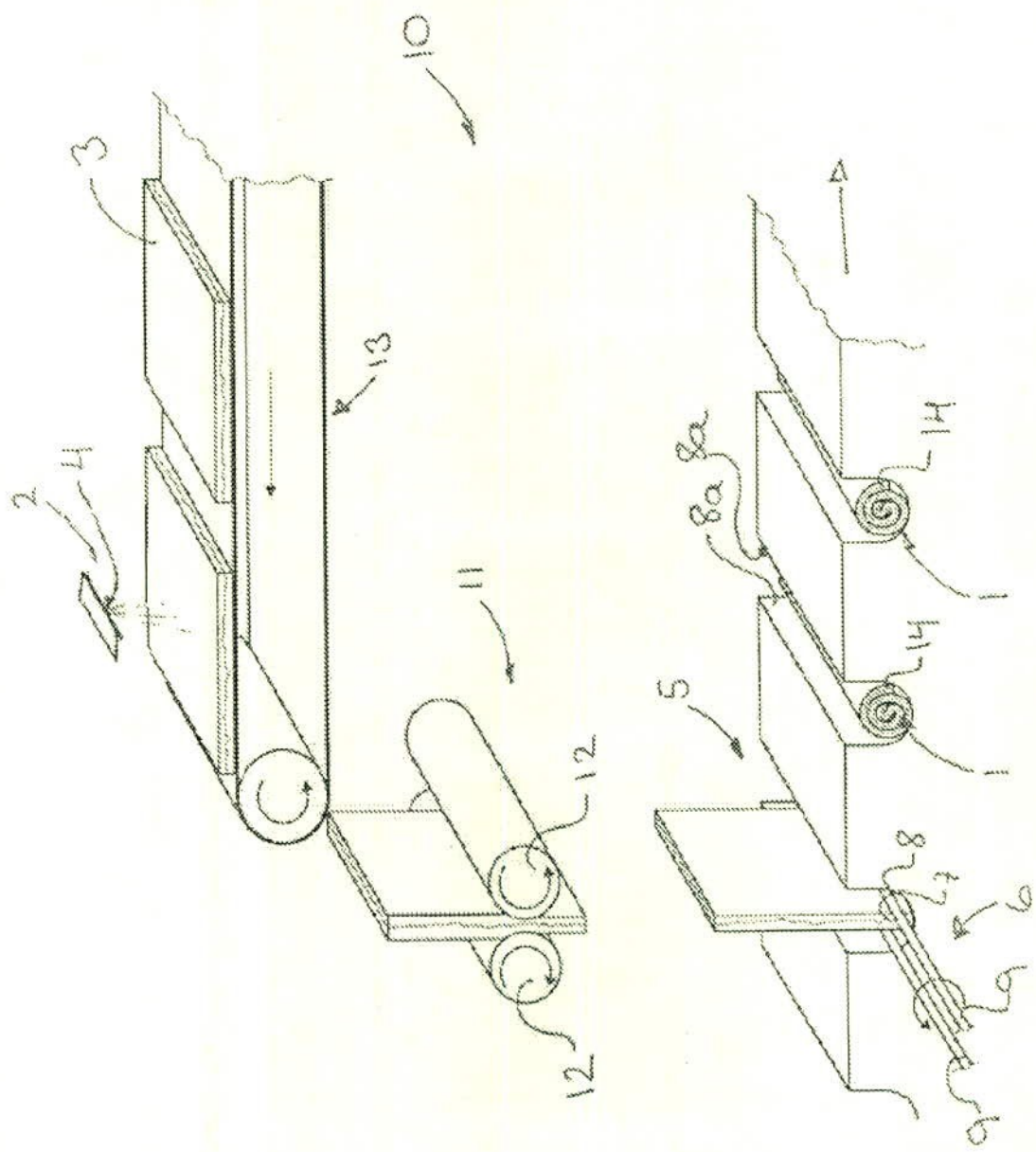


Fig. 11



- (51) International Patent Classification:
A61F 13/02 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/DK2012/050178
- (22) International Filing Date:
24 May 2012 (24.05.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
11167379.4 24 May 2011 (24.05.2011) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US):
NYCOMED PHARMA AS [NO/NO]; Drammensveien
852, N-1372 Asker (NO).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): SCHÖNHOFER,
Wolfgang [AT/AT]; Breitwiesenweg 8C, A-3100 St. Pöl-
ten (AT). PEDERSEN, Pernille, Dybendal [DK/DK];
Sprogøvej 6, 4. tv., DK-2000 Frederiksberg (DK). BER-
TELSEN, Poul [DK/DK]; Joensuunvej 120B, DK-4000
Roskilde (DK). BRÆNDER, Henrik [DK/DK]; Tranemo-
sevej 133, DK-4400 Kalundborg (DK). BLANKA, Ingrid
[AT/AT]; Hochheide 8, A-4202 Hellmonsödt (AT).
- (74) Agent: PLOUGMANN & VINGTOFT A/S; Ruud Lang-
gaards Vej 8, DK-2300 Copenhagen S (DK).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: ROLLED COLLAGEN CARRIER

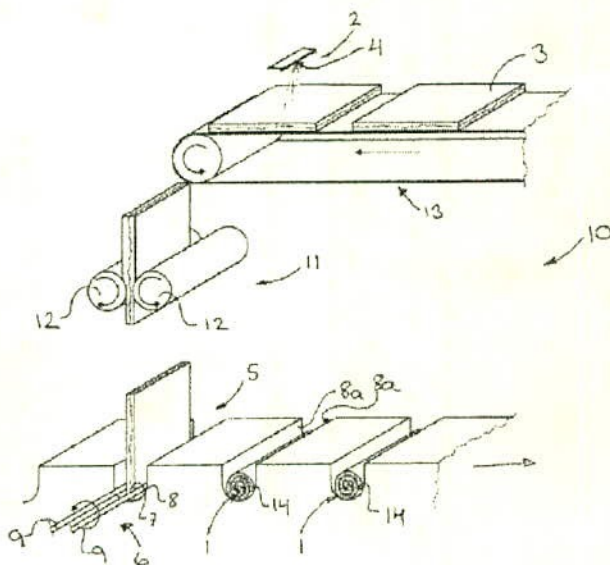


Fig. 11

(57) Abstract: The invention relates to a process for the pre-
paration of a rolled compressed collagen carrier and a pro-
cess for un-rolling said rolled compressed collagen carrier.
Said rolled compressed collagen carrier is ready for use in
minimally invasive surgery. The invention also relates to a
rolled compressed collagen carrier for use in the prevention
or treatment of injury associated with performing minimally
invasive surgery.



Declarations under Rule 4.17:

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/DK2012/050178

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

PLOUGMANN & VINGTOFT A/S
Ruud Langgaards Vej 8
DK-2300 Copenhagen S
DANEMARK

Date of mailing (day/month/year) 05 June 2013 (05.06.2013)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 47345PC01	
International application No. PCT/DK2012/050178	International filing date (day/month/year) 24 May 2012 (24.05.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address NYCOMED PHARMA AS Drammensveien 852 N-1372 Asker Norway	State of Nationality NO	State of Residence NO
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address TAKEDA NYCOMED AS Drammensveien 852 N-1372 Asker Norway	State of Nationality NO	State of Residence NO
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 80	Authorized officer Zoltanski Andrzej e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
---	---

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

PLOUGMANN & VINGTOFT A/S
Ruud Langgaards Vej 8
DK-2300 Copenhagen S
DANEMARK

Date of mailing (day/month/year) 26 August 2013 (26.08.2013)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 47345PC01	
International application No. PCT/DK2012/050178	International filing date (day/month/year) 24 May 2012 (24.05.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address BERTELSEN, Poul Joensuunvej 120B DK-4000 Roskilde Denmark	State of Nationality DK	State of Residence DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address BERTELSEN, Poul Joensuunvej 120B DK-4000 Roskilde Denmark	State of Nationality DK	State of Residence DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
		☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Safi Horiya
Facsimile No. +41 22 338 70 80	e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 112407

Bogotá D.C., Noviembre 05 de 2013 - 16:52:33

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	406756884	05/11/2013	72.360.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-275271- -00000-0000

Fecha: 2013-11-22 15:29:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 181

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 5 de 2013 - 16:52:59

130

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 118396

Bogotá D.C., Noviembre 20 de 2013 - 09:35:41

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	118378	20/11/2013		2.955.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
50 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	1.500.000.00
			\$1.500.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-275271- -00000-0000

Fecha: 2013-11-22 15:29:10	Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 181

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 20 de 2013 - 09:35:42

131

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-275271- -00000-0000

Fecha: 2013-11-22 15:29:10 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 181

PI02-F03 (2009-11-18)