



Memória descritiva referente à patente de invenção de JOHNSON & JOHNSON PRODUCTS, INC. norte-americana, (estado de New Jersey), industrial e comercial, com domicílio em 501 George Street, New Brunswick, NJ 08903, Estados Unidos da América para "SISTEMA E MATERIAL PARA A PREVENÇÃO DE ADERENCIAS CIRURGICAS"

Memória descritiva

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a materiais cirúrgicos abrangendo tecidos específicos de celulose oxidada ou outros produtos bioabsorvíveis para utilização na prevenção de aderencias intraperitoneais pós-operatórias.

Antecedentes da Invenção

As aderencias intraperitoneais e pélvicas pós-operatórias representam um importante problema para doentes em recuperação de uma cirurgia abdominal. Quando órgãos e tecidos dentro da cavidade peritoneal são submetidos a incisão ou abrasão cirúrgica, há tendência para se formarem aderencias entre as áreas afectadas e tecidos vizinhos.

No caso de cirurgia intestinal, a incidência de aderencias que causam obstruções intestinais foi referida como aproximadamente quatro vezes mais do que as originadas por hérnia estrangulada. A formação ou reformação pós-



-operatória de aderências pélvicas é referido como um factor importante contribuinte para os resultados relativamente pobres obtidos em cirurgia de infertilidade.

Têm sido sugeridos vários métodos para reduzir a incidência de aderências peritoneais após intervenções cirúrgicas, mas os resultados não foram inteiramente favoráveis. Um método envolve a aplicação de agentes químicos de tratamento à zona da incisão ou abrasão cirúrgica, num esforço para inibir a resposta fisiológica responsável pela formação do tecido fibroso que constitui a massa de aderência. Nesta categoria estão enzimas tais como fibrinolizina e papase, polifloretofósforo, oxifenbutazona, uma mistura de fenilbutazona e prednisolona, polivinilpirrolidona e dextrano.

Uma segunda tentativa na prevenção da formação de aderências consiste na instalação de um produto de barreira física entre a zona de actividade cirúrgica e os tecidos vizinhos, onde se espera que se dêem mais aderências. Nesta categoria estão as folhas de silicone tais como Silastic*, um elastómero de silicone medicinal, adquirível na Dow Corning, Gelfilm*, uma película de gelatina absorvível adquirível na Upjohn, e Surgicel*, um tecido de malha de celulose regenerada oxidada adquirível na Johnson & Johnson Products, Inc.

Os resultados obtidos com os materiais e métodos da técnica anterior variaram de acordo com diferentes investigadores. No caso da celulose oxidada, por exemplo, foram descritos muito bons resultados por Larssen, Acta Chir Scand 144: pp. 375-378 (1978) e Raftery. Br. J. Surg. Vol. 67 pp. 57-58 (1980); foram obtidos resultados negativos por Schroder, Acta Chir Scand 148 pp. 595-596 (1982), Yemini, int. J. Fertil 29 pp. 194-196 (1984) e Soules, Am. J. Obstet & Gyn, Vol. 143 pp. 829-834 (1982); e foram obtidos resultados mistos por Nishimura, Jpn. J. Surg. vol. 13 pp. 159-163 (1983).



A presente invenção refere-se a um produto do tipo barreira, aperfeiçoado, para a prevenção de aderências pós-operatórias que compreende um tecido de celulose regenerada oxidada (CRO) com uma construção única que está especificamente concebida para este pedido de patente. Os tecidos correntes de CRO são primariamente destinados para utilização como produtos hemostáticos absorvíveis e cumprem bem esta função. Verificou-se que a eficácia de CRO na prevenção de aderências peritoneais é afectada pelo tipo de construção do tecido e que os tecidos destinados para utilização na hemóstase não são óptimos para serem utilizados como uma barreira de aderência.

É deste modo um objectivo da presente invenção proporcionar-se um produto de barreira contra aderências aperfeiçoado. É um objectivo adicional proporcionar-se um tecido de barreira à aderência aperfeiçoado constituído por celulose oxidada e regenerada. É ainda um objectivo adicional desta invenção proporcionar-se um tecido de malha de CRO com uma construção específica que é particularmente eficaz como uma barreira contra a aderência. Estes e outros objectivos da presente invenção serão evidentes a partir da descrição e reivindicações subsequentes.

Sumária da Invenção

A presente invenção proporciona uma barreira à aderência compreendendo um tecido de celulose regenerada oxidada caracterizado por ter uma porosidade, como definido pela área aberta, de 12 a 20 por cento, e uma densidade de cerca de 8 a 15 mg/cm². Prepara-se um tecido típico a partir de um fio de rayon brilhante de 18 filamentos, 60 denier, tricota do numa máquina de tricotar urdiduras de 2 bar, calibre 32. O tecido tricotado é oxidado utilizando-se processos convencionais tais como os descritos por exemplo na Patente Norte Americana 3.364.200, cujos os ensinamentos são especificamente incorporados aqui por referência.



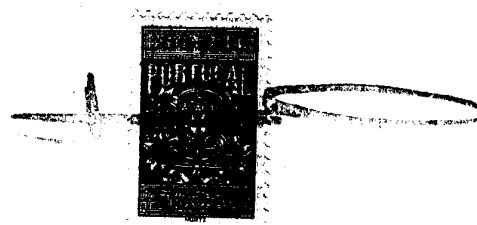
Os tecidos de CRO construídos de acordo com a presente invenção demonstraram ter um funcionamento superior na redução da incidência da formação de aderências pós-operatórias, quando comparados com os tecidos de CRO disponíveis até à data.

Descrição formas de Realização Preferidas

Os tecidos aperfeiçoados de barreira às aderências da presente invenção são de preferência tecidos de malha de tricô urdidos caracterizados pela sua construção de malha e pelas resultantes densidade e porosidade de tecido. Nos exemplos que se seguem, o tecido foi produzido a partir dum fio de "rayon" brilhante de 18 filamentos, 60 denier. A porosidade foi determinada visualmente como percentagem de área aberta utilizando-se um microscópio de luz em conjunto com um analisador de imagem.

A eficácia dos vários tecidos de barreira da presente invenção, comparada com o produto hemostático absorvível de CRO Surgicel*, foi determinada pelo modelo da trompa uterina, utilizando-se coelhos brancos fêmeas da Nova Zelândia, pesando entre 2,0 e 3,5 kg. Após aclimação durante duas semanas, os animais foram submetidos a jejum durante a noite antes da cirurgia. Utilizando-se técnicas cirúrgicas de esterilização, os animais foram anestesiados e efectuou-se uma laparotomia através de uma incisão da linha central inferior. As trompas uterinas foram identificadas e as superfícies serosas de cada trompa foram raspadas com um escalpelo, a 1 cm da bifurcação, por uma distância de 5 cm. Os tecidos foram raspados até se ter dado o ingurgitamento e hemorragia por pontos dos vasos sanguíneos.

Uma peça de tecido de barreira de 3,5 x 7,6 cm foi colocada em volta de cada trompa uterina de modo a cobrir completamente a área de abrasão serosal, e depois foi



humidificada com salina esterilizada. Nos animais de controlo as áreas de abrasão foram lavadas com salina, mas à parte disso, foram deixadas por tratar. A incisão foi fechada e os animais deixados a recuperar pós-operatoriamente.

Após 14 dias, os animais foram sacrificados e examinados relativamente às aderências em contacto com a trompa uterina raspada. A extensão da aderência foi graduada na seguinte escala numérica.

- 0 - Sem aderência
- 1,0 - Aderências, de cerca de 25% de área
- 2,0 - Aderências, de cerca de 50% de área
- 3,0 - Aderências em toda a área

A gravidade das aderências foi graduada de acordo com a seguinte escala numérica:

- 0 - Facilmente separável
- 0,5 - Resistente à separação
- 1,0 - Necessário efectuar-se dissecação

Para cada trompa uterina registou-se um valor de referência misto calculado como a soma dos valores individuais de extensão e gravidade da aderência, estando o valor de referência dentro duma gama numérica possível de 0 a 4.

Os resultados de aderência obtidos em estudos com animais, com quatro tecidos de ensaio, possuindo as propriedades físicas indicadas, e com dois controlos, foram os seguintes.

<u>Propriedades Físicas</u>	<u>Tecido de ensaio</u>				<u>Controlos</u>	
	<u>T-1</u>	<u>T-2</u>	<u>T-3</u>	<u>T-4</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
densidade (d). mg/cm ²	11,6	8,1	11,5	10,6	6,8	N/A
porosidade (p).%	16,5	19,5	18,9	17,1	35,0	N/A
relação p/d	1,4	2,4	1,6	1,6	5,1	N/A

<u>Estudos com Animais</u>	<u>Tecido de ensaio</u>				<u>Controlos</u>	
	<u>T-1</u>	<u>T-2</u>	<u>T-3</u>	<u>T-4</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
Valores de Adesão	3	3	3	4	6,0	6,0
	2,5	1,0	1,5	1,5	3,0	2,0
	3,0	0	0	1,0	3,0	3,5
	0	0	1,0	0,25	4,0	1,0
	0	1	0,5	0,5	4,0	2,0
	0	0	1,5	0,25	4,0	0
	0	0,5	0,5	0	4,0	2,0
				0,5	3,0	3,5
				0,5	3,0	3,5
					2,0	4,0
					1,5	4,0
					2,5	4,0
					<u>3,0</u>	<u>4,0</u>
Valor Médio de Adesão	0,9	0,4	0,8	0,6	3,2	2,8

O controlo A utilizou um material hemostático absorvível Surgicel*, um tecido de malha produzido a partir de um fio de rayon brilhante de 90 filamentos, 150 denier, numa máquina de tricotar circular. O controlo B refere-



-se aos animais aos quais não se aplicou tecido de barreira.

Como indicado pelos valores de aderencia, não houve diferença significativa entre o controlo A utilizando-se tecido de Surgicel*, e o Controlo B, onde não se utilizou tecido de barreira. Isto confirma os resultados referidos na literatura pela maioria dos investigadores. Os tecidos de ensaio da presente invenção mostram, contudo, uma vantagem clara e significativa sobre os Controlos A e B. Apesar de os tecidos de ensaio terem geralmente um ou dois valores individuais de 1,5 ou mais, esta variabilidade é normal num ensaio deste tipo, onde os factores fisiológicos podem variar de animal para animal, e apenas o valor de aderencia médio baseado em pelo menos seis valores individuais é significativo. No caso dos produtos de ensaio, todos tinham um valor de aderencia médio inferior a 1,0, indicando uma redução significativa quer na área, quer na gravidade das aderencias, que acontecem com a utilização deste produto.

A porosidade do tecido, como indicado pela quantidade de área aberta, e a densidade do tecido parecem ser parâmetros críticos para a definição de tecidos de malha de CRO que evitam ou reduzem as aderencias pós operatórias. A relação entre a densidade (d) e a porosidade (p), como é indicado pela relação numérica de p/d parece também ser um factor. três tecidos adicionais preparados por tricotagem de malha do mesmo fio que anteriormente, para se obter uma porosidade e/ou densidade superior ou inferior à especificada para os tecidos da presente invenção, produziram valores de aderencia significativamente superiores, como é mostrado pelos seguintes dados.

	TC-1	TC-2	TC-8
densidade, mg/cm ²	17,9	14,6	8,7
porosidade, %	9,6	13,2	25,6
relação p/d	0,5	0,9	2,9
Valor de aderencia médio	1,8	2,1	2,5



Embora, em teoria, não se deseje que hajam ligações, acredita-se que um tecido de CRO afecta a formação de aderencias por um processo em que a transformação do tecido de CRO numa massa gelatinosa reviste e protege eficazmente a área afectada. No entanto, foi referido na literatura, (Nishimura, supra) que a CRO proporciona um foco infeccioso devido à formação de coágulos, e que se encontraram aderencias densas onde a exsudação pós- e intraoperatória produziu coágulo de fibrina na CRO. Deste modo, uma função especifica da construção de tecidos de CRO pode ser a redução da formação de coágulos de fibrina, ou proporcionar um revestimento gelatinoso que é menos sujeito à ligação de faixas de fibrina, e que portanto obtém uma consequente redução da formação de aderencias.

Independentemente do mecanismo exacto pelo qual os tecidos da presente invenção obtém o seu superior funcionamento na redução das aderencias pós-operatórias, pensa-se que os valores eficazes para a densidade e porosidade dos tecidos de CRO variam dentro das seguintes gamas:

densidade, 8,0 - 15 mg/cm², de preferência

9,0 - 13 mg/cm²

porosidade, 12 - 20% de área aberta, de preferência

15 - 19%

relação numérica porosidade para densidade,

1,0 ou superior.

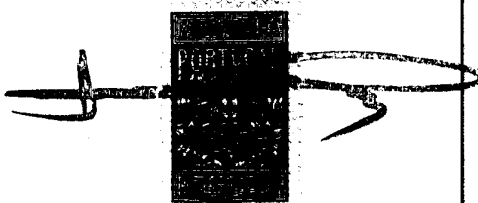
Os tecidos da presente invenção são de preferência de malha de urdidura, não apenas para se obterem valores eficazes de densidade e porosidade, mas também para proporcionarem boas propriedades de manuseamento, como é necessário para as barreiras de aderencia. Apesar de tecidos de malha de urdidura proporcionarem claramente a combinação desejada de propriedades para uma barreira de aderencia equi-



valente, podem-se utilizar tecidos equivalentes, com outras construções, tais como produtos não-tecidos, e estes estão dentro do âmbito da presente invenção. As propriedades de manuseamento críticas são a macieza e a conformabilidade que permitem que um tecido com a densidade e porosidade adequadas se conforme à superfície do tecido afectado. Deste modo, no caso do tecido de CRO de urdidura-malha da presente invenção, acredita-se que a massa gelatinosa formada durante o processo de reabsorção forma um revestimento íntimo sobre a superfície afectada, para evitar mais eficazmente a formação de aderências.

Apesar dos tecidos utilizados nos exemplos serem derivados de um fio de "rayon" brilhante de filamento contínuo, de 18 filamentos, isto é meramente um fio conveniente para tricotar a urdidura e a presente invenção não está limitada àquele. Como será evidente para os técnicos da especialidade, tecidos substancialmente equivalentes, que se espera produzirem resultados substancialmente equivalentes na prevenção da aderência, podem ser produzidos a partir de fios de pelo menos 40 a 80 denier, com 10 a 25 filamentos individuais,

Os tecidos de barreira da presente invenção podem além disso ser feitos de outros materiais bioabsorvíveis possuindo as mesmas características físicas e proporcionando o mesmo efeito biológico que a celulose regenerada oxidada, como por exemplo, fibras proteínáceas tais como aquelas derivadas de algina ou colagénio. Outras variantes na construção ou composição dos tecidos que não saia do âmbito da presente invenção, serão também evidentes para os técnicos da especialidade.



REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Sistema de barreira contra as aderências pós-operatórias caracterizado por compreender um tecido conformável feito de um material bioabsorvível, em que o referido tecido tem uma densidade de 8,0 a 15 mg/cm² e uma porosidade de 12 a 20 por cento de área aberta.

- 2ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o referido material ser seleccionado a partir do grupo que consiste de celulose regenerada oxidada e fibras proteináceas.

- 3ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por a relação numérica entre a porosidade e a densidade ser de 1,0 ou superior.

- 4ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o tecido ter uma construção de malha ou não-tecida.

- 5ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o referido tecido ter uma construção de malha de urdidura.

- 10 -



- 6ª -

Sistema de barreira absorvível contra as aderências pós-operatórias, caracterizado por compreender um tecido de malha de urdidura de celulose regenerada oxidada, com uma densidade de 8,0 a 15 mg/cm² e uma porosidade de 12 a 20% de área aberta.

- 7ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 6 caracterizada por o tecido ser feito a partir de um fio de rayon brilhante de filamento contínuo, com um denier total desde cerca de 40 a 80 e contendo desde 10 a 25 filamentos individuais.

- 8ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 6 caracterizada por o tecido ser feito a partir de um fio de rayon brilhante de 18 filamentos, de 60 denier.

- 9ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 6 caracterizada por o tecido ser um tecido de malha de tricô.

- 10ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 6, caracterizada por a relação numérica entre a porosidade e a densidade ser de 1,0 ou superior.

- 11ª -

Sistema de barreira absorvível contra as aderências pós-operatórias, caracterizado por compreender

- 11 -

um tecido de malha tricô de urdidura de celulose regenerada oxidada, tendo o referido tecido uma densidade de 9 a 13 mg/cm² e uma porosidade de área aberta de 15 a 19 por cento.

- 12ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 11 caracterizada por o referido tecido ser derivado de um fio de rayon brilhante de filamento contínuo com um denier total de cerca de 40 a 80 e contendo desde 10 a 25 filamentos individuais.

- 13ª -

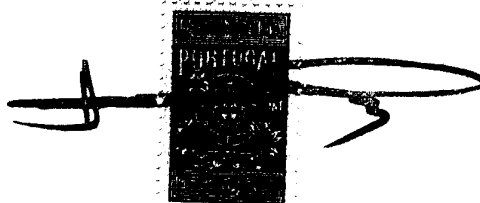
Sistema de acordo com a reivindicação 11 caracterizada por o tecido ser feito de um fio de rayon brilhante de 18 filamentos, 60 denier.

-14ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 11 caracterizada por a relação numérica entre a porosidade e a densidade ser de 1,0 ou superior.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi depositado nos Estados Unidos da América em 22 de Agosto de 1985, sob o número de série 768,280.

Lisboa, 21 de Agosto de 1986
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



- 12 -

RESUMO

"SISTEMA E MATERIAL PARA A PREVENÇÃO DE ADERENCIAS CIRÚRGICAS"

A invenção refere-se a um sistema de barreira contra as aderencias pós-operatórias que compreende um tecido conformável feito de um material bioabsorvível, em que o referido tecido tem uma densidade de 8,0 a 15 mg/cm² e uma porosidade de 12 a 20 por cento de área aberta, sendo o referido material seleccionado a partir do grupo que consiste de celulose regenerada oxidada e fibras proteínáceas.