

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 572**

51 Int. Cl.:

**A61F 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2013 PCT/EP2013/060537**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13174879**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2013 E 13724271 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2854737**

54 Título: **Envase**

30 Prioridad:

**24.05.2012 WO PCT/DK2012/050178**  
**23.11.2012 EP 12194097**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.04.2017**

73 Titular/es:

**TAKEDA AS (100.0%)**  
**Drammensveien 852**  
**1383 Asker, NO**

72 Inventor/es:

**BERTELSEN, POUL;**  
**SCHÖNHOFER, WOLFGANG;**  
**PEDERSEN, PERNILLE DYBENDAL;**  
**BRÆNDER, HENRIK;**  
**BLANKA, INGRID;**  
**LARSEN, HENRIK NEUSCHÄFER;**  
**KIRCHMAYR, SIEGFRIED y**  
**VOGT, MEINOLF**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 610 572 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

## Envase

## 5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un envase que contiene un portador de colágeno bobinado de forma estable. El portador de colágeno bobinado de forma estable comprende una capa de colágeno y una capa de recubrimiento que comprende trombina y fibrinógeno y tiene la forma de un elemento alargado con varias vueltas del portador de colágeno alrededor del eje longitudinal del elemento alargado, estando orientada al menos una vuelta externa de modo que la capa de recubrimiento constituye la superficie externa de cada una de dichas vueltas externas. El envase comprende preferiblemente una parte de receptáculo que tiene un compartimento en el que está contenida al menos una parte del portador de colágeno bobinado. El compartimento tiene una abertura proporcionada en una superficie superior de la parte de receptáculo. La parte de receptáculo comprende preferiblemente al menos una cavidad situada en el reborde de la abertura, abriéndose dicha cavidad al interior del compartimento y al interior de la superficie superior.

## Antecedentes de la invención

20 Durante la cirugía abierta se usan esponjas medicamentosas para detener el sangrado local (hemostasia). Reaccionan al entrar en contacto con la sangre, otros fluidos corporales o solución salina para formar un coágulo que adhiere la esponja a la superficie del tejido y se consigue la hemostasia en unos pocos minutos. Las esponjas medicamentosas son esponjas, tales como un portador de colágeno como se definirá más abajo, tal como una esponja de celulosa como se da a conocer en el documento EP2052746.

25 El colágeno se ha usado durante décadas como agente hemostático. Bajo la marca de TachoSil® se ha desarrollado y fabricado un producto que combina las características hemostáticas del adhesivo de fibrina con la ventaja del colágeno como portador. TachoSil® es un portador de colágeno listo para usar con un recubrimiento de los componentes activos del adhesivo de fibrina: el fibrinógeno humano y la trombina humana. El producto se describe en los documentos WO 02/058 749, WO 02/070 594 y WO 02/058 750.

30 TachoSil® contiene fibrinógeno y trombina como recubrimiento seco sobre la superficie de una esponja de colágeno. En contacto con los fluidos corporales, por ejemplo sangre, linfa o solución salina fisiológica se disuelven los componentes del recubrimiento y en parte difunden al interior de la superficie de la herida. A esto le sigue la reacción de fibrinógeno-trombina que inicia la última fase de la coagulación fisiológica de la sangre. El fibrinógeno se convierte en monómeros de fibrina que polimerizan de manera espontánea para formar un coágulo de fibrina, que mantiene la esponja de colágeno fuertemente contra la superficie de la herida.

35 TachoSil® se lleva vendiendo desde el año 2004 por Nycomed y se usa en la cirugía abierta para producir una hemostasia y un sellado. Habitualmente la cirugía abierta tradicional requiere de una incisión grande en la piel.

40 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 fin. Los procedimientos de cirugía mínimamente invasiva (MIS) se realizan a través de uno o varios orificios de acceso, por ejemplo, incisiones cortas ('laparoscopia') o a través de aberturas naturales en el cuerpo. Por tanto, los procedimientos MIS requieren de instrumentos quirúrgicos diseñados especialmente que se colocan a través de estos orificios de acceso. En la cirugía abdominal, el acceso de los instrumentos se realiza habitualmente a través de denominados trocares, que generalmente son tubos rígidos con un diámetro interno típico de desde 5 hasta 12 mm. El pequeño tamaño de los orificios de acceso usados en la MIS limita lo que puede insertarse en los orificios. Por tanto, todas las herramientas y materiales quirúrgicos usados en los procedimientos MIS deben tener un tamaño y una condición que permitan su inserción a través de los orificios de acceso y evidentemente, como todas las herramientas médicas, es necesario que sean estériles. Por tanto, la mayor parte de las veces las herramientas y los materiales se diseñan especialmente para su uso en MIS.

55 El documento WO 97/21383 (Nycomed Arzneimittel GmbH) da a conocer un instrumento quirúrgico que comprende un elemento de aplicación, en el que el elemento de aplicación comprende una parte en forma de varilla para permitir enrollar una lámina de material quirúrgico tal como, por ejemplo TachoComb® (esponja de colágeno equino recubierta/Nycomed) para formar un rollo a modo de alfombra de material quirúrgico sobre la parte en forma de varilla del elemento de aplicación. Sin embargo, este instrumento manual para enrollar a mano materiales quirúrgicos, tales como portadores de colágeno, presenta varias desventajas como se describirá más abajo. El documento WO 02/058749 da a conocer la inserción no estéril de TachoComb® en un equipo endoscópico, en el que la muestra se aplana manualmente para poder envolverla manualmente alrededor de un "vástago" de guía. El documento WO 02/058749 enseña que el producto de colágeno "debe permanecer suficientemente flexible en condiciones secas para doblarse y enrollarse" (pág. 29, líneas 19-20). Por tanto, el documento WO 02/058749 sólo se refiere a enrollar manualmente (es decir, con la mano) y de manera no estéril el TachoComb® y además enseña que el proceso de enrollado debe ser "en seco". Surge un problema significativo con los procedimientos anteriores

que usan un elemento de aplicación o vástago de guía para bobinar a mano el portador de colágeno cuando es necesario aplicar múltiples portadores de colágeno enrollados/bobinados en una sucesión rápida (por ejemplo o bien porque un portador de colágeno es insuficiente para detener completamente el sangrado, o bien debido a un error en la aplicación del/de los primer(os) portador(es) de colágeno). En este caso no puede usarse el mismo elemento de aplicación para aplicar el segundo portador de colágeno: en su lugar, deben prepararse múltiples elementos de aplicación. Esto se debe a que para aplicar los productos a base de colágeno, tales como el producto de TachoComb® correctamente, el elemento de aplicación debe estar completamente seco para evitar la activación de las propiedades adhesivas del portador de colágeno. Si el portador de colágeno se moja antes de tiempo al entrar en contacto con un elemento de aplicación o vástago de guía mojado, el portador se pegará al elemento de aplicación/vástago de guía y/o se convertirá en una masa pegajosa de material inservible. Otra manera de enrollar láminas quirúrgicas a base de colágeno es que el cirujano use sus manos de la misma manera que para enrollar un cigarrillo, sin embargo para ello y para todos los casos en los que se realiza un enrollado manual anteriores, el producto quirúrgico enrollado no tiene una forma estable y por tanto es más difícil de manipular de una manera controlada tras su inserción en el cuerpo: el producto que no tiene una forma estable puede "abrirse" de una manera descontrolada durante el proceso de desenrollado y adherirse incorrectamente. Esto supone un problema particular para la cirugía MIS, en la que es más difícil manipular el producto una vez que está en el cuerpo puesto que sólo se dispone de acceso indirecto a la lámina quirúrgica a través de instrumentos quirúrgicos endoscópicos. Una manera de disminuir el efecto de que el producto quirúrgico a base de colágeno enrollado no tenga una forma estable es unir el producto enrollado con una sutura, sin embargo esta solución sólo es relevante cuando el portador bobinado no se desenrolla *in vivo* sino que en su lugar se mantiene en el paciente en un estado bobinado (por ejemplo en un procedimiento de nefrectomía parcial).

El material quirúrgico está contenido en envases que tienen cavidades para manipular el material como se da a conocer en los documentos EP- 21 63230 y US-20 111 40316.

Como según la invención ha sido posible producir un portador de colágeno bobinado y en particular un portador de colágeno bobinado de forma estable existe la necesidad de almacenar tal portador de colágeno bobinado. Algunos de los problemas a tener en cuenta cuando se proporcionan medios adecuados como envases son que el portador de colágeno bobinado debe poder retirarse fácilmente del envase y que el portador de colágeno bobinado, que es un elemento bastante frágil, debe estar protegido al menos en cierto modo, por ejemplo para evitar que el recubrimiento se desprenda.

#### Sumario de la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un envase para un portador de colágeno bobinado.

La presente invención se refiere en un primer aspecto a un envase que contiene un portador de colágeno bobinado de forma estable; el portador de colágeno bobinado de forma estable comprende una capa de colágeno y una capa de recubrimiento que comprende trombina y fibrinógeno y tiene la forma de un elemento alargado con varias vueltas del portador de colágeno alrededor del eje longitudinal del elemento alargado, estando orientada al menos una vuelta externa de modo que la capa de recubrimiento constituye la superficie externa de cada una de dichas vueltas externas. El envase comprende

- una parte de receptáculo que tiene un compartimento en el que está contenida al menos una parte del portador de colágeno bobinado, teniendo el compartimento una abertura proporcionada en una superficie superior de la parte de receptáculo, y

- al menos una cavidad situada en el reborde de la abertura, abriéndose dicha cavidad al interior del compartimento y al interior de la superficie superior.

En formas de realización preferidas, la invención se refiere a un envase que contiene un portador de colágeno bobinado de forma estable, en el que dicho envase contiene un portador de colágeno bobinado de forma estable, comprendiendo dicho portador de colágeno bobinado de forma estable una capa de colágeno y una capa de recubrimiento que comprende trombina y fibrinógeno y teniendo la forma de un elemento alargado con varias vueltas del portador de colágeno alrededor del eje longitudinal del elemento alargado, estando orientada al menos una vuelta externa de modo que la capa de recubrimiento constituye la superficie externa de cada una de dichas vueltas externas. El envase comprende

- una parte de receptáculo que tiene un compartimento en el que está contenida al menos una parte del portador de colágeno bobinado, teniendo el compartimento una abertura proporcionada en una superficie superior de la parte de receptáculo, y

- al menos una cavidad situada en el reborde de la abertura, abriéndose dicha cavidad al interior del compartimento y al interior de la superficie superior.

Preferiblemente, la abertura tiene una forma generalmente rectangular, siendo la longitud y la anchura de la abertura mayores que la respectiva longitud y el diámetro del portador de colágeno bobinado.

5 En formas de realización preferidas, una cavidad está situada en uno de los lados más cortos de la abertura. Alternativamente o en combinación, una cavidad está situada en uno de los lados más largos de la abertura.

10 Preferiblemente, la cavidad comprende una sección de pared que se extiende desde una posición en la superficie superior fuera del reborde de la abertura y hacia el fondo del compartimento, tal como al menos la mitad de la altura del compartimento, extendiéndose la sección de pared de la cavidad de manera inclinada o curva.

15 En formas de realización preferidas de la presente invención, el envase puede comprender una cubierta que cubre la abertura del envase. Tal cubierta puede fijarse preferiblemente a la parte de receptáculo de una manera que permite la retirada manual de la cubierta, tal como usando los dedos. La cubierta puede fijarse preferiblemente mediante soldadura por calor o encolado a la superficie superior de la parte de receptáculo.

20 Preferiblemente, la cubierta puede fijarse a la parte de receptáculo a lo largo de un reborde externo de la parte de receptáculo que rodea la abertura y la cavidad.

La cubierta puede tener preferiblemente una pestaña que no está fijada a la parte de receptáculo.

25 La cubierta puede ser preferiblemente permeable al gas y/o líquido. La cubierta puede estar hecha preferiblemente de una hoja de cubierta sellante de polietileno de alta densidad de calidad médica.

En formas de realización preferidas, la parte de receptáculo puede tener forma de lámina, estando formados el compartimento así como la cavidad como hendiduras en la lámina.

30 La parte de receptáculo puede estar hecha preferiblemente de uno o varios plásticos, tal como un plástico termoplástico, preferiblemente un poliéster termoplástico, por ejemplo seleccionado de PBT (poli(tereftalato de butileno)), PETG (poli(tereftalato de etileno) modificado con glicol) y PET (poli(tereftalato de etileno)), preferiblemente PET.

35 Alternativamente o en combinación, el material de la parte de receptáculo puede estar hecho de PVC y/o un plástico detectable con rayos X, poliuretano, o nailon recubierto con poliuretano) y/u hojas flexibles, tales como hoja de aluminio. Los plásticos de calidad quirúrgica son un grupo preferido de material impermeable al agua adecuado, tal como, por ejemplo, poli(cloruro de vinilo) (PVC), poli(tereftalato de etileno), poliuretano de calidad quirúrgica y también materiales de caucho de silicona de calidad quirúrgica.

40 La parte de receptáculo puede termoconformarse preferiblemente mediante, por ejemplo, moldeo por inyección, moldeo por soplado, moldeo en vacío o moldeo por rotación.

45 En muchas formas de realización preferidas, el envase, la superficie superior de la parte de receptáculo pueden ser horizontales, y el compartimento puede tener forma de cubo. Así, el compartimento tiene un fondo horizontal, dos paredes laterales verticales y una pared de extremo vertical que se extiende desde la superficie superior y hacia el fondo del compartimento, en los casos en los que la cavidad está dispuesta en la pared de extremo.

Preferiblemente, las intersecciones del fondo con las paredes laterales y la pared de extremo, respectivamente, pueden ser redondeadas.

50 La cavidad puede extenderse preferiblemente desde el nivel horizontal de la superficie superior y hacia el fondo del compartimento, tal como al menos la mitad de la altura del compartimento.

55 Formas de realización preferidas de un envase según la presente invención pueden comprender además un segundo receptáculo en el que está dispuesta la parte de receptáculo con portador de colágeno bobinado y la cubierta. El segundo receptáculo puede estar hecho preferiblemente de un material estanco a los fluidos y es estanco a los fluidos cuando está cerrado.

Un envase según la presente invención puede comprender además un desecante dispuesto dentro del segundo receptáculo y fuera de la parte de receptáculo con portador de colágeno bobinado y la cubierta.

60 El segundo receptáculo puede tener preferiblemente forma de bolsita en la que están dispuestos la parte de receptáculo con portador de colágeno bobinado y la cubierta y el desecante. La bolsita preferiblemente puede abrirse mediante rasgado o abrirse mediante tracción.

65 Preferiblemente, el segundo receptáculo está hecho de una hoja que comprende o consiste en metal tal como aluminio, metal recubierto de plástico, o similar.

Un envase según la presente invención puede comprender además uno o varios elementos de soporte que definen un conjunto de puntos o superficies de soporte distribuidos en un plano horizontal común debajo o al mismo nivel que la superficie externa del fondo del compartimento. Tales puntos o superficies de soporte pueden estar distribuidos preferiblemente fuera del fondo.

Los elementos de soporte pueden ser preferiblemente elementos que sobresalen hacia abajo formados como hendiduras en la parte de receptáculo. Por tanto, la hendidura puede proporcionar cavidades que, según formas de realización preferidas, se dejan vacías en el envase según la presente invención, es decir, no se disponen elementos en las cavidades.

En formas de realización preferidas, los puntos o superficies de soporte pueden estar contenidos en un rectángulo circunscrito del que los puntos de soporte o una esquina de cada superficie definen las esquinas del rectángulo circunscrito y coincidiendo el centro geométrico del rectángulo circunscrito y el centro geométrico de la superficie externa del fondo del compartimento.

#### Definiciones

Antes de comentar la presente invención en más detalle, se definirán en primer lugar los siguientes términos y convenciones:

El término "portador de colágeno" es en el presente contexto, cualquier portador adecuado que comprenda colágeno que puede tener una capa de recubrimiento que comprende/consiste en una capa de colágeno y/o una capa de recubrimiento. El portador de colágeno, en una forma de realización, puede estar enrollado o bobinado (las palabras "enrollado" y "bobinado" se usan en el presente documento de manera intercambiable). El portador de colágeno, en otra forma de realización, puede estar en un estado desenrollado o no bobinado tras bobinarse, es decir, un portador de colágeno desenrollado o no bobinado (los términos "desenrollado" o "no bobinado" se usan en el presente documento de manera intercambiable). El portador de colágeno bobinado de la presente invención, en una forma de realización, puede ser un portador de colágeno bobinado, comprimido, o en otra forma de realización, una versión desenrollada de un portador de colágeno bobinado, comprimido. Preferiblemente, el portador de colágeno es una esponja de colágeno que comprende o consiste esencialmente en fibras de colágeno de tipo I y un recubrimiento.

Aunque el material de portador es preferiblemente una esponja de colágeno que comprende material de colágeno de tipo I de mamíferos, origen transgénico o recombinante, también puede comprender otro tipo de colágeno, por ejemplo uno o varios de colágeno tipo I, II, III, IV, VII y/o X. Preferiblemente el portador de colágeno, tal como una esponja de colágeno, se recubre con los factores de coagulación humanos de fibrinógeno y trombina y opcionalmente también riboflavina (un agente colorante amarillo usado para ayudar en la identificación del lado activo del portador de colágeno). Por tanto, en una forma de realización de la presente invención, el portador de colágeno es una esponja de colágeno que consiste esencialmente en 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 pueden purificarse a partir de una fuente natural, o alternativamente pueden ser, por ejemplo, fibrinógeno y trombina humanos transgénicos o recombinantes, o pueden producirse mediante otros procedimientos tales como por ejemplo síntesis química. El fibrinógeno y la trombina son preferiblemente sólidos o generalmente sólidos y en una forma de realización pueden ser de origen humano. En otra forma de realización, al menos uno y más preferiblemente ambos componentes de fibrinógeno y trombina tienen la secuencia de aminoácidos del ser humano y pueden producirse mediante tecnología recombinante, cuerpos de inclusión o síntesis química. La trombina y el fibrinógeno, en una forma de realización, están secos, tal como conteniendo menos del 5% de agua, tal como menos del 4% de agua, tal como menos del 3% de agua, tal como menos del 2% de agua, tal como menos del 1% de agua, tal como menos del 0,8% de agua, tal como menos del 0,6% de agua, tal como menos del 0,4% de agua, tal como menos del 0,2% de agua, tal como menos del 0,1% de agua.

En una forma de realización de la presente invención, el portador 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 portador de colágeno, en una forma de realización, puede comprender además otros péptidos, tales como otros péptidos que pueden provocar hemostasia.

En una forma de realización de la presente invención, las expresiones esponja de colágeno, vellón con colágeno, parche de colágeno o simplemente vellón o parche son términos que se usan como sinónimos para hacer referencia a un portador de colágeno. Un portador, alternativamente al colágeno, puede comprender un copolímero biodegradable o un polímero tal como un ácido polihialurónico, ácido polihidroxilado, por ejemplo ácido láctico, ácido glicólico, ácido hidroxibutanoico, una celulosa o gelatina. Otro portador alternativo puede ser poliglactina 910, es decir un copolímero sintético adsorbible con un 90% de glicólido ( $C_2H_2O_2$ ) y 10% de lactida ( $C_6H_8O_4$ ); tal como, por ejemplo, con la fórmula molecular  $(C_2H_2O_2)_m$  y  $(C_3H_4O_2)_n$ . Otro portador alternativo puede ser el colágeno equino, tal como, por ejemplo, colágeno equino nativo extraído de nervios o tendones.

Por tanto, la parte de colágeno del portador de colágeno, en una forma de realización de la presente invención, puede sustituirse por una matriz que no sea de colágeno recubierta de la misma manera que para el portador de

colágeno como se ha descrito en el presente documento, es decir, en una forma de realización de la presente invención se proporciona un portador que comprende o consiste en una matriz que no es de colágeno recubierta con un recubrimiento que comprende o consiste en fibrinógeno y trombina. Un ejemplo de una matriz adecuada que no es de colágeno es un tejido de celulosa. En una forma de realización de la presente invención, la matriz que no es de colágeno es una lámina de tejido de celulosa regenerada oxidada fijada a un fieltro de poliglactina 910 no tejido.

Sin embargo, preferiblemente es un portador de colágeno que preferiblemente tiene una forma adecuada para una esponja medicamentosa. En una forma de realización de la invención, el portador de colágeno que va a someterse al proceso de bobinado de la presente invención es idéntico a Tachosil® o TachoComb® disponibles de Nycomed, tal como se describe en los documentos WO 02/058 749, WO 02/070 594 y WO 02/058 750.

Preferiblemente se usa una capa de colágeno preferida para hacer referencia a una esponja de colágeno producida mediante el procedimiento según la invención como se da a conocer en el documento WO 02/070594. La capa de colágeno usada en la presente invención cumple preferiblemente al menos uno, tal como al menos dos o al menos tres, de los siguientes criterios:

- valor de pH entre 5,0 y 6,0,
  - contenido en ácido láctico como máximo 5%,
  - contenido en amonio como máximo 0,5%,
  - contenido en proteínas solubles, calculado como contenido en albúmina, como máximo 0,5%,
  - contenido en cenizas de sulfato como máximo 1,0%,
  - contenido en metales pesados como máximo 20 ppm,
  - pureza microbiológica como máximo, 103 UFC/g,
  - contenido en colágeno del 75% al 100%,
  - densidad de 1-10 mg/cm<sup>3</sup>, tal como 2-7 mg/cm<sup>3</sup>,
  - módulo de elasticidad de 5-100 N/cm<sup>2</sup>, tal como 10-50 N/cm<sup>2</sup>, y en la que cuando se aíslan las partes de la esponja, la esponja tiene las siguientes propiedades:
    - módulo de elasticidad en el intervalo de 5 a 100 N/cm<sup>2</sup>,
    - densidad en el intervalo de 1 a 10 mg/cm<sup>3</sup>,
    - diámetro de cámara de más de 0,75 mm y menos de 4 mm, o un promedio de diámetro de cámara de como mucho 3 mm.
- Obsérvese que la densidad de un portador de colágeno es la densidad del portador de colágeno excluyendo la capa de recubrimiento.

Preferiblemente la capa de colágeno cumple con al menos lo siguiente:

- valor de pH entre 5,0 y 6,0,
- contenido en ácido láctico como máximo 5%,
- contenido en amonio como máximo 0,5%,
- contenido en proteínas solubles, calculado como contenido en albúmina, como máximo 0,5%,
- contenido en cenizas de sulfato como máximo 1,0%,
- contenido en metales pesados como máximo 20 ppm,
- pureza microbiológica como máximo, 103 UFC/g,
- contenido en colágeno del 75% al 100%,
- densidad de 1-10 mg/cm<sup>3</sup>, tal como 2-7 mg/cm<sup>3</sup>.

Además, la capa de colágeno es estanca al aire y a los líquidos en el sentido de que, una vez que la esponja de colágeno se aplica a una herida, no permitirá que pase aire o líquido a través de la capa de colágeno. Los líquidos se absorben en la capa. Este efecto se consigue principalmente debido al hecho de 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 de fibras.

En el presente contexto, el término “diámetro de cámara” se entenderá como la distancia máxima en línea recta de una pared a otra en una cámara, es decir como la distancia máxima en línea recta y en diagonal de una cámara. Las cámaras pueden tener forma poligonal, tal como forma octogonal. Por tanto, cuando se corta el portador, las cámaras se dividen y cortan en cavidades profundas.

Se ha encontrado que un diámetro de cámara de más de 0,75 mm y menos de 4 mm, o un promedio de diámetro de cámara de como mucho 3 mm, hace que la esponja de colágeno sea particularmente útil para su recubrimiento con una preparación de adhesivo de fibrina. Cuando se corta el portador, las cámaras se dividen y cortan en cavidades profundas. El fibrinógeno preferiblemente sólido y la trombina preferiblemente sólida se fija a la capa de colágeno y la mayor parte está presente en las cavidades profundas, proporcionando así una distribución sustancialmente uniforme de la trombina preferiblemente sólida y el fibrinógeno preferiblemente sólido. Debido a esto y la fijación, es posible introducir cantidades sustanciales de fibrinógeno y trombina en el portador a diferencia de la situación en la que las composiciones líquidas de trombina y fibrinógeno, por ejemplo, se aplican por goteo o se pulverizan sobre el material.

Cada portador de colágeno recubierto así como la capa de colágeno no recubierta se inspecciona visualmente para observar la “distribución del tamaño de poro”; no se permiten poros más anchos que 4 mm y más profundos que 2 mm. Estos tamaños se miden con una regla en caso necesario.

Por fijación de la capa de recubrimiento a la capa de colágeno se hace referencia preferiblemente a que la capa de recubrimiento se adhiere a través de interacciones mecánicas, es decir, mediante inclusión sobre la superficie de poro de portador 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/cm<sup>2</sup> en la capa de recubrimiento puede ser:

- trombina 1,3-2,7 UI/cm<sup>2</sup> y/o
- fibrinógeno 3,6-7,4 mg/ cm<sup>2</sup>

En una forma de realización, las cantidades mencionadas anteriormente de fibrinógeno y trombina/cm<sup>2</sup> son idénticas a las de Tachosil® o TachoComb® disponibles de Nycomed, tal como se describe en los documentos WO 02/058 749, WO 02/070 594 y WO 02/058 750.

Por distribución sustancialmente uniforme de la trombina sólida y el fibrinógeno sólido se hace referencia a que la capa de recubrimiento se distribuye sustancialmente de manera uniforme por la capa de colágeno, lo que significa que visualmente pueden observarse cambios locales en el grosor de la capa de recubrimiento mediante secciones transversales SEM, es decir, la capa de recubrimiento puede ubicarse sobre la superficie y a veces a un nivel inferior en una célula abierta. No deberá haber ninguna grieta pasante (fisura) en la capa de recubrimiento.

En una forma de realización, un portador de colágeno según la presente invención puede tener un tamaño de 92-98 mm \* 46-50 mm \* 4-7 mm y este portador se denomina portador de colágeno de tamaño grande y tiene la forma de una caja de sección transversal rectangular con todos los lados planos. Por tanto, el área de la sección transversal rectangular más grande es de aproximadamente 42,3 - 49,0 cm<sup>2</sup>. En otra forma de realización un portador de colágeno de tamaño medio según la presente invención es de 46-49 mm \* 46-50 mm \* 4-7 mm, y tiene la forma de una caja cuadrada de sección transversal en forma de cuadrante. Por tanto, el área de la sección transversal en forma de cuadrante es de aproximadamente 21,2 – 24,5 cm<sup>2</sup>. Se prefiere un portador de colágeno de tamaño medio según la invención. En aún otra forma de realización un portador de colágeno de tamaño reducido según la invención es de 28-33 mm \* 23-27 mm \* 4-7 mm, y tiene la forma de una caja de sección transversal rectangular con todos los lados planos. Por tanto, el área de la sección transversal rectangular más grande es de aproximadamente 6,4 - 8,9 cm<sup>2</sup>.

En una forma de realización de la invención, un portador de colágeno tiene 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: módulo de elasticidad en el intervalo de 5-100 N/cm<sup>2</sup>, densidad de 1-10 mg/cm<sup>3</sup>, diámetro de cámara de más de 0,75 mm y menos de 4 mm y/o tiene un promedio de diámetro de cámara por debajo de 3 mm y distribuidos de manera

uniforme y fijados sobre dicho portador de colágeno fibrinógeno sólido y trombina sólida. Obsérvese que la densidad de un portador de colágeno es la densidad del portador de colágeno excluyendo la capa de recubrimiento.

5 El término “mecánicamente” pretende hacer referencia a cualquier manera no manual de producir, obtener o proporcionar una esponja medicamentosa, tal como un portador de colágeno enrollado y/o comprimido de la presente invención mediante un proceso al menos semiautomático, tal como un proceso completamente automático.

“Mecánicamente estable” pretende hacer referencia a “de forma estable”.

10 De forma estable tal como se usa en el portador de colágeno bobinado de forma estable se usa preferiblemente para hacer referencia a un portador de colágeno bobinado que mantiene su forma geométrica sin estar fijado por elementos de limitación o constricción que no forman parte del portador de colágeno. Por ejemplo, un portador de colágeno bobinado de forma estable puede mantener su forma geométrica porque la capa de recubrimiento y/o la capa de colágeno no tienen ninguna tensión que actúe para deformar, tal como para deshacer la bobina de, el portador de colágeno bobinado. Una característica adicional de la forma estable es que el portador de colágeno bobinado puede deformarse de manera elástica y volver a la forma que tenía antes de deformarse de manera elástica al liberar la tensión proporcionada por la deformación elástica. Una característica adicional de un portador de colágeno bobinado de forma estable es que preferiblemente se endurece en la forma bobinada.

20 Sólido, tal como se usa por ejemplo en fibrinógeno sólido y trombina sólida se usa de la manera ordinaria para el experto para hacer referencia a un material en estado sólido. En su mayor parte sólido se usa preferiblemente en el sentido de que una fracción menor del material en cuestión puede estar en un estado diferente del estado sólido (tal como menos del 5%, tal como menos del 3%, preferiblemente menos del 1%, tal como menos del 0,5%). Alternativamente, en su mayor parte sólido se usa preferiblemente para hacer referencia a que el material en cuestión puede contener líquido, tal como menos del 5% de líquido, o menos del 1% de líquido.

30 El término “manual” pretende hacer referencia a cualquier manera manual de producir, obtener o proporcionar un portador, tal como una esponja medicamentosa o tal como un portador de colágeno enrollado y/o comprimido de la presente invención. Por tanto, por “manual” se hace referencia a cualquier manera en la que al menos una etapa del procedimiento de producción (por ejemplo, la etapa de enrollado y/o la etapa de compresión) se lleva a cabo usando al menos una mano humana, por ejemplo enrollando el vellón con colágeno alrededor de un “vástago” a mano o comprimiendo el vellón con colágeno usando la fuerza de la mano, por ejemplo comprimiendo el vellón directamente mediante la aplicación de una o más manos humanas. En una forma de realización preferida de la presente invención, al menos la etapa de enrollado y/o la etapa de compresión no se llevan a cabo manualmente, es decir, no se llevan a cabo usando manos humanas. Por tanto, en una forma de realización preferida de la presente invención, el vellón con colágeno no se enrolla alrededor de un objeto (tal como un vástago) a mano y/o el vellón con colágeno no se comprime mediante la aplicación de al menos una mano humana.

40 Por el término “enrollar” se hace referencia a cualquier proceso bien conocido para enrollar un objeto, es decir, a mano, mecánicamente o mediante una combinación de los mismos.

45 Bobinar tal como se usa por ejemplo en bobinar dicho portador de colágeno, se usa preferiblemente para hacer referencia al proceso de dar vueltas al portador de colágeno para formar un elemento que preferiblemente tiene secciones transversales en forma de espiral. El portador de colágeno bobinado puede tener un núcleo en forma de S.

50 Por ejemplo, el portador de colágeno enrollado puede tener un diámetro de como máximo 12 mm, tal como como máximo 11 mm, tal como como máximo 10 mm, por ejemplo como máximo 8 mm, tal como como máximo 6 mm, por ejemplo como máximo 4 mm y opcionalmente un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de  $10^{-6}$ .

55 Por el término “portador de colágeno comprimido enrollado” se hace referencia a un portador de colágeno comprimido enrollado caracterizado por las siguientes propiedades físicas: un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida que se distribuye uniformemente y se fija sobre dicho portador de colágeno, y que tiene al menos una de las siguientes propiedades físicas:

I. un diámetro de como máximo 10 mm

II. un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de  $10^{-6}$ .

60 Por tanto, una ventaja de la invención es que dicho portador de colágeno comprimido enrollado está listo para usar en cirugía mínimamente invasiva, tal como listo para insertarse en dispositivos endoscópicos.

65 Por el término “portador de colágeno comprimido enrollado mecánicamente” se hace referencia a un portador de colágeno que se ha comprimido mecánicamente y a continuación se ha enrollado mecánicamente y que está caracterizado por las siguientes propiedades físicas: un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina

sólida que se distribuye uniformemente y se fija sobre dicho portador de colágeno comprimido enrollado mecánicamente, y que tiene al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un diámetro de como máximo 10 mm
- II. un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de  $10^{-6}$ .

Por el término “humedecer o humedecimiento” se hace referencia al proceso de humedecer/humectar al menos parte de un portador de colágeno con al menos un disolvente líquido en preferiblemente al menos un lado de dicho portador que tiene al menos un lado recubierto con un recubrimiento que comprende sustancias biológicamente activas. Si más de un lado del portador se recubre 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 portador de colágeno. El lado humedecido es preferiblemente el lado que comprende un recubrimiento, aunque también puede ser un lado que no comprenda un recubrimiento.

Humedecer tal como se usa por ejemplo en humedecer al menos una parte de dicho portador de colágeno preferiblemente también se usa para hacer referencia a la etapa de aplicar una sustancia líquida a un portador de colágeno.

Por tanto, el término “portador de colágeno humedecido” pretende hacer referencia a un portador de colágeno que se ha expuesto a al menos un disolvente líquido en preferiblemente al menos un lado de dicho portador, 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 conseguir un portador de colágeno humedecido.

En una forma de realización de la presente invención dicho portador de colágeno humedecido tiene un recubrimiento que comprende fibrinógeno sólido y trombina sólida que se distribuye uniformemente y se fija sobre dicho portador de colágeno, y que tiene al menos una de las siguientes propiedades físicas:

- I. un diámetro de como máximo 10 mm
- II. un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de  $10^{-6}$ .

Por el término “módulo de elasticidad” se hace referencia a la tendencia de un objeto a deformarse elásticamente, es decir, de manera no permanente cuando se aplica una fuerza al mismo. En el presente contexto, se usa el módulo de elasticidad para describir la elasticidad de un portador de colágeno de la presente invención. El módulo de elasticidad se mide, en la presente invención, en  $N/cm^2$ . El módulo de elasticidad es preferiblemente 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 muy conocido en la técnica de medir la elasticidad, como se da a conocer por ejemplo en el libro de J.E. Gordon, *The New Science of Strong Materials or Why You Don't Fall Through the Floor*, páginas 38-43 y el documento EP 1 053 757 B1. Por tanto, el módulo de elasticidad representa la flexibilidad elástica de un material, la flexibilidad de cualquier objeto dado.

Por “módulo de elasticidad” se hace referencia al módulo de Young, E, la constante física, que se caracteriza por la rigidez de un material elástico. E es fuerza (N) dividida entre área ( $mm^2$ ), escrito como  $N/mm^2$  o MPa.

Por el término “densidad” o la densidad de masa de un material se hace referencia a la masa por unidad de volumen del material. El símbolo usado más a menudo para densidad es  $\rho$  aunque en el presente contexto, la densidad se define como peso por unidad de volumen  $mg/cm^3$ , que también se denomina peso específico. El procedimiento y el equipo usados para determinar la densidad se dan a conocer en más detalle en la sección de ejemplos más abajo. La densidad de un portador de colágeno según la presente invención es la densidad del portador de colágeno excluyendo la capa de recubrimiento.

La densidad de un portador de colágeno humedecido y/o comprimido y/o enrollado de la presente invención está preferiblemente en el intervalo de 1-15  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 2-15  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3-15  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 4-15  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 5-15  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 6-15  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 7-15  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 8-15  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 9-15  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 10-15  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 11-15  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 12-15  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 13-15  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 14-15  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3-14  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3-12  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3-10  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3-9  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3-8  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3-7  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3-6  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3-5  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3,0-4,5  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3,0-4,4  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3,0-4,3  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3,0-4,2  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3,0-4,1  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3,0-4,0  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3,0-3,9  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3,0-3,8  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3,0-3,7  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3,0-3,6  $mg/cm^3$ , tal como en el intervalo de 3,0-3,5

mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 3,0-3,4 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 3,0-3,3 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 3,0-3,2 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 3,0-3,1 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 3,1-4,5 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 3,2-4,5 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 3,3-4,5 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 3,4-4,5 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 3,5-4,5 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 3,6-4,5 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 3,7-4,5 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 3,8-4,5 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 3,9-4,5 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 4,0-4,5 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 4,1-4,5 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 4,2-4,5 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 4,3-4,5 mg/cm<sup>3</sup>, tal como en el intervalo de 4,4-4,5 mg/cm<sup>3</sup>.

5 La densidad de un portador de colágeno humedecido y/o comprimido y enrollado de la presente invención se mide tras desenrollar dicho portador de colágeno enrollado de la presente invención. Obsérvese que la densidad de un portador de colágeno de la presente invención es la densidad del portador de colágeno excluyendo la capa de recubrimiento.

15 Actualmente se prefiere determinar la densidad pesando un portador de colágeno de volumen conocido, tal como un portador de colágeno enrollado y/o comprimido de un determinado tamaño (véase la sección de ejemplos), tal como un portador de colágeno de tamaño grande (también denominado tira o vellón). La densidad se calcula dividiendo la masa del portador de colágeno entre el volumen del portador de colágeno. El procedimiento y el equipo usados para determinar la densidad se dan a conocer en más detalle en la sección de ejemplos más abajo.

20 Por el término "recubrimiento" se hace referencia preferiblemente a un recubrimiento que o bien comprende o bien consiste esencialmente en las sustancias biológicamente activas de fibrinógeno y trombina que se distribuyen uniformemente y se fijan sobre al menos un lado de un portador de colágeno de la presente invención, tal como un portador de colágeno enrollado y/o comprimido, tal como un portador de colágeno enrollado y/o comprimido desenrollado. El recubrimiento también puede incluir por ejemplo riboflavina (color amarillo como marcador de área recubierta). En una forma de realización de la presente invención, las sustancias activas son fibrinógeno humano preferiblemente sólido, trombina humana sólida y opcionalmente riboflavina sólida. Por tanto, en una forma de realización de la invención, el recubrimiento consiste esencialmente en fibrinógeno humano sólido, trombina humana sólida y riboflavina sólida. El recubrimiento está presente en al menos un lado del portador de colágeno, tal como un portador de colágeno enrollado y/o comprimido, tal como un portador de colágeno enrollado y/o comprimido desenrollado. Por tanto, en una forma de realización el portador de colágeno, tal como un portador de colágeno enrollado y/o comprimido, tal como un portador de colágeno enrollado y/o comprimido desenrollado comprende uno o varios lados activos en los que está presente fibrinógeno en una cantidad de 1,3-10 mg/cm<sup>2</sup>, tal como 2-10 mg/cm<sup>2</sup>, tal como 4,3-6,7 mg/cm<sup>2</sup>, preferiblemente aproximadamente 3,6-7,4 mg/cm<sup>2</sup>, tal como aproximadamente 5,5 mg/cm<sup>2</sup>, y está presente trombina en una cantidad de 0,9 - 20 UI/cm<sup>2</sup>, tal como 0,9 - 15 UI/cm<sup>2</sup>, tal como 0,9 - 10 UI/cm<sup>2</sup>, tal como 1,0-5,5 UI/cm<sup>2</sup>, preferiblemente tal como aproximadamente 1,3-2,7 UI/cm<sup>2</sup>, tal como aproximadamente 2,0 UI/cm<sup>2</sup>. Dicho recubrimiento se aplica preferiblemente a al menos un lado de dicho portador de colágeno, tal como un portador de colágeno enrollado y/o comprimido, tal como un portador de colágeno enrollado y/o comprimido desenrollado.

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

50 Por el término "diámetro" de, por ejemplo, el portador de colágeno enrollado se hace referencia al diámetro de la sección transversal de cualquier tipo de portador de colágeno que se ha enrollado o bobinado según la presente invención. Por tanto, el diámetro del portador de colágeno enrollado resultante medido en la sección transversal (por ejemplo el lado más corto) es de aproximadamente 5-12 mm, tal como aproximadamente 6-11, tal como aproximadamente 7-10 mm, tal como aproximadamente 8-9 mm, tal como como máximo 11 mm, preferiblemente tal como como máximo 10 mm, preferiblemente tal como como máximo 9 mm, tal como como máximo 8 mm, tal como como máximo 7 mm, tal como como máximo 6 mm, tal como como máximo 5 mm, tal como como máximo 4,5 mm, tal como como máximo 4 mm, tal como como máximo 3,5 mm, tal como como máximo 3 mm, tal como como máximo 2,5 mm, tal como como máximo 2,0 mm, tal como como máximo 1,5 mm, tal como como máximo 1,0 mm. El diámetro preferido es de menos de 10 mm para vellones de tamaño medio, es decir vellones de tamaño medio que tienen las dimensiones 46-49 mm \* 46-50 mm \* 4-7 mm. En la figura 3 se muestra la longitud y anchura de un portador de colágeno previamente enrollado según la invención.

60 Por el término "grosor" se hace referencia a la distancia medible más corta por cualquier portador de colágeno de la invención que está desenrollado o no está enrollado, lo que significa que el grosor depende de si el portador de colágeno se ha enrollado o no previamente y/o si se ha comprimido, humedecido o no previamente. Cuando se usa el término grosor para describir cualquier tipo de portador de colágeno desenrollado o no enrollado según la presente invención, el grosor pretende hacer referencia al grosor que es de aproximadamente 1-10 mm, tal como aproximadamente 2-8, tal como aproximadamente 4-6, tal como como máximo 10 mm, tal como como máximo 9

mm, tal como como máximo 8 mm, tal como como máximo 7 mm, tal como como máximo 6 mm, tal como como máximo 5 mm, tal como como máximo 4 mm, tal como como máximo 3 mm, tal como como máximo 2 mm, tal como como máximo 1 mm. En una forma de realización el grosor preferido de un portador de colágeno es de 4-7 mm. En otra forma de realización, el grosor preferido de un portador de colágeno desenrollado es como máximo de 4 mm.

5 Por el término "nivel de garantía de esterilidad (SAL)" se hace referencia a un término usado en microbiología para describir la probabilidad de que una única unidad no sea estéril tras haberse sometido a un proceso de esterilización. Por ejemplo, los fabricantes de dispositivos médicos diseñan sus procesos de esterilización para un SAL extremadamente bajo que lleva a una probabilidad de supervivencia microbiana de  $10^{-6}$ , es decir una garantía de menos de o igual a 1 posibilidad entre 1 millón de que estén presentes microorganismos viables en el dispositivo esterilizado, tal como se define en USP 34 <1211> (Farmacopea de los Estados Unidos versión 32, capítulo 1211. SAL también se usa para describir la eficacia de eliminación de un proceso de esterilización, teniendo un proceso de esterilización muy eficaz un SAL muy bajo.

15 La esterilización puede producirse antes y/o después de cualquier etapa de envasado.

Puede usarse radiación gamma como procedimiento de esterilización para eliminar los organismos vivos en un proceso denominado irradiación. Las aplicaciones de la irradiación incluyen esterilizar el equipo médico como alternativa a los autoclaves o medios químicos. En una forma de realización de la presente invención, un portador de colágeno, tal como un portador de colágeno enrollado y/o comprimido, se somete a radiación gamma. La radiación gamma puede reducir el valor de PCT obtenido del portador de colágeno, tal como no más del 0,5%, tal como no más del 1%, tal como no más del 2%, tal como no más del 3%, tal como no más del 4%, tal como no más del 5%, tal como no más del 6%, tal como no más del 7%, tal como no más del 8%, tal como no más del 9%, tal como preferiblemente no más del 10%, tal como no más del 11%, tal como no más del 12%, tal como no más del 13%, tal como no más del 14%, tal como no más del 15%, tal como no más del 16%, tal como no más del 17%, tal como no más del 18%, tal como no más del 19%, tal como no más del 20%, tal como no más del 25%. Esto se evaluó *in vitro* mediante inspección visual de adherencia de un portador de colágeno enrollado según la invención en tejido hepático. El fibrinógeno está presente preferiblemente en una cantidad de 2-10 mg/cm<sup>2</sup> y la trombina está presente preferiblemente en una cantidad de 1,0-5,5 UI/cm<sup>2</sup> tras el proceso de irradiación y se prefiere que los niveles puedan superar sus respectivos niveles tal como no más del 0,5%, tal como no más del 1%, tal como no más del 2%, tal como no más del 3%, tal como no más del 4%, tal como no más del 5%, tal como no más del 6%, tal como no más del 7%, tal como no más del 8%, tal como no más del 9%, tal como preferiblemente no más del 10%, tal como no más del 11%, tal como no más del 12%, tal como no más del 13%, tal como no más del 14%, tal como no más del 15%, tal como no más del 16%, tal como no más del 17%, tal como no más del 18%, tal como no más del 19%, tal como no más del 20%, tal como no más del 25%. Cabe indicar que "superar sus respectivos niveles" significa que los valores pueden o bien aumentar o bien disminuir.

Se prefiere que el portador de colágeno enrollado y/o comprimido pueda almacenarse por una duración de tiempo aceptable manteniendo al mismo tiempo sus propiedades biológicas y fisicoquímicas, es decir preferiblemente, el almacenamiento ni afecta a las propiedades físicas y químicas de dicho portador de colágeno enrollado y/o comprimido ni a la adherencia *in vitro* (al tejido hepático) y la resistencia adhesiva (valor de PCT) de los portadores de colágeno enrollados y/o comprimidos.

Una vida útil de almacenamiento aceptable es preferiblemente 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 tanto, se prefiere que los portadores de colágeno enrollados y/o comprimidos de la presente invención sean estables.

50 Por la palabra "estable" se hace referencia a que dichos portadores de colágeno enrollados y/o comprimidos son estables desde el punto de vista fisicoquímico y biológico, lo que significa que conservan las mismas propiedades que tenían cuando se prepararon. Por tanto, dichos portadores de colágeno enrollados y/o comprimidos conservan su estabilidad durante el transporte, depósito (almacenamiento), logística, venta y hasta e incluyendo el uso final de dichos portadores de colágeno enrollados y/o comprimidos, es decir, los portadores de colágeno cumplen con las normas y todos los requisitos de uso final.

Preferiblemente se usa gel de sílice para hacer referencia a una forma granulada, vítrea y porosa de dióxido de silicio que se obtiene de manera sintética a partir de silicato de sodio. El gel de sílice es un desecante usado comúnmente como perlas envasadas en una bolsa permeable.

60 Puede ocurrir que uno o varios disolventes o la humedad procedente de la sala (vapor acuoso) se absorba pasivamente por un portador de colágeno, tal como un portador de colágeno enrollado y/o comprimido durante el procesamiento. En una forma de realización, si ha tenido lugar tal absorción pasiva de humedad, tal como agua, es aceptable una cantidad residual de dicha humedad tal como no más del 0,1% en peso, tal como no más del 0,2% en peso, tal como no más del 0,5% en peso, tal como no más del 0,8% en peso tal como no más del 1,0% en peso, tal como no más del 1,2% en peso, tal como no más del 1,4% en peso, tal como no más del 1,6% en peso, tal como no

más del 1,8% en peso, tal como no más del 2,0% en peso, tal como no más del 2,5% en peso, tal como no más del 3,0% en peso, tal como no más del 3,5% en peso, tal como no más del 4,0% en peso, preferiblemente tal como no más del 5,0% en peso, tal como no más del 8,0% en peso, tal como no más del 10,0% en peso, tal como no más del 12,5% en peso, tal como no más del 15,0% en peso, tal como no más del 17,5% en peso, tal como no más del 20,0% en peso, tal como no más del 22,5% en peso, tal como no más del 25,0% en peso, tal como no más del 27,5% en peso, tal como no más del 30,0% en peso, tal como no más del 32,5% en peso, tal como no más del 35,0% en peso. Cuando el disolvente absorbido pasivamente es agua se prefiere no más del 8,0% en peso de agua residual, preferiblemente tal como no más del 5,0% en peso. El disolvente residual se mide mediante procedimientos convencionales conocidos por el experto en la técnica, tal como usando cromatografía de gases (CG). La CG es un tipo común de cromatografía usada en química analítica para separar y analizar compuestos que pueden vaporizarse sin descomposición. En la presente invención, se usa CG para determinar uno o varios disolventes o humedad de la sala (vapor acuoso) en el portador de colágeno.

Por el término “esterilizar” se hace referencia a cualquier procedimiento bien conocido para esterilizar un objeto, tal como en la presente invención, un portador de colágeno, tal como un portador de colágeno enrollado y/o comprimido. Cualquier procedimiento de esterilización apropiado de este tipo daría como resultado la probabilidad requerida de que una única unidad no sea estéril tras haberse sometido al proceso de esterilización. Por tanto, preferiblemente no más de un portador de colágeno, tal como un portador de colágeno enrollado y/o comprimido entre 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 puede conseguirse aplicando las combinaciones apropiadas de calor, agentes químicos, irradiación y alta presión, aunque éstos son procedimientos menos preferidos. En una forma de realización preferida la esterilización se realiza usando irradiación gamma.

En una forma de realización el envase se somete a prueba y se documenta para garantizar que los envases cumplen con las normas y todos los requisitos de uso final. Se controlan y validan los procesos de producción para garantizar un rendimiento constante.

Preferiblemente, se esteriliza un receptáculo adecuado de la presente invención en el envase. El envasado de dispositivos médicos está estrictamente regulado y la esterilidad debe conservarse durante toda la distribución para permitir su uso inmediato por los médicos. En la técnica se conocen una serie de ensayos para envasado especiales y se usan para medir la capacidad del envase para conservar la esterilidad. Las normas pertinentes incluyen: la norma ASTM D1585 - Guía para someter a prueba la integridad de los envases médicos porosos, norma ASTM F2097 - Guía estándar para el diseño y la evaluación de envases flexibles primarios para productos médicos, norma EN 868 Materiales y sistemas de envasado para dispositivos médicos que deben esterilizarse. Requisitos y procedimientos de ensayo generales, norma ISO 11607 Envasado para dispositivos médicos esterilizados terminalmente, y otros.

En una forma de realización el primer y/o segundo receptáculo es un material de envasado en hoja tal como una hoja de aluminio única o doble o un material de envasado de plástico, tal como un poliestireno o PET (poli(tereftalato de etileno)) o una combinación de una hoja y un material de envasado de plástico, tal como una hoja de aluminio única o doble y un poliestireno o PET (poli(tereftalato de etileno)).

Por el término “por ciento en peso” o “% en peso” se hace referencia a gramos de sustancia por gramos de otra sustancia en porcentaje (por 100 gramos). Por tanto, si por ejemplo está presente agua residual en una cantidad de 2% en peso en un portador de colágeno, se pretende que indique que están presentes 2 gramos de agua con 98 gramos de portador de colágeno. El peso total será de 100 gramos del portador de colágeno incluyendo el agua residual aunque el volumen de los 100 gramos de residuo puede ser diferente de 100 ml.

Obsérvese que por “peso” de los portadores de colágeno se hace referencia al peso del portador de colágeno excluyendo el peso de la capa de recubrimiento.

Cabe indicar que las formas de realización y características descritas 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 relativos a un portador de colágeno comprimido enrollado también se aplican a un portador de colágeno comprimido o un portador de colágeno enrollado o un portador de colágeno comprimido enrollado desenrollado o un portador de colágeno bobinado (porque los términos “bobinado” y “enrollado” se usan en el presente documento de manera intercambiable), y de manera similar para los aspectos del proceso.

El portador de colágeno bobinado comprende una capa de colágeno. La capa de colágeno puede estar hecha de cualquier colágeno adecuado, tal como, por ejemplo, una espuma o esponja de colágeno, tal como, por ejemplo, el producto “TachoTop” de Nycomed comercialmente disponible. Un tipo de colágeno preferido es el colágeno humano, tal como una espuma de colágeno humano solidificado. El portador de colágeno bobinado también comprende una capa de recubrimiento sobre la capa de colágeno, que comprende trombina y fibrinógeno. La trombina es preferiblemente en su mayor parte sólida o sólida. El fibrinógeno es preferiblemente en su mayor parte sólido o sólido. Preferiblemente tanto la trombina como el fibrinógeno son sólidos. Preferiblemente el recubrimiento también

comprende riboflavina, que proporciona un color amarillo y permite que el facultativo médico determine qué lado del portador de colágeno es el lado activo.

5 En formas de realización preferidas de la presente invención, al menos las vueltas externas o cada vuelta del portador de colágeno bobinado 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 portador de colágeno bobinado está/n orientada/s de modo que la capa de recubrimiento constituye la superficie externa de cada una de dichas vueltas.

10 En una forma de realización de la presente invención, el portador de colágeno es preferiblemente una construcción por capas, que consiste por ejemplo en una capa de colágeno y una capa de recubrimiento sobre la capa de colágeno.

15 El portador de colágeno bobinado de la presente invención es de forma estable. Esto puede significar por ejemplo que el portador de colágeno bobinado es de forma estable en el sentido de que no se deshace el bobinado "cuando está en reposo". En una forma de realización de la presente invención, la estabilidad de forma del portador de colágeno bobinado disminuye cuando se aplica humedad al mismo, lo que quiere decir que el producto se vuelve más flexible (es decir, tiene menos estabilidad de forma). En una forma de realización preferida de la presente invención, la estabilidad de forma del portador de colágeno bobinado se proporciona sustancialmente sólo mediante el recubrimiento. Al menos algo de la estabilidad de forma del portador de colágeno bobinado, en una forma de realización, puede proporcionarse por la vuelta más externa del portador. En una forma de realización de la presente invención, la estabilidad de forma del portador de colágeno bobinado se proporciona por una región en el borde del portador de colágeno bobinado que se adhiere a la vuelta subyacente. En otra forma de realización, la estabilidad de forma del portador de colágeno bobinado se proporciona por una adherencia entre las vueltas. En una forma de realización de la presente invención, la estabilidad de forma del portador de colágeno bobinado se proporciona porque el portador de colágeno bobinado carece de tensión mecánica. En una forma de realización de la presente invención, la estabilidad de forma del portador de colágeno bobinado se proporciona compensando la tensión mecánica que actúa para deshacer el bobinado del portador de colágeno bobinado mediante una adherencia entre las vueltas. En una forma de realización de la presente invención, la estabilidad de forma del portador de colágeno bobinado se proporciona porque la bobina tiene un módulo de elasticidad de 5-100 N/cm<sup>2</sup>.

25 En una forma de realización de la presente invención, la estabilidad de forma se proporciona porque el portador de colágeno bobinado forma una bobina frágil que, cuando se somete a tensión, se rompe sin una deformación significativa.

35 En una forma de realización preferida de la presente invención, el portador de colágeno bobinado en una configuración desenrollada es una lámina (preferiblemente rectangular o de forma cuadrada), que preferiblemente tiene una anchura, una longitud y un grosor. Preferiblemente, dicho portador de colágeno desenrollado es una lámina rectangular o cuadrada. Preferiblemente la lámina tiene un grosor 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 grosor es preferiblemente de 1-4 mm, tal como preferiblemente 1-3 mm. El grosor, en una forma de realización, puede ser de como máximo 4 mm, o como máximo 5 mm, o como máximo 6 mm, o como máximo 7 mm. El portador de colágeno desenrollado preferiblemente tiene un área de superficie en su superficie superior (que preferiblemente está recubierta con la capa recubierta) de 4-100 cm<sup>2</sup>, más preferiblemente 5-75 cm<sup>2</sup>, tal como 10-50 cm<sup>2</sup>, tal como, por ejemplo, 20-30 cm<sup>2</sup>, por ejemplo 25 cm<sup>2</sup> que, por ejemplo, puede darse por una superficie superior de una lámina de colágeno cuadrada de 5 cm X 5 cm.

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

50 En una forma de realización de la presente invención, el portador de colágeno bobinado tiene una forma cilíndrica con un diámetro externo de menos de 12 mm, tal como menos de 11 mm, tal como menos de 10 mm, tal como menos de 9 mm, tal como menos de 8 mm, tal como menos de 7 mm, tal como menos de 6 mm, tal como menos de 5 mm, tal como menos de 4 mm, tal como menos de 3 mm. Por ejemplo, el portador de colágeno bobinado tiene un diámetro externo de 1-12 mm, tal como, por ejemplo, 3-11 mm, tal como, por ejemplo, 5-10 mm, tal como preferiblemente 5-9 mm, tal como, por ejemplo, 6-8 mm.

55 En una forma de realización de la presente invención, el portador de colágeno bobinado tiene una vuelta más interna en forma de s alrededor del eje longitudinal del portador de colágeno bobinado.

60 Se prefiere que el recubrimiento de la capa de recubrimiento del portador de colágeno bobinado no tenga ninguna grieta pasante, tal como una grieta pasante visible a simple vista.

65 La presente invención se refiere además a un portador de colágeno bobinado envasado, que comprende el portador de colágeno bobinado según la presente invención dispuesto en un receptáculo. El receptáculo, por ejemplo, puede estar sellado para evitar la contaminación y/o degradación y/o para conservar la estabilidad de forma del portador de

colágeno bobinado. Preferiblemente el receptáculo está sellado para evitar la contaminación y/o absorción de disolventes líquidos tales como por ejemplo agua. El receptáculo, en una forma de realización, puede comprender además un desecante, tal como gel de sílice, dispuesto en el receptáculo.

- 5 El receptáculo, en una forma de realización, puede comprender un receptáculo interno (una parte de receptáculo con cubierta) y un receptáculo externo (un segundo receptáculo). En algunas formas de realización preferidas, el receptáculo interno comprende un compartimento en forma de cavidad conformada como segmento de un cilindro, y extendiéndose la parte curvada del segmento de cilindro al menos 180°, estando sellado el compartimento por la cubierta que preferiblemente es una hoja rasgable o rompible. Se prefiere que el receptáculo externo comprenda una bolsita sellada dentro de la cual se dispone el receptáculo interno sellado junto con un desecante.

- 15 El portador de colágeno bobinado envasado según la invención también puede comprender además una etiqueta dispuesta para su inspección visual sin abrir el envase e indicar si el envase con portador de colágeno bobinado se ha expuesto a esterilización por radiación, tal como a rayos X, tal como a rayos X de alta energía, o tal como a radiación gamma, o tal como a haces de electrones, o tal como a luz ultravioleta. La etiqueta puede disponerse, por ejemplo, en la parte externa del receptáculo externo.

- 20 El portador de colágeno bobinado envasado según la invención también puede comprender una bolsa de plástico estéril con una cantidad mínima de aire en su interior, preferiblemente sin aire en la bolsa, siendo la bolsa especialmente adecuada para proteger el portador de colágeno bobinado para que no se active con los fluidos corporales cuando se use por ejemplo en cirugía. Esta bolsa de plástico delgada puede usarse opcionalmente después de haber sacado el portador de colágeno bobinado envasado según la invención, por ejemplo colocando el portador de colágeno en bolsa en un sitio en el cuerpo del paciente y a continuación retirando la bolsa de plástico antes de deshacer el bobinado del portador de colágeno.

- 25 Una forma de realización de la invención se refiere a un proceso según la invención, en el que dicho portador de colágeno tiene una densidad en el intervalo de 3,0-4,5 mg/cm<sup>3</sup>. Obsérvese que la densidad de un portador de colágeno de la presente invención es la densidad del portador de colágeno excluyendo la capa de recubrimiento.

- 30 Cabe indicar que las formas de realización y características descritas 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 relativos a un portador de colágeno comprimido enrollado también se aplican a un portador de colágeno comprimido o un portador de colágeno enrollado o un portador de colágeno comprimido enrollado desenrollado.

- 35 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una bolsa o bolsita que comprende o consiste en uno o varios materiales impermeables al agua, conteniendo dicha bolsa el portador de colágeno enrollado de la presente invención. Por tanto, la presente invención se refiere además a una bolsa o bolsita que comprende o consiste en uno o varios materiales impermeables al agua, conteniendo dicha bolsa un portador de colágeno bobinado que comprende una capa de colágeno y una capa de recubrimiento sobre la capa de colágeno, comprendiendo dicha capa de recubrimiento trombina y fibrinógeno, teniendo dicho portador de colágeno bobinado la forma de un elemento alargado con varias vueltas del portador de colágeno alrededor del eje longitudinal del elemento alargado y estando orientada al menos una vuelta externa del portador de modo que la capa de recubrimiento constituye la superficie externa de cada una de dichas vueltas externas, siendo dicho portador de colágeno bobinado de forma estable y definiendo un portador de colágeno en una configuración bobinada, en la que dichas vueltas externas discurren a lo largo de una espiral en una sección transversal del portador de colágeno. La bolsa o bolsita es preferiblemente estéril.

- 50 Ejemplos de materiales impermeables al agua adecuados para su uso en la presente invención son uno o varios plásticos (tal como, por ejemplo, PVC y/o un plástico detectable con rayos X) y/u hojas flexibles, tal como una hoja de aluminio. El material debería ser flexible para permitir una manipulación sencilla en forma de una bolsa o bolsita.

#### Producción de un portador de colágeno bobinado

- 55 Puede producirse un portador de colágeno bobinado mediante el siguiente proceso. Se humedece un portador de colágeno como se ha descrito en el presente documento aplicando un disolvente, que normalmente es etanol, al recubrimiento del portador de colágeno. Este humedecimiento ablandará el recubrimiento y como el portador de colágeno es flexible sin tener que humedecerse, el portador de colágeno humedecido puede bobinarse. Sin embargo, se ha encontrado que puede resultar beneficioso para el proceso comprimir el portador de colágeno humedecido antes de bobinarlo y si se realiza esto, puede llevarse a cabo la compresión haciendo pasar el portador de colágeno humedecido a través del intersticio entre un par de rodillos (siendo el intersticio menor que el grosor del portador de colágeno humedecido).

- 65 El bobinado se realiza normalmente mediante un dispositivo de bobinado que comprende medios de agarre rotatorios (implementados normalmente como un par de tenazas o pinzas) para agarrar el portador de colágeno a lo largo de un borde y bobinar el portador de colágeno, y un dispositivo de soporte que soporta el portador de colágeno mientras está bobinándose.

El dispositivo de soporte puede estar formado como una cavidad en forma de canal abierto a través de cuyo extremo se extienden los medios de agarre rotatorios durante el bobinado. Tras el bobinado se extraen los medios de agarre rotatorios y se seca el portador de colágeno bobinado para eliminar el exceso de disolvente. Cuando el portador de colágeno bobinado está seco, el portador de colágeno es de forma estable y puede retirarse de manera segura del dispositivo de soporte.

En la figura 8 se muestra un ejemplo de un aparato para proporcionar portadores de colágeno bobinados. El aparato comprende varios elementos como se muestra en la figura y comprende en particular un dispositivo para aplicar humedad 40 a un portador de colágeno 16 antes de bobinar un portador de colágeno como se da a conocer en el presente documento.

El dispositivo para aplicar humedad 4 comprende una boquilla de pulverización 42 dirigida hacia la superficie 41 de la capa de recubrimiento del portador de colágeno, la boquilla de pulverización 42 proporciona gotas como una niebla o una pulverización de disolvente. En la boquilla de pulverización 42, se producen gotas con la ayuda de aire estéril, de este modo se mezcla etanol con aire estéril.

Por tanto, el portador de colágeno se orienta con su superficie de recubrimiento dirigida hacia arriba hacia la boquilla de pulverización 42. El disolvente penetra en el recubrimiento del portador de colágeno y ablanda el recubrimiento del portador de colágeno 41. Se ha encontrado que puede ser suficiente humedecer sólo la capa de recubrimiento o una parte superior de la misma del portador de colágeno, aunque también es posible humedecer todo el portador de colágeno.

El portador de colágeno se transporta mediante una cinta transportadora 51 más allá de la boquilla de pulverización 42.

El aparato 48 comprende además un dispositivo de bobinado 43, que está adaptado para agarrar el portador de colágeno humectado a lo largo de un borde y bobinarlo para formar un portador de colágeno bobinado 16. El dispositivo de bobinado 43 comprende medios de agarre rotatorios 44 para agarrar el portador de colágeno a lo largo de un borde 45 del portador de colágeno y bobinar el portador de colágeno mediante la rotación de los medios de agarre 44 alrededor de un eje paralelo a la extensión longitudinal de los medios de agarre 44.

El agarre a lo largo del borde 45 y la rotación de los medios de agarre 43 permite bobinar el portador de colágeno para obtener una forma deseada, preferiblemente soportándose el portador de colágeno durante el bobinado. Para garantizar el bobinado y ayudar a definir la forma del portador de colágeno bobinado 16, el dispositivo de bobinado 43 comprende además un dispositivo de soporte 46 que soporta el portador de colágeno mientras está bobinándose. El dispositivo de soporte 43 es normalmente una cavidad dispuesta en relación con los medios de agarre 44 de modo que la superficie del dispositivo de soporte 46 actúa como medio de contrapresión porque al menos una parte del portador de colágeno se apoya contra al menos una parte de la superficie interna de la cavidad durante el bobinado. Como se ha mencionado, la forma de la superficie del dispositivo de soporte 46 al menos ayuda a definir la forma del portador de colágeno bobinado 16.

El dispositivo de agarre 44 comprende un par de elementos alargados 47, tal como un par de tenazas o pinzas. Los elementos alargados 47 tienen una extensión longitudinal que coincide con la anchura del portador de colágeno - se considera que la anchura del portador de colágeno es la dimensión paralela a la extensión de los elementos alargados 47 - con lo que el portador de colágeno se agarra por el borde a lo largo de toda la anchura mediante los elementos alargados 47.

El agarre del portador de colágeno se consigue disminuyendo la distancia entre los dos elementos alargados 47 una vez que el portador de colágeno se encuentra entre los elementos alargados 47 en una medida que proporciona un agarre suficiente para proporcionar un bobinado una vez que los elementos alargados 47 rotan.

Como se muestra en la figura 8, el dispositivo de soporte 46 es una cavidad que comprende una parte de fondo conformada como segmento de un cilindro que tiene al menos un extremo abierto a través del que se extienden los elementos alargados, y extendiéndose la parte curvada del segmento de cilindro al menos 180° - en la forma de realización mostrada en la figura 8, los segmentos de cilindro se extienden 180°. Por tanto, en la forma de realización de la figura 8, la cavidad tiene forma de canal con dos paredes laterales paralelas 8a que se extienden desde el fondo. Esta configuración de la cavidad proporciona al canal una sección transversal generalmente con forma de "U", formando el fondo la parte curvada de la sección transversal con forma de "U" y formando cada pared lateral 8a las partes rectas de la sección transversal con forma de "U".

Los elementos alargados 47 del dispositivo de agarre 44 se extienden al interior de la cavidad del dispositivo de soporte 8 a través del extremo abierto. Los elementos alargados 47 son además extraíbles de modo que una vez que se ha bobinado el portador de colágeno y se encuentra en la cavidad del dispositivo de soporte 46, de modo que el extremo 52 del portador de colágeno se apoya contra la pared de la cavidad del dispositivo de soporte, los elementos alargados 47 se extraen del portador de colágeno bobinado 16. Los elementos alargados 47 se extraen

- en una dirección paralela a la extensión longitudinal de los elementos. Cuando debe bobinarse otro portador de colágeno, los elementos alargados 47 se introducen de nuevo en la cavidad del dispositivo de soporte 46 moviendo los elementos alargados 47 en el sentido opuesto a durante la extracción. Además, los elementos alargados 47 están abiertos, es decir, el intersticio entre los dos elementos es mayor que el grosor de un portador de colágeno humedecido y comprimido de modo que los elementos alargados 9 están listos para recibir un portador de colágeno entre los mismos. Por extraíble se hace referencia preferiblemente a que los elementos alargados 9 pueden retirarse del portador de colágeno bobinado después de haber realizado el bobinado y en general también a que pueden retirarse de la posición en la que se realiza el bobinado. Por tanto, extraíble también abarcará retráctil.
- 5
- 10 Por tanto, el aparato de la figura 8 está adaptado para mover el par de elementos alargados 47 en un movimiento recíproco, de modo que los elementos alargados pueden retraerse después de haber bobinado el portador de colágeno.
- 15 El aparato 48 comprende además un dispositivo de compresión. El dispositivo de compresión está dispuesto para comprimir el portador de colágeno humectado antes de bobinar el portador de colágeno humectado, esto es como se indica en la figura 8, estando dispuesto el dispositivo de compresión después del dispositivo para aplicar humedad 40 y antes que el dispositivo de bobinado 43.
- 20 El dispositivo de compresión comprende un par de rodillos 50 que tienen un tamaño de intersticio que es menor que el grosor del portador de colágeno antes de pasar a través del conjunto de rodillos 50 y que están dispuestos para comprimir el portador de colágeno humectado antes de bobinar el portador de colágeno humectado. La compresión se proporciona porque el intersticio entre los rodillos es menor que el grosor del portador de colágeno humectado. Como se indica en la figura 8, los rodillos 50 rotan en sentidos opuestos para transportar el portador de colágeno a través del par de rodillos 50 hacia el dispositivo de bobinado 43.
- 25 El tamaño de intersticio entre los rodillos se selecciona para proporcionar la relación de compresión deseada. Números típicos y preferidos para el tamaño de intersticio son no más de 0,5, preferiblemente no más de 0,6 o entre 0,5-1,0 mm, o no más de 0,75 mm. Sin embargo, el tamaño de intersticio deberá seleccionarse según el grosor del portador de colágeno 3 para obtener la relación de compresión deseada.
- 30 Un ejemplo de un portador de colágeno bobinado de forma estable se muestra en la figura 7, figura en la que el portador de colágeno bobinado de forma estable se ubica en el compartimento de la parte de receptáculo.
- 35 Breve descripción de las figuras
- A continuación se describirá en más detalle la invención y en particular formas de realización preferidas de la misma con respecto a las figuras adjuntas. Las figuras muestran maneras de implementar la presente invención y no deberán interpretarse como limitativas de otras posibles formas de realización que estén dentro del alcance del juego de reivindicaciones adjunto.
- 40 La figura 1 muestra esquemáticamente y en una vista en tres dimensiones una parte de receptáculo de un envase para almacenar un portador de colágeno bobinado de forma estable según una forma de realización preferida de la invención; la parte superior de la figura 1 muestra la parte de receptáculo vista en oblicuo desde arriba, la parte inferior de la figura 1 muestra la parte de receptáculo vista en oblicuo desde abajo,
- 45 la figura 2 muestra esquemáticamente y en una vista tridimensional una cubierta para la parte de receptáculo mostrada en la figura 1 según una forma de realización preferida de la invención, la cubierta se muestra aplicada a la parte de receptáculo y en oblicuo desde arriba,
- 50 la figura 3 muestra la parte de receptáculo de la figura 1 en una proyección ortográfica, la etiqueta "PET" está grabada en la superficie, la región con rayas cruzadas indica la región en la que la cubierta se suelda con calor a la superficie superior de la parte de receptáculo; las líneas de puntos mostradas en el compartimento indican la posición del portador de colágeno bobinado,
- 55 la figura 4 muestra esquemáticamente y en una vista tridimensional un envase según la presente invención que comprende además un segundo receptáculo en el que está dispuesta la parte de receptáculo de las figuras 1 y 2 con portador de colágeno bobinado; la figura 4a muestra el exterior del segundo receptáculo en un estado sellado y la figura 4b muestra el interior del segundo receptáculo en un estado abierto con la parte de receptáculo y la cubierta mostradas en las figuras 1 y 2 eliminadas sólo por motivos de claridad (el segundo receptáculo mostrado está adaptado para alojar la parte de receptáculo con cubierta como se muestra en las figuras 1 y 2 aunque puede alojar una parte de receptáculo con cubierta que es más larga que la mostrada en las figuras 1 y 2 - esto es válido también para las figuras 5 y 6),
- 60 la figura 5 muestra esquemáticamente y en una vista tridimensional el segundo receptáculo con el desecante presente en una depresión,
- 65

la figura 6 muestra esquemáticamente y en una vista tridimensional el segundo receptáculo con la parte de receptáculo y la cubierta presentes,

5 la figura 7 muestra una fotografía de la parte de receptáculo que contiene un portador de colágeno bobinado de forma estable y la cubierta parcialmente retirada, y

la figura 8 muestra esquemáticamente una forma de realización preferida de un aparato para proporcionar un portador de colágeno bobinado según la presente invención.

10 Descripción detallada de formas de realización preferidas

Con referencia a las figuras adjuntas, a continuación se presentará un envase 1 para almacenar un portador de colágeno bobinado de forma estable 16. Se hace referencia a la figura 1 que muestra una parte de receptáculo 3 de un envase 1 según la invención vista en oblicuo desde arriba en la parte superior de la figura 1 y vista en oblicuo desde abajo en la parte inferior de la figura 1.

20 Un envase según la invención almacena un portador de colágeno bobinado de forma estable 2 en un compartimento 4 que, como se dará a conocer en más detalle más abajo, se cierra mediante una cubierta. Tal portador de colágeno bobinado de forma estable comprende una capa de colágeno y una capa de recubrimiento que comprende trombina y fibrinógeno y tiene la forma de un elemento alargado con varias vueltas del portador de colágeno alrededor del eje longitudinal del elemento alargado, estando orientada al menos una vuelta externa de modo que la capa de recubrimiento constituye la superficie externa de cada una de dichas vueltas externas.

25 Como se da a conocer en la figura 1, el envase 1 comprende una parte de receptáculo 3 que tiene un compartimento 4 en el que está contenida al menos una parte del portador de colágeno bobinado 16 (el portador de colágeno bobinado no se muestra en la figura 1 sólo por motivos de claridad). En muchas de las formas de realización preferidas, el portador de colágeno bobinado 16 está contenido en su totalidad en el compartimento 4, lo que significa que ninguna parte del portador de colágeno 16 se extiende fuera del compartimento 4. La figura 7, que es una fotografía de la parte de receptáculo 3 y la cubierta 7 parcialmente retirada, muestra un portador de colágeno bobinado de forma estable 16 dispuesto en su totalidad en el compartimento 4.

35 El compartimento 4 es un compartimento de extremo abierto en el sentido de que tiene una abertura 5 proporcionada en una superficie superior 14 de la parte de receptáculo 3. Preferiblemente se considera que la abertura 5 es el plano bidimensional que se extiende por el compartimento 4 en el plano de la superficie superior 14. El extremo de la abertura se denomina reborde de la abertura 5.

40 Como también se muestra en la figura 1, la parte de receptáculo 3 comprende al menos una cavidad 6. La cavidad 6 está diseñada para obtener fácil acceso al portador de colágeno bobinado 16 contenido en el compartimento 4 porque sirve de paso para la punta de un dedo o una herramienta que permite que la punta del dedo o herramienta obtenga acceso al portador de colágeno bobinado 16. Cabe indicar que el tamaño del compartimento 4 con respecto al tamaño del portador de colágeno bobinado 16 a menudo se elige de modo que el portador de colágeno bobinado entre de manera bastante ajustada en el compartimento (para minimizar el riesgo de que se rompa debido, por ejemplo, a movimientos de deslizamiento del portador de colágeno bobinado con respecto al compartimento). Así, en algunas formas de realización, la abertura no es más de 0,5-5 mm más ancha y no más de 0,5-5 mm más larga que el portador de colágeno, tal como no más de 2 mm más ancha y no más de 2 mm más larga que el portador de colágeno.

50 Preferiblemente se considera que la abertura 5 no se extenderá por la cavidad 6 y por tanto preferiblemente se considera que el reborde de la abertura 5 será la proyección de las extensiones más externas del compartimento 4 sobre un plano definido por el plano de la superficie superior 14. En regiones en las que no está presente ninguna cavidad, el reborde coincide así con el borde entre el compartimento 4 y la superficie superior 14. En regiones en las que está presente una cavidad, el borde entre la superficie superior 14 y el compartimento 4 no está presente y preferiblemente se considera que el reborde es la línea que conecta el reborde en ambos lados de la cavidad 6. Con referencia, por ejemplo, a la figura 3, el reborde coincide con el borde externo de la región mostrada con la anchura de 11,4 mm y la longitud de 60 mm.

60 La cavidad 6, en la forma de realización mostrada en la figura 1, está situada en el reborde de la abertura 5, abriéndose dicha cavidad 6 al interior del compartimento 4 y al interior de la superficie superior 14. De este modo, el portador de colágeno bobinado puede levantarse o en general extraerse del compartimento colocando la punta de un dedo o una herramienta (tal como unas pinzas) en la cavidad 6 y mientras se apoya o agarra el extremo del portador de colágeno bobinado, el portador de colágeno bobinado puede inclinarse o levantarse extrayéndolo del compartimento 4.

65 Para que la abertura 5 permita la colocación en el compartimento 4 del portador de colágeno bobinado que normalmente tiene la forma de un elemento sustancialmente cilíndrico con un diámetro y una longitud, la abertura 5 tiene una forma generalmente rectangular, y la longitud y la anchura de la abertura son mayores que la respectiva

longitud y el diámetro del portador de colágeno bobinado. En la figura 3 se muestran dimensiones preferidas para una parte de receptáculo 3 adaptada para almacenar un portador de colágeno bobinado de forma estable con un diámetro de 10 mm y una longitud del orden de 55 mm, estando todas las cantidades en mm. El grosor del material de lámina del que está hecha la parte de receptáculo 3 es de 0,5 mm.

5 En la forma de realización mostrada en la figura 1, el compartimento tiene sustancialmente forma de cubo, con una longitud, una anchura y una profundidad. Cabe indicar, que “cubo” se usa en un sentido amplio incluyendo geometrías en las que la longitud, anchura y profundidad no son iguales (como se muestra en la figura 1). La profundidad se mide desde la abertura 5 y hacia el fondo del compartimento 4, la longitud es la más larga de la longitud y la anchura. Por sustancialmente con forma de cubo se hace referencia preferiblemente a que los bordes y las esquinas del compartimento 4 son redondos y que las secciones de pared del compartimento 4 pueden estar inclinadas. En este último caso, el compartimento puede tener la forma del tronco de una pirámide. Sin embargo, en general se prefiere que las paredes del compartimento sean verticales, esto puede verse más fácilmente en la figura 3.

15 En la forma de realización mostrada en la figura 1, una cavidad 6 está situada en uno de los lados más cortos de la abertura 5, es decir, en un extremo del compartimento 4. Sin embargo, pueden estar presentes cavidades adicionales 6 y/o la posición de la cavidad/cavidades 6 puede seleccionarse según determinados requisitos. Por ejemplo, pueden estar presentes dos cavidades 6, estando una dispuesta en el extremo del compartimento 4, que permitirá el acceso al portador de colágeno bobinado en ambos extremos.

25 Además, una cavidad 6 puede estar situada en uno o ambos de los lados más largos de la abertura 5. Las cavidades 6 situadas a lo largo de los lados más largos de la abertura 5 están dispuestas preferiblemente en el centro de los lados más largos para permitir el acceso al portador de colágeno bobinado en su centro.

30 La cavidad se extiende desde la superficie superior 14 y se abre al interior del compartimento 4. Por consiguiente, la cavidad 6 comprende una pared o al menos una sección de pared 6a que se extiende desde una posición en la superficie superior 14 fuera del reborde de la abertura 5 y hacia el fondo del compartimento 4. La posición desde la que se extiende la pared o sección de pared de la cavidad 6 es, en la forma de realización mostrada en la figura 1, el borde entre la cavidad 6 y la superficie superior 14. La pared o sección de pared se extiende suficientemente hacia el fondo del compartimento para permitir el acceso al portador de colágeno bobinado, lo que a menudo significa al menos la mitad de la altura del compartimento 4. En la figura 1, la pared se extiende una distancia  $h$  que supone el 60% de la profundidad  $d$  (incluyendo el grosor del fondo) del compartimento 4. Como también se da a conocer en la figura 1, la pared o sección de pared de la cavidad 6 se extiende inclinada (véase también la vista lateral de la figura 3). Sin embargo, la pared o sección de pared puede extenderse de manera curva, tal como extendiéndose a lo largo de una curva que tiene un radio de curvatura.

40 Como también se muestra en la figura 1, el borde formado entre la cavidad 6 y la superficie superior 14 de la parte de receptáculo 3 se extiende a lo largo de una sección de una elipse. Aunque puede ser preferible, el borde puede extenderse de otras maneras. En las formas de realización mostradas en la figura 1 la cavidad 6 está formada como segmento de un cilindro.

45 El envase comprende además una cubierta 7 (véase la figura 2) que cubre la abertura 5 del envase. La cubierta tiene, como se indica en la figura 2, una forma que coincide con la superficie superior 14 de la parte de receptáculo 3 y por tanto se extiende por toda la superficie superior 14 de la parte de receptáculo 3 cuando está fijada a la parte de receptáculo 3. Sin embargo, la cubierta puede tener una forma de modo que sólo cubra la abertura 5 y la cavidad 6.

50 La cubierta 7 está fijada a la parte de receptáculo 3 de una manera que permite la retirada manual de la cubierta 7. Por retirada manual se hace referencia preferiblemente a que la cubierta puede retirarse usando los dedos y preferiblemente no mediante el uso de herramientas.

55 Por consiguiente, la cubierta 7 se fija mediante una soldadura por calor o un encolado a la superficie superior 14 de la parte de receptáculo 3. En la forma de realización mostrada en la figura 1, la cubierta 7 se fija mediante soldadura por calor.

60 La cubierta 7, en la forma de realización mostrada en la figura 1, está fijada a la parte de receptáculo 3 a lo largo de un reborde externo 13 de la parte de receptáculo 3 que rodea la abertura 5 y la cavidad 6 así como la abertura de los elementos de soporte 11 que sobresalen hacia abajo. En la figura 1, la soldadura por calor se muestra mediante el sombreado con rayas 15 a lo largo del reborde externo 13.

65 Como se muestra en la figura 1, la soldadura por calor proporciona una sección 17, en la que la cubierta 7 no está fijada a la parte de receptáculo 3. Esta parte de la cubierta está indicada como 7b en la figura 2 y sirve de pestaña 7b que no está fijada a la parte de receptáculo 3. Tras la retirada de la cubierta, una persona puede agarrar la pestaña con los dedos (o una herramienta) y tirar de la cubierta 7. Con una acción contraria a este movimiento de tracción fijando o sujetando (por ejemplo mediante el uso de sus dedos o una herramienta) la parte de receptáculo 3, se romperá gradualmente la soldadura por calor, con lo que la cubierta 7 se retira de la parte de receptáculo 3.

Tras el bobinado, el portador de colágeno bobinado puede contener humedad (disolvente, tal como etanol, isopropanol y/o agua) y a menudo es deseable permitir que esta humedad salga del portador de colágeno bobinado después de que se haya dispuesto en el compartimento 4 y la cubierta 7 se haya aplicado a la parte de receptáculo 3. Para conseguir esto, la cubierta 7 está hecha preferiblemente de un material permeable que permite que el gas y/o líquido penetre a través de la cubierta.

A menudo la cubierta está hecha del material Tyvek® fabricado por DuPont™ (más abajo se proporcionan más detalles respecto al material), es decir una hoja de polietileno de alta densidad de calidad médica. El grosor de la cubierta es normalmente de 0,25 mm.

El envase mostrado en la figura 1 está hecho de una lámina de material que tiene un grosor que es al menos 50 veces más pequeño que la extensión longitudinal de la parte de receptáculo (92 mm - véase la figura 3). Por consiguiente, se considera que la parte de receptáculo 3 tiene forma de lámina. El compartimento 4 y la cavidad 6 están formados como hendiduras en la lámina.

La parte de receptáculo 3 del envase mostrado en la figura 1 está hecha de plástico, tal como poli(tereftalato de etileno) (PET) (más arriba y más abajo se describen detalles adicionales relativos al material del envase), y la parte de receptáculo 3 se termoconforma mediante, por ejemplo, moldeo por inyección, moldeo por soplado, moldeo en vacío o moldeo por rotación.

Se indica que la superficie superior 14 de la parte de receptáculo 3 es horizontal. Cabe indicar que horizontal se usa en relación con la orientación de la figura 1 y no deberá interpretarse como limitación a una alineación con el horizonte. De manera correspondiente, el compartimento 4 tiene forma de cubo y comprende un fondo horizontal 9, dos paredes laterales 7 y una pared de extremo 8 como se muestra en la figura 1. Las dos paredes laterales 7 y la pared de extremo 8 pueden estar inclinadas con respecto a la vertical, con lo que el compartimento 4 tiene la forma de un tronco de una pirámide. Sin embargo, en la forma de realización mostrada en la figura 1, las paredes laterales 7 y la pared de extremo 8 son paredes que se extienden de manera sustancialmente vertical. Puede ser deseable una pequeña desviación respecto a la vertical para permitir una retirada sencilla de un molde usado durante la producción de la parte de receptáculo 3.

Las intersecciones del fondo 9 con las paredes laterales 7 y la pared de extremo 8, respectivamente, son redondas en la forma de realización de la figura 1. Esto puede proporcionarse, entre otras cosas, para permitir una retirada sencilla de un molde durante la producción y/o proporcionar una adaptación del portador de colágeno bobinado que refleje la forma cilíndrica sustancial del portador de colágeno bobinado, que puede proporcionar un almacenamiento más seguro del portador de colágeno bobinado con menos riesgo de rotura al, por ejemplo, manipular el receptáculo 3 con la cubierta 7.

Como se dio a conocer anteriormente, la cavidad 6 se extiende normalmente desde el nivel horizontal de la superficie superior 14 y hacia el fondo del compartimento 4, tal como menos de la mitad o al menos la mitad de la altura del compartimento. En algunas formas de realización, la cavidad 6 se extiende completamente hacia el fondo del compartimento 4.

Como se indicó anteriormente, la cubierta 7 está hecha de un material permeable que permite que las sustancias penetren a través de la cubierta 7. Con el fin de sellar el portador de colágeno bobinado y almacenarlo en una atmósfera controlada, el envase 1 comprende además un segundo receptáculo 10 (véase la figura 4) en el que está dispuesta la parte de receptáculo 3 con el portador de colágeno bobinado y la cubierta 7 (véase la figura 6).

Con referencia a las figuras 4 - 6, el segundo receptáculo 10 está hecho de un material estanco a los fluidos y es estanco a los fluidos cuando está cerrado. Cabe indicar además que el receptáculo mostrado en la figura 4a se da a conocer en el estado en el que sale de la línea de producción y no tiene arrugas. El receptáculo dado a conocer en 4b, 5 y 6 muestra algunas arrugas debido a la manipulación manual del receptáculo.

El segundo receptáculo 10, en las formas de realización de las figuras 4-6, está formado por dos láminas de material encoladas o soldadas por calor entre sí en los rebordes de las láminas proporcionando las pestañas 22a y 22b que se usan para abrir el segundo receptáculo. Alternativamente el segundo receptáculo 10 puede formarse mediante una única lámina que se pliega y encola o suelda por calor tras el plegado. El segundo receptáculo también comprende un compartimento 23 adaptado para alojar la parte de receptáculo 3 con la cubierta 7.

El envase mostrado en la figura 4 comprende un desecante 21 dispuesto dentro del segundo receptáculo 10 y fuera de la parte de receptáculo 3 con el portador de colágeno bobinado y la cubierta 7. En las formas de realización mostradas en la figura 3, el desecante 21 está dispuesto en la depresión 18 (cuando se observa desde el interior del segundo receptáculo 10 como se muestra en la figura bb) proporcionada en el compartimento 23 del segundo receptáculo 10.

El desecante comprende preferiblemente un agente secante que es un gel naranja, en forma granulada con un tamaño de gránulo que oscila entre 0,2 mm - 1,5 mm de sílice amorfa con hierro. La composición es sílice amorfa sintética > 93% en peso, sulfato férrico de amonio < 5% en peso, agua < 5% en peso. El agente secante está dispuesto en una bolsa hecha de material permeable, tal como Tyvek® con costura soldada.

5 Se considera que el segundo receptáculo 10 de las figuras 4-6 tiene forma de bolsita en la que están dispuestos la parte de receptáculo 3 con portador de colágeno bobinado y la cubierta 7 y el desecante. Por las pestañas y la resistencia del encolado o soldadura usados para formar la bolsita, la bolsita puede abrirse por rasgado o por tracción.

10 El segundo receptáculo 10 mostrado en las figuras 4-6 está hecho de una hoja que comprende o consiste en aluminio, y se obtiene troquelando láminas procedentes de un rollo de hoja, tras lo cual se suelda o encola el segundo receptáculo. El grosor de la hoja es de 0,25 mm.

15 En una forma de realización preferida particular, el receptáculo externo 10 está hecho de una hoja laminada de aluminio PA25/AL 45/PE 40, con la siguiente composición:

Hoja de poliamida orientada, OPA, nailon 6	25,0 $\mu\text{m}$
Adhesivo (AD2746), a base de poliuretano	3 $\text{g}/\text{m}^2$
Barniz, dorado (lado externo)	2 $\text{g}/\text{m}^2$
Tira de aluminio, AL 98,6	45 $\mu\text{m}$
Adhesivo (AD2746), a base de poliuretano	3 $\text{g}/\text{m}^2$
Hoja desprendible PE, polietileno	40,0 $\mu\text{m}$
Aluminio tipo acc según AA 8021 (B)	AlFe 1,5

Formulación de recubrimiento a base de agua y libre de disolventes

20 Libre de O.B.A. (agente de blanqueamiento óptico)

Sin materiales reciclados

25 Se hace referencia de nuevo a la figura 1. Como se muestra en la figura 1, la parte de receptáculo 3 puede comprender además uno o varios elementos de soporte 11 que definen un conjunto de puntos o superficies de soporte 12 distribuidos en un plano horizontal común debajo o al mismo nivel que la superficie externa del fondo del compartimento 4. En la forma de realización mostrada en la figura 1, están presentes cuatro de tales elementos de soporte 11 y los puntos o superficies de soporte 12 están distribuidos fuera del fondo 9. Por distribuidos fuera del fondo 9 se hace referencia a que están distribuidos lejos del fondo y que no forman parte del fondo. La parte de receptáculo 3 puede estar hecha preferiblemente de uno o varios plásticos, tal como un plástico termoplástico, preferiblemente un poliéster termoplástico, por ejemplo seleccionado de PBT (poli(tereftalato de butileno)), PETG (poli(tereftalato de etileno) modificado con glicol) y PET (poli(tereftalato de etileno)), preferiblemente PET.

35 Como se muestra en la figura 1, los elementos de soporte 11 son elementos que sobresalen hacia abajo formados como hendiduras en la parte de receptáculo 3. Los elementos de soporte 11 se producen de la misma manera que el compartimento 4 y preferiblemente al mismo tiempo que el compartimento 4.

40 En la forma de realización de la figura 1, los puntos o superficies de soporte 12 están contenidos en un rectángulo circunscrito del cual los puntos de soporte o una esquina de cada superficie 12 define las esquinas del rectángulo circunscrito y coincidiendo el centro geométrico del rectángulo circunscrito y el centro geométrico de la superficie externa del fondo del compartimento 4. Esta configuración particular del compartimento 4 y los elementos de soporte 11 tiene, entre otras cosas, la ventaja de que la orientación de la parte de receptáculo 3 puede realizarse fácilmente, porque el rectángulo circunscrito tiene un lado más largo y un lado corto. Esto puede utilizarse conformando una depresión, por ejemplo en un transportador, para reflejar el rectángulo circunscrito, con lo que la parte de receptáculo 3 sólo puede recibirse en una orientación predefinida. Además, como los elementos de soporte 11 están distribuidos fuera del fondo 9, puede disponerse una parte de receptáculo 3 sobre una superficie sin riesgo de inclinación.

50 Materiales usados para la parte de receptáculo y cubierta

La parte de receptáculo (3) se hace normalmente de PET-GAG conforme a:

• Declaración de conformidad de materiales y objetos destinados a entrar en contacto con los alimentos

55 • 2002/72/CE y sus modificaciones (DIRECTIVA DE LA COMISIÓN 2002/72/CE del 6 agosto de 2002 relativa a materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con los alimentos) - (ahora: 10/2011/CE)

- 1935/2004/CE (REGLAMENTO (EC) n.º 1935/2004 DEL PARLAMENTO EUROPEO y DEL CONSEJO del 27 de octubre de 2004 sobre materiales y objetos destinados a entrar en contacto con los alimentos)

5 • 94/62/CE y sus modificaciones (del Parlamento Europeo y del Consejo 94/62/CE del 20 de diciembre de 1994 sobre envases y residuos de envases)

- conformidad con la CFR 21, parte 170-199

10 • compatible con USP<661> 'Prueba fisicoquímica'

- DMF n.º 3764

- libre de ftalatos

15 • conforme a ISO 11607-1:2009 (Envasado para productos sanitarios esterilizados terminalmente. Requisitos para los materiales, los sistemas de barrera estéril y sistemas de envasado)

- certificado según ISO 9001

20 • certificado según BrC:IoP

La cubierta 7 se hace normalmente de Tyvek® por DuPont™ y cumple con lo siguiente:

- 94/62/CE y sus modificaciones

25

- Declaración de conformidad de materiales y objetos destinados a entrar en contacto con los alimentos

- 2002/72/CE y sus modificaciones

30

- 1935/2004/CE

- 2023/2006/CE (REGLAMENTO DE LA COMISIN (EC) n.º 2023/2006 del 22 de diciembre de 2006 sobre buenas prácticas de fabricación de materiales y objetos destinados a entrar en contacto con los alimentos)

35

- libre de ftalatos

- DMF n.º 1893

- conformidad con la CFR 21, parte 176.170(c)

40

- conforme a ISO 11607-1:2009

- certificado según ISO 13485:2003

45

Bolsa o bolsita que contiene un portador recubierto bobinado

Además, en el presente documento se da a conocer una bolsa o bolsita que comprende o consiste en uno o varios materiales impermeables al agua, conteniendo la bolsa o bolsita un portador recubierto bobinado. En particular, en el presente documento se da a conocer además una bolsa o bolsita que comprende o consiste en uno o varios materiales impermeables al agua, conteniendo dicha bolsa un portador de colágeno bobinado que comprende una capa de colágeno y una capa de recubrimiento sobre la capa de colágeno, comprendiendo dicha capa de recubrimiento trombina y fibrinógeno, teniendo dicho portador de colágeno bobinado la forma de un elemento alargado con varias vueltas del portador de colágeno alrededor del eje longitudinal del elemento alargado y estando orientada al menos una vuelta externa del portador de modo que la capa de recubrimiento constituye la superficie externa de cada una de dichas vueltas externas, siendo dicho portador de colágeno bobinado de forma estable y definiendo un portador de colágeno en una configuración bobinada, en la que dichas vueltas externas discurren a lo largo de una espiral en una sección transversal del portador de colágeno.

50

55

60

La bolsa o bolsita es preferiblemente estéril. En una forma de realización de la presente invención, el colágeno se envasa previamente en la bolsa o bolsita antes de su aplicación.

65

La bolsa o bolsita pueden estar selladas (por ejemplo, selladas por calor) por todos los lados y por tanto, ser completamente estancas o alternativamente la bolsa o bolsita pueden estar abiertas en uno o varios extremos o lados para permitir una retirada sencilla del portador de colágeno bobinado. Alternativamente, la bolsa o bolsita pueden abrirse mediante corte o pueden ser de fácil apertura por tracción sobre una lengüeta o tracción sobre, por ejemplo, una lengüeta o tira desprendible.

5 Por material "impermeable al agua" se hace referencia en el presente documento a cualquier material que no se ve afectado relativamente por el agua o resiste la entrada de agua o humedad a temperatura y presión normal. Tal material impermeable al agua puede usarse para reducir o evitar que un portador de colágeno bobinado/enrollado de la presente invención entre en contacto con la sangre u otros líquidos durante la preparación para cirugía y/o durante la propia cirugía.

10 Ejemplos de materiales impermeables al agua adecuados para su uso en la presente invención son uno o varios plásticos (tales como, por ejemplo, PVC y/o un plástico detectable con rayos X, poliuretano, o nailon recubierto con poliuretano) y/u hojas flexibles, tales como una hoja de aluminio. Plásticos de calidad quirúrgica son un grupo preferido de material impermeable al agua adecuado, tal como, por ejemplo, poli(cloruro de vinilo) (PVC), poli(tereftalato de etileno), poliuretano de calidad quirúrgica y también materiales de caucho de silicona de calidad quirúrgica. El material deberá ser preferiblemente flexible para permitir una manipulación sencilla en forma de bolsa o bolsita. Puede usarse un material impermeable al agua transparente en algunos casos, tal como un plástico de 15 calidad quirúrgica transparente, como PVC transparente. Se prefiere que la bolsa o bolsita sea estéril.

Aunque la presente invención se ha descrito en relación con las formas de realización específicas, no deberá interpretarse limitada de ningún modo a los ejemplos presentados. El alcance de la presente invención se establece únicamente por el juego de reivindicaciones adjunto. En el contexto de las reivindicaciones, los términos "que comprende" o "comprende" no excluyen otros posibles elementos o etapas. Además, el hecho de mencionar 20 referencias tales como "un" o "una" etc. no deberá interpretarse de modo que excluya una pluralidad. El uso de números de referencia en las reivindicaciones con respecto a elementos indicados en las figuras tampoco deberá interpretarse de modo que limite el alcance de la invención. Además, las características individuales mencionadas en diferentes reivindicaciones, posiblemente pueden combinarse de manera ventajosa, y el hecho de mencionar 25 estas características en diferentes reivindicaciones no excluye que sea posible y ventajosa una combinación de características.

**REIVINDICACIONES**

1. Un envase (1) que contiene un portador de colágeno bobinado de forma estable, comprendiendo dicho portador de colágeno bobinado de forma estable una capa de colágeno y una capa de recubrimiento que comprende trombina y fibrinógeno y teniendo la forma de un elemento alargado con varias vueltas del portador de colágeno alrededor del eje longitudinal del elemento alargado, estando orientada al menos una vuelta externa de modo que la capa de recubrimiento constituye la superficie externa de cada una de dichas vueltas externas, comprendiendo el envase (1)
- 5
- 10 • una parte de receptáculo (3) que tiene un compartimento (4) en el que está contenida al menos una parte del portador de colágeno bobinado (2), teniendo el compartimento (4) una abertura (5) proporcionada en una superficie superior (14) de la parte de receptáculo (3),
- 15 y
- al menos una cavidad (6) situada en el reborde de la abertura (5), abriéndose dicha cavidad (6) al interior del compartimento (4) y al interior de la superficie superior (14).
2. Un envase según la reivindicación 1, en el que la abertura (5) tiene una forma generalmente rectangular, siendo la longitud y la anchura de la abertura mayores que la respectiva longitud y el diámetro del portador de colágeno bobinado.
- 20
3. Un envase según la reivindicación 2, en el que una cavidad (6) está situada en uno de los lados más cortos de la abertura (5).
- 25
4. Un envase según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una cavidad (6) está situada en uno de los lados más largos de la abertura (5).
5. Un envase según la reivindicación 2, en el que la cavidad (6) comprende una sección de pared (6a) que se extiende desde una posición en la superficie superior (14) fuera del reborde de la abertura (5) y hacia el fondo del compartimento (4), extendiéndose la sección de pared de la cavidad de manera inclinada o curva.
- 30
6. Un envase según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el envase comprende una cubierta (7) que cubre la abertura (5) del envase.
- 35
7. Un envase según la reivindicación 6, en el que la cubierta (7) está fijada a la parte de receptáculo (3) de una manera que permite la retirada manual de la cubierta (7), tal como usando los dedos.
8. Un envase según la reivindicación 6 o 7, en el que la cubierta (7) se fija mediante una soldadura por calor o un encolado a la superficie superior (14) de la parte de receptáculo (3).
- 40
9. Un envase según cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en el que la cubierta (7) está fijada a la parte de receptáculo (3) a lo largo de un reborde externo (13) de la parte de receptáculo (3) que rodea la abertura (5) y la cavidad (6).
- 45
10. Un envase según cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en el que la cubierta (7) tiene una pestaña (7b) que no está fijada a la parte de receptáculo (3).
11. Un envase según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cubierta (7) es permeable al gas y/o líquido.
- 50
12. Un envase según la reivindicación 11, en el que la cubierta está hecha de una hoja de cubierta sellante de polietileno de alta densidad de calidad médica.
13. Un envase según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la parte de receptáculo (3) tiene forma de lámina, estando formados el compartimento (4) y la cavidad (6) como hendiduras en la lámina.
- 55
14. Un envase según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la parte de receptáculo (3) está hecha de plástico, tal como poli(tereftalato de etileno) (PET).
- 60
15. Un envase según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la parte de receptáculo (3) se termoconforma mediante, por ejemplo, moldeo por inyección, moldeo por soplado, moldeo en vacío o moldeo por rotación.

16. Un envase según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la superficie superior (14) de la parte de receptáculo (3) es horizontal, y el compartimento (4) tiene forma de cubo y comprende un fondo horizontal (9), dos paredes laterales (7) y una pared de extremo (8).
- 5 17. Un envase según la reivindicación 16, en el que las intersecciones del fondo (9) con las paredes laterales (7) y la pared de extremo (8), respectivamente, son redondas.
18. Un envase según la reivindicación 16 o 17, en el que la cavidad (6) se extiende desde el nivel horizontal de la superficie superior (14) y hacia el fondo del compartimento (4), tal como al menos la mitad de la altura del  
10 compartimento (4).
19. Un envase según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 6-18, en el que el envase (1) comprende además un segundo receptáculo (10) en el que está dispuesta la parte de receptáculo (3) con portador de colágeno bobinado y la cubierta (7), en el que el segundo receptáculo (10) está hecho de un material estanco a los fluidos y es  
15 estanco a los fluidos cuando está cerrado.
20. Un envase según la reivindicación 19, en el que el envase comprende además un desecante dispuesto dentro del segundo receptáculo (10) y fuera de la parte de receptáculo (3) con portador de colágeno bobinado y la  
20 cubierta (7).
21. Un envase según la reivindicación 19 o 20, en el que el segundo receptáculo (10) tiene forma de bolsita en la que están dispuestos la parte de receptáculo (3) con portador de colágeno bobinado y la cubierta (7) y el desecante, pudiendo abrirse la bolsita mediante rasgado o tracción.
- 25 22. Un envase según cualquiera de las reivindicaciones 19-21, en el que el segundo receptáculo (10) está hecho de una hoja que comprende o consiste en aluminio.
23. Un envase según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la parte de receptáculo (3) comprende además uno o varios elementos de soporte (11) que definen un conjunto de puntos o superficies de  
30 soporte (12) distribuidos en un plano horizontal común debajo o al mismo nivel que la superficie externa del fondo (9) del compartimento (4), estando distribuidos los puntos o superficies de soporte (12) fuera del fondo (9).
24. Un envase según la reivindicación 23, en el que los elementos de soporte (11) son elementos que sobresalen hacia abajo formados como hendiduras en la parte de receptáculo (3).  
35
25. Un envase según la reivindicación 23 o 24, en el que los puntos o superficies de soporte (12) están contenidos en un rectángulo circunscrito del cual los puntos de soporte o una esquina de cada superficie (12) define las esquinas del rectángulo circunscrito y en el que el centro geométrico del rectángulo circunscrito y el centro geométrico de la superficie externa del fondo del compartimento (4) coinciden.  
40

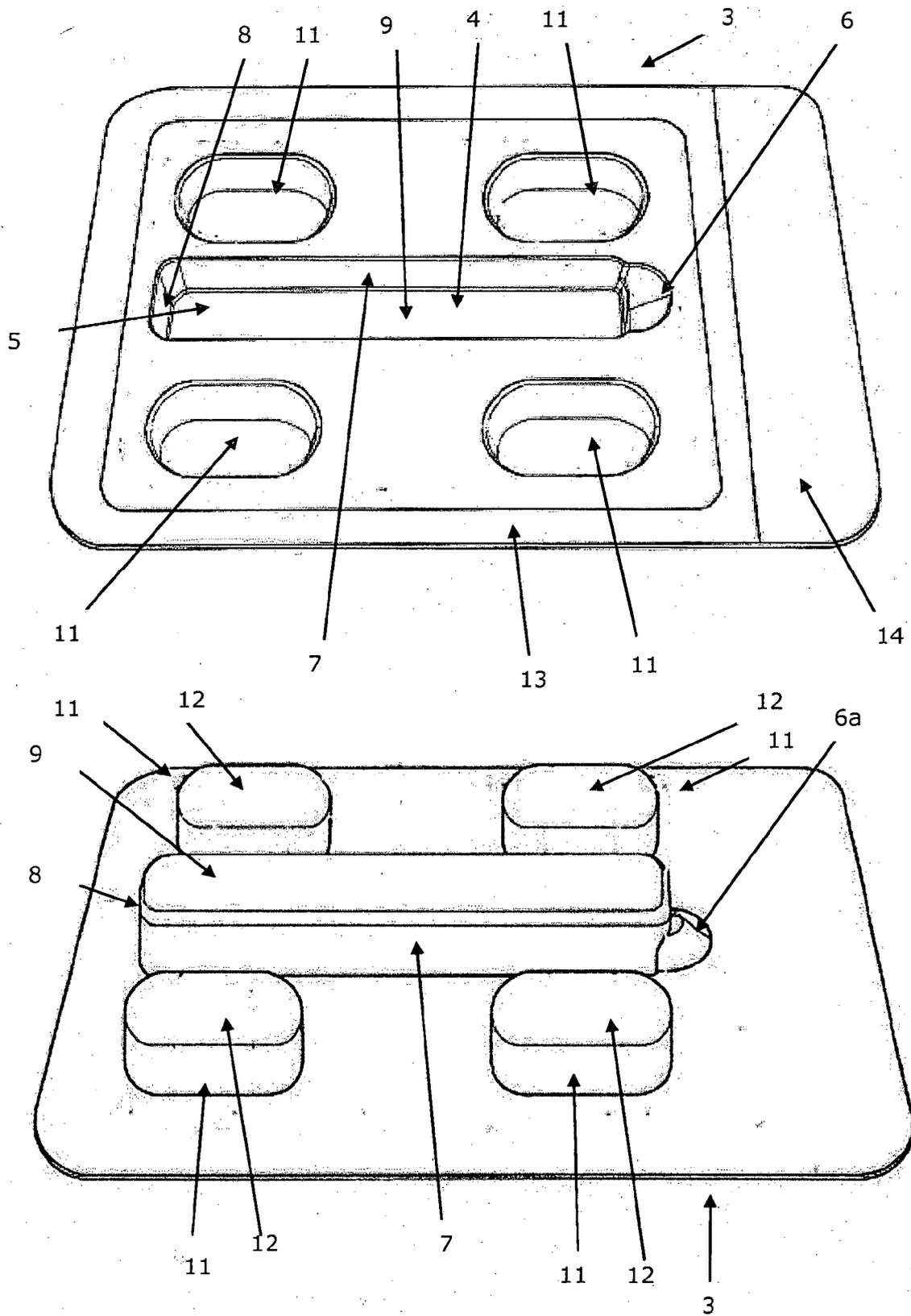


Fig. 1

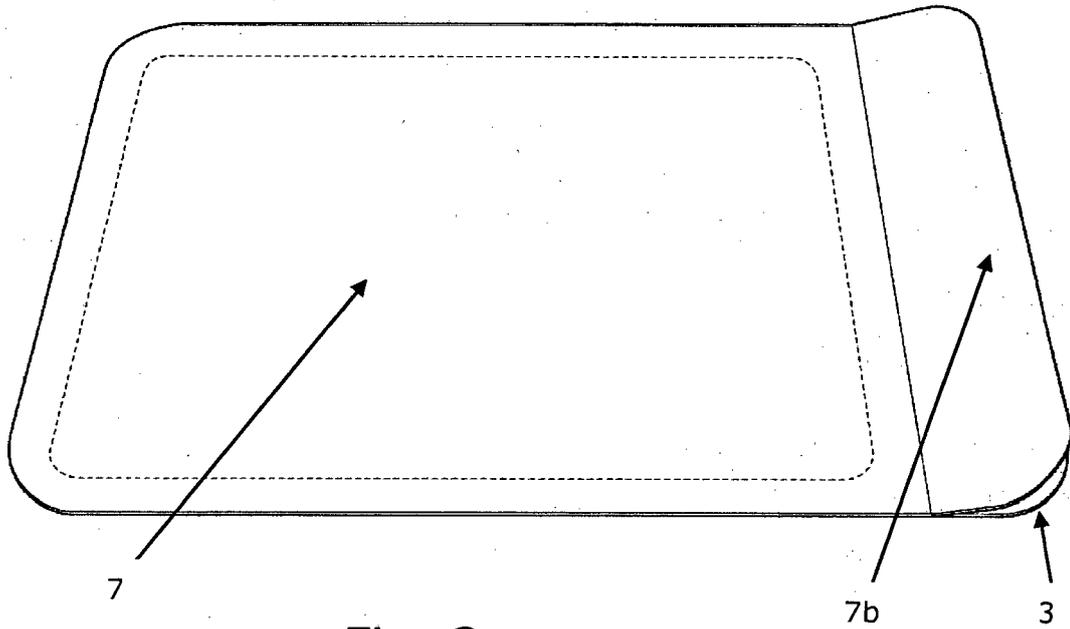


Fig. 2

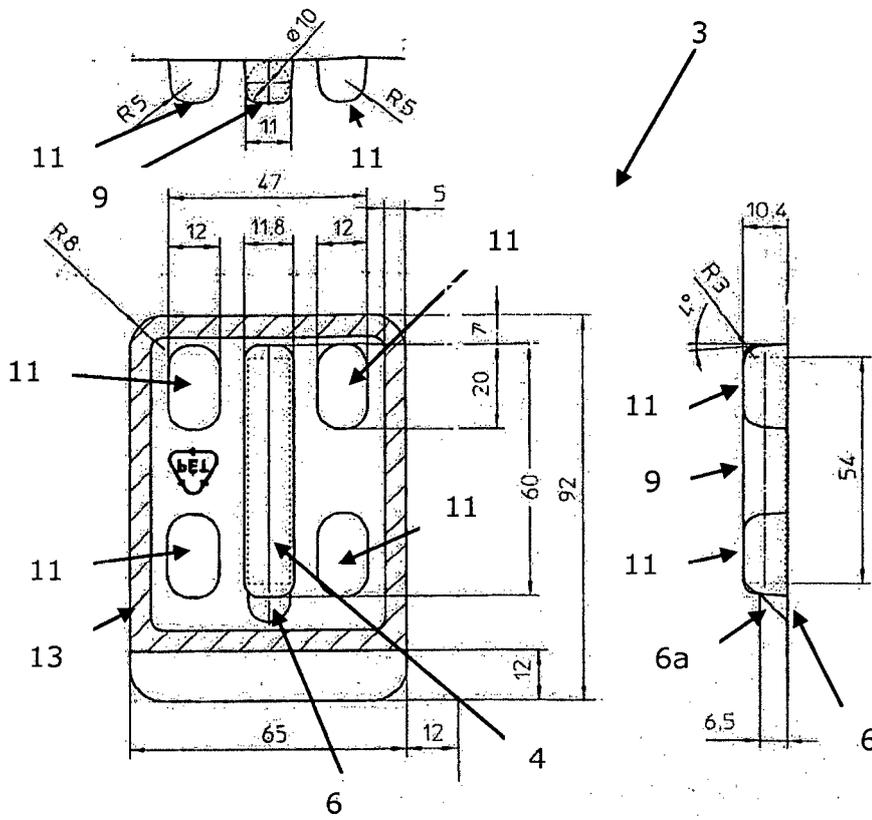


Fig. 3

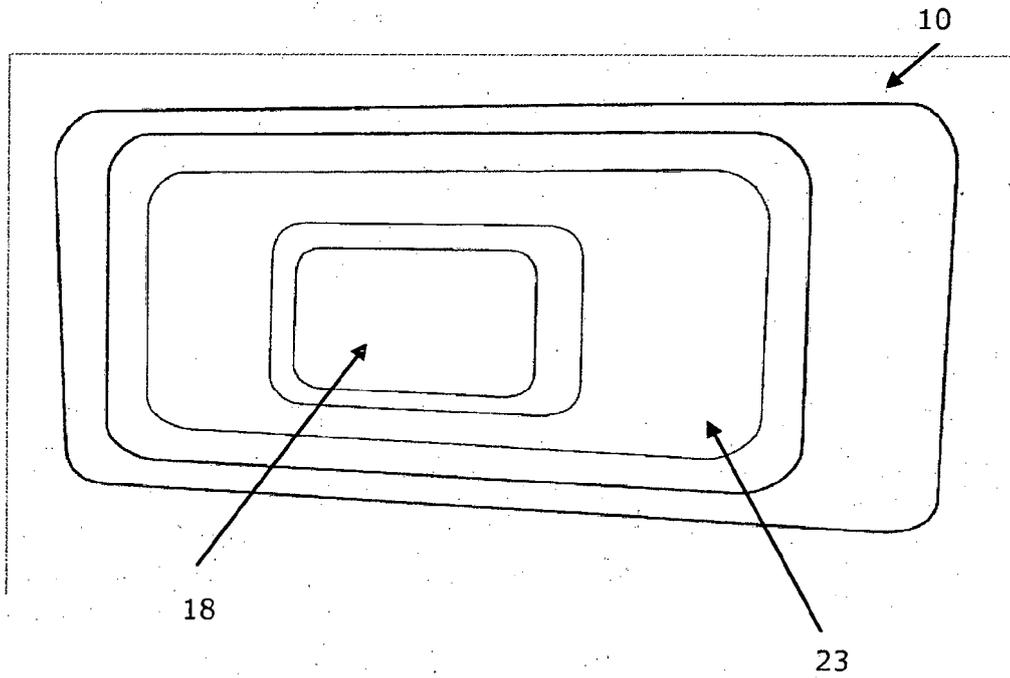


Fig. 4a

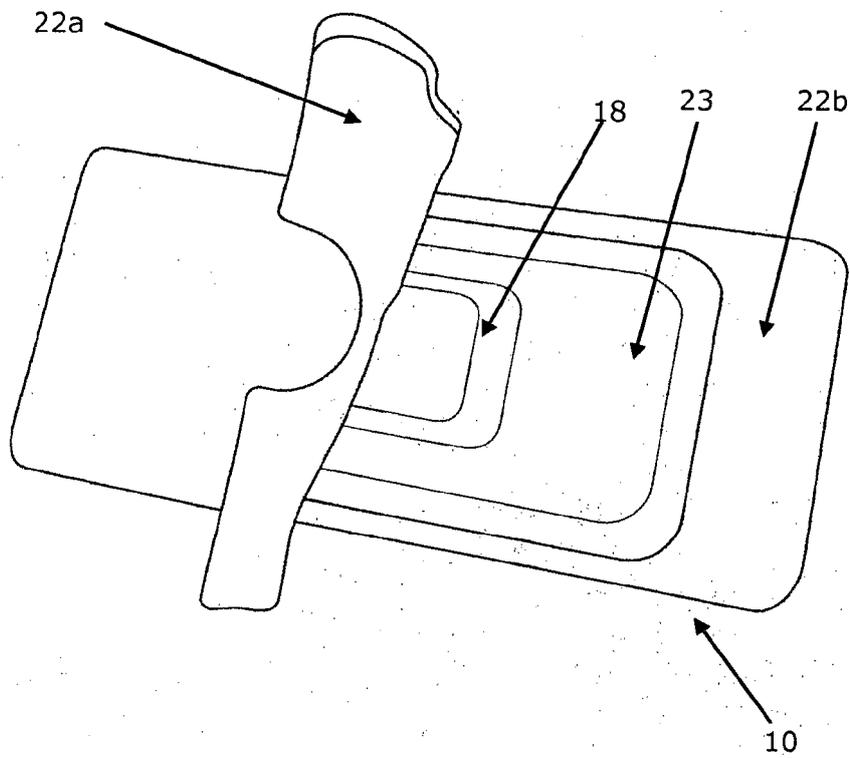


Fig. 4b

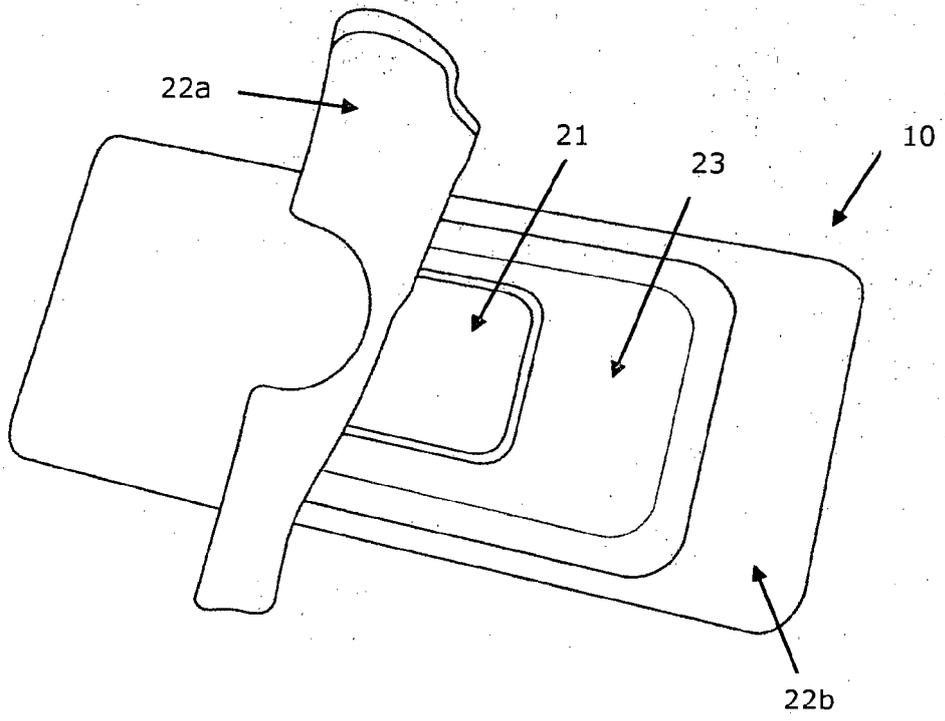


Fig. 5

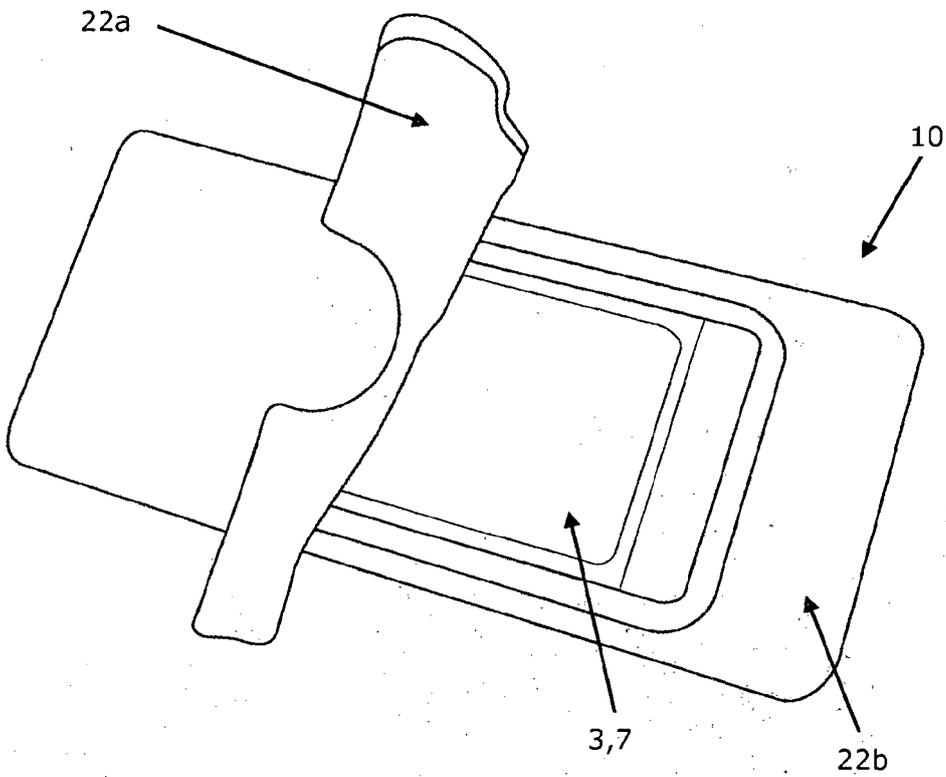


Fig. 6

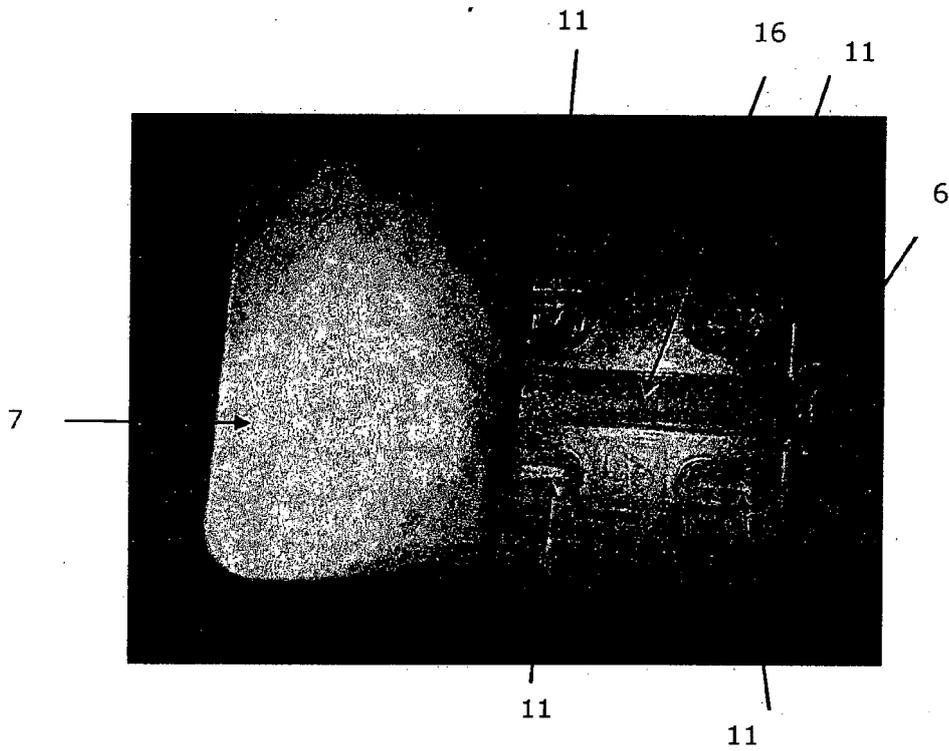


Fig. 7

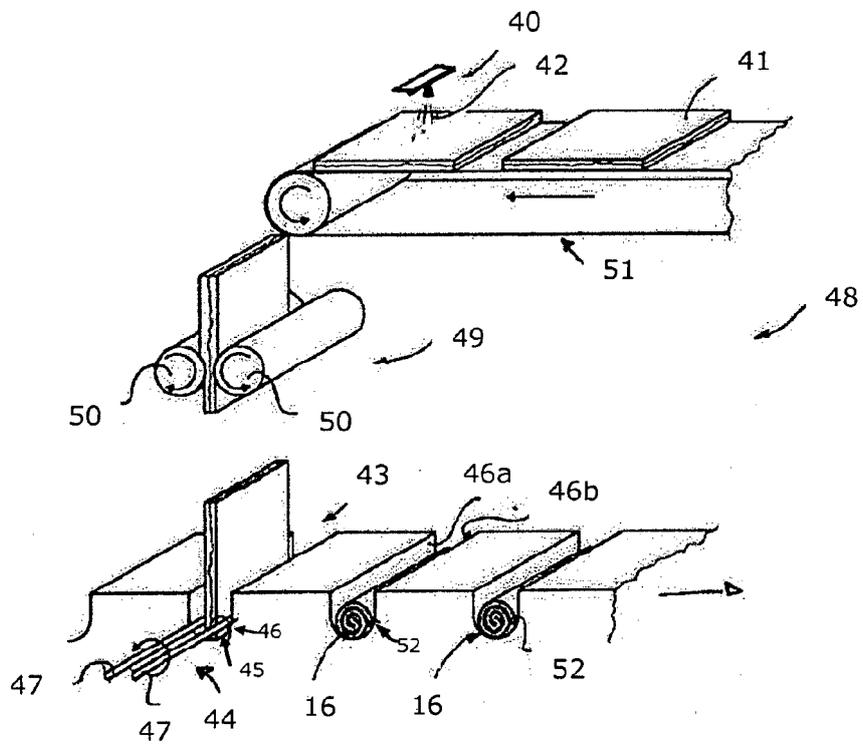


Fig. 8