

(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES
(PCT)

(19) Organização Mundial da
Propriedade Intelectual
Secretaria Internacional



(10) Número de Publicação Internacional
WO 2012/167341 A1

(43) Data de Publicação Internacional
13 de Dezembro de 2012 (13.12.2012) **WIPO | PCT**

(51) Classificação Internacional de Patentes :

A61L 27/20 (2006.01) *A61L 31/12* (2006.01)
A61L 27/22 (2006.01) *A61L 31/14* (2006.01)
A61L 27/56 (2006.01) *A61K 35/32* (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01) *A61K 35/14* (2006.01)
A61L 27/24 (2006.01) *A61K 31/728* (2006.01)

(21) Número do Pedido Internacional :

PCT/BR2012/000179

(22) Data do Depósito Internacional :

6 de Junho de 2012 (06.06.2012)

(25) Língua de Depósito Internacional : Português

(26) Língua de Publicação : Português

(30) Dados Relativos à Prioridade :

PI1102869-6 10 de Junho de 2011 (10.06.2011) BR

(71) Requerentes (para todos os Estados designados, exceto
US) : **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO" [BR/BR]; Rua Quirino de Andrade, 215, Centro, CEP-01049010 São Paulo, SP (BR). **UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO** [BR/BR]; Rua da Reitoria, 109, Butantã, CEP-05508-010 São Paulo - SP (BR).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Requerentes (para US unicamente) :
GASPAR, Ana Maria Minarelli [BR/BR]; Rua Humaitá, 1680, CEP-14801-903 Araraquara - SP (BR). **ABDALLA, Cassiano de Moura** [BR/BR]; Rua Antonio Guarnieri, 163, Centro, CEP-14770-000 Colina-SP (BR). **RIBEIRO, Sidney, José Lima** [BR/BR]; Rua Francisco Degni, s/n, Quitandinha, CEP-14800-900 Araraquara-SP (BR). **SASKA, Sybele** [BR/BR]; Rua Francisco Degni, s/n, Quitandinha, CEP-14800-900 Araraquara - SP (BR). **MESSADDEQ, Younès** [MA/BR]; Rua Francisco Degni, s/n, Quitandinha, CEP-14800-900 Araraquara - SP (BR).

(Continua na página seguinte)

(54) Title : METHOD FOR USING AN INTRA-ARTICULAR BACTERIAL CELLULOSE MEMBRANE ON THE DAMAGED SURFACE OF A KNEE CAP

(54) Título : MÉTODO DE UTILIZAÇÃO DE MEMBRANA DE CELULOSE BACTERIANA INTRA ARTICULAR SOBRE SUPERFÍCIE LESADA DE PATELA



FIGURA 1

(57) Abstract : The present invention discloses the use of the bacterial cellulose membrane in ligament, tendon and synovial capsule reconstructions according to the methods described in the technical description of the invention. Said material could be used in the reconstruction of ligaments and tendons (the knee cruciate ligaments, patellar ligament, Achilles tendon, quadriceps tendon, etc.) and the synovial capsule.

(57) Resumo : A presente invenção divulga o uso da membrana de celulose bacteriana para aplicação em reconstruções ligamentares, tendinosas e cápsulas sinoviais conforme os métodos descritos na descrição da técnica de invenção. Esse material teria a aplicabilidade para reconstruções de ligamentos e tendões (ligamentos cruzados do joelho, ligamento patelar, tendão de Aquiles, tendão quadricipital, etc.) e cápsula sinovial.



(81) Estados Designados (*sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção nacional existentes*) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (*sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europeu (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))

MÉTODO DE UTILIZAÇÃO DE MEMBRANA DE CELULOSE BACTERIANA**INTRA ARTICULAR SOBRE SUPERFÍCIE LESADA DE PATELA**CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção divulga o uso de membrana de celulose bacteriana para aplicação em reconstruções ligamentares, tendinosas e cápsulas sinoviais conforme os métodos descritos na descrição da técnica de invenção. Esse material teria a aplicabilidade para reconstruções de ligamentos e tendões (ligamentos cruzados do joelho, ligamento patelar, tendão de Aquiles, tendão quadricipital, etc.) e cápsula sinovial.

O mercado que necessita o emprego dessa invenção é muito amplo, ele inclui lesões com perda de substâncias tendinosas e capsulares e principalmente as lesões ligamentares. As perdas de tecidos nobres, como são conhecidas as lesões de pele que incluem lesões de subcutâneo com exposição de tendões, estão se tornando muito comuns com a expansão do uso de motocicletas e os aprimoramentos dos automóveis. Mas, o emprego da invenção não se limita apenas a esses casos, pelo contrário, o seu emprego será mais solicitado no campo de lesões ligamentares do joelho, sendo o ligamento cruzado anterior (LCA) a lesão mais comum nos ligamentos do joelho, só nos EUA ocorrem mais de 200.000 rupturas de LCA por ano (Cooper et al, 2007; Beynnon and Fleming, 1998; Pennisi 2002). No Brasil, apesar dessa lesão ser muito comum, principalmente por ser um país em que o futebol prevalece como esporte preferido da população, ainda não se tem uma estimativa real da sua incidência.

DESCRIÇÃO DO ESTADO DA TÉCNICA

A perda de tecido capsular, tendinoso e ligamentar das articulações e/ou tecido musculoesquelético, constituem lesões de difícil reparo através das regenerações próprias. Por exemplo, a lesão do ligamento cruzado anterior (LCA) é a lesão intra articular mais comum no joelho (Freeman et al., 2007). Anualmente, mais de 200.000 pacientes são diagnosticados com ruptura do LCA nos EUA (Beynnon & Fleming, 1998; Pennisi, 2002) e aproximadamente 150.000 são tratadas cirurgicamente (Cameron et al., 2000; Cooper et al., 2002). Pela incapacidade desses tecidos renovarem-se ou simplesmente serem regenerados, opta-se pela utilização de enxertos de localidades próximas ou distantes aos lesados (enxertos autógenos), onde comumente são escolhidos o tendão patelar, quadricipital, semitendíneo, grácil e o tendão de Aquiles, porém a morbidade pela retirada desses enxertos ou a dor no local onde foi retirado o enxerto, tornam-se complicações comuns do uso desse material para reconstrução do LCA (Cartmell & Dunn, 2004). O uso de aloenxertos ou transplantes alógenos das estruturas citadas também são aplicados em alguns hospitais, restrito a volume limitado de oferta, além de possíveis sítios de infecção bacteriana ou mesmo transmissão de outras doenças infecciosas, ou de uma possível resposta imunológica no organismo hospedeiro (Cameron et al., 2000; Cartmell & Dunn, 2004; Vunjak-Novakovic et al., 2004). A terceira e última opção de tratamento para eventuais lesões são as próteses sintéticas quando relacionado a lesões ligamentares ou tendinosas onde são utilizados materiais sintéticos não degradáveis como a fibra de carbono, polietileno, polipropileno e politetrafluoretileno.

(Arnoczky, 1983; Snook, 1983; Amiel et al, 1990; Silver et al., 1991; Smith et al., 1993). Algumas dessas próteses ligamentares sintéticas tem sua aprovação pela FDA, mas não são recomendadas na reconstrução primária do LCA (McPherson et al., 1985). Esses materiais sintéticos falham devido a fragmentações, estresse que sofrem no novo sítio de localização e consequentemente sofrem fadigas de estruturas ou debris (liberação de micropartículas) do tecido (Noyes & Grood, 1976; Vunjak-Novakovic et al., 2004) e estas complicações podem eventualmente conduzir a casos de artrites e sinovites (McPherson et al., 1985; Pennis, 2002).

A presente invenção permite uma ampla evolução no campo de reparos de lesões capsulares, tendinosas e ligamentares. Como visto previamente, em casos de lesões de ligamento cruzado anterior do joelho, a técnica descrita permite regeneração biológica dos tecidos lesados com tratamentos rápidos, eficientes, imediatos e de custo acessível no reparo dessas lesões. O resultado é obtido sem danos ao tecido musculoesquelético, ocorrendo como inovação das técnicas passadas, ou seja, um novo tecido é acrescentado ao organismo sem a associação de mutilação de outras estruturas. Essa técnica de tratamento pode ter ou não a associação de derivados de ácido hialurônico ou colágeno ao modelo proposto. De qualquer forma, o próprio artigo que originou a experimentação dessas fibras desenvolvidas a partir da membrana de celulose bacteriana e células totipotentes do tecido ósseo, demonstrou que não produz agressão da cartilagem articular simplesmente pela presença do tecido desenvolvido na região intra articular. Não

produziu resposta inflamatória em 12 animais testados, nem artrite, nem sinovites e nem infecção.

A simplicidade da técnica permite que o método seja utilizado em qualquer categoria de rede hospitalar, não se incluindo em um procedimento de alta complexidade.

Os produtos similares ao desenvolvido pela técnica são produzidos pela bioengenharia, mas não são totalmente biológicos como o desenvolvido. Há diversos produtos sintéticos que Mascarenhas & MacDonald (2008) descrevem em uma revisão da história das lesões do LCA e o uso de próteses sintéticas, entre eles constam: Carbon Fibre, Gore-Tex and Dacron, Leeds-Keio Artificial Ligament, Kennedy Ligament Augmentation Device (LAD), Ligament Advanced Reinforcement System(LARS)

Há um conceito comum entre todos eles, de que a matriz ideal para o modelo sintético a ser fabricado deveria ser biodegradável, porosa e apresentar resistência mecânica suficiente para a deformação exigida durante a força que lhe é aplicada (Cooper et al., 2007). Todos esses produtos foram inventados pensando-se nessas propriedades, mas em todos eles, há sempre alguma dessas propriedades faltando para que se torne o "modelo ouro" para ser indicado na cirurgia como a primeira escolha.

A presente invenção é impar em relação à técnica de produção e origem dos materiais que são necessários para sua confecção, pois todo o seu processo é de natureza biológica e totalmente biocompatível, apresenta todas as propriedades citadas acima, isto é, biodegradável e biocompatível. Além disso, a membrana de celulose bacteriana é porosa e se utilizada como no descrito, torna-

se de altíssima resistência mecânica adaptando-se perfeitamente às deformações que lhe é solicitada e por nenhum momento perde a sua resistência mecânica. É muito importante citar que a membrana desenvolvida com a técnica passou por um teste de tração com fixação por fios de ethibond nº5, e que a ruptura a 182 N ocorreu na laceração do tecido com o fio. Porém, lâminas de cortes histológicos exibidos nesse documento confirmam que a membrana, com o decorrer do tempo se envolve com o osso de forma entre mesclada, ficando quase impossível separá-los. E obviamente, quando essas fibras se apresentarem aderidas aos túneis ósseos onde serão inseridas, as suas resistências mecânicas serão muito maiores.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Foi observado um tecido conjuntivo denso, de alta resistência mecânica, desenvolvido de forma isolada na superfície intra articular da patela, em animais suínos sacrificados após 4 meses de tratamento, este material foi analisado histologicamente e realizado teste mecânico dos quais confirmaram que, a invenção do método de utilização da membrana de celulose bacteriana com tal composição, seria capaz de desenvolver fibroblastos com capacidade de produção de tecido conjuntivo de altíssima resistência.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1 demonstra a resistente tensão do material.

A figura 2 mostra o material posicionado junto ao paquímetro, antes do ensaio de tração.

A figura 3 mostra o ensaio do material sob tração.

A figura 4 mostra o material no aparelho de teste de tração suportando a tração.

A figura 5 mostra o material durante o teste de tração sofrendo a ruptura.

A figura 6 mostra o gráfico da curva de deformação do produto.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A utilização da membrana de celulose bacteriana, para fins de regeneração de tecido biológico foi idealizada a partir do momento em que se tornaram conhecidas as propriedades de natureza biocompatível dessa membrana com diversos artigos publicados na área médica (Mello ET al., 1997; Harrah et al., 2005). Harrah et al.(2005) concluíram que a membrana seria um excelente biomaterial para o desenvolvimento de cartilagem, pois no teste "in vitro" não induziu os macrófagos para a produção de citocinas inflamatórias. Mello et al. (1997) indicou sua utilização em duramater de cães que depois teve seguimento para humano.

Através de pesquisa delineada em modelo animal suíno, onde se utilizaram 12 animais, em períodos de 2, 4 e 6 meses, com aprovação do comitê de ética, sob o protocolo nº 617, em 19/03/07, para o título de projeto: "Avaliação dos efeitos da membrana de celulose bacteriana na superfície lesada de suínos", a metodologia aplicada na pesquisa realizada envolveu a coleta de células cartilaginosas e ósseas, essas consideradas totipotentes, no campo do tecido musculoesquelético, raspadas de superfície osteocondral de patelas. Esta raspa foi lavada em soro fisiológico e embebida em sangue na forma de coágulos e diluídos em hylano G-F 20 (Synvisc) que ofereceu condições para ser aplicada, de forma inoculada, para o interior da membrana

de celulose bacteriana através de seringa de 20 ml e agulha 40 x 12 mm.

A membrana da bactéria *Acetobacter xylinus* foi isolada na forma de biofilme após 72 à 96 horas de cultura. Isolada com solução de hipoclorito de sódio por 30 minutos, seguido de lavagem exaustiva com água destilada e depois esterilizada em calor úmido à 122°C.

Essa recolhida da bandeja de produção da bactéria *Acetobacter xylinus* na espessura de 10 mm, foi recortada no molde da área de superfície articular da patela.

Cinco ml da papa obtida foi inoculada para o interior da membrana pré-moldada na superfície articular da patela.

Posteriormente, esse material preparado foi transfixado com fios catgut-0 na superfície articular da patela dos três grupos de animais. Aos 4 meses observou-se um tecido conjuntivo de altíssima resistência e após seis meses, esse tecido aderido fortemente ao osso. Diante desse resultado, foi que surgiu a idéia de se verificar em outro animal, o material preparado sem transfixação na patela, inseridos apenas nas extremidades ósseas da tíbia e do fêmur, pois verificamos que a membrana de celulose, ofereceu condições para que o próprio organismo produzisse uma transformação nesse tecido, de modo que, provesse resistência semelhante, ou mesmo superior, aos tecidos conjuntivos em geral. O que torna muito interessante este resultado encontrado é a aplicação da membrana quando utilizada no interior de uma articulação sinovial, pois ela se apresentou atóxica e sem nenhuma propriedade antigênica, quanto mais, se utilizada em região extra articular.

O tecido formado não gerou qualquer sinal de

inflamação ou predisposição a um quadro infeccioso, diferentemente do joelho contralateral, que teve a lesão provocada com a mesma dimensão, porém sem a aplicação do modelo de membrana. Nesse grupo, considerado o grupo controle (GC), dois casos evoluíram com deiscências de suturas e secreções purulentas, diferente do grupo tratado (GT) com a membrana, que apresentou a cicatrização sem secreção ou sinais inflamatórios em todos os 12 animais operados, e que é o mais importante, sem que os animais apresentassem claudicação (ato de mancar) com o membro no lado tratado durante a marcha.

A resultante do método de utilização da membrana de celulose bacteriana, caracterizada por fibras de tecido conjuntivo dispostas de forma organizada, com alto poder de resistência à tração, ficou comprovada também, pela histologia, após a retirada do material para estudo, com os intervalos de dois, quatro e seis meses.

Aos quatro meses, houve a preservação da integridade da membrana com poucas alterações das superfícies articulares em contato direto com a mesma, mas houve alteração dessa em um tecido com semelhança ao tecido conjuntivo, com textura similar à cartilagem, porém sem aderência, na sua totalidade, ao osso patelar (Figura 4).

Aos seis meses, observou-se a preservação da cartilagem articular femoral em contato com a membrana de celulose bacteriana e aderência total ao tecido ósseo da patela, confirmando que a membrana tem capacidade de aderência ao tecido ósseo.

Os enxertos autólogos mais utilizados com a fixação por fios de ethibond correspondem aos fios que muitas vezes

Com tais resultados, concluimos estar diante da descoberta de um modo de utilidade da membrana, inédito no

meio científico.

A vantagem na utilização deste método para reconstruções ligamentares, como do ligamento cruzado anterior do joelho e de outras formas de aplicação do material, é que não há necessidade de mutilação de outro tecido do organismo quando da reparação desses tecidos lesados. As técnicas atuais para reparação ligamentar incluem a retirada de enxertos removidos de tendões (quadricipital, semitendíneo e grácil, e patelar) com possíveis sintomas clínicos dolorosos associados ou não a processos inflamatórios, no sítio doador ou perda da ação muscular quando a retirada é total, como no caso do semitendíneo e grácil. Uma outra vantagem da criação desse método de reparo ligamentar é quando a lesão é reincidente no indivíduo, de forma que já foram retirados todos os enxertos possíveis para seu tratamento ou é uma lesão complexa que envolve mais de uma estrutura articular.

As desvantagens do método é a necessidade de dois tempos cirúrgicos diante da reconstrução de ligamentos ou tendões lesados, pois a membrana por si só é friável e de fácil ruptura no seu manuseio. Portanto, faz-se necessário nesses casos que exista uma ação de forças externas atuando sobre a articulação ou estrutura do membro, o preparo prévio do material em sítio propício que possa esperar a metaplasia da membrana preenchida com a papa em tecido conjuntivo resistente.

A técnica desenvolvida do invento já foi experimentada com sucesso em estudos pilotos desenvolvidos pelo grupo. Hoje já se tem a metodologia definida para iniciar os estudos definitivos para confirmação dos resultados e

avaliação dos tempos adequados para cada procedimento, afim de divulgação de material, metodologia e resultados ao mercado disponível para comercialização com o mínimo de investimento necessário.

Com essa metodologia constatamos estar diante de um tecido neoformado com características histológicas semelhantes a ligamentos e com altíssima resistência, capaz de reforçar ou mesmo reparar estruturas ligamentares; apropriado na utilização de lesões parcial ou total dos ligamentos cruzados anteriores nos joelhos e possivelmente, em outras regiões. Este resultado encontrado nunca foi observado e descrito na literatura o que torna esta membrana, da forma como produzida e processada após a introdução de células mesenquimais, após filtração e diluição em hyalano G-F20 e colocado em contato direto com a superfície articular, gerar um outro material biocompatível, com textura e resistência semelhantes a ligamento articular e este produto não existe no mercado.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de utilização de membrana de celulose bacteriana intra articular sobre superfície lesada de patela, **caracterizado** pelo fato de coletar de células cartilaginosas e ósseas totipotentes no campo do tecido musculoesquelético, raspadas de superfície osteocondral de patelas.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a raspa é lavada em soro fisiológico e embebida em sangue na forma de coágulos e diluídos em hylano G-F 20 (Synvisc)

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que a raspa é aplicada, de forma inoculada, para o interior da membrana de celulose bacteriana através de seringa de 20 ml e agulha 40 x 12 mm.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 3, **caracterizado** pelo fato de que a membrana é produzida pela bactéria *Acetobacter xylinus*.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3 ou 4, **caracterizado** pelo fato de que a membrana da bactéria *Acetobacter xylinus* foi isolada na forma de biofilme após 72 à 96 horas de cultura e isolada com solução de hipoclorito de sódio por 30 minutos, seguido de lavagem exaustiva com água destilada e depois esterilizada em calor úmido à 122°C.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4 ou 5, **caracterizado** pelo fato de que a membrana recolhida da bandeja de produção da bactéria *Acetobacter xylinus* possui espessura de 10 mm e é recortada no molde da área de superfície articular da

patela.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, **caracterizado** pelo fato de que cinco ml da papa obtida é inoculada para o interior da membrana pré-moldada na superfície articular da patela.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, **caracterizado** pelo fato de que esse material preparado é transfixado com fios catgut-0 na superfície articular da patela

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, **caracterizado** pelo fato de que 4 meses após a transfixação ser realizada, a preservação da integridade da membrana com poucas alterações das superfícies articulares em contato direto com a mesma foi observada.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, **caracterizado** pelo fato de que 6 meses após a transfixação ser realizada, a preservação da cartilagem articular femoral em contato com a membrana de celulose bacteriana e aderência total ao tecido ósseo da patela foi observada.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, **caracterizado** pelo fato de não mutilar outro tecido do organismo quando da reparação dos tecidos lesados.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, **caracterizado** pelo fato de gerar um tecido neoformado com características histológicas semelhantes a ligamentos e com altíssima resistência.

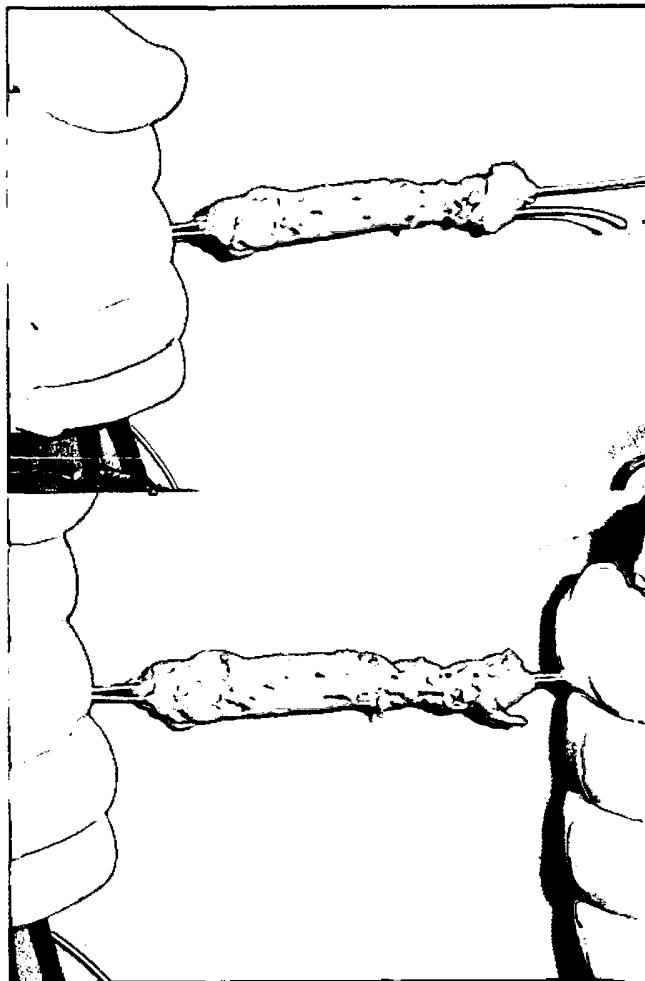


FIGURA 1

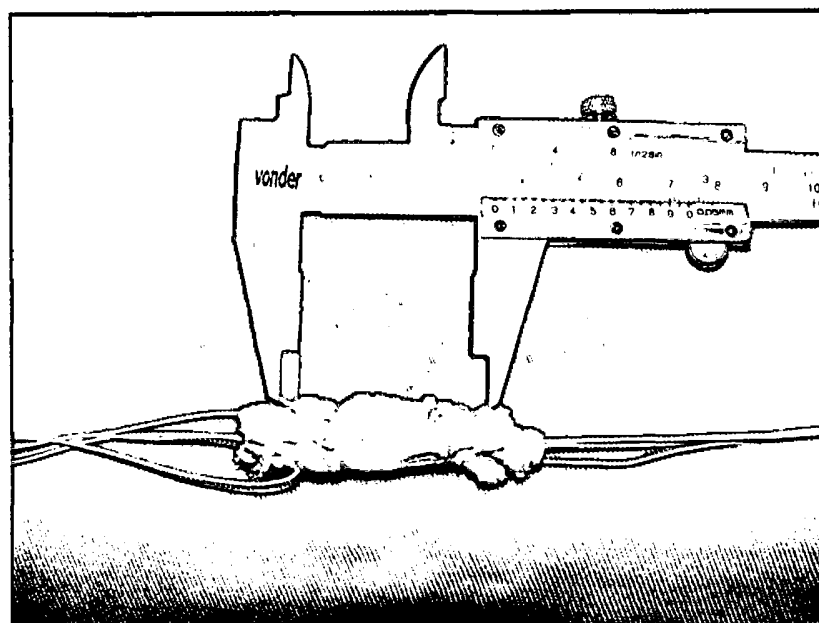


FIGURA 2

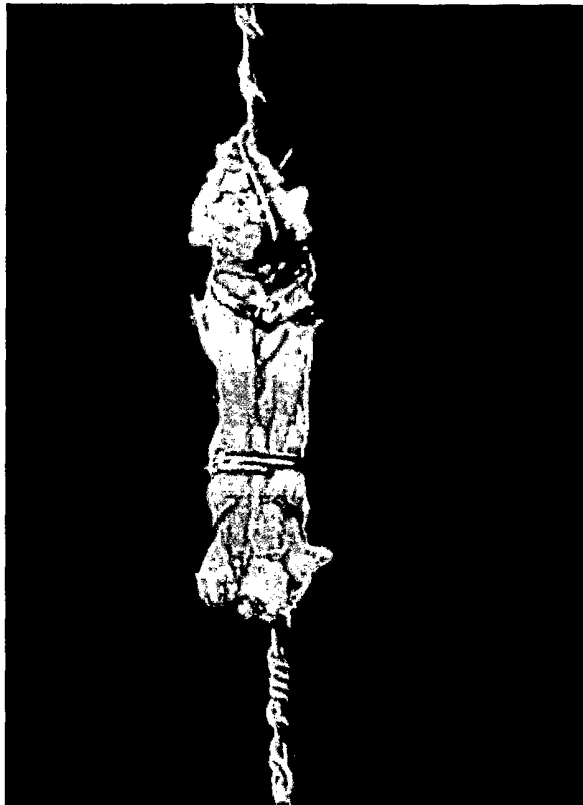


FIGURA 3

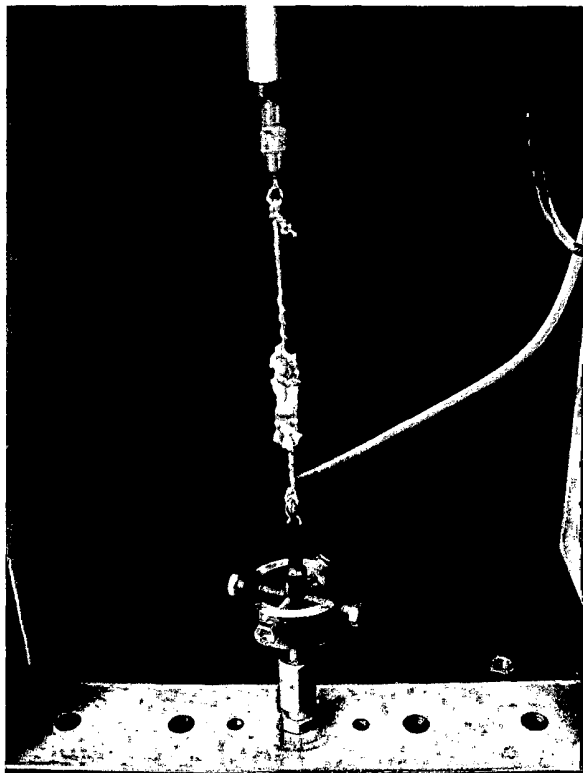


FIGURA 4

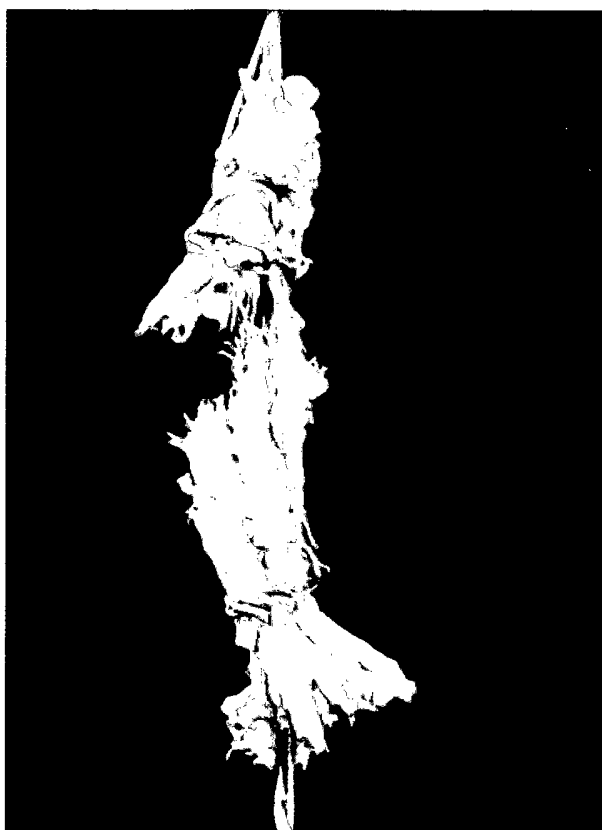


FIGURA 5

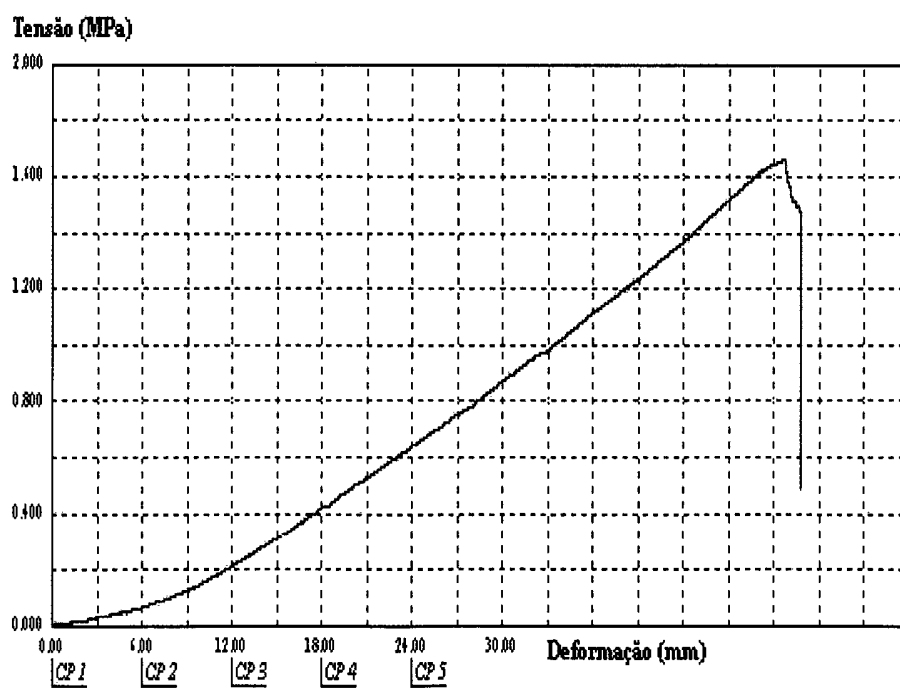


FIGURA 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2012/000179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 27/20 (2006.01), A61L 27/22 (2006.01), A61L 27/56 (2006.01), A61L 27/58 (2006.01), A61L 27/24 (2006.01), A61L 31/12 (2006.01), A61L 31/14 (2006.01), A61K 35/32 (2006.01), A61K 35/14 (2006.01), A61K 31/728 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Banco de patentes INPI-BR

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Biosis Previews®, Derwent World Patent Index®, EMBASE®, Epodoc, MEDLINE®, SciSearch®

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ABDALLA, C.M.; GASPAR, A.M.M.; MESSADEQ, Y. Uso da membrana de celulose bacteriana associado a células mesenquimais e ácido hialurônico em superfície patelar lesada de suínos. 13º. Congresso Brasileiro de Cirurgia de Joelho. 2010-03-27. Código 1163. Abstract	
P, X	ABDALLA, C.M. Uso da membrana de Celulose Bacteriana Associada a Células Mesenquimais e Ácido Hialurônico após lesão em cartilagem de patela de Suínos. Dissertação de mestrado. 2010-11-30. Abstract	
A	DE 102009032216 A1 (AESULAP WERKE AG [DE]) 20 january 2011 (2011-01-20) paragraph 7, 10 until 12, 20, 21 and 24	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 August 2012

Date of mailing of the international search report

28-08-2012

Name and mailing address

INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua Sao Bento nº 1, 17º andar
cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ
+55 21 3037-3663

Facsimile No.

Authorized officer

Silvia de Oliveira Lopes

Telephone No.

+55 21 3037-3493/3742

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2012/000179

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	----- EP 1410811 A1 (ETHICON INC [US]) 21 april 2004 (2004-04-21) Paragraph 22, 35, 37, 38, 65 until 67, 71, 73, 75, 76, 78 and 80 -----	
A	----- EP 2070557 A1 (XYLOS CORP [US]) 17 june 2009 (2009-06-17) Abstract, paragraph 9 until 12, 19, 25, 26, 35 and 45 -----	
A	----- US 2010159046 A1 (XYLOS CORP) 24 june 2010 (2010-06-24) Paragraph 5, 6 and 28. -----	
A	----- US 2010297239 A1 25 november 2010 (2010-11-25) Paragraph 11 and figure 3 -----	
A	----- WO 03020191 A1 (KUMAR VIJAY [US]) 13 march 2003 (2003-03-13) claims 1 and 22 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2012/000179

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **1 a 12**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/BR2012/000179

DE 102009032216 A1	2011-01-20	NONE	
-----	-----	-----	-----
EP 1410811 A1	2004-04-21	AU 2003252882 A1	2004-05-06
		AU 2003252886 A1	2004-05-06
		CA 2445356 A1	2004-04-18
		CA 2445558 A1	2004-04-18
		DE 60311379 D1	2007-03-15
		DE 60324075 D1	2008-11-27
		EP 1410810 A1	2004-04-21
		EP 1410811 B1	2008-10-15
		JP 2004136096 A	2004-05-13
		JP 4522686 B2	2010-08-11
		JP 2004136097 A	2004-05-13
		JP 4623954 B2	2011-02-02
		JP 2010119867 A	2010-06-03
		US 2004078077 A1	2004-04-22
		US 7824701 B2	2010-11-02
		US 2004078090 A1	2004-04-22
		US 2011009963 A1	2011-01-13
		US 2011091517 A1	2011-04-21
-----	-----	-----	-----
EP 2070557 A1	2009-06-17	NONE	
-----	-----	-----	-----
US 2010159046 A1	2010-06-24	EP 2379006 A1	2011-10-26
		JP 2012512705 A	2012-06-07
		US 2012157673 A1	2012-06-21
		WO 2010080264 A1	2010-07-15
-----	-----	-----	-----
US 2010297239 A1	2010-11-25	NONE	
-----	-----	-----	-----
WO 03020191 A1	2003-03-13	US 2003064089 A1	2003-04-03
		US 6800753 B2	2004-10-05
-----	-----	-----	-----

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional Nº

PCT/BR2012/000179

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

A61L 27/20 (2006.01), A61L 27/22 (2006.01), A61L 27/56 (2006.01), A61L 27/58 (2006.01), A61L 27/24 (2006.01), A61L 31/12 (2006.01), A61L 31/14 (2006.01), A61K 35/32 (2006.01), A61K 35/14 (2006.01), A61K 31/728 (2006.01)

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

A61L, A61K

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

Banco de patentes INPI-BR

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

Biosis Previews®, Derwent World Patent Index®, EMBASE®, Epodoc, MEDLINE®, SciSearch®

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº
X	ABDALLA, C.M.; GASPAR, A.M.M.; MESSADEQ, Y. Uso da membrana de celulose bacteriana associado a células mesenquimais e ácido hialurônico em superfície patelar lesada de suínos. 13º. Congresso Brasileiro de Cirurgia de Joelho. 2010-03-27. Código 1163. Resumo.	
P, X	ABDALLA, C.M. Uso da membrana de Celulose Bacteriana Associada a Células Mesenquimais e Ácido Hialurônico após lesão em cartilagem de patela de Suínos. Dissertação de mestrado. 2010-11-30. Resumo.	
A	DE 102009032216 A1 (AESCULAP WERKE AG [DE]) 20 janeiro 2011 (2011-01-20) Parágrafos 7, 10 a 12, 20, 21 e 24.	

☒ Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C☒ Ver o anexo de famílias das patentes

* Categorias especiais dos documentos citados:

"A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.

"E" pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional

"L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinar a data de outra citação ou por outra razão especial

"O" documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.

"P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada.

"T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não conflita com o depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção.

"X" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente.

"Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com um outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.

"&" documento membro da mesma família de patentes.

Data da conclusão da pesquisa internacional

21 de agosto de 2012.

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

18/08/2012

Nome e endereço postal da ISA/BR

INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua São Bento nº 1, 17º andar
cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ

Nº de fax:

+55 21 3037-3663

Funcionário autorizado

Sílvia de Oliveira Lopes

Nº de telefone:

+55 21 3037-3493/3742

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional N°

PCT/BR2012/000179

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
A	EP 1410811 A1 (ETHICON INC [US]) 21 abril 2004 (2004-04-21) Parágrafos 22, 35, 37, 38, 65 a 67, 71, 73, 75, 76, 78 e 80.	
A	EP 2070557 A1 (XYLOS CORP [US]) 17 junho 2009 (2009-06-17) Resumo, parágrafos 9 a 12, 19, 25, 26, 35 e 45.	
A	US 2010159046 A1 (XYLOS CORP) 24 junho 2010 (2010-06-24) Parágrafos 5, 6 e 28.	
A	US 2010297239 A1 25 novembro 2010 (2010-11-25) Parágrafo 11 e figura 3.	
A	WO 03020191 A1 (KUMAR VIJAY [US]) 13 março 2003 (2003-03-13) Reivindicações 1 e 22.	

Quadro II Observações quando certas reivindicações não puderam ser objeto de pesquisa (Continuação do ponto 2 da primeira página)

Este relatório de pesquisa internacional não foi formulado em relação a certas reivindicações, sob Artigo 17.2).a), pelas seguintes razões:

1. ☒ Reivindicações: **1 a 12**

porque estas se referem a matéria na qual esta Autoridade não está obrigada a realizar a pesquisa, a saber:

As reivindicações 1 a 12 se referem a método terapêutico e cirúrgico (Regras 39.1 (iv) e 67.1 (iv) do PCT).

2. ☐ Reivindicações:

porque estas se referem a partes do pedido internacional que não estão de acordo com os requisitos estabelecidos, de tal forma que não foi possível realizar uma pesquisa significativa, especificamente:

3. ☐ Reivindicações:

porque estas são reivindicações dependentes e não estão redigidas de acordo com a segunda e terceira frase da Regra 6.4.a).

Quadro III Observações por falta de unidade de invenção (Continuação do ponto 3 da primeira página)

Esta Autoridade de pesquisa internacional encontrou múltiplas invenções neste depósito internacional, a saber:

1. ☐ como todas as taxas requeridas para pesquisas adicionais foram pagas pelo depositante dentro do prazo, este relatório de pesquisa cobre todas as reivindicações pesquisáveis.

2. ☐ como a pesquisa em todas as reivindicações pesquisáveis pode ser feita sem esforço que justifique pagamento adicional, esta Autoridade não solicitou o pagamento de taxas adicionais.

3. ☐ como somente algumas das taxas requeridas para pesquisas adicionais foram pagas pelo depositante dentro do prazo, este relatório de pesquisa internacional cobre somente aquelas reivindicações cujas taxas foram pagas, especificamente as reivindicações:

4. ☐ as taxas de pesquisas adicionais requeridas não foram pagas dentro do prazo pelo depositante. Consequentemente, este relatório de pesquisa internacional se limita à invenção mencionada primeiramente nas reivindicações, na qual é coberta pelas reivindicações:

Observações da reclamação

☐ as taxas adicionais para pesquisas foram acompanhadas pela reclamação do depositante e, se for o caso, pelo pagamento da taxa de reclamação.

☐ as taxas adicionais para pesquisa foram acompanhadas pela reclamação do depositante mas a taxa de reclamação não foi paga dentro do prazo especificado pela solicitação.

☐ o pagamento de pesquisas adicionais não acompanha nenhuma reclamação.

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Informação relativa a membros da família de patentes

Depósito internacional N°

PCT/BR2012/000179

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
DE 102009032216 A1	2011-01-20	Nenhum	
EP 1410811 A1	2004-04-21	AU 2003252882 A1 AU 2003252886 A1 CA 2445356 A1 CA 2445558 A1 DE 60311379 D1 DE 60324075 D1 EP 1410810 A1 EP 1410811 B1 JP 2004136096 A JP 4522686 B2 JP 2004136097 A JP 4623954 B2 JP 2010119867 A US 2004078077 A1 US 7824701 B2 US 2004078090 A1 US 2011009963 A1 US 2011091517 A1	2004-05-06 2004-05-06 2004-04-18 2004-04-18 2007-03-15 2008-11-27 2004-04-21 2008-10-15 2004-05-13 2010-08-11 2004-05-13 2011-02-02 2010-06-03 2004-04-22 2010-11-02 2004-04-22 2011-01-13 2011-04-21
EP 2070557 A1	2009-06-17	Nenhum	
US 2010159046 A1	2010-06-24	EP 2379006 A1 JP 2012512705 A US 2012157673 A1 WO 2010080264 A1	2011-10-26 2012-06-07 2012-06-21 2010-07-15
US 2010297239 A1	2010-11-25	Nenhum	
WO 03020191 A1	2003-03-13	US 2003064089 A1 US 6800753 B2	2003-04-03 2004-10-05