



MD 4471 B1 2017.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4471** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *A61L 24/04* (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01)
A61K 38/36 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 47/42 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: a 2013 0097 (22) Data depozit: 2012.05.24 (31) Nr.: 11167379.4 (32) Data: 2011.05.24 (33) Țara: EP (41) Data publicării cererii: 2014.06.30, BOPI nr. 6/2014	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.03.31, BOPI nr. 3/2017 (85) 2013.12.17 (86) PCT/DK2012/050178, 2012.05.24 (87) WO 2012/159635 A1, 2012.11.29
(71) Solicitant: TAKEDA AS, NO (72) Inventatori: SCHONHOFER Wolfgang, AT; PEDERSEN Pernille Dybendal, DK; BERTELSEN Poul, DK; BRAENDER Henrik, DK; BLANKA Ingrid, AT; LARSEN Henrik Neuschafer, DK (73) Titular: TAKEDA AS, NO (74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana	

(54) Purtător de collagen răsucit

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la un procedeu de preparare a unui purtător de collagen răsucit și comprimat, la utilizarea lui pentru prevenirea sau tratamentul leziunilor în timpul intervențiilor chirurgicale minimal invazive.

Procedeul de preparare constă în răsucirea unui purtător de collagen, format dintr-un strat de collagen și un strat de acoperire ce cuprinde fibrinogen și trombină, și include următoarele etape succesive: se umectează cel puțin o parte a purtătorului de collagen menționat; se răsucește purtătorul de collagen prin prinderea

2

lui între o pereche de elemente de formă alungită și rotirea perechii de elemente alungite în jurul unei axe paralele cu o extensie longitudinală a elementelor alungite pentru răsucirea purtătorului de collagen pe elemente, în timp ce purtătorul de collagen este susținut de către un dispozitiv de suport; se usucă purtătorul de collagen răsucit până la atribuirea unei forme stabile a acestuia.

Revendicări: 23

Figuri: 11

MD 4471 B1 2017.03.31

(54) Rolled collagen carrier

(57) Abstract:

1

The invention relates to a process for the preparation of a rolled compressed collagen carrier and its use in the prevention or treatment of injury during minimally invasive surgery.

The preparation process consists in coiling a collagen carrier comprised of a collagen layer and a coating layer comprising fibrinogen and thrombin, and comprises the following sequential steps of: humidifying at least part of said collagen carrier; coiling said collagen

2

carrier by gripping the collagen carrier between a pair of elongated members and rotating the pair of elongated members about an axis being parallel to a longitudinal extension of the elongated members in order to coil the collagen carrier on the members, while the collagen carrier is supported by a support device; drying the coiled collagen carrier, thereby providing a stable form thereof.

Claims: 23

Fig.: 11

(54) Скрученный коллагеновый носитель

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к способу изготовления скрученного спрессованного коллагенового носителя и его применения для предотвращения или лечения повреждений во время минимально инвазивных хирургических вмешательств.

Способ изготовления состоит в скручивании коллагенового носителя, сформированного из коллагенового слоя и слоя покрытия, содержащего фибриноген и тромбин, и включает следующие последовательные шаги: увлажнение, по меньшей мере, одной стороны указанного коллагенового носителя; скручивание

2

коллагенового носителя путем его захвата между парой деталей удлиненной формы и вращения пары деталей удлиненной формы вокруг параллельной оси с продольной экстензией удлиненной формы деталей для скручивания коллагенового носителя на детали, в то время как коллагеновый носитель поддерживается опорным устройством; высушивают скрученный коллагеновый носитель до придания ему устойчивой формы.

П. формулы: 23

Фиг.: 11

Descriere:

Un aspect al prezentei invenții se referă la un procedeu de răsucire a unui purtător de collagen.

- 5 Un alt aspect al prezentei invenții se referă la un purtător de collagen răsucit cu formă stabilă.

- 10 Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un procedeu de livrare a purtătorului de collagen răsucit la o locație țintă, și la metode de tratament sau chirurgie cu ajutorul purtătorului de collagen răsucit, cum ar fi o metodă de efectuare a chirurgiei minimal invazive. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un purtător de collagen răsucit pentru utilizarea în terapie și/sau la o metodă de chirurgie, cum ar fi o metodă de efectuare a chirurgiei minimal invazive. Un alt aspect al prezentei invenții se referă la un aparat pentru punerea la dispoziție a unui purtător de collagen răsucit.

- 15 Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un procedeu de preparare a unui purtător de collagen rulat, sau a unui purtător de collagen comprimat sau a unui purtător de collagen comprimat și rulat.

În plus, prezenta invenție se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat, purtătorul de collagen respectiv fiind posibil de obținut prin procedeul sus-menționat.

- 20 De asemenea, prezenta invenție se referă la un procedeu de derulare a unui purtător de collagen rulat, sau a unui purtător de collagen comprimat și rulat. De asemenea, prezenta invenție se referă la un purtător de collagen comprimat, rulat și derulat, purtătorul de collagen respectiv fiind posibil de obținut prin procedeul sus-menționat.

- 25 Într-o altă variantă de executare prezenta invenție se referă la un purtător de collagen rulat sau un purtător de collagen comprimat sau un purtător de collagen comprimat și rulat. Într-o altă variantă de executare prezenta invenție se referă la un purtător de collagen rulat și derulat sau un purtător de collagen comprimat rulat și derulat. În plus, prezenta invenție se referă la un purtător de collagen comprimat rulat și derulat, purtătorul de collagen respectiv fiind posibil de obținut prin procedeul sus-menționat.

- 30 Într-o altă variantă de executare invenția se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat pentru folosirea în chirurgia minim invazivă.

În special, prezenta invenție se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat pentru folosirea în prevenirea și/sau tratamentul vătămării țesuturilor și organelor în timpul intervențiilor chirurgicale deschise și, îndeosebi, chirurgiei minim invazive.

- 35 În timpul intervențiilor chirurgicale deschise se folosesc bureți medicamentoși pentru a opri sângerarea locală (hemostaza). Aceștia reacționează la contactul cu sângele, alte fluide organice sau soluții saline formând un cheag care lipește buretele de suprafața țesutului și hemostaza este atinsă în câteva minute. Bureții medicamentoși sunt bureți, precum un purtător de collagen după cum este definit mai jos, cum ar fi un burete de celuloză precum este descris în brevetul [1].

- 40 Collagenul este folosit în calitate de agent hemostatic pe parcursul a mai multor decade. Un produs care combină caracteristicile hemostatice ale adezivului fibrinic cu avantajul collagenului în calitate de purtător a fost elaborat și fabricat sub marca TachoSil®. TachoSil® este un purtător de collagen gata de utilizare cu un înveliș de componente active ale adezivului fibrinic: fibrinogen uman și trombină umană. Produsul este descris în [2] (WO 02/058749 A2 2002.08.01, WO 02/058750 A2 2002.08.01).

- 45 TachoSil® conține fibrinogen și trombină sub formă de înveliș uscat pe suprafața unui burete de collagen. În contact cu fluidele organice, de ex. sânge, limfă sau soluția salină fiziologică, componentele învelișului se dizolvă și difuzează parțial pe suprafața plăgii. Această etapă este urmată de reacția fibrinogen-trombină, care inițiază ultima fază din coagularea sangvină fiziologică. Fibrinogenul este convertit în monomeri de fibrină care polimerizează spontan formând cheagul de fibrină. În felul acesta buretele de collagen este strâns lipit pe suprafața plăgii.

- 50 TachoSil® este comercializat din anul 2004 de către compania Nycomed și este folosit în intervenții chirurgicale deschise pentru hemostază și etanșarea tisulară. Intervențiile chirurgicale deschise tradiționale necesită, de regulă, o incizie lungă a pielii.

55 Contrar intervențiilor chirurgicale deschise, procedura minimal invazivă reprezintă orice procedură (chirurgicală sau de alt gen), care este mai puțin invazivă decât intervențiile chirurgicale deschise folosite pentru același scop. Procedurile chirurgiei minimal invazive (CMI) sunt efectuate prin unul sau mai multe orificii de acces, de ex. incizii scurte ("chirurgia

prin gaura cheii") sau prin orificii naturale ale corpului. Astfel, procedurile CMI necesită instrumente chirurgicale special concepute, care sunt introduse prin asemenea orificii de acces. În chirurgia abdominală, accesul instrumentelor este efectuat, de regulă, prin așa-numitele trocare, care sunt, în general, tuburi rigide cu un diametru interior tipic de le 5 până la 12 mm.

5 Dimensiunea mică a orificiilor de acces folosită în CMI restricționează numărul instrumentelor care pot fi introduse în orificii. De aceea, toate instrumentele chirurgicale și materialele folosite în procedurile CMI trebuie să fie de o astfel de dimensiune și condiție, care permite introducerea lor prin orificiile de acces și ele necesită, desigur, ca toate instrumentele medicale să fie sterile. Astfel, instrumentele și materialele sunt cel mai des special concepute pentru

10 folosirea în CMI.

Este descris un instrument chirurgical care cuprinde un element aplicator, caracterizat prin aceea că elementul aplicator cuprinde o porțiune în formă de bară pentru a permite unei folii a materialului chirurgical, cum ar fi, de ex. TachoComb® (burete de collagen din tendon de cal acoperit/Nycomed) să fie rulată pentru a forma o rolă în formă de strat de protecție a materialului chirurgical pe porțiunea în formă de bară a elementului aplicator [3]. Cu toate acestea, acest instrument manual pentru rularea manuală a materialelor chirurgicale, cum ar fi

15 purtătorii de collagen, prezintă câteva dezavantaje descrise mai jos.

Este descrisă introducerea nesterilă a TachoComb® într-un echipament endoscopic, unde proba este nivelată manual pentru a fi posibil de a o înveli manual în jurul unui "pilot" conducător [4]. În sursa [4] se susține că produsul de collagen "trebuie să rămână suficient de flexibil în stare uscată pentru a fi îndoit și rulat" (pag. 29, rândurile 19-20). Astfel, sursa [4] se referă doar la rularea manuală (adică rulat manual), nesterilă a TachoComb® și se descrie în continuare că procesul de rulare trebuie să fie "uscat". O problemă semnificativă legată de metodele sus-menționate care folosesc un element aplicator sau un pivot conducător pentru

20 răsucirea manuală a purtătorului de collagen apare în cazul în care este necesară aplicarea mai multor purtători de collagen rulați/răsuciți într-o succesiune rapidă (de ex. fie din cauza că un purtător de collagen este insuficient pentru a opri complet sângerarea, fie din cauza unei erori în aplicarea primului(ilor) purtător(i) de collagen). În acest caz același element aplicator nu poate fi utilizat pentru aplicarea celui de-al doilea purtător de collagen: în schimb, trebuie pregătite

25 elemente aplicatoare multiple. Aceasta se datorează faptului că pentru aplicarea corectă a produselor pe bază de collagen, cum ar fi produsul TachoComb®, elementul aplicator trebuie să fie complet uscat pentru a evita activarea proprietăților adezive ale purtătorului de collagen. Dacă purtătorul de collagen devine umed înainte de timp prin contactul cu un element aplicator sau un pivot conducător umed, purtătorul se va lipi de elementul aplicator/pivotul conducător și/sau va deveni o bucată lipicioasă inutilă de material. Un alt mod de rulare a foliilor

30 chirurgicale pe bază de collagen este ca chirurgul să-și folosească mâinile în același mod ca și pentru rularea unei țigări, însă pentru aceasta, precum și pentru toate cazurile rulate manual sus-menționate, produsul chirurgical rulat nu are o formă stabilă și, de aceea, este mai dificil de a manui într-o manieră controlată după introducerea în corp: produsul cu formă nestabilă se

35 poate deschide brusc într-un mod necontrolat în timpul procesului de derulare și să se lipească incorect. Aceasta constituie o problemă deosebită pentru chirurgia CMI, unde este mai dificil de manuit produsul, atunci când acesta se află în corp, deoarece o singură persoană doar are acces indirect la folia chirurgicală prin instrumentele chirurgicale endoscopice. Un mod de diminuare a efectului produsului chirurgical rulat pe bază de collagen având formă nestabilă

40 este legarea produsului rulat de o sutură, totuși această soluție este adecvată doar atunci când purtătorul răsucit nu este derulat *in vivo*, însă mai degrabă este menținut în pacient în stare răsucită (de ex. într-o procedură de nefrectomie parțială).

Pentru aplicările precum CMI există așadar o necesitate de a produce un produs chirurgical răsucit îmbunătățit pe bază de collagen, care să aibă dimensiuni utile pentru aplicările CMI și

50 proprietăți utile pentru accelerarea coagulării și etanșarea plăgii, însă care să permită aplicarea cu ușurință a mai mult de un purtător de collagen în succesiune rapidă și, totodată, să ofere chirurgului un control îmbunătățit asupra procedurii complexe de mișcare a purtătorului spre țesutul dorit și aplicarea acestuia.

O altă problemă legată de toate tipurile sus-menționate de procedee manuale de răsucire a purtătorilor de collagen constă în faptul că rezultatele depind, desigur, în mare măsură de

55 aptitudinile medicului individual care efectuează procesul de răsucire, și, de aceea, sunt puternic variabile în reproductibilitate, și pot duce la un produs nesteril, la răsucirea/rularea neuniformă și astfel ireproductibilă a purtătorului de collagen, precum și pierderea imprevizibilă a învelișului.

Astfel, există o necesitate în domeniul dat de un purtător de collagen acoperit cu fibrinogen uman și trombină umană, special conceput pentru utilizarea în chirurgia minimal invazivă care să fie gata de utilizare, să mențină sterilitatea și care să aibă o eficiență hemostatică și a etanșării tisulare acceptabilă și o capacitate adezivă pe țesutul viu, și, de asemenea, care să permită aplicarea cu ușurință a mai mult de un purtător de collagen în succesiune rapidă pentru tehnicile CMI, și, de asemenea, să ofere chirurgului mai mult control asupra aplicării pe țesutul dorit în timpul unei proceduri CMI pentru a evita aderența purtătorului de collagen pe locul incorect, ar fi avantajos.

Așadar, un purtător de collagen gata de utilizare acoperit cu fibrinogen uman și trombină umană, conceput în special pentru utilizarea în CMI, cum ar fi conceput pentru a se potrivi unui tub și/sau orificiu de acces în CMI, de preferință pentru a fi introdus în dispozitive endoscopice ar fi avantajos, și în special un purtător de collagen gata de utilizare acoperit cu fibrinogen uman și trombină umană cu o eficiență hemostatică, capacitate adezivă pe țesutul viu și sterilitate acceptabilă care să fie gata de utilizare în CMI, să permită aplicarea a mai mult de un purtător de collagen în succesiune rapidă pentru tehnicile CMI, și să permită, de asemenea, chirurgului mai mult control asupra aplicării pe țesutul dorit în timpul unei proceduri CMI pentru a evita aderența purtătorului de collagen pe locul incorect, ar fi avantajos.

Descrierea succintă a invenției

Obiectul prezentei invenții este de a oferi un purtător de collagen gata de utilizare acoperit cu fibrinogen uman și trombină umană, conceput, de ex., pentru utilizarea în chirurgia minimal invazivă, precum conceput, de preferință, pentru a fi introdus în dispozitive endoscopice, care să soluționeze problemele sus-menționate.

Un aspect al prezentei invenții se referă la un procedeu de răsucire a unui purtător de collagen, purtătorul de collagen fiind format dintr-un (i) strat de collagen și (ii) un strat de acoperire ce include fibrinogen și trombină, procedeul menționat cuprinzând etape:

umectare, cel puțin, a unei părți a purtătorului de collagen menționat,

răsucire a purtătorului de collagen menționat prin prinderea purtătorului de collagen între o pereche de elemente alungite, și rotirea perechii de elemente alungite în jurul unei axe paralele față de o extensie longitudinală a elementelor alungite pentru a răsuci purtătorul de collagen pe elemente, în timp ce purtătorul de collagen este susținut de un dispozitiv de suport,

uscarea a purtătorului de collagen răsucit, oferind astfel un purtător de collagen răsucit cu formă stabilă.

O variantă de executare a prezentei invenții se referă la un procedeu de răsucire a unui purtător de collagen, purtătorul de collagen fiind format dintr-un (i) strat de collagen și (ii) un strat de acoperire ce include, în special, fibrinogen solid și, în special, trombină solidă, procedeul menționat cuprinzând etape succesive de:

umectare a, cel puțin, unei părți a purtătorului de collagen menționat,

răsucire a purtătorului de collagen menționat prin prinderea purtătorului de collagen între o pereche de elemente alungite, și rotirea perechii de elemente alungite în jurul unei axe paralele față de o extensie longitudinală a elementelor alungite pentru a răsuci purtătorul de collagen pe elemente, în timp ce purtătorul de collagen este susținut de un dispozitiv de suport,

uscarea a purtătorului de collagen răsucit, oferind astfel un purtător de collagen răsucit cu formă stabilă.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un purtător de collagen răsucit care poate fi obținut prin - sau este obținut alternativ prin - procedeul prezentei invenții.

Un alt aspect al prezentei invenții se referă la un purtător de collagen răsucit,

- care cuprinde un strat de collagen și un strat de acoperire deasupra stratului de collagen, stratul de acoperire conținând trombină și fibrinogen, și

- care are forma unui element alungit cu numeroase bobine ale purtătorului de collagen în jurul axei longitudinale a elementului alungit și, cel puțin, bobina(e) exterioară(e) fiind orientată(e) astfel încât stratul de acoperire constituie suprafața exterioară a fiecărei(or) bobine exterioare sus-menționate(e), caracterizat prin aceea că

- purtătorul de collagen răsucit este de formă stabilă și definește un purtător de collagen într-o configurație răsucită, în care bobina(e) exterioară(e) menționată(e) se întinde de-a lungul unei spirale în secțiune transversală a purtătorului de collagen.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un procedeu de livrare a purtătorului de collagen răsucit din prezenta invenție spre o locație țintă, care cuprinde etapa de trecere a purtătorului menționat printr-un orificiu sau tub de acces spre locația țintă.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la utilizarea purtătorului de collagen răsucit conform prezentei invenții în terapie și/sau într-o metodă de chirurgie.

Un alt aspect al prezentei invenții este un aparat pentru oferirea unui purtător de collagen răsucit, aparatul cuprinzând:

- 5 - un dispozitiv pentru aplicarea umidității pe un purtător de collagen înainte de răsucirea purtătorului de collagen,
- un dispozitiv de răsucire ce cuprinde
- mijloace rotative de prindere pentru prinderea purtătorului de collagen de-a lungul unei margini și răsucirea purtătorului de collagen, și
- 10 - un dispozitiv de suport care susține purtătorul de collagen în timpul răsucirii.

Un alt aspect al invenției se referă la un procedeu de preparare a unui purtător de collagen comprimat și rulat care cuprinde etapele:

- a) oferire a unui purtător de collagen având un înveliș ce cuprinde fibrinogen solid și trombină solidă, distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat,
- 15 b) umidificare opțională a, cel puțin, unei părți a purtătorului de collagen menționat oferind un purtător de collagen umidificat opțional,
- c) comprimare a purtătorului de collagen umidificat opțional oferind un purtător de collagen comprimat,
- d) rulare a purtătorului de collagen comprimat menționat,
- 20 e) obținere a unui purtător de collagen comprimat și rulat,
- f) uscare opțională a purtătorului de collagen comprimat și rulat din etapa e),
- g) sterilizare opțională a purtătorului de collagen comprimat și rulat din etapa e) sau f),
- h) ambalare opțională a purtătorului de collagen comprimat și rulat din etapa e), f) sau g)

intr-un recipient potrivit,

- 25 și astfel de obținere a unui purtător de collagen comprimat și rulat având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

- I. un diametru de cel mult 10 mm,
- II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 30 mmHg, cum ar fi, cel puțin, 35 mmHg, cum ar fi, de preferință, 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derularea purtătorului de collagen comprimat și rulat, și
- 30 III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

Un alt aspect al prezentei invenții se referă la un procedeu de preparare a unui purtător de collagen comprimat care cuprinde etapele:

- a. oferire a unui purtător de collagen având un înveliș ce cuprinde fibrinogen solid și trombină solidă, distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat,
- 35 b. umidificare opțională a, cel puțin, unei părți a purtătorului de collagen menționat oferind un purtător de collagen umidificat opțional,
- c. comprimare a purtătorului de collagen umidificat opțional oferind un purtător de collagen comprimat,
- 40 d. uscare opțională a purtătorului de collagen comprimat menționat din etapa c),
- e. sterilizare opțională a purtătorului de collagen comprimat menționat din etapa c) sau d),
- f. ambalare a purtătorului de collagen comprimat menționat din etapa c), d) sau e) într-un recipient potrivit,

- 45 și astfel de obținere a unui purtător de collagen comprimat având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

- I. o grosime de cel mult 4 mm,
- II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 30 mmHg, cum ar fi, cel puțin, 35 mmHg, cum ar fi, de preferință, 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP),
- 50 III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

Un alt aspect al prezentei invenții este de a oferi un procedeu de preparare a unui purtător de collagen rulat care cuprinde etapele:

- a. oferire a unui purtător de collagen având un înveliș ce cuprinde fibrinogen solid și trombină solidă, distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat,
- 55 b. umidificare opțională a, cel puțin, unei părți a purtătorului de collagen menționat oferind un purtător de collagen umidificat opțional,
- c. rulare a purtătorului de collagen menționat oferind un purtător de collagen rulat,
- d. uscare opțională a purtătorului de collagen rulat din etapa c),
- e. sterilizare opțională a purtătorului de collagen rulat din etapa c) sau d),

f. ambalare opțională a purtătorului de collagen rulat din etapa c), d) sau e) într-un recipient potrivit,
și astfel de obținere a unui purtător de collagen rulat având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

- 5 I. un diametru de cel mult 10 mm,
 - II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 30 mmHg, cum ar fi, cel puțin, 35 mmHg, cum ar fi, de preferință, 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derularea purtătorului de collagen rulat menționat, și
 - 10 III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .
- Un alt aspect al prezentei invenții este de a oferi un procedeu de derulare a unui purtător de collagen comprimat și rulat care cuprinde etapele:
- a) oferire a unui purtător de collagen comprimat și rulat preparat conform invenției,
 - b) dezambalare a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat din recipientul potrivit menționat,
 - 15 c) trecere a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat printr-un orificiu de acces, cum ar fi un trocar,
 - d) derulare a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat după ieșirea din orificiul de acces menționat,
 - 20 e) obținere a unui purtător de collagen comprimat, rulat și derulat având o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP), și un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .
- Un alt aspect al prezentei invenții este de a oferi un procedeu de derulare a unui purtător de collagen rulat care cuprinde etapele:
- a) oferire a unui purtător de collagen rulat preparat conform invenției,
 - 25 b) dezambalare a purtătorului de collagen rulat menționat din recipientul potrivit menționat,
 - c) trecere a purtătorului de collagen rulat menționat printr-un orificiu de acces, cum ar fi un trocar,
 - 30 d) derulare a purtătorului de collagen rulat menționat după ieșirea din orificiul de acces menționat,
 - e) obținere a unui purtător de collagen rulat și derulat având o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP), și un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .
- Un alt aspect al prezentei invenții este de a oferi un purtător de collagen comprimat și rulat, preparat conform procedurii invenției, purtătorul dat având un înveliș ce include fibrinogen solid și trombină solidă, care este distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat, și având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:
- I. un diametru de cel mult 10 mm,
 - 40 II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată după derulare cu ajutorul unui test de presiune (TCP),
 - III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .
- Un alt aspect al prezentei invenții este de a oferi un purtător de collagen comprimat și rulat, care poate fi obținut printr-un procedeu ce cuprinde etapele:
- a. oferire a unui purtător de collagen prevăzut cu un înveliș ce include fibrinogen solid și trombină solidă, care este distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat,
 - 45 b. umidificare opțională a, cel puțin, unei părți a purtătorului de collagen menționat oferind un purtător de collagen umidificat opțional,
 - c. comprimare a purtătorului de collagen umidificat opțional oferind un purtător de collagen comprimat,
 - 50 d. rulare a purtătorului de collagen comprimat menționat,
 - e. obținere a unui purtător de collagen comprimat și rulat,
 - f. uscare opțională a purtătorului de collagen comprimat și rulat din etapa e),
 - g. sterilizare opțională a purtătorului de collagen comprimat și rulat din etapa e) sau f),
 - h. ambalare opțională a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat din etapa
 - 55 e), f) sau g) într-un recipient potrivit,
- și astfel de obținere a unui purtător de collagen comprimat și rulat având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:
- I. un diametru de cel mult 10 mm,

II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derularea purtătorului de collagen menționat,

III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

5 In continuare, un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat, rulat și derulat conform invenției având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

I. o grosime de cel mult 4 mm,

II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP),

III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} ,

10 IV. purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat poate să adere la țesut în timp ce este derulat fără a fi răsucit înapoi.

Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat, rulat și derulat conform invenției, prevăzut cu un înveliș ce include fibrinogen solid și trombină solidă, care este distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat, și având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

15 I. o grosime de cel mult 4 mm,

II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată cu ajutorul camerei TCP,

III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} ,

20 IV. purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat poate să adere la țesut în timp ce este derulat fără a fi răsucit înapoi.

Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat conform invenției, prevăzut cu un înveliș ce include fibrinogen solid și trombină solidă, care este distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat, și având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

25 I. o grosime de cel mult 4 mm,

II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP),

III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

30 Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen rulat conform invenției, prevăzut cu un înveliș ce include fibrinogen solid și trombină solidă, care este distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat, și având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

I. un diametru de cel mult 10 mm,

35 II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derularea purtătorului de collagen menționat,

III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției pentru utilizarea în etanșarea țesuturilor, aderarea țesuturilor și hemostază.

40 Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat, conform invenției, pentru utilizarea în chirurgia minim invazivă.

Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat, conform invenției, pentru utilizarea în chirurgia endoscopică.

45 În continuare, un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat, rulat și derulat, conform invenției, pentru utilizarea în etanșarea țesuturilor, aderarea țesuturilor și hemostază.

Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat, rulat și derulat conform invenției pentru utilizarea în chirurgia minim invazivă.

Un aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat, rulat și derulat, conform invenției, pentru utilizarea în chirurgia endoscopică.

50 Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat, cel puțin, parțial mecanic rulat, și derulat, conform invenției, pentru utilizarea în etanșarea țesuturilor, aderarea țesuturilor și hemostază.

Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat, cel puțin, parțial mecanic rulat, și derulat, conform invenției, pentru utilizarea în chirurgia minim invazivă.

55 Un aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat, cel puțin, parțial mecanic rulat, și derulat, conform invenției, pentru utilizarea în chirurgia endoscopică.

Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul țesutului care necesită etanșare și/sau aderare.

Un aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul sângerării în țesutul care necesită hemostază.

5 Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul leziunilor asociate cu efectuarea chirurgiei minim invazive.

Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul leziunilor asociate cu efectuarea tratamentului endoscopic, laparoscopic, sau toracosopic.

10 În continuare, alte aspecte ale prezentei invenții se referă la un procedeu de răsucire a unui purtător de collagen, purtătorul dat fiind format dintr-un (i) strat de collagen și (ii) un strat de acoperire ce include, de preferință, fibrinogen și trombină, procedeul menționat cuprinzând etape succesive:

- umidificare a, cel puțin, unei părți a purtătorului de collagen menționat,
 - 15 • răsucire a purtătorului de collagen menționat,
 - uscare a purtătorului de collagen răsucit,
- oferind astfel un purtător de collagen răsucit cu formă stabilă.

Invenția se explică prin figurile 1-11, care reprezintă:

20 - fig. 1, aderența unui purtător de collagen (în stare nerăsucită) din prezenta invenție pe o bucată de țesut de ficat (a se vedea descrierea în exemplul 2);

- fig. 2, aspectul exterior al purtătorilor de collagen pre-rulați (în stare nerăsucită) aplicați *in vivo* într-un ficat porcine, 7 zile după intervenție chirurgicală (exemplul 7);

25 - fig. 3, purtători de collagen pre-rulați conform invenției într-un trocar deasupra unei rulete de măsurat (partea de sus a fotografiei). Partea de jos a fotografiei arată lungimea și lățimea purtătorilor de collagen pre-rulați conform invenției. Fibrele sunt de dimensiune medie (lotul 10419312 și 10431721);

- fig. 4, camerele de testare TCP și un aparat de verificare a tensiunii arteriale;

30 - fig. 5, un produs TachoSil®, care s-a desprins de configurația răsucită după ce a fost rulat cu ajutorul unui element aplicator (arătat în partea stângă a figurii), după cum este descris în [3]. TachoSil® răsucit care s-a desprins de configurația răsucită este arătat în partea dreaptă a figurii. Fragmentele de înveliș care au căzut din TachoSil® răsucit sunt vizibile în figură;

35 - fig. 6, TachoSil® (purtători de collagen cu o greutate de circa 1000 mg), care au fost răsuciți direct, adică fără a fi umidificați și comprimați anterior). Atrageți atenția la suprafața cu crăpături a învelișului. Prin "greutatea" purtătorilor de collagen se are în vedere greutatea purtătorului de collagen excluzând greutatea stratului de acoperire;

- fig. 7, un exemplu de aplicare a unui purtător de collagen răsucit în interiorul, de ex., unei cavități sau unui orificiu într-un organ sau țesut, cum ar fi în chirurgia pulmonară. Un element aplicator este arătat în partea dreaptă de sus a figurii;

40 - fig. 8, un purtător de collagen răsucit derulat pe o locație țintă într-un organ sau țesut, cum ar fi în chirurgia pulmonară. Purtătorul de collagen derulat este sprijinit și menținut pe locația țintă cu ajutorul cleștelor. Un element aplicator este arătat în partea stângă a imaginii;

45 - fig. 9, umezirea unui purtător de collagen răsucit (în stare dezhărucită) aplicat în interiorul, de ex., unei cavități sau unui orificiu într-un organ sau țesut, cum ar fi în chirurgia pulmonară. Umezirea este efectuată cu ajutorul, de ex., unei soluții saline, și/sau aplicării presiunii pe purtătorul de collagen folosind tampoane sau șervețele umezite cu soluție salină. Figura 9 arată un șervețel umezit cu soluție salină ținut de clește, folosit pentru modelarea produsului TachoSil® pe segmentul de aplicare, și un tampon umezit cu soluție salină este folosit în cazurile în care un șervețel nu este suficient și este necesară umezire și comprimare suplimentară;

50 - fig. 10, un purtător de collagen răsucit (în stare dezhărucită) aplicat în interiorul, de ex., unei cavități sau unui orificiu într-un organ sau țesut, cum ar fi în chirurgia pulmonară, fiind dezambalat dintr-o pungă sterilă de plastic cu o cantitate minimă de aer în interior cu ajutorul a două seturi de clește;

55 - fig. 11, schematic o variantă preferențială de executare a unui aparat pentru oferirea purtătorului de collagen răsucit conform prezentei invenții.

În figuri, aceleași caracteristici sunt indicate cu numere identice - a se vedea de ex. descrierea detaliată a figurii 11 pentru numere.

Descrierea detaliată a invenției

Definiții

Înainte de descrierea detaliată a prezentei invenții vor fi definite mai întâi următorii termeni și condiții:

5 termenul "purător de collagen" reprezintă în prezentul context orice purător potrivit care constă din collagen ce poate avea un strat de acoperire care cuprinde/constă dintr-un strat de collagen și/sau un strat de acoperire. Într-o variantă de executare purătorul de collagen poate fi rulat sau răsucit (cuvintele "rulat" și "răsucit" sunt folosite alternativ în prezenta). Într-o altă
10 variantă de executare purătorul de collagen poate fi în stare derulată sau dezrăsucită după răsucire, adică ca un purător de collagen derulat sau dezrăsucit (termenii "derulat" și "dezrăsucit" sunt folosiți alternativ în prezenta). Purătorul de collagen răsucit din prezenta invenție poate fi, într-o variantă de executare, un purător de collagen comprimat, răsucit, sau în altă variantă de executare poate fi o variantă derulată a purătorului de collagen comprimat și
15 în fond, din fibre de collagen de tipul I și un înveliș. Deși materialul purătorului este, de preferință, un burete de collagen care include material de collagen de tipul I din surse de mamifere, transgenice sau recombinante, acesta poate include, de asemenea, un alt tip de collagen, de ex., unul sau mai mulți colageni de tip I, II, III, IV, VII și/sau X. De preferință, purătorul de collagen, cum ar fi un burete de collagen, este acoperit cu factori de coagulare
20 umani, fibrinogen și trombină și opțional riboflavină (un colorant galben folosit pentru a ajuta la identificarea părții active a purătorului de collagen). Astfel, într-o variantă de executare a prezentei invenții, purătorul de collagen este un burete de collagen ce constă esențial din fibre de collagen de tip I și un înveliș de fibrinogen, trombină și riboflavină. Fibrinogenul și trombina pot fi, de ex., fibrinogen și trombină de origine umană, și pot fi purificate dintr-o sursă naturală, sau pot fi alternativ, de ex., fibrinogen sau trombină de origine umană transgenică sau recombinantă, sau pot fi produse prin alte metode, cum ar fi, de ex., prin sinteza chimică. Fibrinogenul și trombina sunt, de preferință, solide sau aproape solide și într-o variantă de executare pot fi de origine umană. Într-o altă variantă de executare, cel puțin unul sau mai
25 preferabil ambele componente fibrinogen și trombină au secvența umană de aminoacizi și pot fi produse prin tehnologie recombinantă, corpusculi de incluziune sau sinteză chimică. Trombina și fibrinogenul într-o variantă de executare sunt uscați, cum ar fi conținând mai puțin de 5% de apă, cum ar fi mai puțin de 4% de apă, cum ar fi mai puțin de 3% de apă, cum ar fi mai puțin de 2% de apă, cum ar fi mai puțin de 1% de apă, cum ar fi mai puțin de 0,8% de apă, cum ar fi mai puțin de 0,6% de apă, cum ar fi mai puțin de 0,4% de apă, cum ar fi mai puțin de
30 0,2% de apă, cum ar fi mai puțin de 0,1% de apă.

Intr-o variantă de executare a prezentei invenții, purătorul de collagen cuprinde sau constă dintr-un (i) strat de collagen și (ii) un strat de acoperire ce include fibrinogen și opțional un colorant, cum ar fi riboflavina. Purătorul de collagen poate include într-o variantă de executare alte peptide, cum ar fi alte peptide capabile să producă hemostaza.

40 Intr-o variantă de executare a prezentei invenții, expresiile burete de collagen, fibră de collagen, plasture de collagen sau pur și simplu fibră sau plasture sunt termeni care sunt folosiți în mod sinonimic pentru a desemna un purător de collagen. Un purător de collagen poate alternativ cuprinde un co-polimer sau un polimer biodegradabil, cum ar fi un acid polihialuronic, acid polihidroxi, de ex. acid lactic, glucolic, hidroxibutanoic, o celuloză, sau
45 gelatină. Un alt purător alternativ poate fi poliglactină 910, adică un co-polimer sintetic, adsorbabil de glicolidă de 90% ($C_2H_2O_2$) și lacticidă de 10% ($C_6H_8O_4$); cum ar fi, de ex. cu formula moleculară $(C_2H_2O_2)_m$ și $(C_3H_4O_2)_n$. Un alt purător alternativ poate fi collagen de cal, cum ar fi, de ex. collagen de cal indigen extras din tendoane.

50 Astfel, partea cu collagen a purătorului de collagen poate fi substituită într-o variantă de executare a prezentei invenții cu o matriță fără collagen care este acoperită în același mod ca și pentru purătorul de collagen descris în prezenta, adică într-o variantă de executare a prezentei invenții se propune un purător ce cuprinde sau constă dintr-o matriță fără collagen acoperită cu un înveliș care cuprinde sau constă din fibrinogen și trombină. Un exemplu de o matriță potrivită fără collagen este o stofă de celuloză. Într-o variantă de executare a prezentei invenții,
55 matrița fără collagen este o folie din stofă de celuloză regenerată oxidată atașată de un fetru neșesut din poliglactină 910.

Cu toate acestea, se preferă un purător de collagen care are preferabil o formă potrivită pentru un burete medicinal. Intr-o variantă de executare a invenției, purătorul de collagen care urmează să treacă prin procesul de răsucire din prezenta invenție este identic cu TachoSil® sau

TachoComb® disponibil de la compania Nycomed, precum este descris în [2] și (WO 02/058749 A2 2002.08.01, WO 02/058750 A2 2002.08.01).

Un strat de collagen preferat este folosit, de preferință, pentru a însemna un burete de collagen produs prin procedeul conform invenției precum este descris în [2]. Stratul de collagen folosit în prezenta invenție îndeplinește, de preferință, cel puțin, unul, cum ar fi, cel puțin, două sau, cel puțin, trei dintre următoarele criterii:

- valoarea pH între 5,0 și 6,0,
- conținutul de acid lactic de maximum 5%,
- conținutul de amoniu de maximum 0,5%,
- conținutul de proteină solubilă, calculat ca conținut de albumină, de maximum 0,5%,
- conținutul de cenușe sulfatate de maximum 1,0%,
- conținutul de metale grele de maximum 20 ppm,
- puritatea microbiologică, de maximum 103 CFU/g,
- conținutul de collagen cuprins între 75% și 100%,
- densitatea de 1...10 mg/cm³, în special 2...7 mg/cm³,
- modul de elasticitate de 5...100 N/cm², în special 10...50 N/cm², și unde în timpul izolării părților buretelui, acesta va avea următoarele proprietăți:
- modul de elasticitate variind între 5 și 100 N/cm²,
- densitatea variind între 1 și 10 mg/cm³,
- diametrul camerei de peste 0,75 mm și mai mic de 4 mm, sau un mediu al diametrului camerei de maximum 3 mm.

Densitatea unui purtător de collagen este densitatea purtătorului de collagen excluzând stratul de acoperire.

De preferință, stratul de collagen îndeplinește, cel puțin, următoarele criterii:

- valoarea pH între 5,0 și 6,0,
- conținutul de acid lactic de maximum 5%,
- conținutul de amoniu de maximum 0,5%,
- conținutul de proteină solubilă, calculat ca conținut de albumină, de maximum 0,5%,
- conținutul de cenușe sulfatate de maximum 1,0%,
- conținutul de metale grele de maximum 20 ppm,
- puritatea microbiologică, de maximum 103 CFU/g,
- conținutul de collagen cuprins între 75% și 100%,
- densitatea de 1...10 mg/cm³, precum 2...7 mg/cm³.

De asemenea, stratul de collagen este etanș la aer și lichid în sensul că, odată ce buretele de collagen este aplicat pe o plagă, acesta nu va permite aerului sau lichidului să treacă prin stratul de collagen. Lichidele sunt absorbite în strat. Acest efect este atins în principal datorită faptului că stratul de collagen are o structură tridimensională cu camere suprapuse separate și închise substanțial complet de pereții materialului de collagen, spre deosebire de bureții de collagen cunoscuți care au o structură fibroasă.

În prezentul context, prin termenul "diametrul camerei" se va înțelege cea mai mare distanță rectilinie de la perete la perete într-o cameră, adică cea mai mare distanță rectilinie diagonală a unei camere. Camerele pot fi de formă poligonală, cum ar fi de formă octagonală. Astfel, atunci când purtătorul este tăiat, camerele sunt divizate și tăiate în cavități.

S-a constatat că un diametru al camerei de peste 0,75 mm și mai mic de 4 mm, sau o medie a diametrului camerei de maximum 3 mm, face ca buretele de collagen să fie îndeosebi util pentru a fi acoperit cu un preparat cu adeziv fibrinic. Atunci când purtătorul este tăiat, camerele sunt divizate și tăiate în cavități. Fibrinogenul preferabil solid și trombina preferabil solidă este fixată pe stratul de collagen și cea mai mare parte a ei este prezentă în cavități, oferind astfel o distribuție substanțial uniformă a trombinei preferabil solide și a fibrinogenului preferabil solid. Datorită acestui fapt și fixării, este posibil de a introduce cantități substanțiale de fibrinogen și trombină pe purtător contrar situației când compozițiile lichide de trombină și fibrinogen sunt de ex. picurate sau stropite pe material.

Fiecare purtător de collagen acoperit, precum și stratul de collagen neacoperit este verificat vizual cu privire la "distribuția dimensiunii porilor" - nu se permit pori mai largi de 4 mm și mai adânci de 2 mm. Aceste dimensiuni sunt măsurate cu o riglă, dacă este necesar.

Prin fixarea stratului de acoperire pe stratul de collagen se are în vedere, de preferință, că stratul de acoperire aderă prin interacțiunile mecanice, adică prin incluziune pe suprafața cu pori a purtătorului de collagen și în interiorul stratului de acoperire.

Intr-o variantă preferată de executare a prezentei invenții, cantitatea de fibrinogen și trombină/cm² în stratul de acoperire poate fi:

trombină 1,3...2,7 UI/cm² și/sau

fibrinogen 3,6...7,4 mg/cm².

- 5 Intr-o variantă de executare, cantitățile sus-menționate de fibrinogen și trombină/cm² sunt identice cu produsele TachoSil® sau TachoComb® disponibile de la compania Nycomed, precum sunt descrise în [2] și (WO 02/058749 A2 2002.08.01, WO 02/058750 A2 2002.08.01).

- 10 Prin distribuția substanțial uniformă a trombinei solide și a fibrinogenului solid se are în vedere că stratul de acoperire este distribuit substanțial uniform peste stratul de collagen, ceea ce înseamnă că schimbările locale în grosimea stratului de acoperire sunt observate vizual prin secțiunile transversale MEB, adică stratul de acoperire poate fi amplasat pe suprafață și uneori la un nivel inferior într-o celulă deschisă. Nu trebuie să existe crăpături (fisuri) străpunse pe stratul de acoperire.

- 15 Intr-o variantă de executare un purtător de collagen conform prezentei invenții poate avea o dimensiune de 92...98 mm * 46...50 mm * 4...7 mm și acest purtător este numit un purtător de collagen cu dimensiune mare și are forma unei cutii cu secțiunea transversală rectangulară cu toate părțile netede. Așadar, suprafața celei mai mari secțiuni transversale rectangulare este de circa 42,3...49,0 cm². Intr-o altă variantă de executare, un purtător de collagen de dimensiune medie conform prezentei invenții este de 46...49 mm * 46...50 mm * 4...7 mm, și are forma
20 unei cutii pătrate cu secțiunea transversală cvadrantă. Așadar, suprafața secțiunii transversale cvadrante este de circa 21,2...24,5 cm². Se preferă un purtător de collagen de dimensiune medie conform invenției. Într-o altă variantă de executare, un purtător de collagen de dimensiune medie conform invenției este de 28...33 mm * 23...27 mm * 4...7 mm și are forma unei cutii cu secțiunea transversală rectangulară cu toate părțile netede. Așadar, suprafața celei mai mari
25 secțiuni transversale rectangulare este de circa 6,4...8,9 cm².

- Intr-o variantă de executare a invenției, un purtător de collagen are, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice, cum ar fi, cel puțin, două dintre următoarele proprietăți fizice, cum ar fi, cel puțin, trei dintre următoarele proprietăți fizice, cum ar fi, cel puțin, patru dintre următoarele proprietăți fizice: modul de elasticitate de circa 5...100 N/cm², densitatea de 1...10
30 mg/cm³, diametrul camerei de peste 0,75 mm și mai mic de 4 mm și/sau având o medie a diametrului camerei sub 3 mm și fibrinogen solid și trombină solidă distribuite uniform și fixate pe purtătorul de collagen sus-menționat. Densitatea unui purtător de collagen este densitatea purtătorului de collagen excluzând stratul de acoperire.

- 35 Conform invenției, un purtător de collagen poate deveni mănuit, de ex., cum ar fi prin mănuire manuală și/sau mecanică (adică umidificare, comprimare, rulare, derulare, și trecere printr-un orificiu de acces, cum ar fi un trocar) rezultând în diverși purtători de collagen mănuiți, cum ar fi:

1. un purtător de collagen umidificat,
2. un purtător de collagen comprimat, opțional un purtător de collagen comprimat
40 umidificat,
3. un purtător de collagen rulat, opțional un purtător de collagen rulat umidificat,
4. un purtător de collagen rulat și comprimat, opțional un purtător de collagen umidificat, rulat și comprimat,
5. un purtător de collagen, cel puțin, parțial umidificat mecanic,
- 45 6. un purtător de collagen, cel puțin, parțial comprimat mecanic, opțional un purtător de collagen, cel puțin, parțial umidificat și comprimat mecanic,
7. un purtător de collagen, cel puțin, parțial rulat mecanic, opțional un purtător de collagen, cel puțin, parțial umidificat și rulat mecanic,
8. un purtător de collagen, cel puțin, parțial rulat și comprimat mecanic, opțional un
50 purtător de collagen, cel puțin, parțial umidificat, rulat și comprimat mecanic.

Este necesar de remarcat, că toate aspectele referitoare la purtătorii de collagen sus-menționați se aplică, de asemenea, purtătorilor de collagen, cel puțin, parțial preparați mecanic.

- Termenul "mecanic" are menirea de a se referi la orice mod nemanual de producere, obținere sau oferire a unui burete medicinal, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau
55 comprimat din prezenta invenție prin intermediul, cel puțin, a unui procedeu semiautomat, cum ar fi a unui procedeu complet automat.

"Stabil mecanic" se referă la "cu formă stabilă".

Termenul "cu formă stabilă" după cum este folosit în purtătorul de collagen răsucit cu formă stabilă este, de preferință, utilizat pentru a defini un purtător de collagen răsucit care își menține

forma sa geometrică fără a fi fixat cu elemente de strângere sau fixare, ce nu fac parte din purtătorul de collagen. De ex., un purtător de collagen răsucit cu formă stabilă poate să-și mențină forma geometrică, deoarece stratul de acoperire și/sau stratul de collagen nu are nici o presiune care să acționeze asupra deformării - cum ar fi dezrăsucirii - purtătorului de collagen răsucit. O altă caracteristică a formei stabile constă în faptul că purtătorul de collagen răsucit poate fi deformat elastic și readus la forma pe care o avea înainte de a fi deformat elastic prin eliberarea presiunii exercitate de deformarea elastică. O altă caracteristică a purtătorului de collagen răsucit cu forma stabilă constă în faptul că acesta este, de preferință, întărit în formă răsucită.

- 5
10
15
- Solid după cum este utilizat, de ex. fibrinogen solid și trombină solidă este utilizat într-o manieră obișnuită specialistului pentru a desemna un material în stare solidă. Aproape solid este preferabil utilizat pentru a desemna că o fracțiune minoră a materialului în cauză poate fi într-o stare diferită de cea solidă (cum ar fi mai puțin de 5%, cum ar fi mai puțin de 3%, preferabil mai puțin de 1%, cum ar fi mai puțin de 0,5%). În mod alternativ, aproape solid este utilizat, de preferință, pentru a desemna că materialul în cauză poate conține lichid, cum ar fi mai puțin de 5% de lichid, sau mai puțin de 1% de lichid.

- 20
25
- Termenul "manual" se referă la orice mod manual de producere, obținere sau oferire a unui purtător, cum ar fi burete medicinal sau cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat din prezenta invenție. Astfel, prin "manual" se are în vedere orice mod în care, cel puțin, o etapă a metodei de producere (de ex. etapa de rulare și/sau etapa de comprimare) este efectuată cu ajutorul a, cel puțin, unei (unor) mâini ale omului, de ex. rularea fibrei de collagen în jurul unui "pivot" cu mâna sau comprimarea fibrei de collagen cu ajutorul forței mâinii, de ex. comprimarea fibrei direct prin aplicarea unei sau mai multor mâini ale omului. Într-o variantă preferențială de executare a prezentei invenții, cel puțin, etapa de rulare și/sau etapa de comprimare nu sunt efectuate manual, adică nu sunt efectuate cu ajutorul mâinii(lor) omului. Astfel, într-o variantă preferențială de executare a prezentei invenții, fibra de collagen nu este rulată în jurul unui obiect (cum ar fi un pivot) cu mâna și/sau fibra de collagen nu este comprimată prin aplicarea a cel puțin a unei mâini a omului.

- 30
- Prin termenul "preparat/manipulat cel puțin parțial mecanic" se are în vedere un procedeu, în care, cel puțin o parte a unei etape a procesului este executată mecanic, de ex. atunci când un purtător de collagen este comprimat mecanic, însă acesta este plasat cu mâna în dispozitivul de comprimare, cum ar fi printr-un set de role pentru compactarea cu role.

- Prin termenul "rulare" se are în vedere orice procedeu bine cunoscut pentru rularea unui obiect, adică manual, mecanic sau prin combinarea acestora.

- 35
- Răsucire după este folosit, de ex. în răsucirea purtătorului de collagen menționat este, de preferință, folosit pentru a însemna procesul de înfășurare a purtătorului de collagen într-un element, care este, de preferință, prevăzut cu secțiuni transversale în formă de spirale. Purtătorul de collagen răsucit poate avea un miez în formă de „S”.

- 40
45
50
55
- Intr-o variantă de executare conform invenției, atunci când un purtător de collagen este rulat mecanic, procesul de rulare cuprinde etapele de prindere a, cel puțin, unei margini exterioare a unui purtător de collagen cu ajutorul a, cel puțin, unui dispozitiv de prindere, cum ar fi pensetă, cum ar fi degete mecanice, și de răsucire a cel puțin unui dispozitiv de prindere menționat în jurul axei sale centrale și astfel, de asemenea, de răsucire, a purtătorului de collagen menționat și de eliberare a purtătorului de collagen menționat rulat mecanic din, cel puțin, dispozitivul de prindere menționat. Procesul de rulare a unui purtător de collagen conform invenției cuprinde, de asemenea, rularea, de preferință, a unui purtător de collagen comprimat, cum ar fi, cel puțin, a unui purtător de collagen comprimat parțial mecanic, cum ar fi a unui purtător de collagen umidificat, cum ar fi a unui purtător de collagen comprimat și umidificat. Așadar, rularea poate fi aplicată oricărui purtător de collagen, cum ar fi unui burete medicinal, care este utilizat direct fără a fi expus preliminar unei sau mai multor manipulări fizice, cum ar fi, de ex. umidificării, comprimării, temperaturii ridicate a încăperii și umidității sau radiațiilor gama. De preferință, procesul de rulare poate fi aplicat oricărui purtător de collagen, care a fost expus în prealabil unei sau mai multor manipulări fizice menționate. Cuvintele a rula, a bobina, a roti sau a învârti sunt folosite în mod alternativ în prezentul context.

Prin termenul "purtător de collagen comprimat" se are în vedere, de preferință, un purtător de collagen comprimat, care a fost supus unei presiuni distribuite uniform (adică comprimării) pentru a atinge următoarele proprietăți fizice: un înveliș ce include fibrinogen solid și trombină solidă, care este distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat, și având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice în stare derulată:

- I. o grosime de cel mult 4 mm,
- II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată după derulare cu ajutorul unui test de presiune (TCP),
- III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

5 Intr-o variantă de executare a prezentei invenții, purtătorul de collagen comprimat menționat a fost opțional umidificat fie înainte sau opțional după etapa de comprimare pe, cel puțin, o parte a purtătorului de collagen menționat. Purtătorul de collagen comprimat menționat a fost, cel puțin parțial, prelucrat mecanic.

10 Prin termenul "comprimare" se are în vedere procesul de comprimare a unui obiect, cum ar fi un purtător de collagen și se referă în prezentul context la procesul când purtătorul de collagen, atunci când este comprimat, este supus unei presiuni distribuite uniform. Cuvintele comprimare și compactare sunt folosite alternativ. De asemenea, expresiile care explică că un obiect poate fi comprimat, presat sau compactat sunt folosite alternativ în prezenta. Purtătorul de collagen poate, de ex. deveni comprimat atunci când trece printr-un set de role folosind o

15 anumită mărime a spațiului. După ce este presat, purtătorul de collagen este, de preferință, un purtător de collagen umidificat sau un purtător de collagen ne-umidificat. Se preferă utilizarea unui compresor cu role (comprimare mecanică). Așadar, o comprimare poate fi efectuată prin orice mod de comprimare convențional, manual sau mecanic a unui obiect prin supunerea acestuia unei presiuni distribuite uniform, adică preferabil prin trecerea acestuia printr-un set de role prin compactarea cu role, prin plasarea purtătorului între două seturi de plăci

20 uniforme/netede, unde placa superioară este un piston, sau prin rularea unui obiect cilindric peste purtătorul menționat, care este plasat pe o placă netedă inferioară.

Expresia "mărimea spațiului" se referă în prezentul context la cea mai scurtă distanță măsurată în mm între role într-un compresor cu role. De preferință, comprimarea este realizată

25 prin comprimarea cu role cu ajutorul unei mărimi a spațiului între role de cel mult 0,30 mm, cum ar fi cel mult 0,35 mm, cum ar fi cel mult 0,40 mm, cum ar fi cel mult 0,45 mm, cum ar fi cel mult 0,50 mm, cum ar fi cel mult 0,55, cum ar fi cel mult 0,60 mm, cum ar fi cel mult 0,65 mm, cum ar fi cel mult 0,70 mm, cum ar fi, de preferință, cel mult 0,75 mm, cum ar fi cel mult 0,80 mm, cum ar fi cel mult 0,85 mm, cum ar fi cel mult 0,90 mm, cum ar fi cel mult 0,95 mm

30 și cum ar fi cel mult 1,00 mm. Se preferă folosirea unei mărimi a spațiului între role de circa 0,45...0,75 mm, cum ar fi de circa 0,45...0,70 mm, cum ar fi de circa 0,45...0,65 mm, cum ar fi de circa 0,45...0,60 mm, cum ar fi de circa 0,45...0,55 mm, cum ar fi de circa 0,45...0,50 mm, cum ar fi de circa 0,50...0,75 mm, cum ar fi de circa 0,55...0,75 mm, cum ar fi de circa 0,60...0,75 mm, cum ar fi de circa 0,65...0,75 mm, cum ar fi de circa 0,70...0,75 mm, cum ar fi de circa 0,50...0,70 mm, cum ar fi de circa 0,50...0,65 mm, cum ar fi de circa 0,50...0,60 mm,

35 cum ar fi de circa 0,60...0,70 mm, cum ar fi de circa 0,60...0,65 mm. O mărime a spațiului de circa 0,40 mm are ca rezultat o comprimare rigidă/puternică, în timp ce o mărime a spațiului de circa 0,75 mm are ca rezultat o comprimare moderată.

De preferință, rolele ce realizează compactarea cu role menționată au un diametru de circa

40 100 mm, cum ar fi de circa 80 mm, cum ar fi de circa 70 mm, cum ar fi de circa 38...62 mm, cum ar fi de circa 43...57 mm, cum ar fi preferabil de circa 48...52 mm. Rolele menționate sunt executate, de preferință, dintr-un material inflexibil și inert care nu transferă materialul rolelor spre purtătorii de collagen comprimați menționați după compactare, adică suprafața rolelor este importantă. Într-o variantă de executare rolele sunt șlefuite.

45 Intr-o variantă de executare, termenul "purtător de collagen rulat" este, de preferință un purtător de collagen rulat caracterizat prin următoarele proprietăți fizice: un înveliș ce cuprinde fibrinogen solid și trombină solidă, care este distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat, și având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

- I. un diametru de cel mult 10 mm,
- 50 II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată după derulare cu ajutorul unui test de presiune (TCP),
- III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

De exemplu, purtătorul de collagen rulat poate avea un diametru de cel mult 12 mm, cum ar fi cel mult 11 mm, cum ar fi cel mult 10 mm, de ex. cel mult 8 mm, cum ar fi cel mult 6 mm,

55 de ex. cel mult 4 mm, împreună cu o capacitate adezivă de, cel puțin, 30 mmHg, cum ar fi, cel puțin, 35 mmHg, cum ar fi, preferabil 40 mmHg măsurată după derulare cu ajutorul unui test de verificare a presiunii (TCP), și opțional un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

Este necesar de remarcat că purtătorul de collagen rulat poate opțional să fie umectat înainte de a deveni rulat pe, cel puțin, o parte a purtătorului de collagen menționat (adică purtătorul a

fost rulat după ce a fost umidificat pe, cel puțin, o parte), preferabil pe partea frontală care cuprinde învelișul menționat având ca rezultat un purtător de collagen rulat având învelișul orientat spre exterior. Purtătorul de collagen rulat menționat a fost opțional, cel puțin parțial, prelucrat mecanic, opțional, de asemenea, cel puțin parțial umidificat mecanic.

5 Prin termenul "purtător de collagen rulat și comprimat" se are în vedere un purtător de collagen rulat și comprimat caracterizat prin următoarele proprietăți fizice: un înveliș ce cuprinde fibrinogen solid și trombină solidă, care este distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat, și având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

- I. un diametru de cel mult 10 mm,
- 10 II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată după derulare cu ajutorul unui test de presiune (TCP),
- III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

Este necesar de remarcat că purtătorul de collagen rulat și comprimat poate opțional să fie umidificat înainte de a deveni comprimat și/sau opțional, cel puțin parțial rulat mecanic.

15 Astfel, un avantaj al invenției constă în faptul că purtătorul de collagen comprimat și rulat este gata de utilizare în chirurgia minimal invazivă, cum ar fi gata de a fi introdus în dispozitivele endoscopice.

20 Prin termenul "purtător de collagen comprimat și rulat mecanic" se are în vedere un purtător de collagen care a fost comprimat mecanic și apoi rulat mecanic și caracterizat prin următoarele proprietăți fizice: un înveliș care cuprinde fibrinogen solid și trombină solidă, care este distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat comprimat și rulat mecanic, și având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

- I. un diametru de cel mult 10 mm,
- II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată după derulare cu ajutorul unui
- 25 test de presiune (TCP),
- III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

Opțional, purtătorul de collagen comprimat și rulat mecanic este umectat mecanic în timpul prelucrării.

30 Prin termenul "umectare" se are în vedere procesul de umectare/umezire a, cel puțin, unei părți a unui purtător de collagen cu, cel puțin, un solvent lichid preferabil pe cel puțin o parte a purtătorului menționat, care are cel puțin o parte acoperită cu un înveliș ce conține substanțe biologice active. Dacă mai mult de o față a purtătorului este acoperită cu un înveliș ce conține substanțe biologice active, atunci termenul poate include umectarea, cum ar fi cel puțin două fețe, cum ar fi cel puțin trei fețe, cum ar fi cel puțin patru fețe, cum ar fi cel puțin cinci fețe,

35 cum ar fi a tuturor fețelor purtătorului de collagen menționat. Fața umectată este, de preferință, fața ce conține un înveliș, însă poate fi, de asemenea, o față ce nu conține un înveliș.

Termenul "umectare" așa cum este folosit, de ex. în umectarea a cel puțin unei părți a purtătorului de collagen menționat este preferabil folosit, de asemenea, pentru a însemna etapa de aplicare a substanței lichide pe un purtător de collagen.

40 Astfel, prin termenul "purtător de collagen umectat" se va înțelege un purtător de collagen care a fost expus cel puțin unui solvent lichid pe cel puțin o față a purtătorului menționat, cum ar fi cel puțin pe două fețe, cum ar fi, cel puțin trei fețe, cum ar fi pe cel puțin patru fețe, cum ar fi cel puțin pe cinci fețe, cum ar fi pe toate fețele, pentru a obține un purtător de collagen umectat.

45 Într-o variantă de executare a prezentei invenții purtătorul de collagen este, de preferință, umectat pe, cel puțin, o față a purtătorului menționat (adică cea frontală), care are, cel puțin, o față acoperită cu un înveliș ce conține substanțe biologice active înainte de a fi comprimat și/sau înainte de a fi rulat. Cuvintele umectat și umezit sunt folosite alternativ. Într-o altă variantă de executare se preferă de a umecta atât partea frontală cât și cea dorsală a unui purtător de collagen din prezenta invenție, unde partea frontală cuprinde învelișul menționat. Purtătorul de collagen umectat menționat a fost opțional, cel puțin parțial, prelucrat mecanic.

50 Într-o variantă de executare a prezentei invenții purtătorul de collagen umectat menționat are un înveliș ce conține fibrinogen solid și trombină solidă, care este distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat, și având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

- 55 I. un diametru de cel mult 10 mm,
- II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată după derulare cu ajutorul unui test de presiune (TCP),
- III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

Prin termenul "solvent" se are în vedere orice solvent potrivit, cum ar fi ser fiziologic, apă purificată, vapori de apă sau orice solvent organic potrivit, cum ar fi etanol, etanol deshidratat cu un conținut maxim de 0,1% de apă, izopropanol sau metanol. Un alcool este selectat din grupa ce constă din etanol, etanol deshidratat cu un conținut maxim de 0,1% de apă, 1-propanol, 2-propanol, 2-metil-2-propanol, etilen glicol, 1-butanol, 2-butanol sau orice combinație a acestora. Într-o variantă de executare un solvent este selectat din etanol, etanol deshidratat cu un conținut maxim de 0,1% de apă, izopropanol, 1-propanol, 2-metil-2-propanol, apă sau orice combinație a acestora. Într-o altă variantă de executare, un solvent este selectat din etanol, etanol deshidratat cu un conținut maxim de 0,1% de apă, izopropanol, apă sau orice combinație a acestora. Într-o variantă de executare etanolul este etanol deshidratat cu un conținut maxim de 0,1% de apă. Într-o variantă de executare solventul aplicat, cantitatea de solvent aplicat este de circa 0,8...10,75 mg/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 1,2...10,75 mg/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 0,8...10,4 mg/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 0,8...6,1 mg/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 1,2...4,7 mg/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 2,85...4,24 mg/cm². Un alcool - preferabil etanol - este un solvent preferat. Într-o variantă de executare, solventul constă esențial dintr-un amestec de etanol sau etanol deshidratat cu un conținut maxim de 0,1% apă și apă sau izopropanol și apă, unde cantitatea de apă este de maximum 20%, cum ar fi maximum 18%, cum ar fi maximum 16%, cum ar fi maximum 14%, cum ar fi maximum 12%, cum ar fi maximum 10%, cum ar fi maximum 8%, cum ar fi maximum 6%, cum ar fi maximum 5%, cum ar fi maximum 4%, cum ar fi maximum 3%, cum ar fi maximum 2,4%, cum ar fi maximum 2%, cum ar fi maximum 1,5%, cum ar fi maximum 1%, cum ar fi maximum 0,5%. Solventul poate conține, de asemenea, fibrinogen și/sau trombină și/sau albumină și/sau puțină sare. Într-o altă variantă de executare, etanolul sau etanolul deshidratat cu un conținut maxim de 0,1% apă este solventul preferat și este utilizat într-o cantitate de circa 9 mg de etanol/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 8 mg etanol/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 7 mg etanol/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 6 mg etanol/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 5 mg etanol/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 4 mg etanol/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 3 mg etanol/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 2 mg etanol/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 1,2 mg etanol/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 1 mg etanol/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 0,5 mg etanol/cm² purtător de collagen.

Nefiind obligat de teorie, se presupune că utilizarea a peste 10,75 mg de etanol sau etanol deshidratat cu un conținut maxim de 0,1% apă/cm² purtător de collagen, cum ar fi de circa 10,4 mg etanol/cm² purtător de collagen ar putea face ca purtătorii de collagen menționați să devină adeziivi în timpul comprimării. Așadar, se preferă utilizarea unui nivel de etanol de cel mult 10,75 mg etanol/cm² fibră de collagen.

Prin termenul "umiditate relativă (UR)" se consideră cantitatea de vapori de apă într-un amestec de aer și vapori de apă.

Într-o variantă de executare, procedeul conform prezentei invenții este efectuat la 10...75% UR, cum ar fi 30...50% UR, cum ar fi 30...60%, cum ar fi 30...64% UR, cum ar fi 30...65% UR, cum ar fi 30...70% UR, cum ar fi 40...60% UR, cum ar fi 40...64% UR, cum ar fi 40...70% UR și opțional la o temperatură cuprinsă între 5...30°C, cum ar fi 18...22°C, cum ar fi 18...25°C. Într-o variantă preferențială de executare, UR este de 30...50% și temperatura este cuprinsă între 18...22°C, ceea ce reprezintă intervalul preferat de umiditate relativă și intervalul de temperatură a încăperii (de ex. întreprinderea de producere), unde purtătorii de collagen rulați și/sau comprimați sunt prelucrați. A se vedea mai jos unde este definit termenul "uscarea". Într-o altă variantă de executare, intervalul de umiditate relativă și temperatura încăperii (de ex. întreprinderea de producere), unde purtătorii de collagen rulați și/sau comprimați sunt prelucrați este de circa 25°C și 64...70% UR.

Prin termenul "modul de elasticitate" se are în vedere tendința unui obiect de a fi deformat elastic, adică nepermanent atunci când se aplică o forță asupra lui. În prezentul context modulul de elasticitate este folosit pentru a descrie elasticitatea unui purtător de collagen din prezenta invenție. Modulul de elasticitate este măsurat în prezenta invenție în N/cm². Modulul de elasticitate este, de preferință, 5...100 N/cm², cum ar fi 15...90 N/cm², cum ar fi 25...80 N/cm², cum ar fi 35...70 N/cm², cum ar fi 45...60 N/cm², cum ar fi 50...55 N/cm². Modulul de elasticitate este un parametru bine cunoscut în domeniul dat pentru măsurarea elasticității, după cum este descris de ex. în cartea (J.E. Gordon, The New Science of Strong Materials or Why

You Don't Fall Through the Floor, p 38-43 și EP 1 053 757 B1). Modulul de elasticitate reprezintă astfel flexibilitatea elastică a unui material, flexibilitatea oricărui obiect anumit.

Prin "modul de elasticitate" se are în vedere modulul Young, E, constanta fizică, caracterizată prin rigiditatea unui material elastic. E reprezintă puterea (N) împărțită la suprafață (mm²), scrisă ca N/mm² sau MPa.

Prin termenul "densitate" sau densitatea masei unui material se consideră masa materialului pe volum de unitate. Simbolul folosit cel mai des pentru densitate este ρ , însă în prezentul context, densitatea este definită ca greutatea per unitate de volum mg/cm³, care este numită, de asemenea, greutatea specifică. Procedul și echipamentul folosit pentru determinarea densității sunt descrise mai detaliat în secțiunea cu exemple de mai jos. Densitatea unui purtător de collagen conform prezentei invenții este densitatea purtătorului de collagen excluzând stratul de acoperire. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, densitatea purtătorului de collagen înainte de umidificare și/sau rulare și/sau comprimare, cum ar fi pentru purtătorul de collagen propus în etapa (a) din prezenta invenție, este de circa 1...10 mg/cm³, cum ar fi de circa 1...9 mg/cm³, cum ar fi de circa 1...8 mg/cm³, cum ar fi de circa 1...7 mg/cm³, cum ar fi de circa 1...6 mg/cm³, cum ar fi de circa 1...5 mg/cm³, cum ar fi de circa 1...4 mg/cm³, cum ar fi de circa 1...3 mg/cm³, cum ar fi de circa 1...2 mg/cm³, cum ar fi de circa 2...9 mg/cm³, cum ar fi de circa 2...8 mg/cm³, cum ar fi de circa 2...7 mg/cm³, cum ar fi de circa 2...6 mg/cm³, cum ar fi de circa 2...5 mg/cm³, cum ar fi de circa 2...4 mg/cm³, cum ar fi de circa 3...9 mg/cm³, cum ar fi de circa 3...8 mg/cm³, cum ar fi de circa 3...7 mg/cm³, cum ar fi de circa 3...6 mg/cm³, cum ar fi de circa 3...5 mg/cm³, preferabil cum ar fi de circa 3,0...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...4,4 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...4,3 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...4,2 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...4,1 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...4,0 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,9 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,8 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,7 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,6 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,4 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,3 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,2 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,1 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,1...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,2...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,3...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,4...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,5...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,6...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,7...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,8...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,9...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 4,0...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 4,1...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 4,2...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 4,3...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 4,4...4,5 mg/cm³.

Densitatea unui purtător de collagen umidificat și/sau comprimat și/sau rulat din prezenta invenție este preferabil de circa 1...15 mg/cm³, cum ar fi de circa 2...15 mg/cm³, cum ar fi de circa 3...15 mg/cm³, cum ar fi de circa 4...15 mg/cm³, cum ar fi de circa 5...15 mg/cm³, cum ar fi de circa 6...15 mg/cm³, cum ar fi de circa 7...15 mg/cm³, cum ar fi de circa 8...15 mg/cm³, cum ar fi de circa 9...15 mg/cm³, cum ar fi de circa 10...15 mg/cm³, cum ar fi de circa 11...15 mg/cm³, cum ar fi de circa 12...15 mg/cm³, cum ar fi de circa 13...15 mg/cm³, cum ar fi de circa 14...15 mg/cm³, cum ar fi de circa 3...14 mg/cm³, cum ar fi de circa 3...12 mg/cm³, cum ar fi de circa 3...10 mg/cm³, cum ar fi de circa 3...9 mg/cm³, cum ar fi de circa 3...8 mg/cm³, cum ar fi de circa 3...7 mg/cm³, preferabil cum ar fi de circa 3...6 mg/cm³, cum ar fi de circa 3...5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...4,4 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...4,3 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...4,2 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...4,1 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...4,0 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,9 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,8 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,7 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,6 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,4 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,3 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,2 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,0...3,1 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,1...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,2...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,3...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,4...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,5...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,6...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,7...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,8...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 3,9...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 4,0...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 4,1...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 4,2...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 4,3...4,5 mg/cm³, cum ar fi de circa 4,4...4,5 mg/cm³.

Densitatea unui purtător de collagen umidificat și/sau comprimat și rulat din prezenta invenție este măsurată după derularea purtătorului de collagen rulat menționat din prezenta invenție. Densitatea unui purtător de collagen din prezenta invenție este densitatea purtătorului de collagen excluzând stratul de acoperire.

În prezenta invenție se preferă de a determina densitatea prin cântărirea unui purtător de collagen cu volumul cunoscut, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat de

anumite dimensiuni (a se vedea secțiunea cu exemple), cum ar fi un purtător de collagen de dimensiuni mari (denumit, de asemenea, o bandă sau o fibră). Densitatea este calculată prin împărțirea masei purtătorului de collagen la volumul purtătorului de collagen. Procedul și echipamentul folosit pentru determinarea densității sunt descrise mai detaliat în secțiunea cu

5

exemple de mai jos.

Prin termenul "înveliș" se are în vedere, de preferință, un înveliș care conține sau constă esențial din substanțe biologice active, fibrinogen și trombină, care sunt distribuite uniform și fixate pe, cel puțin, o față a unui purtător de collagen din prezenta invenție, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat, cum ar fi un purtător de collagen derulat, rulat și/sau comprimat. Învelișul poate, de asemenea, include de ex. riboflavină (culoarea galbenă ca indicator al suprafeței acoperite). Într-o variantă de executare a prezentei invenții, substanțele active sunt, de preferință, fibrinogen solid uman, trombină solidă umană și opțional riboflavină solidă. Astfel, într-o variantă de executare a invenției, învelișul constă esențial din fibrinogen solid uman, trombină solidă umană și riboflavină solidă. Învelișul este prezent pe, cel puțin, o față a purtătorului de collagen, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat, cum ar fi un purtător de collagen derulat, rulat și/sau comprimat. Așadar, într-o variantă de executare purtătorul de collagen, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat, cum ar fi un purtător de collagen derulat, rulat și/sau comprimat cuprinde una sau mai multe fețe active, unde fibrinogenul este prezent într-o cantitate de 1,3...10 mg/cm², cum ar fi 2...10 mg/cm², cum ar fi 4,3...6,7 mg/cm², de preferință, circa 3,6...7,4 mg/cm², cum ar fi circa 5,5 mg/cm², și trombina este prezentă într-o cantitate de 0,9...20 UI/cm², cum ar fi 0,9...15 UI/cm², cum ar fi 0,9...10 UI/cm², cum ar fi 1,0...5,5 UI/cm², de preferință, cum ar fi circa 1,3...2,7 UI/cm², cum ar fi circa 2,0 UI/cm². Învelișul menționat este, de preferință, aplicat pe cel puțin o față a purtătorului de collagen menționat, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat, cum ar fi un purtător de collagen derulat, rulat și/sau comprimat.

10

15

20

25

Atunci când purtătorul de collagen, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat, cum ar fi un purtător de collagen derulat, rulat și/sau comprimat, are un înveliș pe o față a purtătorului menționat și atunci când acesta este rulat față acoperită cu substanțe biologice active poate fi orientată spre exterior pe purtătorul de collagen rulat menționat, sau față acoperită cu substanțe biologice active poate fi orientată spre interior pe purtătorul de collagen rulat menționat. În prezent, prima alternativă se preferă pentru un purtător de collagen comprimat și rulat din prezenta invenție, adică orientarea externă a învelișului menționat.

30

Prin termenul "diametru" de ex. a purtătorului de collagen rulat se are în vedere diametrul secțiunii transversale a oricărui tip de purtător de collagen care a fost rulat sau răsucit conform prezentei invenții. Astfel, diametrul purtătorului de collagen rulat rezultat, măsurat pe secțiunea transversală (de ex. fața cea mai scurtă) este de circa 5...12 mm, cum ar fi de circa 6...11 mm, cum ar fi de circa 7...10 mm, cum ar fi de circa 8...9 mm, cum ar fi de maximum 11 mm, de preferință cum ar fi de maximum 10 mm, de preferință cum ar fi de maximum 9 mm, cum ar fi de maximum 8 mm, cum ar fi de maximum 7 mm, cum ar fi de maximum 6 mm, cum ar fi de maximum 5 mm, cum ar fi de maximum 4,5 mm, cum ar fi de maximum 4 mm, cum ar fi de maximum 3,5 mm, cum ar fi de maximum 3 mm, cum ar fi de maximum 2,5 mm, cum ar fi de maximum 2,0 mm, cum ar fi de maximum 1,5 mm, cum ar fi de maximum 1,0 mm. Diametrul preferat este mai mic de 10 mm pentru fibrele de dimensiune medie, adică fibrele de dimensiune medie au dimensiunile 46...49 mm * 46...50 mm * 4...7 mm. În fig. 3 este arătată lungimea și lățimea unui purtător de collagen pre-rulat conform invenției.

35

40

45

Prin termenul "grosime" se are în vedere cea mai scurtă distanță măsurabilă de-a lungul oricărui purtător de collagen a invenției care este derulat sau nerulat, ceea ce înseamnă că grosimea depinde de faptul dacă purtătorul de collagen a fost sau nu a fost rulat anterior și/sau dacă acesta a fost sau nu a fost comprimat și umidificat anterior. Atunci când termenul "grosime" este folosit pentru descrierea oricărui tip de purtător de collagen derulat sau nerulat conform prezentei invenții, prin grosime se are în vedere grosimea care este de circa 1...10 mm, cum ar fi de circa 2...8 mm, cum ar fi de circa 4...6 mm, cum ar fi de maximum 10 mm, cum ar fi de circa 9 mm, cum ar fi de maximum 8 mm, cum ar fi de maximum 7 mm, cum ar fi de maximum 6 mm, cum ar fi de maximum 5 mm, cum ar fi de maximum 4 mm, cum ar fi de maximum 3 mm, cum ar fi de maximum 2 mm, cum ar fi de maximum 1 mm. Într-o variantă de executare grosimea preferată a unui purtător de collagen este de 4...7 mm. Într-o altă variantă de executare, grosimea preferată a unui purtător de collagen derulat este de maximum 4 mm.

50

55

Prin termenul "capacitate adezivă" se are în vedere capacitatea unui purtător de collagen, cum ar fi a unui purtător de collagen rulat și/sau comprimat, de a adera la țesutul viu și astfel

capacitatea adezivă reflectă activitatea farmaceutică a unui purtător de collagen conform invenției, adică capacitatea unui purtător de collagen, cum ar fi a unui purtător de collagen rulat și/sau comprimat pentru a oferi etanșarea țesutului, aderarea țesutului și hemostază. Capacitatea adezivă poate fi măsurată printr-o măsurare *in vitro*, cum ar fi testul TCP, și are unitatea mmHg. Testul TCP este descris în exemplul 4. Capacitatea adezivă a unui purtător de collagen, cum ar fi a unui purtător de collagen rulat și/sau comprimat poate fi măsurată cu ajutorul diverselor metode de testare a presiunii care investighează în ansamblu la ce presiune poate rezista un dispozitiv de probă/medical înainte de ruptură/spargere. Astfel, aceste metode sunt folosite pentru determinarea capacității adezive/etanșării unui plasture, cum ar fi a unui burete medicinal, de preferință, cum ar fi a unui purtător de collagen, cum ar fi a unui purtător de collagen rulat și/sau comprimat conform prezentei invenții. Așadar, aceste metode simulează capacitatea adezivă/capacitatea de etanșare a unui burete medicinal într-un organism viu, cum ar fi un mamifer, de ex. șobolan, câine sau om care suportă o intervenție chirurgicală, cum ar fi chirurgia minimal invazivă. Aceste metode cuprind metode cunoscute unui specialist în domeniul dat, cum ar fi de ex. Testul de scurgere a spargerii hidraulice (HBLT) (Crescent Design), cum ar fi testerul de spargere a presiunii ATC (ATC Inc.), cum ar fi testerul evoluției spargerii hidraulice (AE Solutions, Inc.). În prezentul context, un test de presiune numit "TCP" este folosit pentru simularea *in vitro* a capacității adezive a unui purtător de collagen, cum ar fi a unui purtător de collagen rulat și/sau comprimat a prezentei invenții pe o probă de țesut sau o probă simulată de țesut. Deci, TCP este preferat în prezenta invenție.

Prin "TCP" se are în vedere un test de presiune care este folosit pentru măsurarea capacității adezive/etanșării unui purtător de collagen, cum ar fi a unui purtător de collagen rulat și/sau comprimat pe o membrană sintetică ce imită aderența pe țesutul de mamifer. Testul este efectuat de ex. cu o mostră a purtătorului de collagen rulat care după derulare este tăiat de forma unui pătrat de 3 x 3 cm. Fața activă a mostrelor tăiate este umezită cu soluție salină și plasată pe membrana sintetică care a fost prevăzută cu o gaură în centru ($\varnothing$ 1 cm). Membrana cu mostra lipită a purtătorului de collagen, cum ar fi a unui purtător de collagen rulat și/sau comprimat este plasată și fixată peste o cameră ermetică în care se pompează aer. Presiunea necesară pentru ruperea/spargerea etanșării formată de purtătorul de collagen, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat, este măsurată în mmHg și este numită "capacitatea adezivă" precum este definită mai sus. Testul este descris mai detaliat în exemplul 4.

O variantă de executare a prezentei invenții se referă la un procedeu conform invenției, în care fiecare purtător de collagen individual, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat dintr-un eșantion de 10 purtători de collagen are o capacitate adezivă de peste circa 40 mmHg și în care media a 10 purtători de collagen, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat în eșantionul menționat are o capacitate adezivă de peste circa 50 mmHg măsurată cu testul de presiune (TCP).

Prin termenul "aderare" se are în vedere capacitatea *in vitro* a unui purtător de collagen, cum ar fi a unui purtător de collagen rulat și/sau comprimat de a adera la țesutul viu conform prezentei invenții. Aderarea este investigată calitativ prin examinarea vizuală a aderării unui purtător de collagen la un țesut și astfel aderarea apropie o parte a activității farmaceutice a unui purtător de collagen, cum ar fi a unui purtător de collagen rulat și/sau comprimat conform invenției, adică capacitatea unui purtător de collagen, cum ar fi a unui purtător de collagen rulat și/sau comprimat de a adera la un organ izolat sau un fragment de țesut. Un exemplu de un test de aderare este prezentat în exemplul 2 și fig.1 ilustrează aderarea.

Prin termenul "pierderea învelișului" se are în vedere capacitatea de aderență/fixare a stratului de acoperire pe stratul de collagen, cum ar fi a stratului de acoperire pe un purtător de collagen răsucit/rulat și/sau comprimat. Pierderea acoperirii este descrisă mai detaliat în exemplul 1. Termenul dat nu trebuie confundat cu "aderare" menționat mai sus.

Pierderea stratului de acoperire este măsurată indirect prin cântărirea, de ex. a unui purtător de collagen rulat cu o dimensiune predeterminată înainte de derularea și cântărirea acestuia imediat după ce a fost derulat, unde o cantitate de acoperire care posibil a fost pierdută este exprimată în mg/cm^2 sau în procente, a se vedea mai jos.

Mânuierea dură a unui purtător de collagen a invenției, cum ar fi prin mânuire mecanică (adică umectare, comprimare, rulare, derulare și trecerea printr-un orificiu de acces, cum ar fi un trocar) poate duce la căderea acoperirii de pe purtătorul de collagen, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat. O asemenea mânuire dură este arătată în fig. 5. O metodă care poate fi utilizată pentru determinarea pierderii acoperirii este descrisă în exemplul 1. Purtătorul de collagen rulat și comprimat este substanțial neschimbat după ieșirea din trocarul menționat

sau pur și simplu după derulare fără să treacă printr-un trocar și a pierdut mai puțin de 20% din materialul de acoperire, cum ar fi mai puțin de 18%, cum ar fi mai puțin de 16%, cum ar fi mai puțin de 14%, cum ar fi mai puțin de 12%, cum ar fi mai puțin de 10%, cum ar fi mai puțin de 8%, cum ar fi mai puțin de 6%, cum ar fi mai puțin de 4%, cum ar fi mai puțin de 2%, cum ar fi mai puțin de 1,5%, cum ar fi mai puțin de 1%, cum ar fi mai puțin de 0,5%, cum ar fi mai puțin de 0,2%, cum ar fi 0% ca indicație a flexibilității purtătorului de collagen și învelișului. Într-o variantă de executare a prezentei invenții procentajele sunt calculate în modul următor: un purtător de collagen rulat a invenției este cântărit înainte de a fi trecut printr-un trocar. După ieșirea din trocarul menționat purtătorul de collagen rulat menționat este derulat și cântărit din nou imediat după aceasta, astfel o cantitate a învelișului care putea fi pierdută este exprimată în procente. Este necesar de notat că un purtător de collagen derulat a prezentei invenții are o valoare TCP acceptabilă, chiar dacă acesta pierde mai puțin de 20% din materialul de acoperire.

Pierderea învelișului este, de preferință, mai mică de 1,0 mg/cm², cum ar fi mai mică de 0,9 mg/cm², cum ar fi mai mică de 0,8 mg/cm², cum ar fi mai mică de 0,7 mg/cm², de preferință, cum ar fi mai mică de 0,6 mg/cm², cum ar fi mai mică de 0,5 mg/cm², cum ar fi mai mică de 0,4 mg/cm², cum ar fi mai mică de 0,3 mg/cm², cum ar fi mai mică de 0,2 mg/cm², cum ar fi mai mică de 0,1 mg/cm², cum ar fi 0,01 mg/cm².

În mod evident, nu este posibil de a măsura pierderea *in vivo* a învelișului după ieșirea unui purtător de collagen rulat sau rulat și comprimat a invenției dintr-un orificiu de acces, cum ar fi un trocar în interiorul unui organism viu.

Prin termenul "nivel de asigurare a sterilității (NAS)" se are în vedere un termen folosit în microbiologie pentru a descrie probabilitatea unei singure unități nesterile după ce a fost supusă unui proces de sterilizare. De exemplu, producătorii de dispozitive medicale își proiectează procesele de sterilizare pentru un NAS foarte redus care duce la o probabilitate de supraviețuire microbiană de 10⁻⁶, adică asigurarea mai mică sau egală cu o șansă la 1 milion că microorganismele viabile sunt prezente în dispozitivul sterilizat, precum este definit în USP 34 <1211> (versiunea 32 a Farmacopeii Statelor Unite, capitolul 1211. NAS este, de asemenea, folosit pentru a descrie eficacitatea distrugerii unui proces de sterilizare, unde un proces de sterilizare foarte eficient are un NAS foarte scăzut.

Sterilizarea poate avea loc înainte și/sau după orice etape de ambalare.

Radiația gama poate fi folosită în calitate de o metodă de sterilizare pentru a ucide organismele vii într-un proces numit iradiație. Aplicările iradiației includ echipament medical de sterilizare în calitate de o alternativă a autoclavelor sau mijloacelor chimice. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, un purtător de collagen, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat, este supus radiației gama. Radiația gama poate reduce valoarea obținută TCP a purtătorului de collagen, cum ar fi nu mai mult de 0,5%, cum ar fi nu mai mult de 1%, cum ar fi nu mai mult de 2%, cum ar fi nu mai mult de 3%, cum ar fi nu mai mult de 4%, cum ar fi nu mai mult de 5%, cum ar fi nu mai mult de 6%, cum ar fi nu mai mult de 7%, cum ar fi nu mai mult de 8%, cum ar fi nu mai mult de 9%, cum ar fi, de preferință, nu mai mult de 10%, cum ar fi nu mai mult de 11%, cum ar fi nu mai mult de 12%, cum ar fi nu mai mult de 13%, cum ar fi nu mai mult de 14%, cum ar fi nu mai mult de 15%, cum ar fi nu mai mult de 16%, cum ar fi nu mai mult de 17%, cum ar fi nu mai mult de 18%, cum ar fi nu mai mult de 19%, cum ar fi nu mai mult de 20%, cum ar fi nu mai mult de 25%. Aceasta a fost evaluat *in vitro* prin examinarea vizuală a aderării unui purtător de collagen rulat conform invenției pe țesutul de ficat. Fibrinogenul este, de preferință, prezent într-o cantitate de 2...10 mg/cm² și trombina este, de preferință, prezentă într-o cantitate de 1,0...5,5 UI/cm² după procesul de iradiație și se preferă ca nivelurile să poată depăși nivelurile lor respective cum ar fi nu mai mult de 0,5 %, cum ar fi nu mai mult de 1%, cum ar fi nu mai mult de 2%, cum ar fi nu mai mult de 3%, cum ar fi nu mai mult de 4%, cum ar fi nu mai mult de 5%, cum ar fi nu mai mult de 6%, cum ar fi nu mai mult de 7%, cum ar fi nu mai mult de 8%, cum ar fi nu mai mult de 9%, cum ar fi, de preferință, nu mai mult de 10%, cum ar fi nu mai mult de 11%, cum ar fi nu mai mult de 12%, cum ar fi nu mai mult de 13%, cum ar fi nu mai mult de 14%, cum ar fi nu mai mult de 15%, cum ar fi nu mai mult de 16%, cum ar fi nu mai mult de 17%, cum ar fi nu mai mult de 18%, cum ar fi nu mai mult de 19%, cum ar fi nu mai mult de 20%, cum ar fi nu mai mult de 25%. Se observă că "depășirea nivelurilor lor respective" denotă că valorile pot crește sau scădește.

Se preferă ca purtătorul de collagen rulat și/sau comprimat să poată fi păstrat de-a lungul unei perioade acceptabile de timp, menținând în același timp proprietățile sale biologice și fiziochimice, adică, de preferință, păstrarea să nu afecteze proprietățile fizice și chimice ale

purtătorului de collagen rulat și/sau comprimat menționat și nici aderarea in vitro (pe țesutul de ficat) și capacitatea adezivă (valoarea TCP) a purtătorilor de collagen rulați și/sau comprimați.

Se preferă o perioadă de valabilitate acceptabilă de până la 60 de luni, cum ar fi până la 54 de luni, cum ar fi până la 48 de luni, cum ar fi până la 42 de luni, cum ar fi până la 36 de luni, cum ar fi până la 30 de luni, cum ar fi până la 24 de luni, cum ar fi până la 18 luni, cum ar fi până la 12 luni, cum ar fi până la 6 luni, cum ar fi până la 5 luni, cum ar fi până la 4 luni, cum ar fi până la 3 luni, cum ar fi până la 2 luni, cum ar fi până la 1 lună. Așadar, se preferă ca purtătorii de collagen rulați și/sau comprimați din prezenta invenție să fie stabili.

Prin termenul "stabil" se are în vedere că purtătorii de collagen rulați și/sau comprimați menționați sunt fiziochimic și biologic activi, ceea ce înseamnă că ei mențin aceleași proprietăți pe care le-au avut când au fost preparați. Așadar, purtătorii de collagen rulați și/sau comprimați menționați își mențin stabilitatea în timpul transportării, depozitării (păstrării), logisticii, vânzării, și până la și inclusiv în timpul destinației finale a purtătorilor de collagen rulați și/sau comprimați menționați, adică purtătorii de collagen mențin regulamentele și toate cerințele cu privire la destinația finală.

Prin termenul "uscarea" se are în vedere orice metodă bine cunoscută de uscare a unui obiect, cum ar fi prin evaporarea pasivă, deshidratare, suflarea aerului peste obiectul menționat cu un nivel al umidității mai jos decât obiectul care necesită să fie uscat, aplicarea căldurii, etc. Într-o variantă de executare uscarea este efectuată într-un tunel de uscare, adică tunelul cuprinde o centură de transportare a tăvilor ce conțin purtătorii de collagen rulați prin tunel cu un flux de aer ce asigură uscarea. Într-o variantă de executare, trecerea prin tunel, adică uscarea durează circa 30 min. Într-o altă variantă de executare, tunelul de uscare usucă complet solvenții, cum ar fi usucă etanolul, de ex., usucă izopropanolul, de ex. usucă izopropanolul și etanolul. Apa este uscată complet cu ajutorul unui agent de deshidratare, cum ar fi de ex. silicagel. Uscarea apei poate dura până la circa 48 ore, cum ar fi până la circa 36 ore, cum ar fi până la circa 24 ore, cum ar fi până la circa 18 ore, cum ar fi până la circa 12 ore, cum ar fi până la circa 6 ore, cum ar fi până la circa 2 ore. Uscarea apei durează, de preferință, până la circa 24 ore.

Silicagel este folosit, de preferință, pentru a desemna o formă granulară, vitroasă, poroasă de dioxid de siliciu obținut pe cale sintetică din silicat de sodiu. Silicagel este un agent de deshidratare folosit pe larg în formă de granule ambalate într-o pungă permeabilă.

Instrument endoscopic: prin "instrument endoscopic" se are în vedere orice instrument endoscopic cunoscut unui specialist în domeniul dat, de ex., clește de prindere endoscopic, pensetă endoscopică, disector endoscopic, forcepsuri endoscopice, clemă Johansons sau alt tip de clemă endoscopică, foarfece endoscopice, un clește endoscopic, două sau mai multe clește, tampoane laparoscopice (fixate, de preferință, pe ace lungi sau pe clește), sau un alt instrument endoscopic potrivit.

Într-o variantă de executare a prezentei invenții, uscarea unui purtător de collagen rulat și/sau comprimat umidificat opțional conform invenției nu afectează nici proprietățile fizice și chimice ale purtătorului de collagen menționat, nici aderarea in vitro (pe țesutul de ficat) și capacitatea adezivă (valoarea-TCP) a purtătorului de collagen menționat. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, un purtător de collagen rulat și/sau comprimat umidificat opțional este uscat prin evaporarea pasivă a unui solvent, de preferință, etanol, prin controlul temperaturii încăperii și umidității încăperii până la circa 3...35°C, 5...80% UR, cum ar fi 13...35°C, 36...65% UR, cum ar fi 23...35°C, 36...65% UR, cum ar fi 33...35°C, 36...65% UR, cum ar fi 3...25°C, 36...65% UR, cum ar fi 3...15°C, 36...65% UR, cum ar fi 3...5°C, 36...65% UR, de preferință 18...22°C, 40...60% UR, cum ar fi 18...22°C, 36...65% UR, cum ar fi la 20...25°C, 40...60% UR, cum ar fi la 22...25°C, 40...60% UR, cum ar fi la 24...25°C, 40...60% UR, cum ar fi la 18...23°C, 40...60% UR, cum ar fi la 18...21°C, 40...60% UR, cum ar fi la 18...19°C, 40...60% UR, cum ar fi la 18...25°C, 35...60% UR, cum ar fi la 18...25°C, 30...60% UR, cum ar fi la 18...25°C, 40...65% UR, cum ar fi la 18...25°C, 40...70% UR, cum ar fi la 18...25°C, 40...75% UR, cum ar fi la 18...25°C, 40...80% UR, cum ar fi la 18...25°C, 45...80% UR, cum ar fi la 18...25°C, 50...80% UR, cum ar fi la 18...25°C, 55...80% UR, cum ar fi la 18...25°C, 60...80% UR, cum ar fi la 18...25°C, 65...80% UR, cum ar fi la 18...25°C, 70...80% UR, cum ar fi la 18...25°C, 75...80% UR. Purtătorul de collagen sus-menționat rulat și/sau comprimat umidificat opțional este, de preferință, uscat timp de 30 de minute prin suflarea aerului cu o umiditate mai joasă decât purtătorul de collagen menționat (precum un purtător de collagen rulat și/sau comprimat care necesită uscare) peste purtătorul de collagen menționat

urmat de evaporarea pasivă a solventului prin plasarea purtătorului de collagen menționat într-un desicator.

Se preferă o perioadă de evaporare și/sau uscare de maximum 24 ore, cum ar fi de maximum 20 ore, cum ar fi de maximum 15 ore, cum ar fi de maximum 10 ore, cum ar fi de maximum 5 ore, cum ar fi de maximum 1 oră, cum ar fi de maximum 50 min., cum ar fi de maximum 40 min., de preferință, cum ar fi de maximum 30 min., cum ar fi de maximum 20 min., cum ar fi de maximum 10 min., cum ar fi de maximum 5 min., cum ar fi de maximum 1 min., cum ar fi de maximum 50 s, cum ar fi de maximum 40 s, cum ar fi de maximum 30 s, cum ar fi de maximum 20 s, cum ar fi de maximum 10 s, cum ar fi de maximum 5 s.

O cantitate reziduală de, cel puțin, un solvent lichid aplicat pe purtătorul de collagen, cum este un purtător de collagen rulat și/sau comprimat, este acceptabilă, cum ar fi cel mult 0,1% m/m, sau cum ar fi cel mult 0,2% m/m, sau cum ar fi cel mult 0,5% m/m, sau cum ar fi cel mult 0,8% m/m sau cum ar fi cel mult 1,0% m/m, sau cum ar fi cel mult 1,2% m/m, sau cum ar fi cel mult 1,4% m/m, sau, de preferință, cum ar fi cel mult 1,6% m/m, sau cum ar fi cel mult 1,8% m/m, sau cum ar fi cel mult 2,0% m/m, sau cum ar fi cel mult 2,5% m/m, sau cum ar fi cel mult 3,0% m/m, sau cum ar fi cel mult 3,5% m/m, sau cum ar fi cel mult 4,0% m/m, sau cum ar fi cel mult 5,0% m/m, sau cum ar fi cel mult 8,0% m/m, sau cum ar fi cel mult 10,0% m/m, sau cum ar fi cel mult 12,5% m/m, sau cum ar fi cel mult 15,0% m/m, sau cum ar fi cel mult 17,5% m/m, sau cum ar fi cel mult 20,0% m/m, sau cum ar fi cel mult 22,5% m/m, sau cum ar fi cel mult 25,0% m/m, sau cum ar fi cel mult 27,5% m/m, sau cum ar fi cel mult 30,0% m/m, sau cum ar fi cel mult 32,5% m/m, sau cum ar fi cel mult 35,0% m/m. Dacă solventul lichid aplicat este etanol, se preferă cel mult 1,6% m/m etanol rezidual și/sau dacă solventul lichid aplicat este apă se preferă cel mult 8,0% m/m apă reziduală, de preferință, de ex. cel mult 5,0% m/m. Este acceptabilă o cantitate reziduală de, cel puțin, un solvent lichid aplicat, cum ar fi, cel puțin, doi solvenți lichizi, cum ar fi, cel puțin, trei solvenți lichizi pe purtătorul de collagen, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat.

Se poate întâmpla ca unul sau mai mulți solvenți sau umezeala din cameră (vapori de apă) să fie absorbită pasiv de un purtător de collagen, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat în timpul prelucrării. Într-o variantă de executare, dacă a avut loc o asemenea absorbire pasivă a umezelii, cum ar fi a apei, se acceptă o cantitate reziduală a umezelii menționate cum ar fi de cel mult 0,1% m/m, sau cum ar fi de cel mult 0,2% m/m, sau cum ar fi de cel mult 0,5% m/m, cum ar fi de cel mult 0,8% m/m cum ar fi de cel mult 1,0% m/m, cum ar fi de cel mult 1,2% m/m, cum ar fi de cel mult 1,4% m/m, cum ar fi de cel mult 1,6% m/m, cum ar fi de cel mult 1,8% m/m, cum ar fi de cel mult 2,0% m/m, cum ar fi de cel mult 2,5% m/m, cum ar fi de cel mult 3,0% m/m, sau cum ar fi cel mult 3,5% m/m, sau cum ar fi cel mult 4,0% m/m, cum ar fi de cel mult 5,0% m/m, cum ar fi de cel mult 8,0% m/m, cum ar fi de cel mult 10,0% m/m, cum ar fi de cel mult 12,5% m/m, cum ar fi de cel mult 15,0% m/m, cum ar fi de cel mult 17,5% m/m, cum ar fi de cel mult 20,0% m/m, cum ar fi de cel mult 22,5% m/m, cum ar fi de cel mult 25,0% m/m, cum ar fi de cel mult 27,5% m/m, cum ar fi de cel mult 30,0% m/m, cum ar fi de cel mult 32,5% m/m, cum ar fi de cel mult 35,0% m/m. Dacă solventul absorbit pasiv este apă, se preferă cel mult 8,0% m/m apă reziduală, de preferință, cum ar fi cel mult 5,0% m/m. Solventul rezidual este măsurat prin metode convenționale cunoscute specialistului în domeniul dat, cum ar fi cu ajutorul cromatografiei în fază gazoasă (CG). CG este un tip răspândit de cromatografie folosită în chimia analitică pentru separarea și analiza compușilor care pot fi vaporizați fără descompunere. În prezenta invenție, CG este folosită pentru a determina unul sau mai mulți solvenți sau umezeala din cameră (vapori de apă) în purtătorul de collagen.

Solventul rezidual și absorbția pasivă a acestuia de către un purtător de collagen este descrisă mai detaliat în exemplul 9.

Prin termenul "sterilizare" se are în vedere orice metodă bine cunoscută de sterilizare a unui obiect, cum ar fi în prezenta invenție un purtător de collagen, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat. Orice asemenea metodă adecvată de sterilizare ar trebui să aibă ca rezultat probabilitatea necesară a unei singure unități nesterile după ce a fost supusă procesului de sterilizare. Așadar, de preferință, cel mult un purtător de collagen, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat la un milion trebuie să fie nesteril după procesul de sterilizare. Un exemplu de un proces de sterilizare este radiația gama. Sterilizarea, de asemenea, poate fi atinsă prin aplicarea combinațiilor corespunzătoare de căldură, produse chimice, irradiație, și temperatură înaltă, însă aceste metode sunt mai puțin preferate. Într-o variantă preferențială de executare, sterilizarea este efectuată cu ajutorul iradiației gama.

Prin termenul "ambalare" se are în vedere orice metodă bine cunoscută de ambalare a unui obiect, cum ar fi un purtător de collagen în prezenta invenție, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat. Ambalare și ambalaj sunt cuvinte utilizate în mod alternativ în contextul dat. Prin ambalare se are în vedere un sistem coordonat de preparare a produselor pentru transportare, depozitare, logistică, vânzare și destinația finală. Ambalarea poate conține, de ex. protejarea, conservarea, transportarea, informarea și vânzarea unui obiect, de preferință, a unui obiect cum ar fi purtătorul de collagen, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat propus în prezenta invenție. Un recipient potrivit este folosit pentru ambalarea purtătorului de collagen, cum ar fi a unui purtător de collagen rulat și/sau comprimat din prezenta invenție.

Prin termenul "recipient potrivit" într-o variantă de executare se are în vedere orice recipient care este potrivit pentru transportarea, depozitarea (păstrarea), logistica, vânzarea și pentru destinația finală a unui purtător de collagen, cum ar fi a unui purtător de collagen rulat și/sau comprimat din prezenta invenție. Așadar, recipientul potrivit menționat cuprinde și/sau protejează purtătorul de collagen menționat. Astfel, de preferință, purtătorul de collagen menționat, cum ar fi un purtător de collagen rulat și/sau comprimat își păstrează substanțial proprietățile așa cum ele erau în timpul ambalării. Un exemplu de un recipient potrivit este o tavă PET (polietilen tereftalat) sau polistirenă modelată pentru a se potrivi purtătorului de collagen propus în prezenta invenție. Un recipient potrivit conform prezentei invenții este astupat cu un capac, cum ar fi, de ex. un capac Tyvec. Într-o variantă de executare a invenției, tava închisă cu un capac este plasată ulterior în interiorul unei folii duble de aluminiu, preferabil cu un agent de deshidratare. Într-o altă variantă de executare a invenției, folia dublă de aluminiu este marcată pentru a indica că conținutul a fost sterilizat (a se vedea mai jos). În domeniul dat sunt bine cunoscute și alte recipiente potrivite.

Într-o variantă de executare testarea ambalajului este condusă și documentată pentru a asigura că ambalajele corespund regulamentelor și tuturor cerințelor de destinație finală. Procesele de producere sunt controlate și validate pentru a asigura funcționarea consecventă.

De preferință, un recipient potrivit din prezenta invenție este sterilizat în ambalaj. Ambalarea dispozitivului medical este reglementată puternic și sterilitatea trebuie să fie menținută pe parcursul distribuirii pentru a permite utilizarea imediată de către medici. O serie de teste speciale de ambalare sunt bine cunoscute în domeniu și folosite pentru a măsura capacitatea ambalajului de a menține sterilitatea. Standardele relevante includ: ASTM D1585 - ghid de testare a integrității ambalajelor medicale spongioase, ASTM F2097 - ghid standard pentru proiectarea și evaluarea ambalajului flexibil primar pentru produse medicale, EN 868 - materiale și sisteme de ambalare pentru dispozitivele medicale care trebuie sterilizate. Cerințe generale și metode de testare, ISO 11607 - ambalaj pentru dispozitive medicale sterilizate în fază finală și altele.

Într-o variantă de executare recipientul este un material de ambalare în folii, cum ar fi o folie de aluminiu unică sau dublă sau un material de ambalare din plastic, cum ar fi un polistiren sau PET (polietilen tereftalat) sau o combinație de o folie și material de ambalare din plastic, cum ar fi o folie de aluminiu unică sau dublă și un polistiren sau PET (polietilen tereftalat).

Chirurgia minim invazivă (CMI) este un gen relativ nou de procedură chirurgicală care cauzează mai puține traume organismului, astfel având, de obicei, ca rezultat o recuperare mai rapidă a pacientului și mai puține dureri pentru pacient. Procedurile CMI sunt, de obicei, mai complicate din punct de vedere tehnic decât intervențiile chirurgicale deschise, și chirurgul ar putea fi nevoit să recurgă la intervenții chirurgicale deschise, în cazul apariției complicațiilor.

Procedurile CMI necesită instrumente chirurgicale special concepute, cum sunt dispozitivele laparoscopice și manipularea la distanță a instrumentelor cu observarea indirectă a câmpului chirurgical printr-un endoscop sau un dispozitiv similar. Instrumentele date sunt plasate prin incizii mici sau orificii naturale.

De ex. în chirurgia abdominală accesul instrumentelor este, de obicei, efectuat prin așa-numitele trocare, care sunt de tipul tubului de acces. Trocarele sunt tuburi, cum ar fi tuburi rigide, și, de preferință, au un diametru interior tipic cuprins între 5 și 12 mm, de ex. 5...10 mm.

În prezenta invenție, trocarele au, de preferință, un diametru de cel mult 12 mm, cum ar fi, de preferință, cel mult 10 mm, cum ar fi cel mult 8 mm, cum ar fi cel mult 6 mm, cum ar fi cel mult 4 mm, cum ar fi cel mult 2 mm. În prezentul context un trocar poate fi, de asemenea, un tub flexibil. Trocarul permite introducerea instrumentelor și a materialului, în timp ce creează spațiu pentru vizibilitate (cu ajutorul endoscoapelor video) și manipulare chirurgicală.

Procedurile CMI includ, de asemenea, chirurgia robotică. Dimensiunea mică a orificiilor folosită în CMI limitează tipurile de instrumente și materiale ce pot fi introduse în orificii. Toate instrumente și materialele chirurgicale folosite în timpul procedurilor CMI trebuie să fie de o asemenea dimensiune și condiție, care ar permite introducerea lor prin orificiile de acces.

5 Instrumentele și materialele sunt cel mai des special concepute pentru utilizarea în chirurgia minim invazivă.

Așadar, prin termenul "chirurgia minim invazivă" (CMI) se are în vedere orice procedură (chirurgicală sau de alt gen), care este mai puțin invazivă decât intervențiile chirurgicale deschise folosite pentru același scop. Multiple proceduri medicale sunt numite minim invazive, precum injectarea hipodermică, injectarea sub presiune, implanturi subdermale, endoscopia, 10 chirurgia percutanată, chirurgia laparoscopică, chirurgia toracoscopică, chirurgia artroscopică, criochirurgia, microchirurgia, chirurgia cu intervenție minimală, chirurgia endovasculară (precum angioplastia), cateterizarea coronariană, electrozi permanenți pentru spinare și creier, chirurgia stereotactică, procedura Nuss, metode imagistice medicale pe bază de radioactivitate, cum ar fi camera gama, tomografia cu emisii de pozitroni și SPECT (tomografia cu emisii 15 unică de fotoni). Procedurile conexe sunt chirurgia ghidată de imagini, chirurgia robotică și radiologia intervențională.

Procedurile minim invazive sunt efectuate prin una sau mai multe incizii scurte ("chirurgia prin gaura cheii") sau prin orificii naturale ale corpului. Terminologia variază în funcție de metoda de acces chirurgical, tipul de chirurgie, și instrumentele folosite, de ex. endoscopie, 20 laparoscopie sau toracoscopie.

Endoscopie înseamnă vizualizare interioară și se referă în mod specific la vizualizarea interioară a corpului în scopuri medicale cu ajutorul unui endoscop, un instrument folosit pentru examinarea părții interioare a unui organ cavitătar sau a cavității corpului. Așadar, prin cuvintele "chirurgie endoscopică" se are în vedere orice chirurgie efectuată cu ajutorul endoscopiei, precum endoscopia ce implică tractul gastro-intestinal (tractul GI): esofagul, stomacul și duodenul (esofagogastroduodenoscopie), intestinul subțire (enteroscopie), 25 intestinul gros/colon (colonoscopie, sigmoidoscopie), endoscopie cu magnificație a canalului biliar, (colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP), colangiopancreatoscopie asistată de duodenoscop, colangioscopie intraoperatorie); anoscop, proctoscop, rectoscop cu lungimi aproximative pentru, rect (rectoscopie) și anus (anoscopie), ambele fiind, de asemenea, numite (proctoscopie). Aceasta include ulterior tractul respiratoriu: nasul (rinoscopie), tractul respirator inferior (bronhoscopie), urechea (otoscop); tractul urinar (cistoscopie); sistemul reproductiv feminin (ginoscopie), colul uterin (colposcopie), uterul (histeroscopie), și trompele 35 uterine (faloscopie). Cavitățile corpului închise în mod normal pot fi vizualizate printr-o incizie mică: cavitatea abdominală sau pelviană (laparoscopie), interiorul unei articulații (artroscopie), organele pieptului (toracoscopie și mediastinoscopie); în timpul sarcinii: amnionul (amnioscopie), fetusul (fetoscopie). Aceasta include în continuare panendoscopia chirurgiei plastice (sau endoscopia triplă), care combină laringoscopia, esofagoscopia și bronhoscopia. Pe lângă aceasta, chirurgia ortopedică și chirurgia brațului, precum eliberarea endoscopică a 40 canalului încheieturii și spațiul epidural (epiduroscopie) este, de asemenea, o formă de endoscopie.

Chirurgia laparoscopică include operații în interiorul cavității abdominale sau pelviene, în timp ce chirurgia minimal invazivă efectuată pe cavitatea toracică sau piept este numită 45 chirurgie toracoscopică. Chirurgia laparoscopică și toracoscopică se referă ambele la un domeniu mai larg al endoscopiei.

Prin "orificiul de acces" sau "orificiu" se are în vedere punctul de intrare prin care este trecut purtătorul de collagen răscut al invenției înainte de a ajunge la locația țintă. Pentru variantele de executare a prezentei invenții cu privire la procedurile CMI, termenul "orificiu" sau "orificiu de acces" înseamnă punctul de intrare a instrumentelor și materialelor chirurgicale 50 utilizate în timpul procedurilor CMI. Așadar, asemenea instrumente și materiale chirurgicale trebuie să aibă o astfel de dimensiune și să fie într-o astfel de stare, care ar permite introducerea lor prin orificiile de acces. Orificiul de acces poate fi, de ex. un orificiu natural în corp sau poate fi, de ex. într-un trocar. Cu toate acestea, orificiul de acces sau orificiul nu este neapărat un punct de intrare îngust, acesta poate fi, de asemenea, o suprafață lată, precum un orificiu de 55 acces creat în timpul operației deschise, precum operația abdominală deschisă sau orificiul de acces/orificiul creat în timpul operației deschise pe cord.

Prin termenul "hemostază" se are în vedere, de ex. un proces complex, care cauzează oprirea unui proces de sângere. Acesta se referă la procesul de menținere a sângelui într-un

vas sangvin (opusul hemostazei este hemoragie). Majoritatea timpului aceasta include schimbarea sangelui dintr-o stare lichidă în una solidă (coagulare) sau de ex. prin etanșarea fizică a vaselor deschise.

5 Prin expresia "leziune" se are în vedere deteriorarea unui organism biologic, cum ar fi leziunea asociată cu efectuarea CMI. Leziunea țesutului poate include stări în care are loc scurgerea, de ex., a sangelui, limfei, bilei, lichidului cerebrospinal sau a aerului/gazului, fiind necesar astfel tratament local pentru a controla sangerarea (hemostaza) sau opri exudarea (etanșarea țesutului).

10 Prin termenii "organ" sau "țesut" se are în vedere orice organ sau țesut din corpul uman sau animal, fie că este izolat de corpul uman sau animal, fie în mod alternativ *in vivo*, de ex. un organ sau țesut care este operat în timpul unei proceduri chirurgicale. De exemplu, termenul "organ", după cum este folosit în prezenta, se poate referi, de ex., la oricare dintre organele din următoarea listă nelimitativă: - inimă, vase sangvine, glande salivare, esofag, stomac, ficat, vezica biliară, pancreas, intestin, colon, rect, anus, hipotalamus, hipofiză, glandă pituitară, epifiză, glandă pineală, glandă tiroidă, glandele paratiroide, glandele suprarenale, rinichi, ureter, vezică urinară, uretră, ganglion limfatic, vas limfatic, amigdale, vegetații adenoide, timus, splină, piele, păr, unghii, mușchi, creier, măduva spinării, nervi, ovare, trompe uterine, uter, vagin, glande mamare, testicule, canalul deferent, vezicule seminale, prostată, penis, splină, faringe, laringe, trahee, bronhii, plămâni, diafragmă, oase, cartilaj, ligamente și tendoane. Termenul "țesut", după cum este folosit în prezenta descriere se poate referi de ex. la oricare dintre tipurile de țesut din următoarea listă nelimitativă: - țesutul epitelial, țesut conjunctiv, țesut muscular și/sau țesutul nervos.

20 Prin termenul "procentaj masă/masă" sau "% m/m" se are în vedere gramele, substanța per grame a altei substanțe în procente (la 100 grame). Astfel, dacă, de ex., apa reziduală este prezentă într-o cantitate de 2% m/m într-un purtător de collagen, aceasta are menirea să însemne că 2 grame de apă sunt prezente în 98 grame de purtător de collagen. Masa totală va fi 100 de grame de purtător de collagen, inclusiv apă reziduală, însă volumul de 100 de grame de reziduu poate fi diferit de 100 ml.

30 Atragem atenția că prin "greutatea" purtătorilor de collagen se are în vedere greutatea purtătorului de collagen excluzând greutatea stratului de acoperire.

Este necesar de notat că variantele de executare și caracteristicile descrise în contextul unuia dintre aspectele prezentei invenții se aplică, de asemenea, altor aspecte ale invenției, adică toate aspectele care se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat se aplică, de asemenea, unui purtător de collagen comprimat sau unui purtător de collagen rulat sau unui purtător de collagen comprimat, rulat și derulat sau unui purtător de collagen răsucit (deoarece termenii "răsucit" și "rulat" sunt folosiți alternativ în prezenta), și în mod similar pentru aspectele procedului.

40 Un aspect al prezentei invenții se referă la un procedeu de răsucire a unui purtător de collagen, purtătorul de collagen fiind format dintr-un (i) strat de collagen și (ii) un strat de acoperire ce conține fibrinogen și trombină, procedeul menționat cuprinzând etape succesive de:

- umectare a, cel puțin, unei părți a purtătorului de collagen menționat,
- răsucire a purtătorului de collagen menționat prin prinderea purtătorului de collagen între o pereche de elemente alungite, și rotirea perechii de elemente alungite în jurul unei axe paralele
- 45 cu o extensie longitudinală a elementelor alungite pentru a răsuci purtătorul de collagen pe elemente, în timp ce purtătorul de collagen este susținut pe un dispozitiv de suport,
- uscare a purtătorului de collagen răsucit,
- oferind astfel un purtător de collagen răsucit cu formă stabilă.

50 Un alt aspect al prezentei invenții se referă la un procedeu de răsucire a unui purtător de collagen, purtătorul de collagen fiind format dintr-un (i) strat de collagen și (ii) un strat de acoperire ce conține fibrinogen și trombină, procedeul menționat cuprinzând etape succesive de:

- umectare a, cel puțin, unei părți a purtătorului de collagen menționat,
- răsucire a purtătorului de collagen menționat,
- 55 • uscare a purtătorului de collagen răsucit, oferind astfel un purtător de collagen răsucit cu formă stabilă.

Orice tip de fibrinogen și/sau trombină poate fi folosit în stratul de acoperire, de preferință, fibrinogenul și/sau trombina folosită în stratul de acoperire este, aproape, solidă și/sau solidă. Se preferă ca fibrinogenul și/sau trombina să fie uscată. De preferință, etapele succesive

menționate sunt etape consecutive. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, procedeul constă din etapele sus-menționate. Într-o altă variantă de executare, procedeul cuprinde sau constă din etapele sus-menționate și o etapă ulterioară de ambalare, unde produsul răsucit este închis ermetic într-un recipient, și sterilizat. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, răsucirea este executată prin prinderea purtătorului de collagen cu ajutorul a, cel puțin, unui dispozitiv de prindere. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, răsucirea este executată prin prinderea purtătorului de collagen cu ajutorul a, cel puțin, unei perechi de clește sau pensete.

10 Uscarea purtătorului de collagen răsucit poate fi efectuată cu ajutorul oricărui procedeu potrivit de uscare, cum ar fi de ex. prin suflarea aerului cu un nivel de umiditate mai scăzut decât a purtătorului de collagen răsucit și opțional încălzirea aerului. De preferință, uscarea menționată durează, cel puțin, 5 min., cum ar fi între 5 min. și o oră, cum ar fi între 20 și 40 de min., cum ar fi între 25 și 35 de min.. De exemplu, un canal de ventilare poate fi folosit pentru etapa de uscare.

15 Orice suprafață a purtătorului de collagen poate fi umectată. De preferință, cel puțin stratul de acoperire al purtătorului de collagen menționat este umectat. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, doar stratul de acoperire este umectat, în altă variantă de executare a invenției atât partea superioară cât și cea inferioară a purtătorului de collagen sunt umectate. Într-o altă variantă de executare a prezentei invenții, suprafața umectată este stratul de collagen.

20 De preferință, stratul de collagen este umidificat cu un solvent. Orice solvent potrivit poate fi folosit, cum ar fi un solvent organic sau apă. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, solventul cuprinde sau constă din etanol, cum ar fi etanol deshidratat cu un conținut maxim de 0,1% apă. Într-o altă variantă de executare, solventul cuprinde sau constă din etanol, cum ar fi etanol deshidratat cu un conținut maxim de 0,1% apă și apă. Solventul poate, de asemenea, cuprinde sau consta din izopropanol. Solventul poate fi, alternativ, un amestec de, cel puțin 25 70% etanol, cum ar fi etanol deshidratat cu un conținut maxim de 0,1% apă și un alt solvent (cum ar fi apă), cum ar fi cel puțin 80% etanol, cum ar fi cel puțin 90% etanol, cum ar fi cel puțin 95% etanol. Într-o altă variantă de executare solventul poate fi un amestec de cel puțin 80% izopropanol și un alt solvent (cum ar fi apa), cum ar fi cel puțin 90% sau 95% izopropanol. Solventul poate cuprinde, de asemenea, fibrinogen și/sau trombină și/sau alți factori. Într-o variantă preferențială de executare etanolul poate fi etanol deshidratat cu un conținut maxim de 0,1% apă.

Într-o variantă de executare a prezentei invenții, etapa de rulare/răsucire este efectuată după ce stratul de acoperire a fost înmuiat.

35 De preferință, stratul de acoperire a purtătorului de collagen este umectat cu ajutorul unui solvent. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, purtătorul de collagen este umidificat pe stratul de acoperire cu un solvent într-o cantitate cuprinsă între 0,1 și 25 cm² pe suprafața stratului de acoperire, cum ar fi, de ex. 1,2...10,75 mg/cm² pe suprafața stratului de acoperire. Pentru variantele rulate de dimensiunile unui TachoSil® standard, disponibile pe piață (cum ar fi, de ex. fibrele de dimensiune medie), se preferă următoarele cantități de solvent pe stratul de 40 acoperire: 30...160 mg solvent (cum ar fi etanol) per purtător de collagen, cum ar fi 30...100 mg solvent (cum ar fi etanol) per purtător de collagen, cum ar fi, de preferință, 90...100 mg solvent (cum ar fi etanol) per purtător de collagen, cum ar fi pentru un purtător de collagen cu o suprafață de acoperire de 25 cm², cum ar fi pentru purtătorul de collagen de dimensiuni mici sau medii Tachosil®. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, solventul cuprinde sau 45 constă din etanol sau etanol deshidratat cu un conținut maxim de 0,1% apă.

Într-o variantă de executare a procedurii de răsucire a unui purtător de collagen, procedeul cuprinde ulterior etapa de comprimare a purtătorului de collagen pentru a reduce grosimea acestuia. De ex. purtătorul de collagen poate fi comprimat cu o proporție de comprimare 50 cuprinsă între 2 și 18, cum ar fi de ex. 4...14, cum ar fi, de preferință, 6...12. Etapa de comprimare poate fi realizată, într-o variantă de executare prin trecerea purtătorului de collagen umidificat printr-un set de role cu o mărime a spațiului mai mică decât grosimea purtătorului de collagen înainte de trecerea prin setul de role. Un exemplu de mărime a spațiului este de 0,2 mm...2 mm, cum ar fi, de ex. 0,4...1,6 mm, cum ar fi 0,5...1,0 mm, sau cel mult 0,75 mm, cum 55 ar fi de ex. 0,5...0,75. O mărime preferată a spațiului este de 0,6 mm. Comprimarea este, de preferință, realizată înainte de răsucirea purtătorului de collagen.

În timpul etapei de uscare în procesul de răsucire, purtătorul de collagen răsucit poate fi susținut de un dispozitiv de suport, de ex. prin intrarea în contact cu dispozitivul de suport. De ex. cel puțin, o margine a purtătorului de collagen răsucit este fixată de dispozitivul de suport

față de purtătorul de collagen răsucit în timpul uscării, adică marginea purtătorului de collagen răsucit este împinsă spre dispozitivul de suport. Dispozitivul de suport poate avea orice formă potrivită, cum ar fi de ex. în formă de "U", formă rotunjită, formă tubulară sau orice altă formă capabilă să susțină și să mențină forma răsucită a purtătorului de collagen în timpul uscării acestuia, înainte ca produsul să devină de formă stabilă în stare uscată. Într-o variantă preferențială de executare, dispozitivul de suport reprezintă o cavitate în formă de un segment al unui cilindru având, cel puțin, un capăt deschis, și în care partea curbă a segmentului de cilindru se extinde, cel puțin, la 180° (fig. 11). Într-o variantă de executare a prezentei invenții, muchia purtătorului de collagen răsucit este montată în interiorul segmentului cilindrului și muchia se mărginește cu suprafața interioară a cilindrului.

De preferință, procedeul din prezenta invenție cuprinde ulterior etapa de extragere a elementelor alungite din purtătorul de collagen răsucit. De exemplu, extragerea elementelor alungite este efectuată înainte de uscarea purtătorului de collagen răsucit. Elementele alungite pot fi o pereche de clește. Deci, extragerea cel puțin a unei perechi de clește poate fi efectuată înainte de uscarea purtătorului de collagen răsucit. De preferință, elementele alungite formează un dispozitiv de prindere.

Intr-o variantă de executare a prezentei invenții, procedeul cuprinde, de asemenea, etapa de plasare a purtătorului de collagen răsucit cu formă stabilă într-un recipient și apoi de închidere ermetică a recipientului. De exemplu, purtătorul răsucit poate fi plasat într-un recipient intern, iar recipientul intern poate fi plasat într-un recipient extern, care cuprinde opțional etapa de plasare a unui desicator în interiorul recipientului extern înainte de închiderea ermetică a recipientului.

De preferință, procedeul prezentei invenții cuprinde etapa de sterilizare a purtătorului de collagen răsucit. Aceasta poate fi realizat, de ex. cu ajutorul radiației gama. O variantă de executare a prezentei invenții cuprinde etapa de sterilizare a purtătorului de collagen răsucit până la un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10...6 cu ajutorul radiației gama.

Procedeul prezentei invenții poate cuprinde o etapă în care pe partea exterioară a recipientului extern este plasată o etichetă cu informații referitoare la produsul prezentei invenții, cum ar fi de ex. referitoare la nivelul de sterilizare.

Intr-o variantă de executare a prezentei invenții, procedeul de răsucire a unui purtător de collagen posedă particularitatea că atmosfera din jurul purtătorului de collagen și a dispozitivului de umidificare în timpul umidificării, comprimării și răsucirii, este menținută la o temperatură și/sau umiditate setată. Temperatura și/sau umiditatea pot, de ex. să fie cuprinse între 10...40°C și 10...70% UR. De preferință, temperatura este de 18...22°C și umiditatea relativă este de 30...50%.

Intr-o variantă de executare temperatura este de 5...30°C, cum ar fi 10...25°C, cum ar fi 10...30°C, cum ar fi 15...30°C. Intr-o altă variantă de executare umiditatea relativă este de 2...60% UR, cum ar fi 10...55% UR, cum ar fi 20...55% UR, cum ar fi 30...55% UR, cum ar fi 40...55% UR. De preferință, umiditatea relativă este de 30...50% UR.

Un alt aspect al prezentei invenții se referă la un purtător de collagen răsucit care poate fi obținut prin oricare din procedeele de răsucire sau rulare descrise în prezenta (termenii "răsucire" și "rulare" sunt folosiți alternativ în prezenta). De exemplu, prezenta invenție se referă într-o variantă de executare la un purtător de collagen răsucit obținut printr-un procedeu al prezentei invenții.

Un alt aspect al prezentei invenții se referă la un purtător de collagen răsucit

- care cuprinde un strat de collagen și un strat de acoperire deasupra stratului de collagen, stratul de acoperire conținând trombină (preferabil aproape solidă) și fibrinogen (preferabil aproape solid), și

- care are forma unui element alungit cu numeroase bobine ale purtătorului de collagen în jurul axei longitudinale a elementului alungit și, cel puțin, bobina(e) exterioară(e) fiind orientată(e) astfel, încât stratul de acoperire constituie suprafața exterioară a fiecărei bobine exterioare sus-menționate,

caracterizat prin aceea că

- purtătorul de collagen răsucit este de formă stabilă și definește un purtător de collagen într-o configurație răsucită, în care bobina(e) exterioară(e) menționată(e) se întinde de-a lungul unei spirale în secțiunea transversală a purtătorului de collagen.

Bobinele numite bobinele exterioare sunt, de preferință, fiecare bobină a purtătorului de collagen răsucit cu excepția bobinei interioare, care, de obicei, este răsucită în formă de "S", când este privită din profil transversal. În unele variante de executare, purtătorul de collagen

răsucit poate cuprinde doar o singură bobină exterioară și în aceste cazuri bobina numită bobina exterioară este, de preferință, această bobină exterioară unică.

5 Purtătorul de collagen răsucit cuprinde un strat de collagen. Stratul de collagen poate fi fabricat din orice collagen potrivit, cum ar fi, de ex. o spumă sau burete de collagen, cum ar fi, de ex., produsul "TachoTop" disponibil în vânzare de la compania Nycomed. Un tip preferat de collagen este collagenul uman, cum ar fi o spumă de collagen uman solidificat. Purtătorul de collagen răsucit cuprinde, de asemenea, un strat de acoperire deasupra stratului de collagen, care cuprinde trombină și fibrinogen. Trombina este, de preferință, aproape solidă sau solidă. Fibrinogenul este, de preferință, aproape solid sau solid. De preferință, atât trombina, cât și fibrinogenul sunt în formă solidă. De preferință, învelișul cuprinde, de asemenea, riboflavină, care asigură o culoare galbenă și permite medicului să determine care este fața activă a purtătorului de collagen.

10 În variantele preferențiale de executare a prezentei invenții, cel puțin, bobinele exterioare sau fiecare bobină a purtătorului de collagen răsucit este orientată astfel, încât stratul de acoperire constituie suprafața interioară a fiecărei bobine. În alte variante de executare a prezentei invenții, fiecare bobină sau, cel puțin, bobinele exterioare ale purtătorului de collagen răsucit este/sunt orientată(e) astfel, încât stratul de acoperire constituie suprafața exterioară a fiecărei bobine menționate.

20 Într-o variantă de executare a prezentei invenții, purtătorul de collagen este, de preferință, o construcție stratificată, de ex. care constă dintr-un strat de collagen și un strat de acoperire deasupra stratului de collagen.

25 Purtătorul de collagen răsucit din prezenta invenție este de formă stabilă. Aceasta poate însemna, de ex. că purtătorul de collagen răsucit este de formă stabilă în sensul că el nu se dezrăsușește când este nemișcat. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, stabilitatea formei purtătorului de collagen răsucit se reduce, atunci când acesta este umezit, prin aceasta se are în vedere că produsul devine mai flexibil (cu o formă mai puțin stabilă). Într-o variantă preferențială de executare a prezentei invenții, stabilitatea formei purtătorului de collagen răsucit este asigurată substanțial doar de înveliș. Cel puțin, o oarecare stabilitate a formei purtătorului de collagen răsucit poate fi asigurată într-o variantă de executare de bobina exterioară a purtătorului. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, stabilitatea formei purtătorului de collagen răsucit este asigurată de o zonă pe marginea purtătorului de collagen răsucit care aderă la bobina subiacentă. Într-o altă variantă de executare, stabilitatea formei purtătorului de collagen răsucit este asigurată de o aderare între bobine. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, stabilitatea formei purtătorului de collagen răsucit este asigurată de purtătorul de collagen răsucit care nu are tensiune mecanică. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, stabilitatea formei purtătorului de collagen răsucit este asigurată de predominarea tensiunii mecanice care acționează pentru a dezrăsuci purtătorul de collagen răsucit prin aderarea între bobine. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, stabilitatea formei purtătorului de collagen răsucit este asigurată de bobina care are un modul de elasticitate de 5...100 N/cm².

40 Într-o variantă de executare a prezentei invenții, stabilitatea formei este asigurată de purtătorul de collagen răsucit ce formează o bobină fragilă care se deteriorează când este supusă presiunii fără deformare semnificativă.

45 Într-o variantă preferențială de executare a prezentei invenții, purtătorul de collagen răsucit într-o configurație derulată este o folie (de preferință, de formă dreptunghiulară sau pătrată), având, de preferință, o lățime, o lungime și o grosime. De preferință, purtătorul de collagen derulat menționat este o folie dreptunghiulară sau pătrată. De preferință, folia are o grosime cuprinsă între 0,5...10 mm, cum ar fi de ex. 0,5...8 mm, de ex. 0,5...6 mm. Într-o variantă preferențială de executare a prezentei invenții, grosimea menționată este preferabil de 1...4 mm, cum ar fi preferabil de 1...3 mm. Grosimea poate fi, într-o variantă de executare, de cel mult 4 mm sau cel mult 5 mm sau cel mult 6 mm sau cel mult 7 mm. Purtătorul de collagen derulat are preferabil o suprafață deasupra suprafeței sale superioare (care, de preferință, este acoperită cu stratul de acoperire) de 4...100 cm², mai preferabil 5...75 cm², cum ar fi 10...50 cm², cum ar fi 20...30 cm², de ex. 25 cm² care poate fi, de ex. oferită de o suprafață superioară a unei folii pătrate de collagen cu dimensiunile de 5 cmx5 cm.

55 Într-o variantă de executare a prezentei invenții, purtătorul de collagen răsucit cuprinde sau constă din trei, patru sau cinci bobine.

Într-o variantă de executare a prezentei invenții, purtătorul de collagen răsucit are o formă cilindrică cu un diametru exterior mai mic de 12 mm, cum ar fi mai mic de 11 mm, cum ar fi

mai mic de 10 mm, cum ar fi mai mic de 9 mm, cum ar fi mai mic de 8 mm, cum ar fi mai mic de 7 mm, cum ar fi mai mic de 6 mm, cum ar fi mai mic de 5 mm, cum ar fi mai mic de 4 mm, cum ar fi mai mic de 3 mm. De exemplu, purtătorul de collagen răsucit are un diametru exterior de 1...12 mm, cum ar fi de ex. de 3...11 mm, cum ar fi de ex. de 5...10 mm, cum ar fi, de

5 preferință, de 5...9 mm, cum ar fi de ex. de 6...8 mm.

Intr-o variantă de executare a prezentei invenții, purtătorul de collagen răsucit are o bobină interioară în formă de S în jurul axei longitudinale a purtătorului de collagen răsucit. Se preferă ca învelișul stratului de acoperire a purtătorului de collagen răsucit să nu aibă fisuri străpunse, cum ar fi fisuri străpunse vizibile cu ochiul liber.

10 Prezentă invenție se referă în continuare la un purtător de collagen răsucit și ambalat, care cuprinde purtătorul de collagen răsucit conform prezentei invenții plasat într-un recipient. Recipientul poate fi, de exemplu, închis ermetic pentru a preveni contaminarea și/sau degradarea și/sau pentru a menține stabilitatea formei purtătorului de collagen răsucit. De preferință, recipientul este închis ermetic pentru a preveni contaminarea și/sau absorbția

15 solvenților lichizi, cum ar fi a apei. Recipientul poate cuprinde, de asemenea, într-o variantă de executare un agent de deshidratare, cum ar fi silicagel plasat în recipient.

Recipientul poate cuprinde într-o variantă de executare un recipient interior și un recipient exterior. De preferință, recipientul interior cuprinde o cavitate în formă de un segment al unui cilindru, și în care partea curbă a segmentului cilindrului se extinde, cel puțin, la 180°,

20 cavitatea fiind etanșată de o folie detașabilă sau fragilă. Se preferă ca recipientul exterior să cuprindă un saculeț închis ermetic în interiorul căruia este plasat recipientul interior închis ermetic împreună cu un agent de deshidratare.

Purtătorul de collagen răsucit și ambalat conform invenției poate cuprinde, de asemenea, o etichetă plasată pentru a fi examinată vizual fără a deschide ambalajul și care să indice dacă ambalajul cu purtătorul de collagen răsucit a fost expus sterilizării cu radiație, cum ar fi razelor X, cum ar fi razelor X cu energie înaltă, sau cum ar fi radiației gama, sau cum ar fi fasciculelor de electroni, sau cum ar fi luminii ultraviolete. Eticheta poate fi plasată de ex. pe partea

25 exterioră a recipientului exterior.

Purtătorul de collagen răsucit și ambalat conform invenției poate cuprinde, de asemenea, o pungă sterilă din plastic cu o cantitate minimă de aer în interior, de preferință fără aer, punga fiind special ajustată pentru a proteja activarea purtătorului de collagen răsucit de către fluidele organice în timpul folosirii de ex. în operații. Aceasta este ilustrat în fig. 10. Această pungă subțire din plastic poate fi folosită opțional după dezambalarea purtătorului de collagen răsucit și ambalat conform invenției.

30 Un aspect al invenției se referă la un procedeu de preparare a unui purtător de collagen rulat și comprimat care cuprinde etapele:

a) oferire a unui purtător de collagen având un înveliș ce cuprinde fibrinogen solid și trombină solidă, distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat,

40 b) umectare opțională, cel puțin, a unei părți a purtătorului de collagen menționat oferind un purtător de collagen umidificat opțional,

c) comprimare a purtătorului de collagen umidificat opțional oferind un purtător de collagen comprimat,

d) rulare a purtătorului de collagen comprimat menționat,

e) obținere a unui purtător de collagen comprimat și rulat,

45 f) uscare opțională a purtătorului de collagen comprimat și rulat din etapa e),

g) sterilizare opțională a purtătorului de collagen comprimat și rulat din etapa e) sau f),

h) ambalare opțională a purtătorului de collagen comprimat și rulat din etapa e), f) sau g) într-un recipient potrivit,

și astfel de obținere a unui purtător de collagen comprimat și rulat având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

50 I. un diametru de maximum 10 mm,

II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derularea purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat, și

III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

55 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care etapele de preparare a purtătorului de collagen comprimat și rulat cuprind etapele:

a) umectare, cel puțin, a unei părți a purtătorului de collagen menționat oferind un purtător de collagen umidificat,

- b) comprimare a purtătorului de collagen umidificat oferind un purtător de collagen comprimat,
- c) rulare a purtătorului de collagen comprimat menționat oferind un purtător de collagen comprimat și rulat,
- 5 d) uscare a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat,
- e) sterilizare opțională a purtătorului de collagen comprimat și rulat din etapa c) sau d),
- f) ambalare opțională a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat din etapa c), d) sau e) într-un recipient potrivit.
- 10 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care etapele de preparare a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat cuprind etapele:
 - a) umectare, cel puțin, a unei părți a purtătorului de collagen menționat oferind un purtător de collagen umidificat,
 - b) comprimare a purtătorului de collagen umidificat oferind un purtător de collagen comprimat,
 - 15 c) rulare a purtătorului de collagen comprimat menționat oferind un purtător de collagen comprimat și rulat,
 - d) uscare a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat,
 - e) sterilizare a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat din etapa c) sau d),
 - f) ambalare opțională a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat din etapa c), d) sau e) într-un recipient potrivit.
 - 20 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care etapele de preparare a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat cuprind etapele:
 - a) umectare, cel puțin, a unei părți a purtătorului de collagen menționat oferind un purtător de collagen umectat,
 - 25 b) comprimare a purtătorului de collagen umectat menționat oferind un purtător de collagen comprimat,
 - c) rulare a purtătorului de collagen comprimat menționat oferind un purtător de collagen comprimat și rulat,
 - d) uscare a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat,
 - 30 e) sterilizare a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat,
 - f) ambalare a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat într-un recipient potrivit.
 - O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat are o capacitate adezivă de, cel puțin, 50 mmHg măsurată de un test de presiune (TCP) după derularea purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat.
 - 35 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat are o capacitate adezivă de, cel puțin, 60 mmHg măsurată de un test de presiune (TCP) după derularea purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat.
 - 40 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care etanolul este folosit pentru umectarea, cel puțin, a unei părți a purtătorului de collagen menționat.
 - O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care etanolul menționat este aplicat într-o cantitate de circa 0,8...10,4 mg/cm² pe purtătorul de collagen.
 - 45 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care etanolul menționat este aplicat într-o cantitate de circa 0,8...6,1 mg/cm² pe purtătorul de collagen.
 - 50 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care etanolul menționat este aplicat într-o cantitate de circa 1,2...4,7 mg/cm² pe purtătorul de collagen.
 - O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care etanolul menționat este aplicat pe, cel puțin, o față a purtătorului de collagen menționat care cuprinde învelișul menționat, de ex. etanolul menționat este aplicat pe cel puțin o față a purtătorului de collagen menționat, în care, cel puțin fața menționată cuprinde un înveliș.
 - 55 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care etanolul menționat este aplicat pe, cel puțin, o față a purtătorului de collagen menționat care nu cuprinde învelișul menționat.

O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care etanolul menționat este aplicat pe, cel puțin, două fețe opuse ale purtătorului de collagen menționat, în care, cel puțin una dintre fețele menționate cuprinde învelișul menționat.

- 5 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care învelișul menționat este orientat spre exterior pe purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat.

O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care învelișul menționat este orientat spre interior pe purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat.

- 10 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care comprimarea menționată este realizată cu ajutorul unei cilindrări cu o mărime a spațiului între role de cel mult 0,75 mm și în care diametrul rolor sunt de circa 10...100 mm.

O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care sterilizarea menționată este realizată cu ajutorul radiației gama.

- 15 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorii de collagen menționați sunt prelucrați la 3...35°C și 5...80% UR (umiditatea relativă).

O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorii de collagen menționați sunt prelucrați la 18...22°C și 36...65% UR (umiditatea relativă).

- 20 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care uscarea menționată duce la faptul că purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat cuprinde cel mult 2,0% m/m etanol (rezidual).

O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care uscarea menționată duce la faptul că purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat cuprinde cel mult 1,6% m/m etanol (rezidual).

- 25 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care uscarea menționată duce la faptul că purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat cuprinde cel mult 10,0% m/m apă (reziduală).

O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care uscarea menționată duce la faptul că purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat cuprinde cel mult 8,0% m/m apă (reziduală).

- 30 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care uscarea menționată duce la faptul că purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat cuprinde cel mult 8,0% m/m apă (reziduală).

O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care învelișul menționate cuprinde fibrinogen uman solid într-o cantitate de circa 5,5 mg/cm² și trombină umană solidă într-o cantitate de circa 2,0 UI/cm².

- 35 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat înregistrează o pierdere a învelișului imediat după derulare de mai puțin de 0,6 mg/cm² măsurată prin cântărire.

O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat este, cel puțin, parțial prelucrat mecanic, oferind astfel un purtător de collagen comprimat și rulat, cel puțin parțial mecanic, cum ar fi un purtător de collagen comprimat și rulat mecanic.

- 40 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen menționat are o densitate cuprinsă între 3,0...4,5 mg/cm³. Densitatea unui purtător de collagen din prezenta invenție este densitatea purtătorului de collagen excluzând stratul de acoperire.

Un aspect al invenției se referă la un procedeu de preparare a unui purtător de collagen comprimat care cuprinde etapele:

- 45 a. oferire a unui purtător de collagen având un înveliș ce cuprinde fibrinogen solid și trombină solidă, distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat,
- 50 b. umectare opțională, cel puțin, a unei părți a purtătorului de collagen menționat oferind un purtător de collagen umectat opțional,
- c. comprimare a purtătorului de collagen umidificat opțional oferind un purtător de collagen comprimat,
- d. uscare opțională a purtătorului de collagen comprimat menționat din etapa c),
- 55 e. sterilizare opțională a purtătorului de collagen comprimat menționat din etapa c) sau d),
- f. ambalare a purtătorului de collagen comprimat menționat din etapa c), d) sau e) într-un recipient potrivit,

și astfel de obținere a unui purtător de collagen comprimat având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

- I. o grosime de cel mult 4 mm,
- II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP),
- III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen comprimat menționat are o capacitate adezivă de, cel puțin, 50 mmHg măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP).

- 10 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen comprimat menționat are o capacitate adezivă de, cel puțin, 60 mmHg măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP).

- 15 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen menționat are o densitate cuprinsă între 3,0...4,5 mg/cm³. Densitatea unui purtător de collagen din prezenta invenție este densitatea purtătorului de collagen excluzând stratul de acoperire.

Un aspect al invenției se referă la un procedeu de preparare a unui purtător de collagen rulat care cuprinde etapele:

- 20 a. oferire a unui purtător de collagen având un înveliș ce cuprinde fibrinogen solid și trombină solidă, distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat,
- b. umectare opțională, cel puțin, a unei părți a purtătorului de collagen menționat oferind un purtător de collagen umectat opțional,
- c. rulare a purtătorului de collagen menționat oferind un purtător de collagen rulat,
- d. uscare opțională a purtătorului de collagen rulat din etapa c),
- 25 e. sterilizare opțională a purtătorului de collagen rulat din etapa c) sau d),
- f. ambalare opțională a purtătorului de collagen rulat din etapa c), d) sau e) într-un recipient potrivit,

și astfel de obținere a unui purtător de collagen rulat având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

- 30 I. un diametru de cel mult 10 mm,
- II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derularea purtătorului de collagen rulat menționat, și
- III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

- 35 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen rulat menționat are o capacitate adezivă de, cel puțin, 50 mmHg măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derularea purtătorului de collagen menționat.

O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen rulat menționat are o capacitate adezivă de, cel puțin, 60 mmHg măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derularea purtătorului de collagen menționat.

- 40 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen rulat menționat înregistrează o pierdere a învelișului imediat după derulare de mai puțin de 0,6 mg/cm² măsurată prin cântărire.

O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen are, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice: modul de elasticitate variind între 5 și 100 N/cm², densitatea de 1...10 mg/cm³, diametrul camerei de peste 0,75 mm și mai mic de 4 mm și/sau având o medie a diametrului camerei sub 3 mm și distribuite uniform și fixate pe purtătorul de collagen menționat:

- a) fibrinogen solid
- b) trombină solidă.

- 50 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen menționat are o densitate cuprinsă între 3,0...4,5 mg/cm³.

Densitatea unui purtător de collagen din prezenta invenție reprezintă densitatea purtătorului de collagen excluzând stratul de acoperire.

- 55 Un aspect al invenției se referă la un procedeu de derulare a unui purtător de collagen comprimat și rulat care cuprinde etapele:

- a) oferire a unui purtător de collagen comprimat și rulat, preparat conform procedurii invenției,
- b) dezambalare a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat din recipientul potrivit menționat,

c) trecere a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat printr-un orificiu de acces, cum ar fi un trocar,

d) derulare a purtătorului de collagen comprimat și rulat menționat după ieșirea din orificiul de acces menționat,

- 5 e) obținere a unui purtător de collagen comprimat, rulat și derulat având o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP), și un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

10 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat înregistrează o pierdere a învelișului imediat după derulare de mai puțin de 0,6 mg/cm² măsurată prin cântărire.

O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat are o capacitate adezivă de, cel puțin, 50 mmHg măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derulare.

- 15 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat are o capacitate adezivă de, cel puțin, 60 mmHg măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derulare.

Un aspect al invenției se referă la un procedeu de derulare a unui purtător de collagen rulat care cuprinde etapele:

- 20 a) oferire a unui purtător de collagen rulat, preparat conform procedurii invenției,
b) dezambalare a purtătorului de collagen rulat menționat din recipientul potrivit menționat,

c) trecere a purtătorului de collagen rulat menționat printr-un orificiu de acces, cum ar fi un trocar,

- 25 d) derulare a purtătorului de collagen rulat menționat după ieșirea din orificiul de acces menționat,

e) obținere a unui purtător de collagen rulat și derulat având o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) și un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

- 30 Un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen rulat menționat înregistrează o pierdere a învelișului imediat după derulare de mai puțin de 0,6 mg/cm² măsurată prin cântărire.

O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen rulat menționat are o capacitate adezivă de, cel puțin, 50 mmHg măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derulare.

- 35 O variantă de executare a invenției se referă la un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen rulat menționat are o capacitate adezivă de, cel puțin, 60 mmHg măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derulare.

Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat, preparat conform procedurii invenției, purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat având un înveliș ce cuprinde fibrinogen solid și trombină solidă, care este distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat, și având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

- 40 I. un diametru de cel mult 10 mm,
II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată după derulare cu ajutorul unui test de presiune (TCP),
45 III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției, în care învelișul menționat cuprinde fibrinogen uman solid într-o cantitate de circa 5,5mg/cm² și trombină umană solidă într-o cantitate de circa 2,0 UI/cm².

- 50 O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției, în care purtătorul de collagen menționat are un diametru de cel mult 8 mm.

O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției, în care învelișul menționat este orientat spre exterior.

O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției, în care învelișul menționat este orientat spre interior.

- 55 O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției, în care uscarea menționată duce la faptul că purtătorul de collagen menționat cuprinde cel mult 2,0% m/m etanol (rezidual).

O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției care cuprinde cel mult 1,6% m/m etanol (rezidual).

O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției care cuprinde cel mult 8,0% m/m apă (reziduală).

O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției care cuprinde cel mult 5,0% m/m apă (reziduală).

- 5 O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției, în care purtătorul de collagen menționat este iradiat cu ajutorul radiației gama.

- 10 O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției, în care purtătorul de collagen menționat are o capacitate adezivă de, cel puțin, 50 mmHg măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derularea purtătorului de collagen menționat.

- 15 O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției, în care purtătorul de collagen menționat are o capacitate adezivă de cel puțin 60 mmHg măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derularea purtătorului de collagen menționat.

O variantă de executare a invenției se referă la un produs conform invenției, în care purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat este, cel puțin, parțial prelucrat mecanic, oferind astfel un purtător de collagen comprimat și rulat, cel puțin, parțial mecanic, cum ar fi un purtător de collagen comprimat și rulat mecanic.

- 20 Un aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat, care poate fi obținut printr-un procedeu ce cuprinde etapele:

a. oferire a unui purtător de collagen având un înveliș ce cuprinde fibrinogen solid și trombină solidă, distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat,

- 25 b. umectare opțională a cel puțin unei părți a purtătorului de collagen menționat oferind un purtător de collagen umidificat opțional,

c. comprimare a purtătorului de collagen umidificat opțional oferind un purtător de collagen comprimat,

d. rulare a purtătorului de collagen comprimat menționat,

- 30 e. obținere a unui purtător de collagen comprimat și rulat,

f. uscare opțională a purtătorului de collagen comprimat și rulat din etapa e),

g. sterilizare opțională a purtătorului de collagen comprimat și rulat din etapa e) sau f),

h. ambalare opțională a purtătorului de collagen comprimat și rulat din etapa e), f) sau g) într-un recipient potrivit,

- 35 și astfel de obținere a unui purtător de collagen comprimat și rulat având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

I. un diametru de cel mult 10 mm,

II. o capacitate adezivă de, cel puțin, 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derularea purtătorului de collagen menționat,

III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

- 40 O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat, care poate fi obținut printr-un procedeu conform invenției, în care purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat este, cel puțin, parțial prelucrat mecanic, oferind astfel un purtător de collagen comprimat și rulat, cel puțin, parțial mecanic, cum ar fi un purtător de collagen comprimat și rulat mecanic.

- 45 Un aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat, rulat și derulat conform invenției care are, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

I. o grosime de cel mult 4 mm,

II. o capacitate adezivă de cel puțin 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP),

- 50 III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} ,

IV. purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat poate să adere la țesut în timp ce este derulat fără a fi răsucit înapoi.

O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen comprimat, rulat și derulat conform invenției, în care purtătorul de collagen comprimat, rulat și derulat menționat este, cel puțin, parțial prelucrat mecanic, oferind astfel un purtător de collagen comprimat și rulat, cel puțin, parțial mecanic și derulat, cum ar fi un purtător de collagen comprimat și rulat mecanic și derulat.

Un aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat, rulat și derulat conform invenției, având un înveliș ce cuprinde fibrinogen solid și trombină solidă, care este

distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat, și având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

- I. o grosime de cel mult 4 mm,
- II. o capacitate adezivă de cel puțin 40 mmHg, măsurată cu ajutorul camerei TCP,
- 5 III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} ,
- IV. purtătorul de collagen comprimat și rulat menționat poate să adere la țesut în timp ce este derulat fără a fi răsucit înapoi.

O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen comprimat, rulat și derulat conform invenției, în care purtătorul de collagen comprimat, rulat și derulat menționat este sau a fost, cel puțin, parțial prelucrat mecanic, oferind astfel un purtător de collagen comprimat și rulat, cel puțin, parțial mecanic și derulat, cum ar fi un purtător de collagen comprimat și rulat mecanic și derulat.

Un aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat conform invenției, având un înveliș ce cuprinde fibrinogen solid și trombină solidă, care este distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat, și având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

- I. o grosime de cel mult 4 mm,
- II. o capacitate adezivă de cel puțin 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP),
- 20 III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen comprimat conform invenției, în care purtătorul de collagen comprimat menționat este cel puțin parțial prelucrat mecanic, oferind astfel un purtător de collagen comprimat cel puțin parțial mecanic, cum ar fi un purtător de collagen comprimat mecanic.

Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen rulat conform invenției, având un înveliș ce cuprinde fibrinogen solid și trombină solidă, care este distribuit uniform și fixat pe purtătorul de collagen menționat, și având, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice:

- I. un diametru de cel mult 10 mm,
- 30 II. o capacitate adezivă de cel puțin 40 mmHg, măsurată cu ajutorul unui test de presiune (TCP) după derularea purtătorului de collagen menționat,
- III. un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} .

O variantă de executare a invenției se referă la un purtător de collagen rulat conform invenției, în care purtătorul de collagen rulat menționat este cel puțin parțial prelucrat mecanic, oferind astfel un purtător de collagen rulat cel puțin parțial mecanic, cum ar fi un purtător de collagen rulat mecanic.

Livrarea purtătorului de collagen rulat/răsucit conform prezentei invenții la locația țintă

Un aspect al prezentei invenții se referă la un procedeu de livrare a purtătorului de collagen răsucit conform prezentei invenții la o locație țintă. Procedeu menționat cuprinde etapa de trecere a purtătorului de collagen răsucit menționat printr-un orificiu sau tub de acces la locația țintă. Orice instrument sau dispozitiv potrivit, sau chiar mâna medicului, poate fi folosit pentru trecerea purtătorului de collagen răsucit prin orificiul sau tubul de acces. Instrumente potrivite pot fi de ex. unul sau mai multe: foarfece chirurgicale, clește, pensetă, disectoare sau retractoare.

45 Intr-o variantă de executare a prezentei invenții, se folosește un tub de acces, și acesta este, de preferință, uscat (adică nu conține umiditate). Tubul de acces menționat este, de preferință, un trocar chirurgical, cum ar fi un trocar de unică folosință. Prin "locația țintă" se are în vedere, de preferință, orice locație pe care se dorește să se facă legătură și/sau să adere purtătorul de collagen răsucit din prezenta invenție. Într-o variantă de executare locația țintă este un model chirurgical sintetic în scopuri demonstrative/de instruire. Locația țintă poate fi în altă variantă de executare un organ sau țesut. Într-o variantă de executare a prezentei invenții, locația țintă este un organ sau țesut care a fost izolat de o ființă umană sau animal, cum ar fi un porc. Într-o altă variantă de executare a prezentei invenții, locația țintă menționată este *in vivo* într-o ființă umană sau animal, cum ar fi de ex. un organ (de ex. selectat din grupul ce constă din: plămâni, rinichi, ficat, vas sangvin) sau de ex. oricare, dar fără a se limita la organele enumerate anterior

55 în prezenta invenție, în secțiunea definiții.

După livrarea la locația țintă purtătorul de collagen răsucit poate fi menținut în stare răsucită și nu derulată. Acest lucru poate fi avantajos, de exemplu, în cazul aplicării purtătorului de collagen răsucit în interiorul, de ex. unei cavități sau găuri într-un organ sau țesut, cum ar fi în

chirurgia pulmonară, așa cum de ex. este ilustrat în fig. 7. Într-o altă variantă de executare a prezentei invenții, procedeul de livrare a purtătorului de collagen răsucit cuprinde, de asemenea, etapa de derulare a purtătorului de collagen răsucit înainte sau în timpul aplicării pe locația țintă. Această etapă de derulare poate fi de ex. efectuată prin alăturarea și menținerea marginii purtătorului de collagen răsucit pe locația țintă, așa cum, de ex., este ilustrat în figura 8. Într-o altă variantă de executare a prezentei invenții, purtătorul de collagen răsucit este derulat înainte de a intra în contact cu locația țintă, așa cum de ex. este ilustrat în fig. 10. Într-o altă variantă de executare a prezentei invenții, purtătorul de collagen răsucit este ambalat într-o pungă sterilă din plastic cu o cantitate minimă de aer în interior ajustată special pentru a proteja activarea purtătorului de collagen răsucit de către fluidele organice, atunci când acesta este folosit de ex. în chirurgie. Aceasta este, de asemenea, ilustrat în fig. 10, deși punga de plastic arătată este mare în comparație cu pungile preferabil folosite. Punga sterilă din plastic preferabil folosită cu o cantitate minimă de aer în interior poate fi folosită opțional după dezambalarea purtătorului de collagen răsucit ambalat conform invenției, însă înainte de trecerea purtătorului de collagen răsucit prin orificiul sau tubul de acces.

Se poate folosi unul sau mai multe dispozitive de ghidare potrivite pentru ghidarea dezhărucirii purtătorului de collagen răsucit, cum ar fi orice instrument chirurgical standard potrivit, cum ar fi orice instrument endoscopic potrivit. Într-o altă variantă de executare, poate fi folosit un dispozitiv specific de dezhărucire, care să fie potrivit de ex. pentru prinderea purtătorului de collagen răsucit de un capăt și derularea acestuia la alt capăt. Într-o variantă preferențială de executare, purtătorul de collagen răsucit este prins de un capăt cu un dispozitiv de ghidare (cum ar fi o pereche de clește de prindere sau o pensetă) și un alt dispozitiv de ghidare (cum ar fi o pereche de clește) este folosit pentru a derula cu atenție purtătorul de collagen pe locația țintă.

Într-o variantă de executare a prezentei invenții, purtătorul de collagen este poziționat pe locul țintă cu ajutorul, cel puțin, unei perechi de clește. Opțional, este folosit încă un dispozitiv de ghidare pentru a ghida procesul de derulare, cum ar fi cu ajutorul unui al doilea instrument, cum ar fi o pereche de clește.

Într-o variantă de executare a prezentei invenții, purtătorul de collagen răsucit este folosit în intervențiile chirurgicale deschise. Pentru aplicările în intervențiile chirurgicale deschise, purtătorul răsucit poate fi, de ex. dezhărucit cu ajutorul, de ex., mâinilor medicului sau oricărui instrument chirurgical standard, cum ar fi unul sau mai multe: foarfece chirurgicale, clește, pensetă, disectoare sau retractoare.

În timpul procesului de derulare/dezhărucire a unui purtător de collagen acoperit, dispozitivul de ghidare, instrumentul chirurgical sau mana(mainile) medicului ar trebui, de preferință, să atingă doar partea neacoperită a purtătorului de collagen pentru a preveni deteriorarea părții acoperite. În timpul și după procesul de derulare pe locația țintă, chirurgul poate să aleagă să umezească suplimentar purtătorul de collagen, de ex., cu ajutorul soluției saline, și/sau să aplice presiune pe purtătorul de collagen, de ex., cu ajutorul mâinii medicului sau unui tampon sau șervețel, cum ar fi a unui tampon sau șervețel umezit, aplicat opțional cu ajutorul, de ex., unui clește. De asemenea, poate fi aplicată umezirea opțională a purtătorului de collagen cu ajutorul unui sistem de clătire/absorbție/pulverizare. Într-o variantă de executare, mai multe tampoane sau șervețele umezite sunt aplicate (de ex. aplicate cu ajutorul mai multor clește), cum ar fi două tampoane sau șervețele umezite aplicate cu ajutorul a două seturi de clește, așa cum, de ex., este ilustrat în fig. 9. Dacă asupra purtătorului de collagen se aplică presiune după aplicarea pe locația țintă, atunci de ex. aceasta poate dura între 30 s și 6 min., cum ar fi de ex. timp de 1...5 min., cum ar fi de ex. timp de 3...5 min., sau 2...3 min., sau timp de 2 min., sau 3 min. Asupra purtătorului de collagen pot fi aplicate numeroase cicluri de umezire și comprimare. În cazul în care sângerarea nu este oprită în întregime prin aplicarea unui purtător de collagen, pot fi aplicați purtători de collagen suplimentari, de exemplu 1 sau 2 purtători de collagen suplimentari.

De preferință, dacă un purtător de collagen acoperit (cum ar fi TachoSil®) este folosit în procesul de derulare, purtătorul de collagen este derulat cu partea acoperită a purtătorului de collagen orientată spre locația țintă.

După livrarea pe segmentul țintă purtătorul de collagen va adera, de preferință, de segmentul țintă și va cauza producerea hemostazei pe și în jurul segmentului țintă. Oricare tampoane sau șervețele folosite sunt, de preferință, înlăturate cu atenție, opțional în timp ce purtătorul de collagen este ținut fixat cu ajutorul unui instrument chirurgical potrivit, cum ar fi o pensetă sau clește.

Intr-o variantă preferențială de executare a procedurii de derulare, toate obiectele ce intră în contact cu purtătorul de collagen răsucit înainte ca purtătorul de collagen să intre în contact cu locația țintă (de ex. mănușile chirurgicale, instrumentele chirurgicale și tubul sau orificiul de acces) sunt uscate și nu conțin umiditate sau fluide. De asemenea, se preferă ca purtătorul de collagen să rămână uscat până la aplicarea pe suprafața țintă. Acest lucru poate fi, de ex., atins fie prin mânguirea foarte exactă și atentă a purtătorului de collagen sau prin păstrarea purtătorului de collagen în interiorul unei pungi din plastic până la livrarea la locația țintă. Astfel, într-o variantă de executare a prezentei invenții, purtătorul de collagen răsucit este livrat la locația țintă într-o pungă sterilă din plastic cu o cantitate minimă de aer în interior. Purtătorul de collagen răsucit poate fi preambalat într-o pungă sterilă din plastic cu o cantitate minimă de aer în interiorul ambalajului produsului, sau alternativ purtătorul de collagen poate fi introdus în punga sterilă după îndepărtarea din ambalajul produsului. Punga din plastic poate fi îndepărtată după ce purtătorul de collagen ajunge la locația țintă.

O pungă sterilă din plastic cu o cantitate minimă de aer în interior poate fi folosită pentru aplicarea presiunii asupra purtătorului de collagen după aplicarea pe segmentul țintă. Această pungă din plastic poate fi opțional o parte a ambalajului inițial al produsului, și anume, într-o variantă de executare a prezentei invenții, purtătorul de collagen răsucit este preambalat într-o pungă sterilă din plastic cu o cantitate minimă de aer în interior.

Intr-o variantă de executare a metodei de derulare/livrare descrisă în prezenta, rola purtătorului de collagen are un diametru exterior de cel mult 12 mm și în care orificiul sau tubul de acces (cum ar fi un trocar) are un diametru de cel mult 12 mm. Metoda de derulare/livrare poate cuprinde, de asemenea, etapa de dezambalare a purtătorului de collagen răsucit din recipient. Acest lucru, de exemplu, poate fi efectuat cu ajutorul unui dispozitiv de dezambalare și/sau cu mâinile în mănuși.

În special, purtătorul de collagen rulat/răsucit din prezenta invenție este destinat utilizării în terapie și/sau într-o metodă a chirurgiei, cum ar fi, de ex., practică pe corpul uman sau cel animal. Termenii "chirurgie" și "metodă a chirurgiei" sunt folosiți alternativ în prezenta. Astfel, o variantă de executare a prezentei invenții se referă la purtătorul de collagen răsucit conform prezentei invenții destinat utilizării în terapie. O altă variantă de executare a prezentei invenții se referă la purtătorul de collagen răsucit conform prezentei invenții destinat utilizării în chirurgie.

Pentru această terapie și/sau metodă a chirurgiei se preferă utilizarea cel puțin a unor (sau a tuturor) caracteristicilor unei sau mai multor metode de livrare a purtătorului de collagen răsucit la locația țintă așa cum este descris în prezenta invenție.

O variantă de utilizare a purtătorului de collagen răsucit din prezenta invenție pentru utilizarea în terapie și/sau într-o metodă a chirurgiei este o metodă de oprire a hemoragiei asociate cu efectuarea chirurgiei minimal invazive cu ajutorul purtătorului de collagen răsucit conform prezentei invenții. O altă variantă de executare este o metodă de tratare a leziunilor asociate cu efectuarea chirurgiei minimal invazive cu ajutorul purtătorului de collagen răsucit conform prezentei invenții. O altă variantă de executare este o metodă de tratare a leziunilor asociate cu efectuarea tratamentului endoscopic, tratamentului laparoscopic, sau a tratamentului toracoscopic cu ajutorul purtătorului de collagen răsucit conform prezentei invenții. O altă variantă de executare este o metodă de tratare și/sau prevenire a leziunilor asociate cu efectuarea chirurgiei endoscopice cu ajutorul purtătorului de collagen răsucit conform prezentei invenții. O altă variantă de executare este o metodă de tratare sau prevenire a hemoragiei în țesutul uman sau animal sau într-o probă de țesut care necesită hemostază cu ajutorul purtătorului de collagen răsucit conform prezentei invenții. O altă variantă de executare este o metodă de tratare a țesutului uman sau animal sau a unei probe de țesut care necesită etanșare și/sau aderare cu ajutorul purtătorului de collagen răsucit conform prezentei invenții. O altă variantă de executare este utilizarea purtătorului de collagen răsucit conform prezentei invenții în chirurgia cu intervenție minimă. O altă variantă de executare este utilizarea purtătorului de collagen răsucit conform prezentei invenții în intervențiile chirurgicale deschise, în care purtătorul de collagen răsucit fie că poate fi aplicat și lăsat dezrăsucit *in vivo*, fie în care purtătorul de collagen este dezrăsucit (de ex. cu ajutorul a două sau mai multe seturi de clește chirurgicale ordinare). O altă variantă de executare este o metodă de tratare a țesutului uman sau animal sau a unei probe de țesut care necesită acoperire pentru a preveni dezvoltarea aderențelor tisulare post-chirurgicale. O altă variantă de executare este utilizarea purtătorului de collagen răsucit conform prezentei invenții în endoscopie, laparoscopie, sau toracoscopie.

Exemple de proceduri chirurgicale potrivite includ, dar nu se limitează la: rezecția de colon, crioterapia rinichilor, nefrectomia parțială, chirurgia pulmonară, chirurgia toracoscopică asistată video, chirurgia de rezecție a ficatului, injectarea hipodermică, injectarea sub presiunea aerului, implanturile subdermale, endoscopie, chirurgia percutană, chirurgia laparoscopică, chirurgia toracoscopică, chirurgia artroscopică, criochirurgia, microchirurgia, chirurgia cu intervenție minimă, chirurgia endovasculară (precum angioplastia), cateterizarea coronariană, electrozi permanenți pentru măduva spinării și creier, chirurgia stereotactică, procedura Nuss, metodele medicale imagistice pe bază de radiație, precum gama camera, tomografia emisiei de pozitroni și SPECT (tomografia cu emisie unică de fotoni), chirurgia ghidată de imagini, chirurgia robotică, radiologia intervențională, esofagogastroduodenoscopie, enteroscopie, colonoscopie, sigmoidoscopie, endoscopia cu magnificație, a canalului biliar, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP), colangiopancreatoscopia asistată de duodenoscop, colangioscopia intraoperatorie, rectoscopie, proctoscopie, rinoscopie, brohoscopie, otoscopie, cistoscopie, ginoscopie, colposcopie, histeroscopie, falloposcopie, laparoscopie, artroscopie, toracoscopie, mediastinoscopie, amnioscopie, fetoscopie, panendoscopia chirurgiei plastice, laringoscopie, esofagogoscopie, bronhoscopie, chirurgia ortopedică, chirurgia brațului (precum eliberarea endoscopică a canalului articulației și spațiul epidural (epiduroscopie)).

De preferință, purtătorul de collagen rulat/răsucit din prezenta invenție este destinat utilizării în calitate de terapie de susținere în procedurile chirurgicale sau în calitate de terapie adjuvantă de profilactică în procedurile chirurgicale. Purtătorul de collagen rulat/răsucit din prezenta invenție poate, de asemenea, fi utilizat în calitate de adjuvant al hemostazei pentru utilizarea în chirurgie (cum ar fi de ex. chirurgia cardiovasculară), cum ar fi atunci când controlul sângerării prin tehnici chirurgicale standard (precum sutura, ligatura sau cauterizarea) este inefficient sau impracticabil. De exemplu, purtătorul de collagen răsucit poate fi utilizat pentru îmbunătățirea hemostazei și/sau pentru accelerarea vindecării tisulare, și/sau pentru tratamentul suturilor (cum ar fi în chirurgia vasculară).

Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției pentru utilizarea în etanșarea țesuturilor, aderarea țesuturilor și hemostază.

Un aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției pentru utilizarea în chirurgia minim invazivă.

Un aspect al invenției se referă la un purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției pentru utilizarea în chirurgia endoscopică.

O variantă de executare a invenției este de a oferi un purtător de collagen comprimat și rulat cel puțin parțial mecanic conform invenției pentru utilizarea în etanșarea țesuturilor, aderarea țesuturilor și hemostază.

O variantă de executare a invenției este de a oferi un purtător de collagen comprimat și rulat cel puțin parțial mecanic conform invenției pentru utilizarea în chirurgia minim invazivă.

O variantă de executare a invenției este de a oferi un purtător de collagen comprimat și rulat cel puțin parțial mecanic conform invenției pentru utilizarea în chirurgia endoscopică.

Un aspect al invenției este de a oferi un purtător de collagen comprimat, rulat și derulat conform invenției pentru utilizarea în etanșarea țesuturilor, aderarea țesuturilor și hemostază.

Un aspect al invenției este de a oferi un purtător de collagen comprimat, rulat și derulat conform invenției pentru utilizarea în chirurgia minim invazivă.

Un aspect al invenției este de a oferi un purtător de collagen comprimat, rulat și derulat conform invenției pentru utilizarea în chirurgia endoscopică.

O variantă de executare a invenției este de a oferi un purtător de collagen comprimat și rulat, cel puțin, parțial mecanic și derulat conform invenției pentru utilizarea în etanșarea țesuturilor, aderarea țesuturilor și hemostază.

O variantă de executare a invenției este de a oferi un purtător de collagen comprimat și rulat, cel puțin, parțial mecanic și derulat conform invenției pentru utilizarea în chirurgia minim invazivă.

O variantă de executare a invenției este de a oferi un purtător de collagen comprimat și rulat, cel puțin, parțial mecanic și derulat conform invenției pentru utilizarea în chirurgia endoscopică.

O variantă de executare a invenției se referă la o metodă de prevenire sau tratament a țesutului care necesită etanșare și/sau aderare, metoda incluzând aplicarea unui purtător de collagen comprimat și rulat conform invenției pe țesutul menționat.

O variantă de executare a invenției se referă la o metodă de prevenire sau tratament a sângerării în țesutul care necesită hemostază, metoda incluzând aplicarea unui purtător de colagen comprimat și rulat conform invenției pe țesutul menționat.

5 O variantă de executare a invenției se referă la o metodă de prevenire sau tratament a leziunilor asociate cu efectuarea chirurgiei minimal invazive, metoda incluzând aplicarea unui purtător de colagen comprimat și rulat conform invenției pe leziunile menționate.

O variantă de executare a invenției se referă la o metodă de prevenire sau tratament a leziunilor asociate cu efectuarea tratamentului endoscopic, tratamentului laparoscopic, sau tratamentului toracoscopic, metoda incluzând aplicarea unui purtător de colagen comprimat și rulat conform invenției pe leziunile menționate.

10 O variantă de executare a invenției se referă la utilizarea unui purtător de colagen comprimat și rulat conform invenției pentru prepararea unui medicament pentru prevenirea sau tratamentul țesutului care necesită etanșare și/sau aderare.

15 O variantă de executare a invenției se referă la utilizarea unui purtător de colagen comprimat și rulat conform invenției pentru prepararea unui medicament pentru prevenirea sau tratamentul sângerării în țesutul care necesită hemostază.

O variantă de executare a invenției se referă la utilizarea unui purtător de colagen comprimat și rulat conform invenției pentru prepararea unui medicament pentru prevenirea sau tratamentul leziunilor asociate cu efectuarea chirurgiei minim invazive.

20 O variantă de executare a invenției se referă la utilizarea unui purtător de colagen comprimat și rulat conform invenției pentru prepararea unui medicament pentru prevenirea sau tratamentul leziunilor asociate cu efectuarea tratamentului endoscopic, tratamentului laparoscopic sau tratamentului toracoscopic.

25 Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de colagen comprimat și rulat conform invenției pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul țesutului care necesită etanșare și/sau aderare.

Un aspect al invenției se referă la un purtător de colagen comprimat și rulat conform invenției pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul sângerării în țesutul care necesită hemostază.

30 Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de colagen comprimat și rulat conform invenției pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul leziunilor asociate cu efectuarea chirurgiei minim invazive.

Un alt aspect al invenției se referă la un purtător de colagen comprimat și rulat conform invenției pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul leziunilor asociate cu efectuarea tratamentului endoscopic, tratamentului laparoscopic sau tratamentului toracoscopic.

35 O altă variantă de executare a invenției se referă la un purtător de colagen răsucit conform invenției pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul hemoragiei în țesutul uman sau animal sau într-o probă de țesut care necesită hemostază.

40 O altă variantă de executare a invenției se referă la un purtător de colagen răsucit conform invenției pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul leziunilor asociate cu efectuarea chirurgiei minim invazive.

O altă variantă de executare a invenției se referă la un purtător de colagen răsucit conform invenției pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul leziunilor asociate cu efectuarea tratamentului endoscopic, tratamentului laparoscopic sau tratamentului toracoscopic.

45 O altă variantă de executare a invenției se referă la un purtător de colagen răsucit conform invenției pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul leziunilor asociate cu efectuarea chirurgiei endoscopice.

O altă variantă de executare a invenției se referă la un purtător de colagen răsucit conform invenției pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul aderențelor tisulare post-chirurgicale.

50 O altă variantă de executare a invenției se referă la un purtător de colagen răsucit conform invenției pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul aderențelor tisulare post-chirurgicale în țesutul uman sau animal sau într-o probă de țesut care necesită acoperire.

O altă variantă de executare a invenției se referă la un purtător de colagen răsucit conform invenției pentru utilizarea în prevenirea sau tratamentul țesutului sau a unei probe de țesut care necesită a fi etanșat și/sau lipit.

55 Este necesar de a menționa că variantele de executare și caracteristicile descrise în contextul unuia dintre aspectele prezentei invenții se aplică, de asemenea, altor aspecte ale invenției, adică toate aspectele care se referă la un purtător de colagen comprimat și rulat se

aplică, de asemenea, unui purtător de collagen comprimat sau unui purtător de collagen rulat sau unui purtător de collagen comprimat, rulat și derulat.

Toate referințele la brevete și non-brevete menționate în prezenta cerere, sunt integrate prin prezenta făcându-se referință la totalitatea lor.

5 Invenția va fi în continuare descrisă mai detaliat în următoarele exemple nelimitative.

Aparatul

Se face referință la fig. 11, în care este demonstrat schematic o variantă preferențială de executare a unui aparat (10) pentru oferirea unui purtător de collagen răsucit. Aparatul cuprinde numeroase elemente precum este arătat în figură și cuprinde, în special, un dispozitiv pentru aplicarea umidității (2) pe un purtător de collagen (3) înainte de răsucirea unui purtător de collagen precum este descris în prezenta.

Dispozitivul pentru aplicarea umidității (2) cuprinde un ajutoraj de pulverizare (4) orientat spre suprafața stratului de acoperire a purtătorului de collagen, ajutorajul de pulverizare (4) oferă picături în formă de pulverizare a solventului. Astfel, purtătorul de collagen este orientat cu suprafața sa de acoperire în sus spre ajutorajul de pulverizare (4). Solventul pătrunde în purtătorul de collagen (3) și îl înmoaie. S-a constatat că ar putea fi suficient de a umezta doar stratul de acoperire sau o parte superioară a acestuia, deși ar putea fi preferabil de a impregna întreg purtătorul de collagen (3), adică de a impregna atât stratul de acoperire cât și stratul de collagen.

20 Aparatul (10) cuprinde, de asemenea, un dispozitiv de răsucire (5), care este adaptat pentru a prinde purtătorul de collagen umezit (3) de-a lungul unei margini și de al răsuci într-un purtător de collagen răsucit (1). Dispozitivul de răsucire (5) cuprinde mijloace rotative de prindere (6) pentru prinderea purtătorului de collagen de-a lungul unei margini (7) a purtătorului de collagen (3) și răsucirea purtătorului de collagen (3) prin rotirea mijloacelor de prindere (6) în jurul unei axe paralele cu extensia longitudinală a mijloacelor de prindere (6).

25 Prinderea de-a lungul marginii (7) și rotirea mijloacelor de prindere (6) ar putea să nu asigure răsucirea sau un purtător de collagen răsucit (1) cu o formă dorită, dacă purtătorul de collagen nu este susținut în timpul răsucirii. Pentru a asigura răsucirea și a ajuta la determinarea formei purtătorului de collagen răsucit (1), dispozitivul de răsucire (5) cuprinde, de asemenea, un dispozitiv de suport (8) care susține purtătorul de collagen în timpul răsucirii. Dispozitivul de suport (8) este, în mod tipic, o cavitate situată în raport cu mijloacele de prindere (6), astfel încât suprafața dispozitivului de suport (8) acționează ca mijloc contra presiunii, cu care se mărginește, cel puțin, o parte a purtătorului de collagen (3), cel puțin, o parte a suprafeței interioare a cavității în timpul răsucirii. După cum s-a menționat, forma suprafeței dispozitivului de suport ajută, cel puțin, la determinarea formei purtătorului de collagen răsucit (1).

Dispozitivul de prindere (6) cuprinde o pereche de elemente alungite (9), cum ar fi o pereche de clește sau pensetă. Elementele alungite (9) au o extensie longitudinală care se potrivește cu lățimea purtătorului de collagen (1) - lățimea purtătorului de collagen este considerată a fi dimensiunea paralelă cu extensia elementelor alungite (9) - astfel purtătorul de collagen este prins de margine de-a lungul întregii lățimi de către elementele alungite (9).

Prinderea purtătorului de collagen (3) este realizată prin micșorarea distanței între cele două elemente alungite (9), după ce purtătorul de collagen (3) este amplasat între elementele alungite (9) într-o măsură ce oferă o prindere suficientă pentru a asigura răsucirea, odată ce elementele alungite (9) sunt rotite.

45 După cum este arătat în fig. 11, dispozitivul de suport (8) reprezintă o cavitate ce cuprinde o parte inferioară în formă de un segment al unui cilindru având, cel puțin, un capăt deschis, prin care elementele alungite se întind, și prin care partea curbă a segmentului cilindrului se întinde, cel puțin, la 180°. Partea superioară a cavității este constituită de două segmente-perete drepte, paralele (8a), astfel încât cavitatea are forma unui canal deschis.

50 Elementele alungite (9) ale dispozitivului de prindere (6) se întind în cavitatea dispozitivului de suport (8) prin capătul deschis. Elementele alungite (9) pot fi extrase, de asemenea, astfel încât odată ce purtătorul de collagen (3) a fost răsucit și este situat în cavitatea dispozitivului de suport (8), elementele alungite (9) sunt extrase din purtătorul de collagen răsucit (1). Elementele alungite (9) sunt extrase într-o direcție paralelă extensiei longitudinale a elementelor. Când un alt purtător de collagen (3) urmează să fie răsucit, elementele alungite (9) sunt introduse înapoi în cavitatea dispozitivului de suport (8) prin mișcarea elementelor alungite (9) în direcție opusă, decât în timpul extragerii.

După cum este indicat în fig.11, rezultatul răsucirii este un purtător de collagen răsucit în formă de element alungit cu un miez în formă de „S”. Cele două curbe ale miezului în formă de "S" sunt definite de elementele alungite (9). În plus, rotirea dispozitivului de prindere (6) este adaptată pentru a amplasa marginea (14), astfel încât ea să se mărginească cu peretele cavității, care fixează marginea (14) în raport cu cealaltă parte a purtătorului de collagen răsucit (1).

Aparatul (10) cuprinde, de asemenea, un dispozitiv de comprimare (11). Dispozitivul de comprimare (11) montat pentru a comprima purtătorul de collagen umezit (3) înainte de răsucirea purtătorului de collagen umezit, adică după cum este indicat în fig.11, dispozitivul de comprimare fiind montat după dispozitivul de aplicare a umidității (2) și înainte de dispozitivul de răsucire (5).

Dispozitivul de comprimare cuprinde o pereche de role (12) montate pentru a comprima purtătorul de collagen umezit (3) înainte de răsucirea purtătorului de collagen umezit. Comprimatea este asigurată datorită faptului că spațiul dintre role este mai mic decât grosimea purtătorului de collagen umezit. După cum este indicat în fig. 11, rolele (12) se rotesc în direcții opuse pentru a transporta purtătorul de collagen prin perechea de role (12) spre dispozitivul de răsucire (5).

După ce purtătorul de collagen (3) a fost răsucit într-un purtător de collagen răsucit, acesta este încă umezit (conține solvent) și este încă înmuiat. Pentru a asigura un purtător de collagen răsucit (1) cu formă stabilă, purtătorul de collagen este deshidratat, ceea ce este asigurat prin uscarea purtătorului de collagen răsucit (1). Aparatul, respectiv, cuprinde, de asemenea, cel puțin, un mijloc de uscare (nu este arătat în figură) pentru uscarea unui sau mai multor purtători de collagen răsuciți după răsucire.

Mijloacele de uscare pot fi tipic executate ca un canal de uscare prin care trece purtătorul de collagen răsucit (1) și în interiorul canalului de uscare temperatura este ridicată în raport cu temperatura purtătorului de collagen răsucit (1) și conținutul relativ al solventului în aer este menținut la nivel scăzut. Aceste două măsuri (temperatura ridicată și conținutul relativ scăzut al solventului) accelerează transportarea solventului din purtătorul de collagen răsucit (1) în aerul din interiorul canalului de uscare. Circulația forțată a aerului poate fi aplicată în mod avantajos pentru a spori înlăturarea solventului din purtătorul de collagen răsucit (1).

Aparatul este executat în mod avantajos pentru a asigura producerea automată a purtătorilor de collagen răsuciți (1). După cum este indicat în fig. 11, aparatul este executat ca o linie de asamblare care transportă purtătorii de collagen (3) prin diverse etape ale procesului de producere.

Astfel, aparatul (10) cuprinde un prim dispozitiv transportor (13), care transportă purtătorii de collagen (3) înainte de răsucire pe lângă dispozitivul de umezire (2) și spre dispozitivul de răsucire (5).

În calea lor de la dispozitivul de umezire (2) și spre dispozitivul de răsucire (5), purtătorii de collagen umeziți (3) trec prin perechea de role (12) montate pentru a comprima purtătorul de collagen umezit înainte de răsucirea purtătorului de collagen umezit, și primul dispozitiv transportor (13) transportă purtătorii de collagen umeziți (3) spre perechea de role (12). Se atrage atenția că transportarea purtătorului de collagen umezit (3) de la capătul primului dispozitiv transportor (13) și spre spațiul dintre perechea de role (12) poate fi asistată de piese de ghidare (nu sunt arătate) care ghidează purtătorii de collagen umeziți (3) spre perechea de role (12). Dat fiind că comprimarea este realizată de perechea de role (12), rotirea roților (12) transportă purtătorul de collagen umezit (3) prin dispozitivul de comprimare (11) și spre dispozitivul de răsucire (5). Din nou, pot fi aplicate mijloace potrivite de ghidare (nu sunt arătate) pentru a ghida purtătorii de collagen (3) spre poziția din cavitatea dispozitivului de răsucire (5), în care mijloacele de prindere (6) pot prinde purtătorul de collagen de-a lungul unei margini și răsuci purtătorul de collagen (3). Piese de ghidare și mijloace de ghidare sunt executate dintr-un material inert, care nu deteriorează purtătorii de collagen de ex. prin roaderea materialului.

În plus, pentru a facilita producerea automată a purtătorilor de collagen răsuciți (1), cavitatea dispozitivului de răsucire (5) este formată într-un al doilea dispozitiv transportor. În timp ce primul dispozitiv transportor (13) transportă purtătorul de collagen (3) la o viteză constantă, cel de-al doilea dispozitiv transportor, de regulă, transportă treptat purtătorii de collagen răsuciți (1), adică, atât timp cât are loc răsucirea, al doilea dispozitiv transportor este în repaus și odată ce răsucirea a luat sfârșit (marginea (14) este situată astfel încât să mărginească suprafața cavității și elementele alungite (9) extrase) al doilea dispozitiv transportor se mișcă pentru a plasa o cavitate goală sub perechea de role și în fața elementelor alungite (9) extrase.

Viteza de transportare a primului dispozitiv transportor este setată conform cantității solventului aplicat din ajutoarele (14) pentru a obține un solvent cu cantitate predefinită aplicat pe suprafața purtătorului de collagen (3).

5 Orientările și amplasările reciproce ale diverselor părți prezentate în fig. 11 sunt implementate în aparat precum sunt implementate în figură. Adică, primul dispozitiv transportor (13) este situat deasupra dispozitivului de răsucire (5), perechea de role (12) fiind amplasată între aceștia.

10 Contaminarea purtătorilor de collagen este, adesea, o problemă căreia trebuie să i se acorde atenție în timpul umidificării, comprimării, răsucirii și uscării. Pentru a evita contaminarea, diverse părți utilizate pentru producerea purtătorului de collagen răsucit sunt protejate de mediul înconjurător printr-o carcasă. Astfel, aparatul poate cuprinde, în special, o carcasă care etanșează dispozitivul de umezire (2), și/sau perechea de role (12), și/sau dispozitivul de răsucire (5), și/sau dispozitivul de suport (8), și/sau primul (13) și/sau al doilea dispozitiv transportor.

15 **Procedee**

Aparatele descrise în prezenta sunt adaptate pentru a realiza un procedeu de răsucire a unui purtător de collagen, care cuprinde un strat de collagen și un strat de acoperire ce cuprinde fibrinogen aproape solid și trombină aproape solidă. În continuare vor fi dezvoltate variante preferențiale de executare a procedeelelor conform prezentei invenții. Se face referință la fig. 11 și elementele și piesele prezentate în acest context sunt menționate prin numere de referință - acest fapt nu are intenția să limiteze procedeele la aparatul dezvoltat în fig. 11.

20 Procedeele conform invenției cuprind, în mod caracteristic, etape succesive de umezire, cel puțin, a unei părți a unui purtător de collagen (3), și de răsucire a purtătorului de collagen (3) prin prinderea purtătorului de collagen (3) între o pereche de elemente alungite (9), și de rotire a perechii de elemente alungite (9) în jurul unei axe paralele cu o extensie longitudinală a elementelor alungite (9) pentru a răsuci purtătorul de collagen (3) pe elemente, în timp ce purtătorul de collagen (3) este susținut de un dispozitiv de suport (8).

25 Etapele de umezire și de răsucire sunt, de preferință, executate ca două etape separate după cum este descris mai sus în raport cu varianta de executare a aparatului (10), etapele respective fiind executate consecutiv una după alta. Timpul între umezire și răsucire este selectat astfel încât efectul de înmuiere obținut prin umidificarea purtătorului de collagen (3) să fie prezent în timpul răsucirii purtătorului de collagen (3).

30 După răsucirea purtătorului de collagen (3), procedeul include etapa de uscare a purtătorului de collagen răsucit (1). Etapele de uscare înlătură solventul de pe purtătorul de collagen răsucit și etapa de uscare este, în mod tipic și de preferință, efectuată în timp ce purtătorul de collagen răsucit este susținut pentru a menține forma sa răsucită în timpul uscării. Rezultatul procedurii este un purtător de collagen răsucit (1) cu formă stabilă.

35 Răsucirea este realizată prin prinderea purtătorului de collagen cu ajutorul, cel puțin, unui dispozitiv de prindere și purtătorul de collagen este prins de-a lungul unei margini a purtătorului de collagen (3). Răsucirea este realizată prin prinderea purtătorului de collagen cu ajutorul, cel puțin, unei perechi de clește sau pensetă (9).

40 Uscarea purtătorului de collagen răsucit (1) este, de regulă, realizată prin suflarea aerului cu umiditatea mai mică decât a purtătorului de collagen răsucit și opțional prin încălzirea aerului pentru a spori de ex. evaporarea lichidului folosit pentru umidificarea purtătorului de collagen (3). Se atrage atenția că termenul "umiditate" trebuie să fie înțeles pe larg și nu se limitează doar la apă. De exemplu, umiditatea este de asemenea folosită cu privire la concentrația în aer a solventului folosit pentru a umezi purtătorul de collagen (3).

45 După cum s-a menționat mai sus, procedeul implică umidificarea, cel puțin, a unei părți a purtătorului de collagen și în unele variante de executare ale invenției partea umidificată este stratul de acoperire. De regulă, etapa de umidificare este realizată prin pulverizarea picăturilor de lichid pe suprafața stratului de acoperire, și umidificarea este obținută prin pătrunderea lichidului în stratul de acoperire a purtătorului de collagen (3) de ex. prin acțiune capilară. Astfel, cantitatea lichidului prezent, de ex., în stratul de acoperire poate varia în funcție de adancime; totuși, deoarece un scop al umidificării este de a înmuia purtătorul de collagen (3), asemenea variații în cantitățile lichidului sunt acceptabile. În numeroase variante preferențiale de executare, stratul de acoperire este umidificat cu ajutorul unui solvent aplicat pe suprafața stratului de acoperire într-o cantitate de 1,20...10,75 mg/cm² suprafața purtătorului de collagen (3). Solventul folosit cuprinde sau constă, în special, din etanol.

Un procedeu conform prezentei invenții poate cuprinde, de asemenea, o etapă de comprimare a purtătorului de collagen (3), comprimarea respectivă reduce grosimea purtătorului de collagen. În timp ce diferite rapoarte de comprimare, de ex. raportul dintre grosimea purtătorului de collagen (3) înainte și după comprimare, pot varia, purtătorul de collagen este, de preferință, comprimat cu un raport de comprimare cuprins între 6 și 12. Comprimarea este efectuată după etapa de umidificare și înainte de etapa de răsucire, adică comprimarea este efectuată înainte de răsucirea purtătorului de collagen.

S-a dovedit că o comprimare eficientă s-a efectuat prin trecerea purtătorului de collagen umidificat printr-un set de role (12) având mărimea spațiului mai mică decât grosimea purtătorului de collagen (3) înainte de trecerea prin setul de role (12). Mărimea spațiului este selectată în așa mod, încât să asigure raportul dorit de comprimare. De regulă, cifrele preferate pentru mărimea spațiului sunt cel mult 0,5 mm, de preferință, cel mult 0,6 mm sau între 0,5...1,0 mm, sau cel mult 0,75 mm. Totuși, mărimea spațiului ar trebui să fie selectată conform grosimii purtătorului de collagen (3), pentru a obține raportul dorit de comprimare.

După ce purtătorul de collagen (3) a fost umidificat, opțional comprimat și răsucit, purtătorul de collagen răsucit (1) este încă înmuiat și poate avea tendința de a se dezrăsuca în timpul uscării de ex. datorită efectelor gravitaționale și/sau unei oarecare presiuni mecanice în purtătorul de collagen răsucit (1). Pentru a asigura că purtătorul de collagen răsucit (1) se întărește în formă răsucită, marginea (a se vedea numărul (14) în fig. 11 purtătorului de collagen răsucit (1), situată pe partea exterioară a rolei, după răsucire se mărginește cu suprafața cavității și astfel este fixată de dispozitivul de suport (8) în raport cu purtătorul de collagen răsucit (1) în timpul uscării.

După ce purtătorul de collagen răsucit (1) s-a uscat, părțile înmuiate ale purtătorului de collagen s-au întărit și purtătorul de collagen răsucit (1) are o formă stabilă.

Dispozitivul de suport (8) este așa cum este descris mai sus cu referință la fig. 11 - o cavitate ce cuprinde o parte inferioară în formă de un segment al unui cilindru având, cel puțin, un capăt deschis, prin care elementele alungite se întind în cavitate, și prin care partea curbă a segmentului cilindrului se întinde, cel puțin, la 180°. În timpul procesului de răsucire, marginea exterioară (14) a purtătorului de collagen este amplasată în interiorul părții cavității formate ca un segment al cilindrului și marginea (14) se mărginește cu suprafața interioară a cavității. Odată ce marginea (14) se mărginește cu suprafața interioară, procesul de răsucire ia sfârșit și mijloacele de prindere în formă de o pereche de elemente alungite (9) sunt extrase din purtătorul de collagen răsucit prin capătul deschis al cavității.

Extragerea elementelor alungite (9) din purtătorul de collagen răsucit (1) poate implica fixarea purtătorului de collagen răsucit (1) în interiorul cavității, dacă elementele alungite (9) nu alunecă ușor din purtătorul de collagen răsucit (1). O asemenea fixare poate fi asigurată prin apăsarea mecanică a purtătorului de collagen răsucit spre partea de jos a cavității în timp ce elementele alungite sunt extrase, sau poate fi montată o structură reticulară pentru a preveni alunecarea purtătorului de collagen răsucit din cavitate prin capătul deschis al cavității, în timp ce permite extragerea elementelor alungite; astfel, acțiunea de tragere a elementelor alungite pe purtătorul de collagen răsucit (1) poate fi depășită de structura reticulară, sau de acțiunea de apăsare.

Odată ce elementele alungite (9) au fost extrase, orice fixare poate fi eliminată. Extragerea elementelor alungite (9) este efectuată, de regulă, înainte de uscarea purtătorului de collagen răsucit. Perechea de elemente alungite poate fi constituită de o pereche de clește și procedeu descris mai sus este același.

Atmosfera din jurul purtătorului de collagen (3) și a dispozitivului de umectare (2) în timp ce purtătorul de collagen (3) este umidificat, comprimat și răsucit este, de regulă, menținută la o temperatură de 18...22°C și umiditatea relativă de 30...50%.

După ce purtătorul de collagen răsucit (1) a fost uscat pentru a forma un purtător de collagen cu formă stabilă, procedeul poate include etapa de plasare a purtătorului de collagen răsucit cu formă stabilă (1) într-un recipient și ulterior de închidere ermetică a recipientului. Etapa de plasare a purtătorului de collagen răsucit într-un recipient închis ermetic previne umectarea și/sau contaminarea purtătorului de collagen răsucit (1). Totodată, etapa de plasare a purtătorului de collagen răsucit (1) într-un recipient închis ermetic poate cuprinde, de asemenea, etapele de plasare a purtătorului de collagen răsucit (1) într-un recipient interior și plasarea recipientului interior într-un recipient exterior. În plus, în interiorul recipientului exterior poate fi amplasat un desicator înainte de închiderea ermetică a recipientului.

În timp ce un obiectiv al procedurii este de a oferi un purtător de collagen răsucit steril ambalat în unul sau mai multe recipiente, procedeul poate cuprinde, de asemenea, o etapă de sterilizare în timpul căreia recipientul(ele) cu purtătorul de collagen răsucit este expus unui proces de sterilizare. Sterilizarea poate fi, de regulă, sterilizarea cu radiații. Pentru a asigura detectarea rapidă a faptului că un anumit purtător de collagen răsucit (1) a fost sterilizat, pe partea exterioară a recipientului exterior, sau a recipientului în general, poate fi aplicată o etichetă ce indică dacă sterilizarea a fost sau nu a fost efectuată.

O etapă de sterilizare preferată des cuprinde sterilizarea purtătorului de collagen răsucit (1) cu ajutorul radiațiilor gama. Sterilizarea purtătorului de collagen răsucit (1) este des efectuată până la un nivel de asigurare a sterilității (NAS) de 10^{-6} cu ajutorul radiației gama.

Purtătorul de collagen răsucit

După cum s-a menționat mai sus, procedeele și aparatele sunt utilizate pentru producerea purtătorului de collagen răsucit (1) cu formă stabilă. Procedeele și aparatele descrise mai sus s-au dovedit a fi eficiente pentru producerea purtătorului de collagen răsucit (1), totuși purtătorii de collagen răsuciți (1) ca atare sunt examinați în cadrul domeniului de aplicare a prezentei invenții.

Astfel, prezenta invenție cuprinde un purtător de collagen răsucit (1) care are un strat de collagen și un strat de acoperire deasupra stratului de collagen. Stratul de acoperire cuprinde trombină aproape solidă și fibrinogen aproape solid, deși toată trombina și/sau tot fibrinogenul poate fi solid.

Purtătorul de collagen răsucit are, de regulă, forma unui element alungit cu numeroase bobine ale purtătorului de collagen (3) în jurul axei longitudinale a elementului alungit și, cel puțin, bobinele exterioare și preferabil fiecare bobină fiind orientată astfel încât stratul de acoperire constituie suprafața exterioară a fiecărei bobine. O altă caracteristică a purtătorului de collagen răsucit (1) este că are forma stabilă și definește un purtător de collagen într-o configurație răsucită, unde, cel puțin, bobinele exterioare se întind de-a lungul unei spirale într-o secțiune transversală a purtătorului de collagen.

Stabilitatea formei este asigurată des de stratul de collagen și/sau stratul de acoperire s-a întărit în formă răsucită, astfel nu sunt necesare elemente adiționale, cum ar fi piese de fixare, pentru a menține purtătorul de collagen răsucit în forma sa răsucită.

Purtătorul de collagen răsucit (1) este o folie dreptunghiulară într-o configurație derulată având, de preferință, o lățime, o lungime și o grosime de cel mult 4 mm, cum ar fi cel mult 5 mm, de preferință, cel mult 6 mm, cum ar fi cel mult 7 mm. Purtătorul de collagen răsucit este, de regulă, răsucit în jurul lățimii sale astfel încât lățimea purtătorului de collagen răsucit (1) constituie lățimea configurației derulate. Cu toate acestea, purtătorii de collagen răsuciți, care sunt răsuciți în jurul lungimii, reprezintă, de asemenea, o opțiune. Un purtător de collagen răsucit va cuprinde adesea trei, patru sau cinci bobine.

Un purtător de collagen răsucit preferat (1) are o formă cilindrică cu un diametru exterior mai mic de 12 mm, cum ar fi mai mic de 11 mm, cum ar fi mai mic de 10 mm, cum ar fi mai mic de 9 mm, cum ar fi mai mic de 8 mm, cum ar fi mai mic de 7 mm, cum ar fi mai mic de 6 mm, cum ar fi mai mic de 5 mm, cum ar fi mai mic de 4 mm, cum ar fi mai mic de 3 mm. În plus, purtătorul de collagen răsucit are o bobină interioară în formă de „S” în jurul direcției longitudinale a purtătorului de collagen răsucit precum este dezvăluit, de ex. în fig. 11.

Stratul de acoperire a purtătorilor de collagen răsuciți (1) nu are fisuri străpunse. În majoritatea cazurilor acest fapt este obținut prin producerea purtătorului de collagen răsucit într-un mod, în care stratul de acoperire și/sau stratul de collagen este(sunt) înmuiate prin umectare înainte de răsucire, înmuierea respectivă permițând stratului de acoperire și/sau stratului de collagen să se întindă fără a produce crăpături sau fisuri în timpul răsucirii. O uscare ulterioară întărește stratul înmuiat care fixează forma rolei într-o formă stabilă. De preferință, stratul de acoperire este umectat.

Purtătorul de collagen răsucit (1) este plasat adesea într-un recipient. Recipientul este, de regulă, închis ermetic pentru a preveni contaminarea și/sau degradarea și/sau pentru a menține stabilitatea formei purtătorului de collagen răsucit. Un agent de deshidratare, cum ar fi silicagel, poate fi plasat în recipient. Asemenea recipiente cu purtător de collagen răsucit (1) sunt examinate în cadrul domeniului de aplicare a invenției.

Într-o variantă preferențială specială de executare, purtătorul de collagen răsucit ambalat (1) cuprinde un recipient interior și unul exterior. Recipientul interior cuprinde o cavitate având partea de jos în formă de un segment al unui cilindru, și în care partea curbă a segmentului cilindrului se extinde la, cel puțin, 180° , precum este indicat în fig. 11 sub numărul (8).

Cavitatea este etanșată cu o folie decupabilă sau fragilă și recipientul exterior cuprinde un săculeț etanșat în interiorul căruia recipientul interior etanșat este plasat împreună cu un agent de deshidratare.

- Deși prezenta invenție este descrisă în legătură cu variantele de executare specificate, nu ar trebui să se înțeleagă că ea se limitează în vreun oarecare mod la exemplele prezentate. Domeniul de aplicare al prezentei invenții este definit de setul de revendicări însoțitoare. În contextul revendicărilor, termenii "cuprinzând" sau "cuprinde" nu exclud alte elemente sau etape posibile. De asemenea, menționarea referințelor, cum ar fi "o" sau "un" etc., nu ar trebui interpretată ca excluzând o pluralitate. Folosirea semnelor de referință în revendicări în privința elementelor indicate în figuri, de asemenea, nu trebuie să se interpreteze ca limitând domeniul de aplicare al invenției. În plus, caracteristicile individuale menționate în diferite revendicări pot fi combinate în mod avantajos, iar menționarea acestor caracteristici în diferite revendicări nu exclude faptul că o combinație de caracteristici nu este posibilă și avantajoasă.

Exemple

- Exemplul 1 - pierderea învelișului.

Exemplul 1.1 - pierderea învelișului imediat după derulare

Pierderea învelișului este determinată imediat după derularea purtătorului de collagen conform prezentei invenții. Purtătorul de collagen nu poate să piardă mai mult de $0,6 \text{ mg/cm}^2$ măsurat prin cântărire imediat după derulare.

- Derularea este efectuată prin fixarea unui capăt al unui produs TachoSil® prerulat, cum ar fi un purtător de collagen răsucit conform prezentei invenții între degetele unei mâini în mână, în timp ce restul produsului TachoSil® prerulat, cum ar fi a unui purtător de collagen răsucit conform prezentei invenții este derulat cu ajutorul degetelor mâinii mai des acoperită cu mână, asigurând faptul că stratul de acoperire este cu fața în jos după derulare. Derularea este efectuată într-o setare de laborator standard, bine cunoscută specialistului în domeniul dat.

Exemplul 1.2 - pierderea învelișului fără derulare

- Această procedură analitică descrie determinarea aderenței învelișului unui produs TachoSil® prerulat, cum ar fi a unui purtător de collagen răsucit conform invenției prin gravimetrie. Cu alte cuvinte, procedura descrie pierderea învelișului purtătorului de collagen răsucit, atunci când este expus unei acțiuni fizice controlate precum este descris mai jos. Măsurările sunt efectuate într-o setare de laborator standard, bine cunoscută specialistului în domeniul dat. În calitate de o condiție standard, întotdeauna se folosesc mânuși.

1.1 Sistem analitic

- balanța analitică,
agitator Vortex,
riglă cu gradații milimetrice,
tub cu reactiv cu diametrul interior de circa 2 cm.

1.2. Probe

- Se dezassemblează TachoSil® prerulat, cum este un purtător de collagen răsucit conform invenției din ambalajul său cu ajutorul mâinilor în mânuși. Se măsoară lungimea și lățimea probei. Proba trebuie să intre în tubul cu reactiv fără a fi îndoită.

1.3 Executarea

- Se plasează proba într-un tub cu reactiv echilibrat și agitat pe agitatorul Vortex (frecvență: circa 1000 rpm), timp de 2 min. Se înlătură proba și se cântărește din nou cantitatea reziduală a materialului de acoperire (masa reziduului).

1.4 Calcularea

Suprafața (cm^2) = lungimea (cm) x lățimea (cm)

Abraziune (mg/cm^2) = $\frac{\text{masa reziduului (g)} - \text{tara tubului cu reactiv (g)}}{\text{suprafața (cm}^2\text{)}} \times 1000$

- Valoarea raportată: abraziunea în mg/cm^2 ; valorile $\leq 0,1 \text{ mg/cm}^2$ sunt raportate ca $\leq 0,1 \text{ mg/cm}^2$.

TachoSil® prerulat, cum ar un purtător de collagen răsucit nu poate să piardă mai mult de $0,6 \text{ mg/cm}^2$ măsurat prin cântărire imediat după dezambalare și testare conform procedurii analitice descrisă în exemplul dat.

- Exemplul 2 - măsurarea aderării

Prin termenul "aderare" se înțelege capacitatea in vitro a unui purtător de collagen de a adera la țesutul viu conform prezentei invenții. Aderarea este cercetată calitativ prin examinarea vizuală a aderării unui purtător de collagen rulat și derulat la un țesut de mamifer, adică capacitatea unui purtător de collagen de a adera la un țesut.

O porțiune de țesut de ficat porcîn proaspăt sacrificat este plasată într-un vas Petri și un purtător de collagen rulat al prezentei invenții este plasat cu ajutorul mâinilor în mănuși pe țesutul de ficat, în timp ce este derulat cu ajutorul mâinilor în mănuși și apoi este supus unei ușoare apăsări efectuate cu mâna în mănușă. Fig. 1 ilustrează aderarea purtătorului de collagen derulat la țesutul viu.

Exemplul 3 - măsurarea densității

Densitatea a fost determinată prin cântărirea fibrei de collagen combinată cu cunoașterea dimensiunii, adică volumul fibrei făcând posibilă calcularea densității fibrei de collagen. A fost folosit echipament de laborator standard pentru măsurarea greutatea fibrelor de collagen (atragem atenția că prin "greutatea" purtătorilor de collagen se are în vedere greutatea purtătorului de collagen excluzând greutatea stratului de acoperire). Densitatea medie a purtătorului de collagen comprimat este arătată mai jos în exemplul 4. Vă atragem atenția că densitatea unui purtător de collagen din prezenta invenție reprezintă densitatea purtătorului de collagen excluzând stratul de acoperire.

Exemplul 4 - capacitatea adezivă (testul TCP)

În cele ce urmează (exemplul 4.1) este descris un test al presiunii in vitro pentru măsurarea capacității adezive asupra unei probe simulate de țesut (membrană latex) a unui purtător de collagen răsucit din prezenta invenție. Testul poate fi folosit, de asemenea, în timpul evaluării capacității adezive a unui TachoSil® prerulat.

Exemplele 4.2 - 4.3 demonstrează valorile obținute ale TCP în timpul măsurării purtătorilor de collagen răsuciți și derulați din prezenta invenție, unde purtătorii de collagen răsuciți au densități medii diferite 3,62 mg/cm³-4,05 mg/cm³. Exemplul 4.4 demonstrează capacitatea adezivă a unui purtător de collagen care nu a fost supus procesului de umidificare, comprimare și rulare.

Exemplul 4.1

Produsul testat: un TachoSil® prerulat sau un purtător de collagen răsucit din prezenta invenție. Produsul testat are o dimensiune medie, și anume 46...49 mm * 46...50 mm * 4...7 mm.

4.1.1 Introducere

Protocolul se aplică executării testului camerei de presiune (TCP) pentru a determina adezivitatea unui purtător de collagen răsucit din prezenta invenție sau a unui TachoSil® prerulat, pe o membrană latex.

4.1.2 Analiză și condiții

Atunci când stratul de acoperire a unui purtător de collagen răsucit și derulat din prezenta invenție sau a unui TachoSil® prerulat și derulat este umezit, presiunea maximală la care pot rezista purtătorii, capacitățile lor adezive și permeabilitatea la aer a acestora poate fi măsurată de o cameră de presiune.

4.1.3 Echipament

Camera de presiune (camera TCP) este executată din sticlă sintetică 20x20x20cm, din MHM Morawitz, Nuremberg,

membrana testului-TCP (THM roșu cu o gaură standard Ø 1cm; din MHM Morawitz, Nuremberg), membrana testului-TCP (THM roșu fără gaură; din MHM Morawitz, Nuremberg),

aparat de verificare a tensiunii arteriale, echipament calificat GMP. Poate fi utilizat un alt aparat potrivit de verificare a tensiunii arteriale calificat GMP,

greutatea teflonului (150,0 g Ø 3 cm),

o cutie ermetică din plastic cu un agent de deshidratare,

model pentru decuparea unei bucăți de purtător de collagen (3x 3cm),

pensetă, bisturiu și foarfece,

cronometru.

Fig. 4 ilustrează camerele de testare TCP și un aparat de verificare a tensiunii arteriale.

4.1.4 Reactivi

Soluție de 0,9% de NaCl (soluție izotonică salină).

4.1.5 Probe

În calitate de număr minim, se recomandă executarea a 5 exemplare per lot/condiționare.

NB: Este foarte important de a se concentra asupra minimizării expunerii la umiditatea din aer a purtătorului de collagen răsucit din prezenta invenție sau a TachoSil-ului®.

Așadar, este necesar de a păstra fibrele neambalate într-o cutie ermetică cu un agent de deshidratare. Înainte de efectuarea unui test TCP, este necesar de a efectua un test de corespundere a sistemului în privința tuturor camerelor TCP care urmează să fie utilizate.

4.1.6 Efectuarea testului TCP

- 5
 - o membrană (cu gaură) este plasată pe camera de testare TCP,
 - purtătorul de collagen răsucit din prezenta invenție sau TachoSil® prerulat este derulat cu grijă și plasat cu fața galbenă (adică stratul de acoperire) în jos. Cu ajutorul modelului de decupare, o bucată de purtător de collagen pătrat 3x3 cm este decupată din purtătorul de collagen derulat,
- 10
 - purtătorul de collagen decupat este plasat imediat într-o cutie uscată, dacă nu este posibilă plasarea lui direct pe membrană,
 - stratul de acoperire este umezit complet prin scufundarea feței acoperite (galbene) într-o soluție de NaCl de 0,9% (timp de aproximativ 5 s). Stratul de collagen decupat nu trebuie să devină umed. Imediat după aceea, purtătorul de collagen decupat este plasat pe membrana camerei TCP cu fața galbenă în jos în raport cu membrana. Acesta este apăsător ușor cu un deget pe margini, după care deasupra lui se pune cu atenție o greutate de teflon. Cronometrul este setat la 5 min,
- 15
 - după 5 min greutatea este înlăturată cu grijă și cu ajutorul dispozitivului de presiune se adaugă presiune la camera TCP,
- 20
 - tensiunea maximă din aparatul de verificare a tensiunii arteriale este notată și înscrisă într-un tabel (a se vedea mai jos),
 - pentru a evalua adezivitatea, fiecare colț al porțiunii decupate este împins cu penseta. Rezultatele sunt înscrise în tabelul 2 (a se vedea mai jos),
 - de asemenea, se înscrie scurgerea aerului prin purtătorul de collagen decupat (a se vedea tab. 1 mai jos),
- 25
 - membrana folosită este înlăturată și se aplică una nouă.

4.1.7 Nivelul de acceptare

- 30

Valoarea medie TCP pentru decupările de purtător de collagen trebuie să fie peste 50 mmHg. Nici o decupare de purtător de collagen nu trebuie să fie sub cel puțin 30 mmHg, cum ar fi cel puțin 35 mmHg, cum ar fi de preferință, 40 mmHg.

4.1.8 Test de corespundere a sistemului

- 35

Un test de corespundere a sistemului este efectuat pentru toate camerele care sunt folosite pentru măsurarea TCP. Fiecare dată când este folosită o membrană nouă (fără gaură), este necesar de a aplica presiune pe ea o singură dată (activarea membranei) înainte de efectuarea testului de scurgere a presiunii reale, deoarece o membrană nouă oferă o valoare TCP mai mare prima dată când este utilizată.

Membrana activată poate fi utilizată aproximativ de 4...6 ori sau până când ea se sparge. Ea poate fi folosită doar pe parcursul aceleiași zile. Dacă membrana se sparge, se renunță la măsurare. O altă membrană este activată și folosită în schimb.

- 40

Testul este efectuat atât înainte, cât și după măsurarea TCP a probelor.

Activarea membranelor:

1. O membrană este plasată pe o cameră TCP.
2. Asupra camerei se aplică presiune și membrana este umflată.

Efectuarea testului:

- 45
 1. Membrana este plasată pe prima cameră TCP.
 2. Asupra camerei se aplică presiune și valoarea este înscrisă.
 3. Testul este repetat în privința tuturor camerelor folosite.

Tabelul pentru numărul de teste

Numărul testelor care trebuie efectuate cu ajutorul unei, două sau respectiv trei camere TCP (după activarea membranei)			
Numărul camerelor	O cameră TCP	Două camere TCP	Trei camere TCP
Numărul testelor			
Numărul testelor efectuate înaintea probelor per cameră	2	1	1
Numărul testelor efectuate după probe	1	1	1

per cameră.			
-------------	--	--	--

Cerințe pentru test: Valoarea (după activarea membranei) trebuie să fie >75 mmHg.

Diferența valorilor între diverse camere nu poate fi mai mare de 10 mmHg și mai mare de 5 mmHg pentru aceeași cameră.

Exemplul 4.2

5 În următorul experiment purtătorii de collagen cu o densitate medie de 3,62 mg/cm³ au fost comprimați între două role (diametrul rolei de 50 mm), după aplicarea etanolului pe fața acoperită de fibrinogen și trombină a purtătorului de collagen. Purtătorii de collagen comprimați au fost rulați cu ajutorul unui dispozitiv de prindere. Purtătorii de collagen rulați au fost apoi derulați pentru a fi testați într-un test al capacității adezive (testul TCP). După cum se poate

10 vedea din tabelul de mai jos valoarea medie TCP a purtătorilor de collagen derulați a fost de 78 mmHg și toate valorile individuale TCP au fost peste 50 mmHg. Rezultatele indică că purtătorii de collagen conform invenției pot trece printr-un proces de umidificare, comprimare și rulare conform invenției, în timp ce se menține capacitatea adezivă. Valoarea capacității adezive constituie o măsurare indirectă a proprietăților hemostatice/de etanșare ale purtătorului rulat.

15 Purtătorii de collagen folosiți pentru experiment aveau inițial, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice: modul de elasticitate variind între 5...100 N/cm², densitatea de 1...10 mg/cm³, diametrul camerei de peste 0,75 mm și mai mic de 4 mm și/sau având o medie a diametrului camerei sub 3 mm și fibrinogen solid și trombină solidă distribuite uniform și

20 fixate pe purtătorul de collagen sus-menționat.

Tabelul 1

Densitatea medie a purtătorului de collagen (mg/cm ³)	Etanolul aplicat (mg/cm ²)	Mărimea spațiului între role	Valoarea TCP (mmHg)
3,62	4,3	0,6	92
3,62	4,3	0,6	79
3,62	4,3	0,6	77
3,62	4,3	0,6	81
3,62	4,3	0,6	52
3,62	4,3	0,6	101
3,62	4,3	0,6	81
3,62	4,3	0,6	70
3,62	4,3	0,6	72
3,62	4,3	0,6	71
			media: 78

25 Densitatea medie a purtătorilor de collagen a fost de 3,62 mg/cm³
Densitatea medie a purtătorilor de collagen sus-menționați este calculată ca densitatea medie a purtătorului de collagen excluzând stratul de acoperire.

Exemplul 4.3

30 În următorul experiment purtătorii de collagen cu o densitate medie de 4,05 mg/cm³ au fost comprimați între două role (diametrul rolei de 50 mm), după aplicarea etanolului pe fața acoperită de fibrinogen și trombină a purtătorului de collagen. Purtătorii de collagen comprimați au fost rulați cu ajutorul unui dispozitiv de prindere. Purtătorii de collagen rulați au fost apoi derulați pentru a fi testați într-un test al capacității adezive (testul TCP). După cum se poate vedea din tabelul de mai jos valoarea medie TCP a purtătorilor de collagen derulați a fost de 94 mmHg și toate valorile individuale TCP au fost peste 50 mmHg. Rezultatele indică că

35 purtătorii de collagen conform invenției pot trece printr-un proces de umidificare, comprimare și rulare conform invenției, în timp ce se menține capacitatea adezivă. Valoarea capacității adezive constituie o măsurare indirectă a proprietăților hemostatice/de etanșare ale purtătorului rulat.

- 5 Purtătorii de collagen folosiți pentru experiment aveau inițial, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice: modul de elasticitate în intervalul 5...100 N/cm², densitatea de 1...10 mg/cm³, diametrul camerei de peste 0,75 mm și mai mic de 4 mm și/sau având o medie a diametrului camerei sub 3 mm și fibrinogen solid și trombină solidă distribuite uniform și fixate pe purtătorul de collagen sus-menționat.

Tabelul 2

Densitatea medie a purtătorului de collagen (mg/cm ³)	Etanolul aplicat (mg/cm ²)	Mărimea spațiului între role	Valoarea TCP (mmHg)
4,05	4,2	0,6	107
4,05	4,2	0,6	67
4,05	4,2	0,6	95
4,05	4,2	0,6	103
4,05	4,2	0,6	89
4,05	4,2	0,6	98
4,05	4,2	0,6	86
4,05	4,2	0,6	114
4,05	4,2	0,6	103
4,05	4,2	0,6	75
			media: 94

- 30 Densitatea medie a purtătorilor de collagen era de 4,05 mg/cm³. Densitatea medie a purtătorilor de collagen este calculată ca densitatea medie a purtătorului de collagen excluzând stratul de acoperire.

Exemplul 4.4

- 35 Tab. 3 prezintă rezultatele capacității adezive a unui purtător de collagen măsurată cu ajutorul unui test TCP. Atragem atenția că purtătorul nu a fost supus procesului de umidificare, comprimare și rulare precum în exemplele de mai sus, adică exemplul 4,1 și 4,2.

- 40 Purtătorii de collagen folosiți pentru experiment aveau inițial, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți fizice: modul de elasticitate în intervalul 5...100 N/cm², densitatea de 1...10 mg/cm³, diametrul camerei de peste 0,75 mm și mai mic de 4 mm și/sau având o medie a diametrului camerei sub 3 mm și fibrinogen solid și trombină solidă distribuite uniform și fixate pe purtătorul de collagen sus-menționat.

Tabelul 3

Densitatea medie a purtătorului de collagen (mg/cm ³)	Valoarea TCP (mmHg)
4,08	96
4,08	83
4,08	81
4,08	59
4,08	82
4,08	76
4,08	102
4,08	82
4,08	83
4,08	90
	media: 83

Densitatea medie a purtătorilor de collagen era de 4,08 mg/cm³. Densitatea medie a purtătorilor de collagen este calculată ca densitatea medie a purtătorului de collagen excluzând stratul de acoperire.

Exemplul 5 - cantitățile de etanol

- 5 Prezentul exemplu a fost efectuat pentru a testa influența factorilor asupra valorilor TCP; cantitatea de etanol aplicată și greutatea benzii pentru o mărime fixă a spațiului și UR fixă în încăpere. Prin "greutatea" purtătorilor de collagen se are în vedere greutatea purtătorului de collagen excluzând greutatea stratului de acoperire.

- 10 Produsele TachoSil® prerule reușite sau purtătorii de collagen răsuciți reușiți din prezenta invenție au fost acei ce aveau valoarea medie TCP ≥ 50 mmHg și valorile unice TCP ≥ 40 mm Hg.

5.1 Materialul folosit

Testul a fost bazat pe folosirea următorilor trei loturi de fibre de dimensiune medie (nici o fibră nu a fost supusă iradiației gama:

- 15 - 10622250 (greutatea benzii: aprox.: 920 mg bazată pe măsurarea a 10 benzi),
 - 10634435 (greutatea benzii: aprox. 1180 mg),
 - 10657586 (greutatea benzii: aprox.: 1261...1500 desemnat ca: 1380 mg.

De menționat că "greutatea" purtătorilor de collagen sus-menționați semnifică greutatea purtătorului de collagen excluzând greutatea stratului de acoperire.

- 20 5.2 Factorii folosiți

Modelul folosit a fost un model factorial intreg 32 cu trei replici ale punctului central.

Factori fiși: Mărimea fixă a spațiului: 0,6 mm. UR în încăpere: $\leq 50\%$ (se permite devierea până la 55%). Temperatura în încăpere (18°C) 20...22°C.

- 25 Factorii variabili: Nivelurile de etanol: 30...40 mg/fibră; 90...100 mg/fibră; 150... 160 mg/fibră. Greutatea benzii.

5.3 Reacțiile

TCP (mmHg).

Dimensiunile fibrelor după rulare (diametrul (cm) și lungimea (cm)).

5.4 Rezultatele

- 30 Tab. 4 prezintă temperatura și UR în timpul prelucrării fibrelor.

Prin "greutatea benzii" se consideră greutatea purtătorului de collagen excluzând greutatea stratului de acoperire.

Tabelul 4

Experiență	Etanol (mg/fibră)	Greutatea benzii (mg)	Temp. (°C) UR % În timpul rulării	Temp. (°C) UR % Înainte de uscarea	Temp. (54,0°C) UR % După uscarea
nr.10	95	1180	21,8...22,1°C 45,2...53 %	22,1 °C 55,2 %	21,6 °C 54,3%
nr.4	39	1180	20,5...20,9°C 46,8...47,7%	21,0°C 48,1%	22,2° C 53,8%
nr.1	39	920	21,1...21,4°C 48,6...48,8%	21,4°C 49,0%	22,2°C 54,3
nr.5	98	1180	20,5...20,7°C 50,6...51,0	20,8°C 51,4%	21,0°C 55%
nr.7	39	1380	20,8...20,9°C 53,0...53,2%	21,0°C 53,5%	21,0°C 59,2%
nr.6	153	1180	21,2...21,3°C 54,5...54,6%	21,4°C 55,0%	20,9°C 56,6%

nr.11	94	1180	19,0...19,1°C 51,7...51,9%	19,2°C 51,8%	19,9°C 55,0%
nr.12	94	1180	19,3...19,4°C 51,8...51,9%	19,4°C 52,0%	20,1°C 55,2%
nr.8	94	1380	19,4...19,6°C 52,2...52,4%	19,6°C 52,3%	20,2°C 55,9%
nr.3	158	920	19,6...19,8°C 53,5...53,4%	19,9°C 53,5%	19,8°C 56,7%
nr.2	104	920	18,9...19,2°C 53,0%	19,3°C 53,0%	20,0°C 52,9%
nr.9	154	1380	19,8...19,9°C 53,9...54,0%	20,0°C 54,0%	20,8°C 55,8%

Tab. 5 prezintă dimensiunile fibrelor după rulare (diametrul (cm) și lungimea (cm)) și valoarea medie obținută TCP în mmHg.

5 Prin "greutatea benzii" se consideră greutatea purtătorului de collagen excluzând greutatea stratului de acoperire.

Tabelul 5

Experiență	Etanol (mg/fibră)	Greutatea benzii (mg bandă)	Lungimea fibrei rulate - media (cm)	Diametrul fibrei rulate - media (cm)	Valoarea medie TCP (mmHg)
nr.1	39	920	4,72	0,88	90
nr.2	104	920	4,76	0,86	77
nr.3	158	920	4,68	0,81	72
nr.4	39	1180	4,85	0,91	95
nr.5	98	1180	4,76	0,88	79
nr.6	153	1180	4,62	0,86	85
nr.7	39	1380	4,64	0,90	92
nr.8	94	1380	4,69	0,87	86
nr.9	154	1380	4,63	0,84	80
nr.10	95	1180	4,75	0,86	84
nr.11	94	1180	4,72	0,86	98
nr.12	94	1180	4,80	0,87	90

10 Din tab. 5 cu rezultatele menționate este clar că toate fibrele testate sunt reușite, adică ele toate au valoarea medie TCP ≥ 50 mm Hg și valorile unice TCP ≥ 40 mm Hg (datele nu sunt arătate).

În plus, după cum este evident din rezultatele menționate, diametrul mediilor fibrelor răsucite este cu mult sub 10 mm și lungimea fibrelor răsucite este cu mult sub 5 cm. De asemenea, era evident din rezultatele menționate că în timpul folosirii procedeului conform invenției, menținerea atmosferei în jurul purtătorului de collagen și dispozitivului de

umidificare în timpul umidificării, comprimării și răsucirii la o temperatură de circa 18...22°C și umiditatea relativă de circa 30...50% duce la obținerea fibrelor reușite cu ajutorul nivelurilor de etanol de 30...40 mg/fibră; 90... 100 mg/fibră; 150...160 mg/fibră.

5 Exemplul 6 - răsucirea directă a TachoSil®

Prezentul exemplu cercetează etapele de umidificare și comprimare a unui purtător de collagen din prezenta invenție, și anume a unui TachoSil®.

10 Un TachoSil® a fost supus răsucirii directe fără umețare și comprimare prealabilă. Răsucirea a fost efectuată într-un aparat conform invenției cu excepția etapelor de umețare și comprimare.

Produsele TachoSil® rezultate răsucite direct aveau un aspect pufos și stratul lor de acoperire avea fisuri străpunse vizibile cu ochiul liber (fig. 6).

15 Comparând produsele TachoSil® răsucite direct cu purtătorii de collagen răsuciți din prezenta invenție (a se vedea fig. 3), era ușor de a vedea deosebiri, și anume purtătorii de collagen răsuciți din prezenta invenție sunt de formă stabilă, în sensul că ei nu se dezrăsucesc când se află "în repaus", cum ar fi în timp ce stau pe o suprafață netedă fără a fi susținuți. De asemenea, straturile lor de acoperire nu aveau fisuri străpunse și un aspect pufos, ci aveau o suprafață netedă, semnificativ uniformă.

20 Exemplul 7 - utilizarea TachoSil-ului® prerulat în chirurgia minimal invazivă într-un model porc.

Pentru a examina proprietățile hemostatice ale produsului TachoSil® prerulat, un model porc femelă a fost operat prin laparoscopie și hemostaza a fost efectuată cu ajutorul produsului TachoSil® prerulat gata de utilizare.

Protocol:

25 După intubarea orotraheală, a fost stabilit pneumoperitoneumul în tehnica tradițională Hasson. Noi am folosit un trocar de 12 mm. S-a pompat gaz CO₂ lent până la maximum 12 mmHg. După inserția opticii, un trocar deschis de 12 mm a fost plasat în cadranul stâng de sus și un trocar de 5 mm a fost plasat în cadranul drept de sus sub privirea directă. O leziune de 3x3 cm a fost produsă chirurgical pe lobul drept al ficatului cu o adâncime de 2 mm. A început sângerarea difuză. Un TachoSil® prerulat a fost introdus în locul sângerării cu ajutorul unui disector printr-un trocar de 12 mm. Introducerea a fost efectuată ușor fără a deteriora rola. Deschiderea rolei cu un disector și un clește a avut loc cu succes. Modelul TachoSil® prerulat a fost plasat pe plăgile produse și apăsător pe ficat cu ajutorul unui burete umed timp de 2 min. O procedură similară a fost efectuată pe partea stângă a ficatului. Controlul sângerării pe locurile plăgilor a arătat că hemostaza a fost reușită. După operație, porcul a fost supravegheat timp de 35 7 zile pentru a verifica apariția complicațiilor (nu a fost determinată nici o complicație). Peste 7 zile după operație porcul a fost sacrificat și au fost verificați cu privire la iregularități purtătorii de collagen prerulați TachoSil® de pe suprafața ficatului (fig.2). Nu au fost depistate iregularități spre deosebire de ceea ce s-ar fi putut aștepta de la un produs TachoSil® (în 40 ambalaj plat, nerulat) disponibil în vânzare. Sângerarea a fost controlată cu succes pe ambele zone.

Exemplul 8 - absorbția apei în etanol și impactul asupra valorii TCP.

În scopul examinării cantității de apă absorbită în etanol pur ca o funcție de timp când este expusă unor condiții de aprox. 50% UR și 20 °C, următorul experiment a fost efectuat.

45 Etanolul absolut a absorbit umezeala în timp ce era menținut într-un pahar de laborator deschis.

8.1 Rezultatele - absorbția apei de etanol.

Intervalul de la 0,5 până la 1,5 oră: aprox. 0,5% (concentrația de etanol: aprox. 99,5%).

Intervalul până la aprox. 20 ore: maximum 2,4% (concentrația de etanol: ≥ 97.6%).

50 8.2 - impactul asupra valorii TCP.

În baza datelor absorbției apei în etanol s-a cercetat dacă utilizarea etanolului ce conținea 2,4% apă ar avea un impact asupra procesului de răsucire sau asupra valorii TCP, când este testată după răsucire și uscare.

8.3 Schema testului - valoarea TCP și procesul de răsucire.

55 Nr. lotului 10657586 (greutatea benzii: aprox.: 1261...1500 desemnată ca: 1380 mg. Aceste fibre n-au fost supuse iradiației gama.

Prin "greutatea benzii" se consideră greutatea purtătorului de collagen excluzând greutatea stratului de acoperire.

Factori

Constanți: mărimea spațiului = 0,6 mm, UR în încăpere = $\leq 50\%$, devierea până la 55% se permite),

nivelurile de etanol = 80 mg/fibră $\pm$ 10 mg/fibră

5 Variabili: concentrația de etanol = 99,9% și 97,6%.

Reacții: TCP (mm Hg)

Model: 10 fibre au fost răsucite pe bază de umezire cu etanol de 97,6 % și

10 fibre au fost răsucite pe bază de umezire cu etanol pur (99,9 %).

8.4 Rezultatele - valoarea TCP și procesul de răsucire.

10 Lotul 10657586 ($\approx$ 1380 mg greutatea benzii):

- etanol de 99,9% utilizat pentru umezire: valorile medii TCP: 107 mm Hg și valorile unice TCP: 107, 111, 108, 122, 112, 113, 119, 76, 98, 105 mm Hg.

- etanol de 97,6% utilizat pentru umezire: valorile medii TCP: 101 mm Hg și valorile unice TCP: 95, 110, 85, 113, 119, 100, 109, 90, 114, 71 mm Hg.

15 Prin "greutatea benzii" se consideră greutatea purtătorului de collagen excluzând greutatea stratului de acoperire.

Un test-t cu privire la posibila deosebire dintre utilizarea etanolului de 99,9% și 97,6%: $P(T \leq t) = 0,32$ a indicat că nu poate fi găsită o deosebire semnificativă.

20 Astfel, adăugarea a cel mult 2,4% de apă în etanolul folosit pentru umezire în procesul de răsucire, adică aprox. 20 ore de expunere la UR de maximum 50% la 20°C, n-a avut un impact semnificativ asupra valorilor TCP sau asupra comportamentului fibrelor în timpul rulării.

Exemplul 9 - impactul asupra purtătorului de collagen a UR a aerului din jur în timpul prelucrării.

9.1 Obiectivul.

25 Exemplul dat demonstrează impactul condițiilor încăperii (20...22°C / 40...60 % UR) asupra valorilor TCP în timpul fabricării fibrelor TachoSil-ului® prerulat. Conținutul apei (valorile KF) a fost măsurat folosind ca suport o metodă de titrare standard Karl Fischer.

Factori: mărimea spațiului: 0,6 mm și nivelurile de etanol: 94 mg/fibră.

9.2 Rezultatele - TCP (TachoSil® lotul 10634435 – nu a fost supus radiației gama).

30 Tabelul 6

Condițiile încăperii	Valorile TCP (mm Hg)
I (20...21°C / UR 45...49 %)	valorile unice: 90, 112, 115, 41, 57, 104, 44, 71, 112, 68, 65 valoarea medie: 80 (std.: 28)
II (20...21°C / UR 51...52 %)	valorile unice: 66, 104, 77, 97, 75, 110, 95, 67, 87, 51, 74, 53, 89 valorile medii: 80 (std.: 18)
III (20...21°C / UR 57...58 %)	valorile unice: 69, 61, 40, 59, 112, 60, 75, 64, 97, 39, 67, 73, 73 valoarea medie: 68 (std.: 20)
IV (20...21°C / UR 61...63 %)	valorile unice: 61, 67, 54, 51, 66, 89, 61, 74, 81, 60, 54, 66, 59 valoarea medie: 65 (std.: 11).
	Comentarii: Role adezive in timpul derulării la măsurările TCP

După cum se poate vedea din tabelul 6, UR de 57...58% produce o valoare unică TCP mai mică de 40 mm Hg, adică condițiile încăperii III.

35

40

Tabelul 7

Condițiile încăperii	KF, % conținutului de apă; n = 2...4. Măsurat imediat după 30 min de uscare cu etanol
I (20...21°C / UR 45...49 %)	media: 11,21% (%DRS: 1,28)
II (20...21°C / UR 51...52 %)	media: 12,48% (%DRS: 0,83)
III (20...21°C / UR 57...58 %)	media: 13,42% (%DRS: 4,02)
IV (20...21°C / UR 61...63 %)	media: 16,12% (%DRS: 0,61)

După cum se poate vedea din tab. 7, % conținutului apei în purtătorii de collagen crește pe măsură ce crește UR, însă valorile TCP erau totuși reușite.

5

Descrierea se publică în redacția solicitantului.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. EP 2052746 A2 2009.04.29
2. WO 02070594 A2 2002.09.12
3. WO 9721383 A1 1997.06.19
4. WO 02058749 A2 2002.08.01

(57) Revendicări:

1. Procedeu de răsucire a unui purtător de collagen, unde purtătorul de collagen include un strat de collagen și un strat de acoperire compus din fibrinogen și trombină, constând din etape succesive: umectarea cel puțin a unei părți a purtătorului de collagen menționat; răsucirea purtătorului de collagen prin prinderea purtătorului de collagen între o pereche de elemente alungite și rotirea perechii de elemente alungite în jurul unei axe paralele cu o extensie longitudinală a elementelor alungite pentru a răsuci purtătorul de collagen pe elemente, în timp ce purtătorul de collagen este susținut de un dispozitiv de suport; uscarea ulterioară a purtătorului de collagen răsucit și obținerea unui purtător de collagen răsucit cu formă stabilă.

2. Procedeu, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că răsucirea se efectuează prin prinderea purtătorului de collagen cu ajutorul a cel puțin unei perechi de clește sau pensete.

3. Procedeu, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că cel puțin stratul de acoperire al purtătorului de collagen menționat este umectat cu ajutorul unui solvent.

4. Procedeu, conform revendicării 3, caracterizat prin aceea că solventul conține sau constă din etanol.

5. Procedeu, conform revendicărilor 1-4, caracterizat prin aceea că include suplimentar comprimarea purtătorului de collagen pentru reducerea grosimii lui.

6. Procedeu, conform revendicărilor 1-5, caracterizat prin aceea că include suplimentar plasarea purtătorului de collagen răsucit cu formă stabilă într-un recipient și etanșarea ulterioară a recipientului.

7. Purtător de collagen răsucit care poate fi obținut prin procedeul conform revendicărilor 1-6.

8. Purtător de collagen răsucit, care include un strat de collagen și un strat de acoperire deasupra stratului de collagen, unde stratul de acoperire conține trombină și fibrinogen, și având forma unui element alungit cu numeroase spire ale purtătorului de collagen în jurul axei

longitudinale a elementului alungit, cel puțin spira(ele) exterioară(e) fiind orientată(e) astfel, încât stratul de acoperire constituie suprafața exterioară a fiecărei spire exterioare sus-menționate, caracterizat prin aceea că purtătorul de collagen răsucit este de formă stabilă și reprezintă un purtător de collagen cu o configurație răsucită, în care spira(ele) exterioară(e) menționată(e) se întind(e) de-a lungul unei spirale într-o secțiune transversală a purtătorului de collagen.

9. Purtător de collagen răsucit, conform uneia din revendicările 7 sau 8, caracterizat prin aceea că purtătorul de collagen într-o configurație derulată constituie o folie dreptunghiulară având, de preferință, o lățime, o lungime și o grosime de cel mult 7 mm.

10. Purtător de collagen răsucit, conform uneia din revendicările 7-9, caracterizat prin aceea că cuprinde trei, patru sau cinci spire.

11. Purtător de collagen răsucit, conform uneia din revendicările 7-10, caracterizat prin aceea că purtătorul de collagen răsucit are o formă cilindrică cu un diametru exterior mai mic de 12 mm.

12. Purtător de collagen răsucit, conform uneia din revendicările 7-11, caracterizat prin aceea că stratul de acoperire nu are fisuri străpunse.

13. Purtător de collagen răsucit ambalat, caracterizat prin aceea că include un purtător de collagen răsucit conform uneia din revendicările 7-12 plasat într-un recipient.

14. Metodă de aplicare a unui purtător de collagen răsucit pe un loc țintă, care cuprinde etapa de trecere a purtătorului de collagen răsucit, conform oricăreia dintre revendicările 7-12 printr-un orificiu sau tub de acces spre locul țintă.

15. Purtător de collagen răsucit, conform uneia din revendicările 7-12 pentru utilizare în terapie.

16. Purtător de collagen răsucit, conform uneia din revendicările 7-12 pentru utilizare în chirurgie.

17. Purtător de collagen răsucit, conform uneia din revendicările 7-12 pentru utilizare în prevenirea sau tratamentul leziunilor asociate cu efectuarea chirurgiei miniinvazive.

18. Purtător de collagen răsucit, conform uneia din revendicările 7-12 pentru utilizare în prevenirea sau tratamentul leziunilor asociate cu efectuarea chirurgiei endoscopice.

19. Purtător de collagen răsucit, conform uneia din revendicările 7-12 pentru utilizare în tratamentul țesutului sau a unei probe de țesut care necesită etanșare/aderare.

20. Aparat pentru obținerea unui purtător de collagen răsucit, care cuprinde:

- un dispozitiv pentru aplicarea umidității pe un purtător de collagen înainte de răsucirea purtătorului de collagen;

- un dispozitiv de răsucire, care cuprinde:

- mijloace rotative de prindere a purtătorului de collagen de-a lungul unei margini și răsucirea purtătorului de collagen, și

- un dispozitiv de suport pentru susținerea purtătorului de collagen în timpul răsucirii.

21. Aparat, conform revendicării 20, caracterizat prin aceea că dispozitivul de prindere cuprinde o pereche de elemente alungite, cum ar fi o pereche de clește sau pensete.

22. Aparat, conform revendicării 20 sau 21, caracterizat prin aceea că conține suplimentar un dispozitiv montat de comprimare a purtătorului de collagen umezit înainte de răsucirea lui.

23. Aparat, conform revendicărilor 20-22, caracterizat prin aceea că conține suplimentar cel puțin un mijloc de uscare a unuia sau a mai multor purtători de collagen răsuciți după răsucire.

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

LOZOVANU Maria

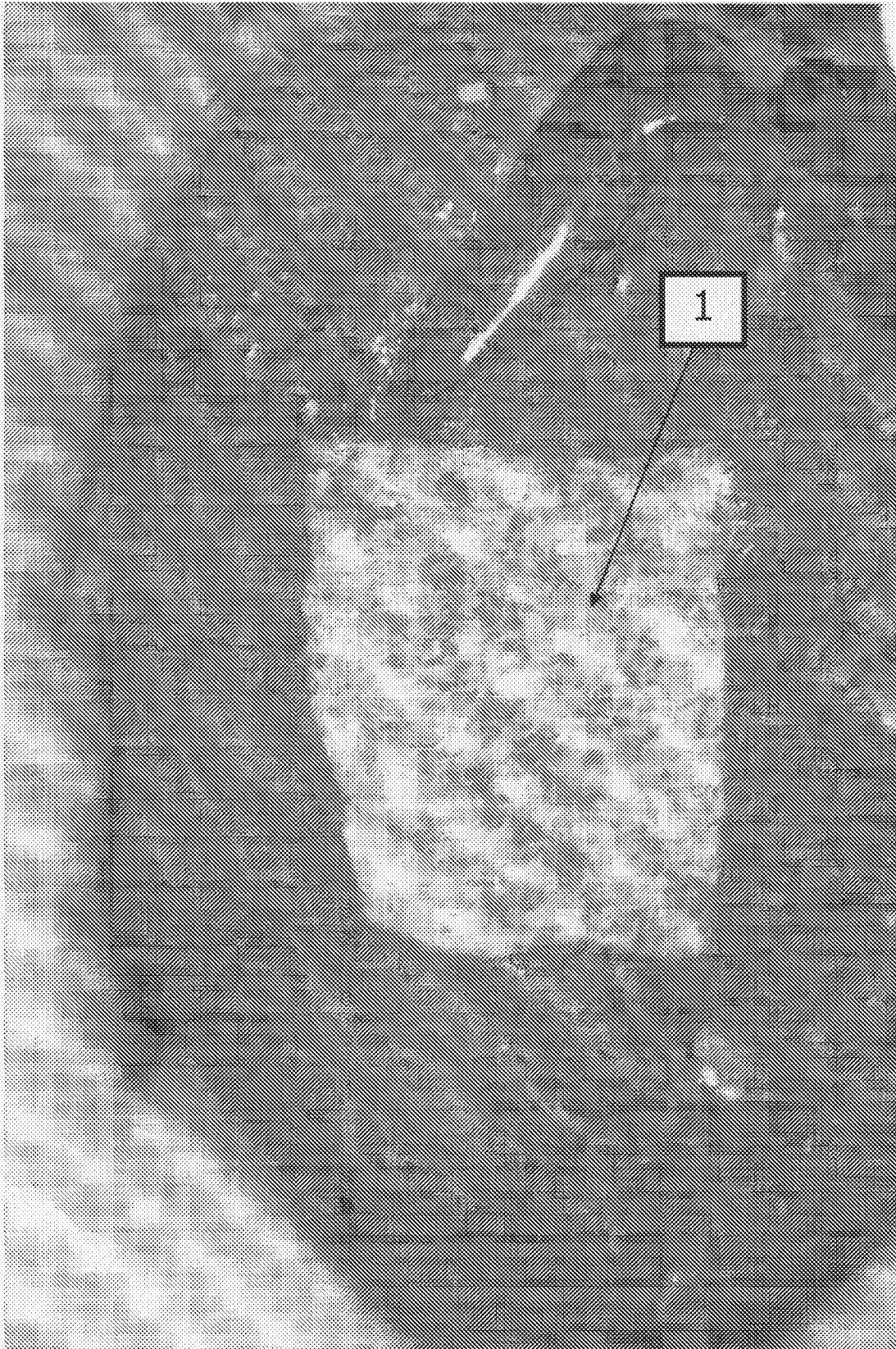


Fig. 1

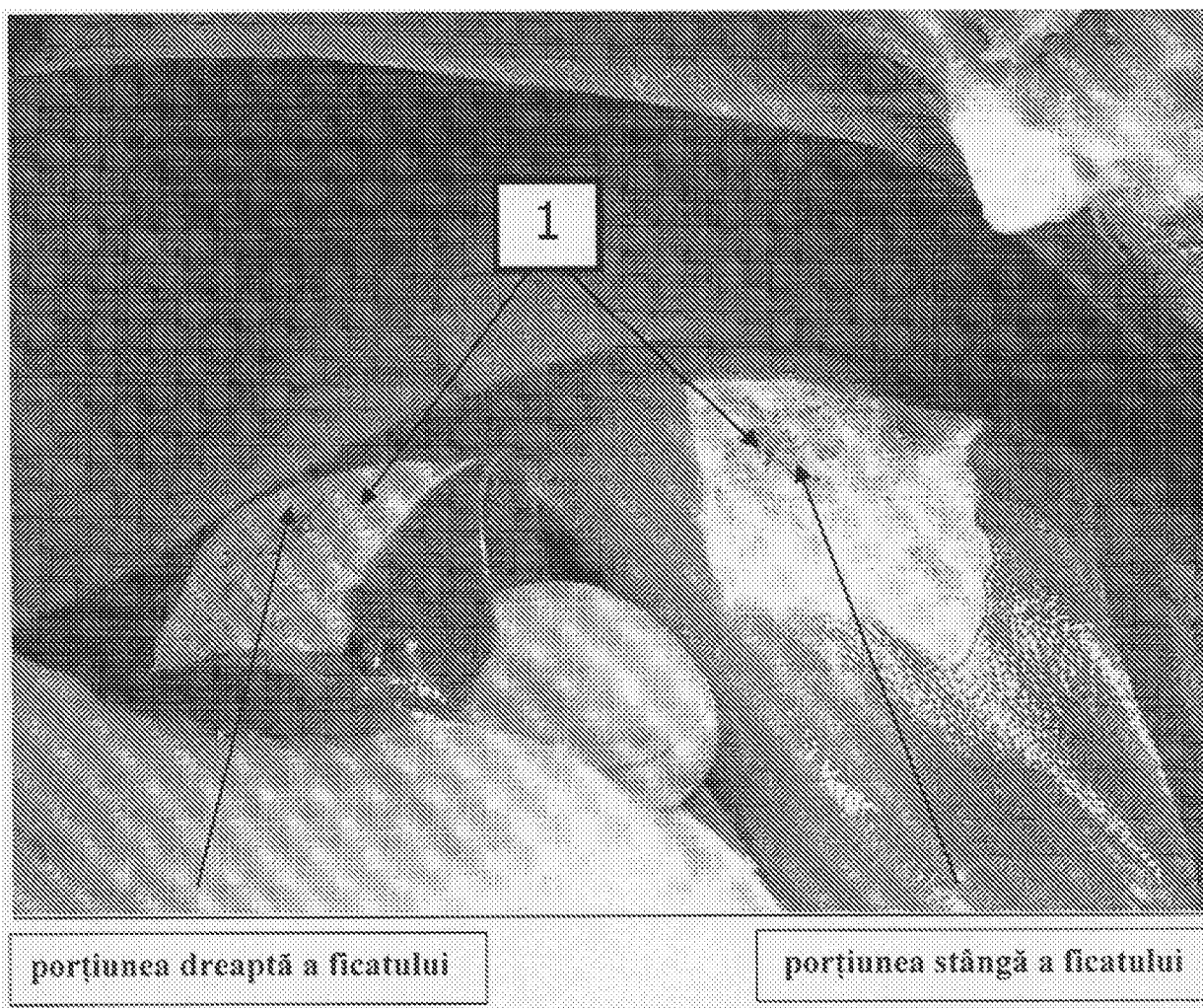


Fig. 2

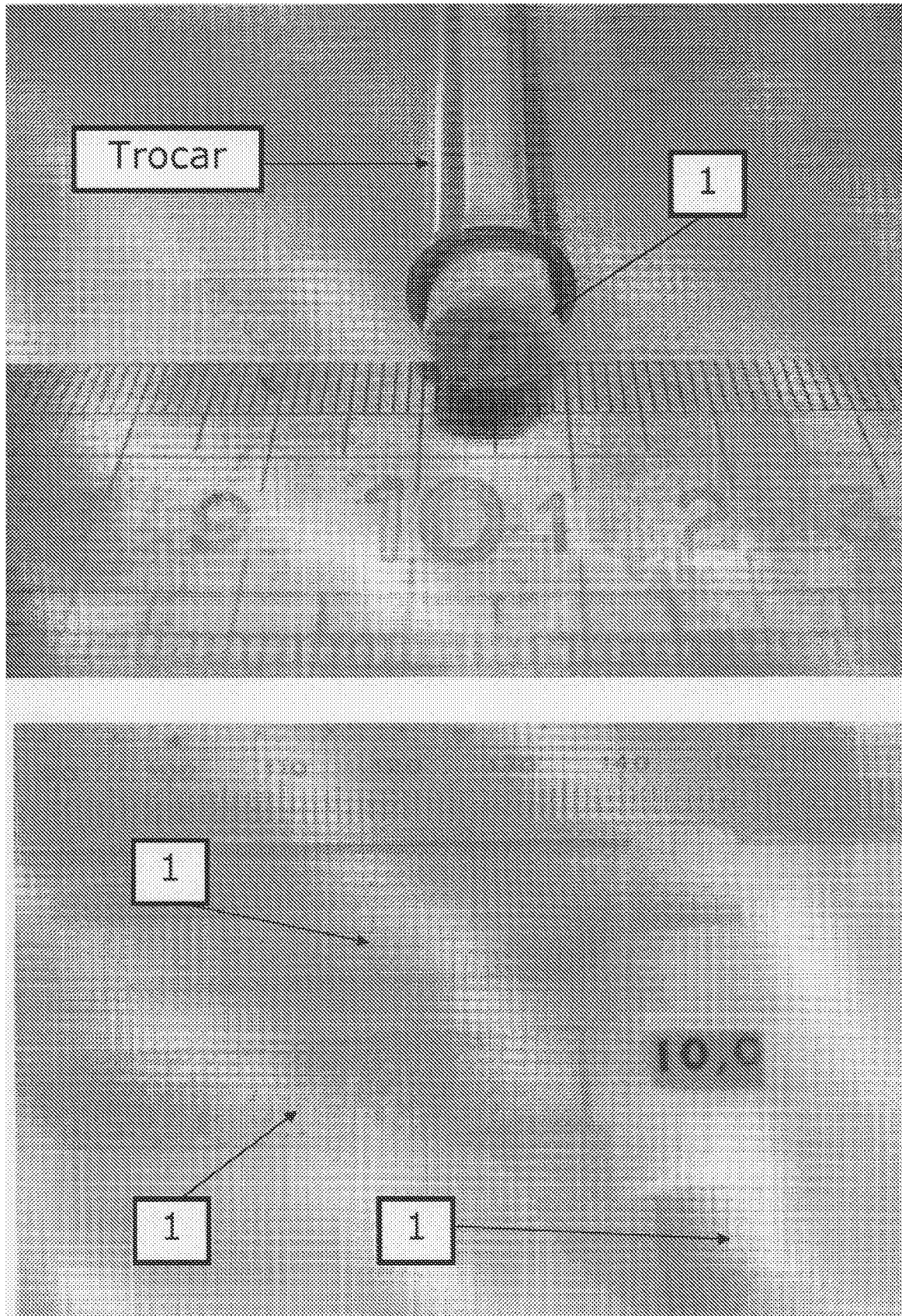


Fig. 3

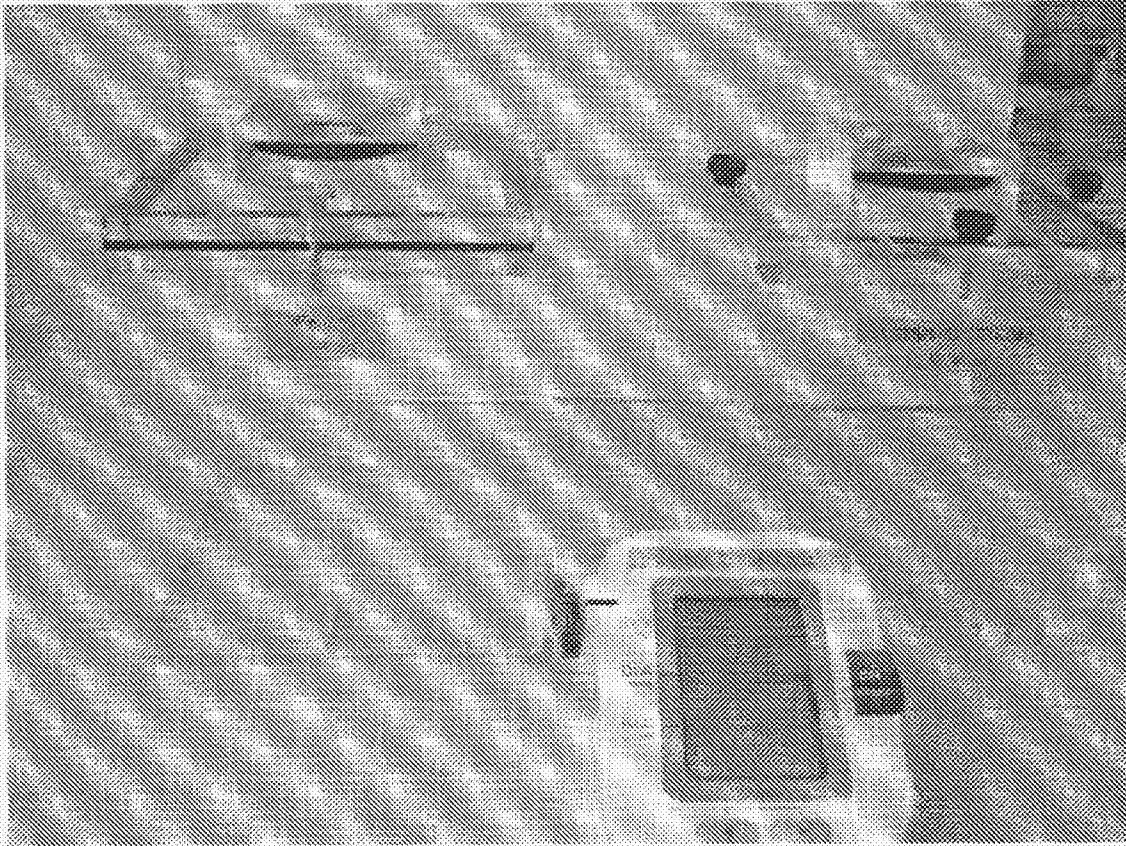


Fig. 4

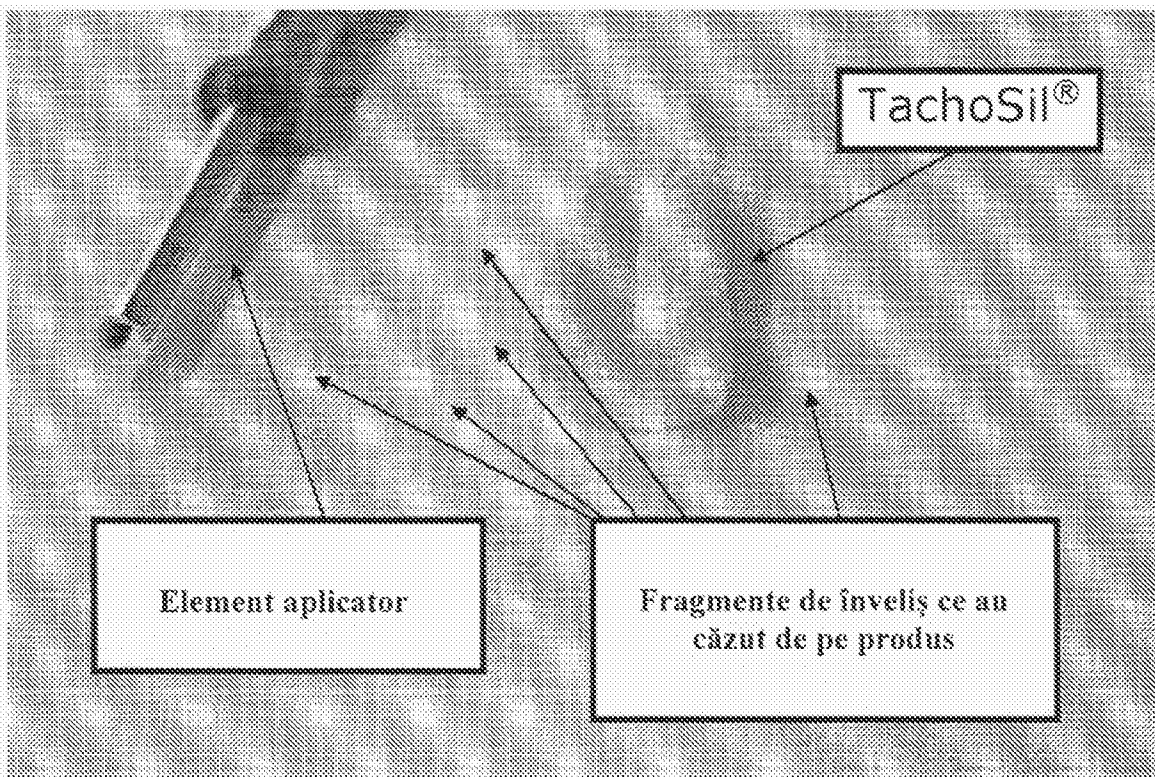


Fig. 5

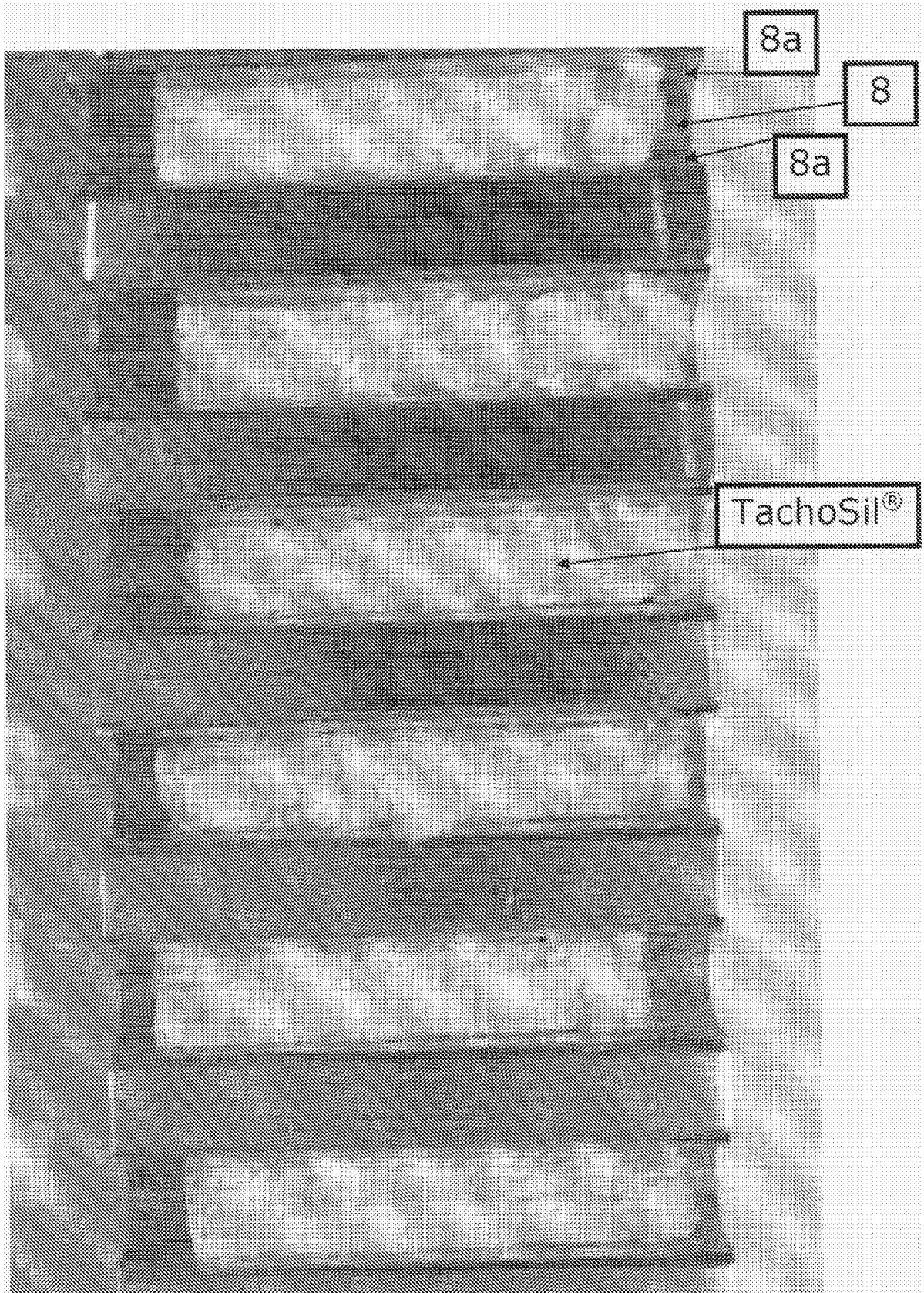


Fig. 6

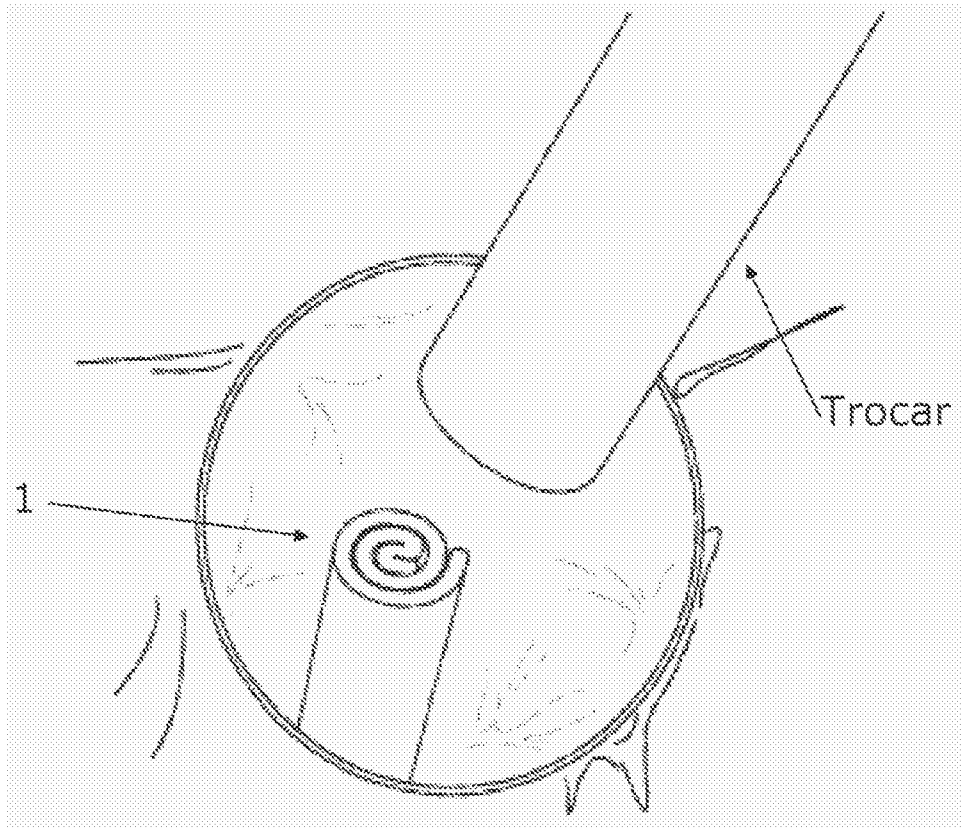


Fig. 7

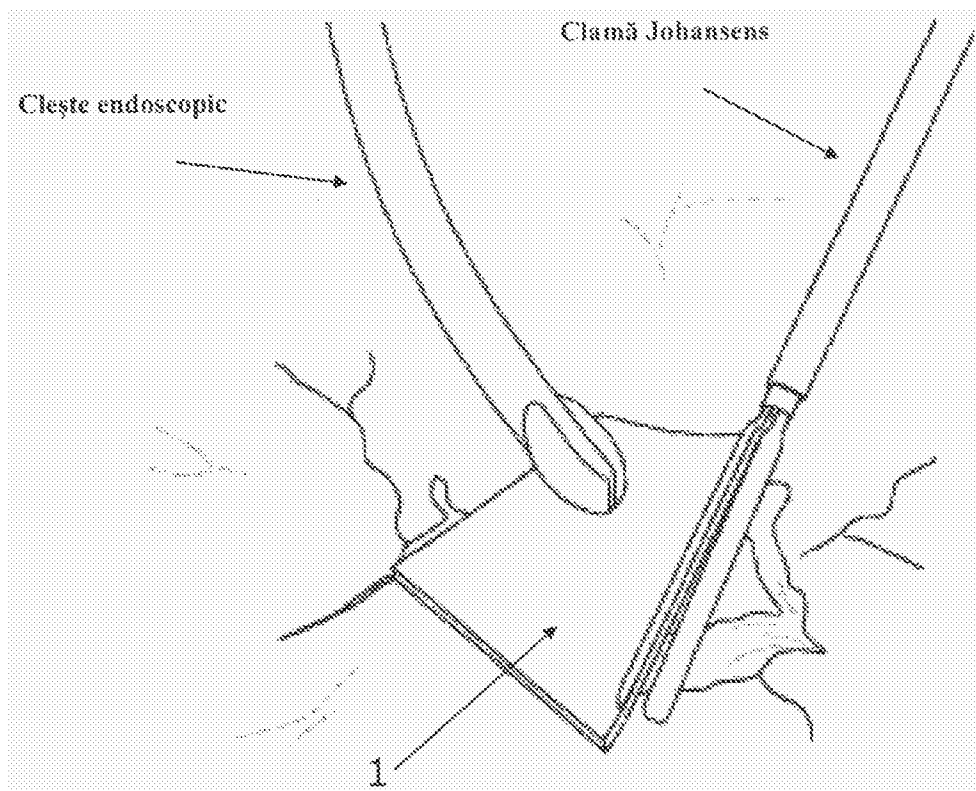


Fig. 8



Fig. 9

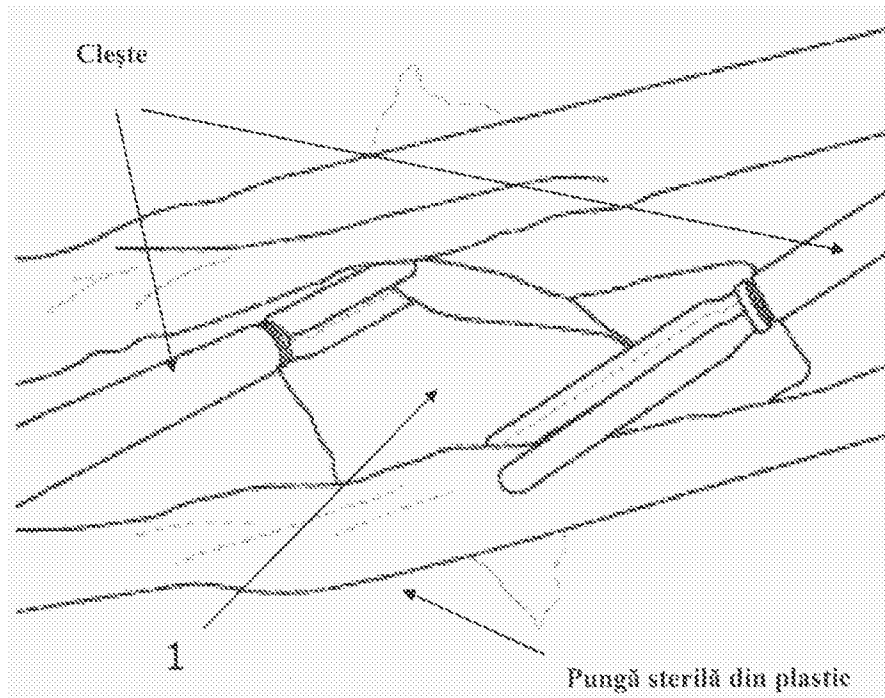


Fig. 10

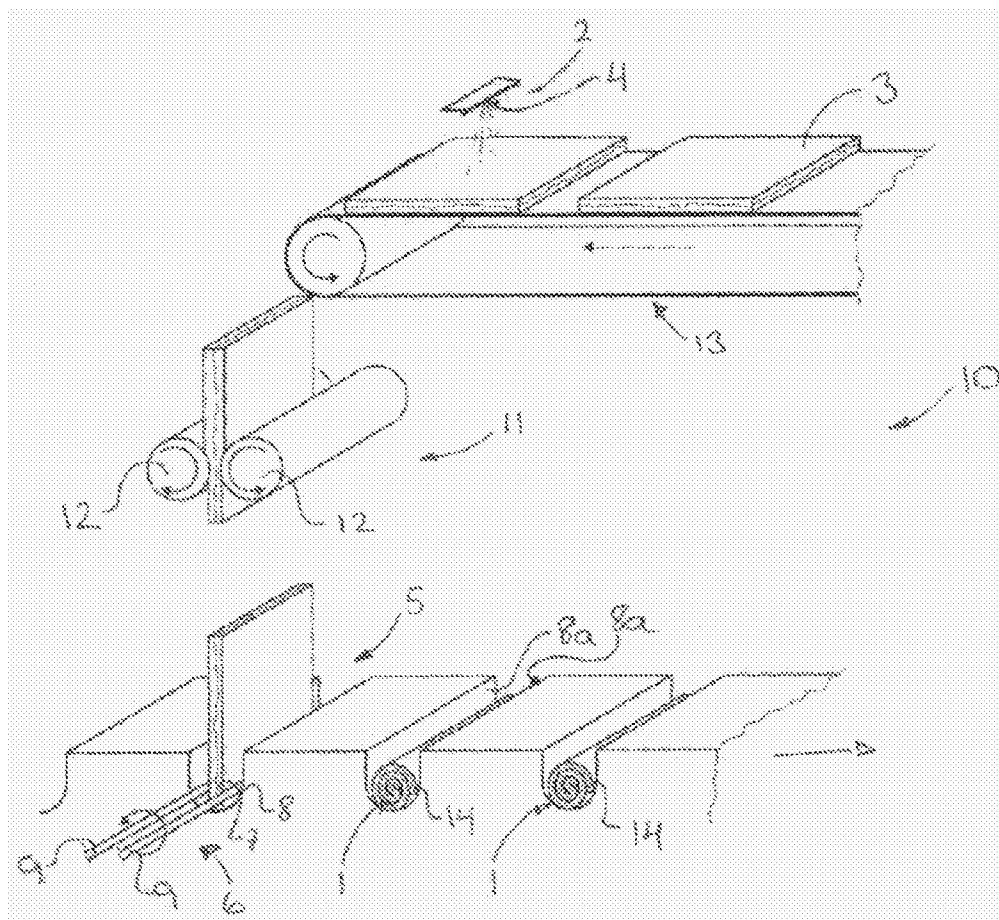


Fig. 11

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2013 0097 (32) Data de prioritate recunoscută: 2011.05.24
 (22) Data depozit: 2012.05.24 Raport de documentare internațională: ☒ da
 (71) Solicitant: **TAKEDA AS, NO**
 (54) **Titlul: Purtător de collagen răsucit**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *A61L 24/04* (2006.01) *A61K 38/48* (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01) *A61K 47/42* (2006.01)
A61K 38/36 (2006.01) *A61P 7/04* (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): **Int.Cl:** *A61L 24/04* (2006.01) *A61K 38/48* (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01) *A61K 47/42* (2006.01)
A61K 38/36 (2006.01) *A61P 7/04* (2006.01)
 collagen, fibrinogen

"Worldwide" (Espacenet): **Int.Cl:** *A61L 24/04* (2006.01) *A61K 38/48* (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01) *A61K 47/42* (2006.01)
A61K 38/36 (2006.01) *A61P 7/04* (2006.01)
 collagen, fibrinogen

EA, CIS (Eapatis): **Int.Cl:** *A61L 24/04* (2006.01) *A61K 38/48* (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01) *A61K 47/42* (2006.01)
A61K 38/36 (2006.01) *A61P 7/04* (2006.01)
 коллаген, фибриноген

SU (nonpublic): **Int.Cl:** *A61L 24/04* (2006.01) *A61K 38/48* (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01) *A61K 47/42* (2006.01)
A61K 38/36 (2006.01) *A61P 7/04* (2006.01)
 коллаген, фибриноген

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	WO 02058750 A2 2002.08.01	24
A	EP 1343542 A2 2003.09.17	24
A	EP 1359947 A2 2003.11.12	24
A	EP 1368419 A2 2003.12.10	24
A	EP 1547626 A2 2005.06.29	24

* categoriile speciale ale documentelor citate:	
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării	
2016.11.10	
Examinator	
GROSU Petru	