



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1003676-8 B1



(22) Data do Depósito: 06/04/2010

(45) Data de Concessão: 26/12/2018

(54) Título: SUSPENSÕES PARA PREPARAÇÃO DE ENXERTOS ÓSSEOS (SCAFFOLDS) À BASE DE BIOSILICATO, ENXERTOS ÓSSEOS OBTIDOS E PROCESSOS DE OBTENÇÃO DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: A61L 27/10; A61L 27/56; A61L 27/58.

(73) Titular(es): FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS; UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO.

(72) Inventor(es): ANA CANDIDA MARTINS RODRIGUES; MURILO CAMURI CROVACE; EDGAR DUTRA ZANOTTO; OSCAR PEITL FILHO; CARLOS ALBERTO FORTULAN.

(57) Resumo: SUSPENSÕES PARA PREPARAÇÃO DE ENXERTOS ÓSSEOS (SCAFFOLDS) À BASE DE BIOSILICATO, ENXERTOS ÓSSEOS OBTIDOS E PROCESSOS DE OBTENÇÃO DOS MESMOS. São descritas suspensões à base de Biosilicato32> para preparação de enxertos ósseos (scaffolds). As suspensões compreendem em relação ao volume total da suspensão, de 10-50% de sólidos constituídos de 50 a 98% de agente porogênico e de 2 a 50% de Biosilicato32> e de 50 a 90% de líquidos constituídos de 0,5-15% de ligante e de 85 a 99,5% de meio líquido. Em um processo de preparação, em (110) são misturados ligante, meio líquido e Biosilicato32> formando uma suspensão, em (120) a suspensão é moída, em (130) é adicionado o agente porogênico, em (140) é feita mistura da suspensão com o agente porogênico, em (150) a mistura é seca em um pó, em (160) o pó obtido é peneirado, em (170) o pó é conformado em moldes de qualquer geometria, em (180) o produto conformado é queimado e em (190) é recuperado o produto final scaffold. Os enxertos ósseos obtidos por este processo apresentam porosidade total variando entre 65 - 95% e tamanho médio de poros entre 100 e 600 109>m.

**SUSPENSÕES PARA PREPARAÇÃO DE ENXERTOS ÓSSEOS (SCAFFOLDS) À
BASE DE BIOSILICATO, ENXERTOS ÓSSEOS OBTIDOS E PROCESSOS DE
OBTENÇÃO DOS MESMOS**

CAMPO DE APLICAÇÃO

[001] A presente invenção pertence ao campo dos materiais para enxertos ósseos ou *scaffolds*, mais especificamente, a *scaffolds* obtidos a partir de Biosilicato aplicáveis em engenharia de tecidos, às suspensões utilizadas para a preparação desses *scaffolds* e aos processos e técnicas para a obtenção desses enxertos ósseos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] Atualmente muitas lesões ósseas não são adequadamente tratadas porque defeitos ósseos acima de um tamanho crítico não podem ser reparados através do crescimento natural do tecido, sendo necessária a introdução de um enxerto. O enxerto ósseo é o segundo tecido mais comumente transplantado, sendo o sangue de longe o primeiro. Mais de 500 mil procedimentos de enxerto ósseo ocorrem anualmente nos Estados Unidos e 2,2 milhões em todo o mundo a fim de reparar lesões ósseas em ortopedia, neurocirurgia e odontologia, vide Giannoudis, P.V. et al., *Bone substitutes: an update*. Injury, v.36S, p.S20-S27, 2005.

[003] Apesar do uso do enxerto autógeno (proveniente do próprio paciente) ainda ser considerada a melhor estratégia para o tratamento de lesões, a pequena quantidade de material disponível, os riscos de infecção e a necessidade de cirurgias adicionais, tornam a terapia insatisfatória. Uma alternativa seria o uso de enxertos alógenos (provenientes de um doador) ou xenógenos (provenientes de animais), porém o grande risco de rejeição e transmissão de doenças limitam a utilização destes. Por essas razões, enxertos aloplásticos (artificiais), também conhecidos como *scaffolds*, têm sido desenvolvidos.

[004] *Scaffolds* são estruturas tridimensionais macroporosas que atuam como matrizes temporárias, permanentes ou mistas, proporcionando um ambiente e arquitetura específicos para o desenvolvimento e regeneração do tecido ósseo.

[005] Os *scaffolds* devem favorecer a fixação celular, o crescimento e a diferenciação destas células. Idealmente, os *scaffolds* devem ser desenvolvidos para degradar de

forma lenta após a implantação no paciente e serem substituídos gradualmente pelo novo tecido formado. Desta maneira, uma das principais características dos *scaffolds* é que eles apresentem "bioatividade", i.e., capacidade de interagir com tecidos vivos (humanos) e se ligar a eles ou promover a regeneração dos mesmos.

[006] Um *scaffold* ideal deve satisfazer vários critérios para atuar de forma efetiva na regeneração óssea, vide Karageorgiou, V.; Kaplan, D. *Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis*. *Biomaterials*, v.26, p.5474-5491, 2005; Gauthier, O. et al. *Macroporous biphasic calcium phosphate ceramics: influence of macropore diameter and macroporosity percentage on bone ingrowth*. *Biomaterials*, v.11, n.3, p.133-139, 1998; Salgado, A.J.; et al., *Bone tissue engineering: state of the art and future trends*. *Macromolecular Bioscience*, v.4, p.743-765, 2004; Chen Q. Z.; et al., *45S5 Bioglass®-derived glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering*. *Biomaterials*, v.27, p.2414-2425, 2006; Jones, J.R et al.; *Bioactive glass scaffolds for bone regeneration*. *Elements*, v.3, p.393-399, 2007.

[007] Tais critérios são:

- ✓ Ser produzido a partir de um material bioativo e reabsorvível;
- ✓ Possuir excelente osteocondução, ou seja, capacidade de permitir a migração, aderência e proliferação das células, dando sequência à síntese da matriz óssea;
- ✓ Apresentar osteoindução, ou seja, ser capaz de induzir a formação do tecido ósseo diretamente a partir de osteoblastos;
- ✓ Possuir estrutura altamente porosa e interconectada (porosidade > 70%, com poros interconectados > 150 µm);
- ✓ Apresentar propriedades mecânicas adequadas (o mais próximo possível do osso hospedeiro);
- ✓ Poder ser fabricado em formas complexas e irregulares.

[008] Outra característica desejável seria a opacidade aos raios-X diferente da do osso, de forma a permitir uma distinção radiográfica entre *scaffold* implantado e o novo tecido formado.

[009] Até o presente momento não existe um *scaffold* que satisfaça todos estes critérios. Os vidros e vitrocerâmicas bioativos (caso do Biosilicato, objeto do pedido brasileiro publicado PI 03006441, das mesmas requerentes e aqui integralmente incorporado como referência) podem satisfazer os três primeiros critérios descritos acima: apresentam excelente bioatividade, podem apresentar solubilidade controlada e possuem osteocondução e osteoindução. Estas vantagens tornam o Biosilicato um material adequado para a fabricação de *scaffolds*.

[010] Dentre uma infinidade de materiais utilizados na síntese de *scaffolds*, os materiais mais utilizados são as cerâmicas de hidroxiapatita, P-TCP, α -TCP (fosfatos de tri-cálcio, na forma de cimentos) e polímeros como os poliácidos lácticas e glicólicos. No entanto, se pode também utilizar alguns vidros que possuem propriedades bioativas, sendo capazes de se ligar quimicamente ao tecido vivo. Os vidros bioativos possuem o maior nível de bioatividade dentre os materiais conhecidos, incluindo as cerâmicas bioativas. Isso significa que estes reagem com os tecidos vivos a uma taxa mais alta.

[011] Por outro lado, os vidros bioativos possuem como desvantagens a baixa resistência mecânica e a baixa tenacidade à fratura. Por esse motivo, vidros bioativos são utilizados, até o momento, apenas na forma de grânulos.

[012] De forma a contornar o problema relacionado à competência mecânica, pesquisas dos Requerentes levaram ao desenvolvimento de uma vitrocerâmica do sistema $\text{Na}_{20}\text{-CaO-SiOrP}_2\text{O}_5$ denominada Biosilicato, que possui propriedades mecânicas comparáveis às cerâmicas e, ao mesmo tempo, alta bioatividade (praticamente igual à dos biovidros dos quais derivam). Estas características fazem do Biosilicato um candidato extremamente interessante para estimular a regeneração óssea e sustentar o novo tecido ósseo formado na forma de *scaffolds*. Até o presente momento este material tem sido utilizado na forma de partículas micrométricas apenas no tratamento da hipersensibilidade dentinária.

[013] Os *scaffolds* podem ser fabricados a partir de inúmeros tipos de materiais, incluindo metais, polímeros, cerâmicas, ou ainda, compósitos destes. No caso de serem confeccionados a partir de materiais não reabsorvíveis como os metais, são empregados principalmente os aços inoxidáveis e as ligas de titânio.

[014] Implantes metálicos usados para regeneração óssea são geralmente constituídos de duas camadas, sendo a parte interna de metal sólido, enquanto que partículas metálicas formam um recobrimento superficial poroso.

[015] A espessura da camada porosa pode variar de poucos nanômetros até centenas de microns, dependendo da técnica de fabricação. Diferentes técnicas têm sido empregadas para a preparação do recobrimento poroso incluindo "*plasma-spraying*", no caso de implantes com porosidade na faixa de 50-60% e tamanho de poros variando entre 200 e 400 μm , conforme Nishiguchi, S. et al. *Alkali and heat-treated porous titanium for orthopedic implants*. Journal of Biomedical Materials Research, v.54, n.2, p.198-208, 2001. No caso de implantes com 35% de porosidade e tamanho de poros variando entre 50 e 200 μm , emprega-se também a sinterização, vide Pilliar, R. M.; *Overview of surface variability of metallic endosseous dental implants: textured and porous surface-structured designs*. Implant Dentistry, v.7, n.4, p.305-314, 1998.

[016] Outras técnicas incluem usinagem, ataque químico e jateamento, mas resultam em poros muito pequenos, vide Pilliar, R. M.; *Overview of surface variability of metallic endosseous dental implants: textured and porous surface-structured designs*. Implant Dentistry, v.7, n.4, p.305-314, 1998.

[017] Exemplos de *scaffolds* metálicos completamente porosos são as malhas de titânio com porosidade de 86% e tamanho médio de poros de aproximadamente 250 μm , que foram usadas para reparar defeitos craniais, conforme os artigos de Van Den Dolder, J. et al. *Bone tissue reconstruction using titanium fiber mesh combined with rat bone marrow stromal cells*. Biomaterials, v.24, n. O, p.1745-1750, 2003 e Sikkavitsas, V. 1. et al. *Influence of the in vitro culture period on the in vivo performance of cell/titanium bone tissue-engineered constructs using a rat cranial size defect model*. Journal of Biomedical Materials Research A, v.67, n.3, p.944-951, 2003. A maior vantagem dos metais em relação aos outros tipos de materiais é a sua excelente resistência mecânica. Todavia, os metais possuem como principal desvantagem o fato de serem quase inertes, ou seja, não são capazes de se ligar ao tecido ósseo ou promover sua regeneração. Além disso, há riscos de toxidez relacionados à acumulação de íons metálicos.

[018] No caso dos polímeros, vários métodos têm sido desenvolvidos para gerar *scaffolds* altamente porosos, incluindo "*fiber bonding*", colagem de solvente/lixiviação de material particulado (*solvent casting/particulate leaching*), "*gas foaming*", "*freeze-drying*" e separação de fases seguida de emulsificação, vide Hutmacher, D.W. *Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. Biomaterials*, v.21, p.2529-2543, 2000. Uma grande desvantagem destes materiais quando implantados, contudo, é a excreção de produtos da degradação ácida (ou "acídica") que podem levar a respostas inflamatórias, conforme os quatro artigos a seguir: Mikos, A.G.; e Temenoff, J.S.

[019] *Formation of highly porous biodegradable scaffolds for tissue engineering. Electronic Journal of Biotechnology*, v.3, n.2, p.1-5, 2000; Agrawal, C.M.; Ray, R.B. *Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. Journal of Biomedical Materials Research*, v. 55, n.2, p.141-150, 2001; Maquet, V.; e Jerome, R. *Design of macroporous biodegradable polymer scaffolds for cell transplantation.*

[020] *Materials Science Forum*, v.250, p.15-42, 1997 e Griffith, L. G. *Polymeric biomaterials. Acta Materialia*, v.48, n.1, p.263-277, 2000.

[021] Outra limitação é a ausência de bioatividade, o que significa que estes polímeros não permitem a fixação do tecido ósseo em sua superfície. Além disso, todas estas técnicas requerem o uso de solventes orgânicos, que podem reduzir a habilidade das células em formar novos tecidos *in vivo*, vide Schliephake, H. et al. *Enhancement of bone ingrowth into a porous hydroxyl-apatite matrix using a resorbable polylactic membrane: an experimental pilot study. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.52, n.1, p.57-63, 1994 e Mikos, A.G.; e Temenoff, J.S. *Formation of highly porous biodegradable scaffolds for tissue engineering. Electronic Journal of Biotechnology*, v.3, n.2, p.1-5, 2000.

[022] De acordo com Colombo, P. *Conventional and novel processing methods for cellular ceramics. Philosophical Transactions of the Royal Society A*, v. 364, p.109-124, 2006 e Studart, A. R. et al. *Processing routes to macroporous ceramics: a review. Journal of the American Ceramic Society*, v.89, n.6, p.1771-1789, 2006, dentre as várias técnicas de obtenção de cerâmicas macroporosas encontradas na literatura, destacam-se três: (a) o método da adição e eliminação de agentes porogênicos

("sacrificial template method"); (b) a técnica da réplica (também conhecida como "polymer sponge method"), (c) a técnica conhecida como "direct foaming".

[023] A primeira técnica (a) usualmente consiste na preparação de um compósito bifásico contendo uma matriz contínua de partículas cerâmicas precursoras e uma fase de sacrifício dispersa homogeneamente na matriz, que é posteriormente extraída para gerar poros na microestrutura.

[024] Camilo, C. C. Escafolds para implantes ósseos em alumina/hidroxiapatita /biovidro: análises mecânicas e in vitro. 2006. 145f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) - Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2006, obteve *scaffolds* de alumina infiltrados com hidroxiapatita e Bioglass® através desta técnica. Inicialmente, a autora preparou uma barbotina contendo alumina e partículas de sacarose dispersas. Após a secagem da barbotina, o pó obtido foi prensado isostaticamente na forma de pastilhas. As pastilhas foram imersas em água para a remoção da sacarose e posteriormente sinterizadas a altas temperaturas (1400°C). *Scaffolds* com aproximadamente 70% de porosidade e resistência mecânica relativamente alta foram obtidos.

[025] Utilizando procedimento similar, Monaretti, F.H. Estudo de método e técnicas de manufatura de corpos porosos estruturais para engenharia de tecidos. 2005. 92f.

[026] Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) de Mestrado, - Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2005, obteve *scaffolds* de alumina utilizando o naftaleno como agente porogênico ao invés da sacarose.

[027] A técnica da réplica (b) consiste na imersão de uma espuma em uma barbotina contendo o material de interesse, ou seja, as partículas cerâmicas. Em seguida o corpo verde passa por um processo de queima, onde ocorre a eliminação do polímero e a sinterização do pó. Através desta técnica, Zhang, M.Q. et al. *Preparation of porous hydroxyapatite scaffolds by combination of the gel-casting and polymer sponge methods*. *Biomaterials*, v.24, n.19, p.3293-3302, 2003 produziram *scaffolds* de hidroxiapatita com porosidade variando entre 70-77%, sendo que os poros apresentavam tamanhos variando entre 200 e 400 µm.

[028] Apenas recentemente, a técnica da réplica foi utilizada por Chen, Q.Z. et al. 45S5 *Bioglass®-derived glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering*. *Biomaterials*, v.27, p.2414-2425, 2006 para a fabricação de *scaffolds* a partir do Bioglass®. Através desta técnica, os autores conseguiram obter com sucesso estruturas vitrocerâmicas altamente porosas, com porosidade de aproximadamente 90% e poros com diâmetro na faixa de 510-720 µm.

[029] No caso do método de "*direct foaming*" (c), materiais porosos são produzidos através da incorporação de gases e/ou surfactantes em uma suspensão, que é subsequentemente ajustada para manter a estrutura de bolhas formada. Na maioria dos casos, as espumas consolidadas são sinterizadas a altas temperaturas.

[030] Ebaretonbofa, E. et al. *High porosity hydroxyapatite foam scaffolds for bone substitute*. *Journal of Porous Materials*, v.9, n.4, p.257-263, 2002 obtiveram *scaffolds* de hidroxiapatita altamente porosos (porosidade > 90%) através deste método, porém, com baixa resistência mecânica (0,2 MPa) e poros pobremente interconectados.

[031] Tancred, D. C et al. *Development of a new synthetic bone graft*. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v.9, n.12, p.819- 823, 2004 descreveram um novo processo de obtenção de *scaffolds*, onde uma barbotina composta de hidroxiapatita (HA) e fosfato de tricálcio (TCP) é depositada em um molde negativo de cera. Após a secagem, a cera é removida e o *scaffold* cerâmico é queimado. Este método permitiu a obtenção, com reprodutibilidade, de estruturas com porosidade similar à do osso trabecular.

[032] Como a maioria das cerâmicas baseadas em fosfatos de cálcio (HA, TCP, P-TCP, etc.) geralmente apresenta uma lenta cinética de ligação ao tecido ósseo e baixa taxa de reabsorção, *scaffolds* obtidos a partir de vidros tomaram-se uma alternativa promissora.

[033] *Scaffolds* de vidros bicativos têm sido fabricados apenas a partir de técnicas sol-gel, "*gel-casting*" e "*direct foaming*", vide os artigos por Jones, J.R.; Boccaccini, A.R. *Cellular ceramics in biomedical applications: tissue engineering*. In: Scheffler M, Colombo P, editors. *Cellular ceramics: structure, manufacturing, processing and applications*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KgaA; p. 550- 573, 2005 e

Jones, J.R.; Hench, L.L. *Factors affecting the structure and properties of bioactive foam scaffolds for tissue engineering*. Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials, v.68, p.36- 44, 2004.

[034] Sepúlveda, P. e Hench, L.L. *Synthesis of bioactive macroporous scaffolds*. In: Congresso Brasileiro de Cerâmica, 45, 2001, Florianópolis. Anais. Florianópolis, 2001 obtiveram *scaffolds* através da adição de agentes espumantes durante a preparação via sol-gel de vidros, usando precursores alcóxidos. Três sistemas foram testados a fim de verificar a aplicabilidade desta rota de fabricação: SiO₂, SiOrCaO e SiO₂-CaO-P₂O₅.

[035] Foram obtidos *scaffolds* cilíndricos de 25 x 20 mm contendo poros interconectados de 100-500 µm e poros nanométricos na faixa de 2-50 nm, inerentes ao processo sol-gel.

[036] Navarro, M. et al. *New macroporous calcium phosphate glass ceramic for guided bone regeneration*. Biomaterials, v .25, p.4233-4241, 2004, descreveram um método de obtenção de vidros e vitrocerâmicas porosas do sistema P₂O₅-CaO-Na₂O-TiO₂. O método consiste na adição de um agente espumante (H₂O₂) em uma suspensão de partículas de vidro, seguida da secagem da suspensão e subsequente sinterização da estrutura porosa obtida.

[037] Ainda uma técnica aplicável à obtenção de *scaffolds* cerâmicos é a prototipagem rápida de cerâmica ou manufatura direta. Trata-se de uma técnica moderna que está em fase inicial de desenvolvimento. Além de possibilitar a criação de peças em um curto espaço de tempo torna possível a fabricação tridimensional de peças com a geometria que técnicas de manufatura convencionais não são capazes de efetuar. O processo de manufatura tridimensional engloba a fabricação de uma peça a partir de um modelo digital em CAD tridimensional. Este modelo é então dividido em camadas por um algoritmo de fatiamento, onde cada fatia possui aproximadamente 100 µm de espessura, gerando assim informações detalhadas sobre cada corte transversal que adicionados um a um gera o volume tridimensional.

[038] Os principais métodos aplicados em cerâmica são citados a seguir:

- ✓ *Laywise Slurry Deposition* - LSD, onde uma barbotina de cerâmica com polímero polimerizável a laser é prototipada (ligando as partículas cerâmicas); em seguida

o material não exposto ao laser é removido por lixiviação e o material conformado é sinterizado;

- ✓ *Selective Laser Sintering* - SLS, quando pós cerâmicos (ou ligante entre os pós cerâmicos) são pré-sinterizados por incidência de laser;
- ✓ *Suspension Deposition Modeling* - SOM - baseada no princípio de adição-subtração onde um corpo poroso é preenchido com barbotinas cerâmicas tipo *gel-casting* e cimentos; a matriz polimérica (suporte) é removida posteriormente por degradação térmica;
- ✓ *Fused Deposition Modelling* - FDM, quando ocorre a extrusão em camadas de uma barbotina cerâmica que contém fase líquida solúvel, que se volatiliza parcialmente entre as deposições conferindo estabilidade dimensional e adesão com a camada subsequente;
- ✓ *Thermojet*, onde um substrato poroso em cera é manufacturado e preenchido com um cimento cerâmico. Após liga química do cimento a resina é removida por degradação térmica e o cimento cerâmico pode ser sinterizado;
- ✓ Impressão 3D, que emprega o spray de ligante sobre pós cerâmicos; posteriormente a peça pode ser sinterizada; o método também se aplica à prensagem isostática para melhorar a densificação. A impressão tridimensional é potencialmente de grande interesse na área de biomateriais onde a presença de poros é desejável, bem como a morfologia, distribuição e interconexão dos poros. Nesta área os produtos em destaque são a alumina, a hidroxiapatita, a zircônia, e os cimentos baseados em apatita.

[039] Na literatura científica sobre o assunto destacam-se os seguintes documentos: Eanes, E.D. *Crystal growth of mineral phases in skeletal tissues*. Prog. Crystal Growth Charact., v.3, p.3-15, 1980; Gibson, L. *Current status of calcium phosphate-based biomedical implant material in the USA*. In: www.medical-devices-faraday.com. 2003; Hübner, H.; Dörre, E. *Alumina: Processing, Properties, and Applications*, Berlin, Springer-Verlag, 1984, Laqui, T. et al, A. *Microfabrication of dental root implants with a porous surface layer by microstereolithography*. In Proceedings of the 2nd International Conference on Advanced Research and Rapid Prototyping. Leiria, Portugal, p. 47-51.

2005, Wilson, C.E.; *Design and fabrication of standardized hydroxyapatite scaffolds with a defined macro-architecture by rapid prototyping for bone-tissue-engineering research*. In HA scaffolds for bone-tissue research. P123-132. 2003.

[040] Assim, todas as técnicas de obtenção de *scaffolds* empregando suspensões são aplicáveis às suspensões da invenção à base de Biosilicato.

[041] A literatura de patentes cita os seguintes documentos sobre o assunto:

[042] O pedido brasileiro publicado PI0509318-0 descreve um método de um dispositivo protético biologicamente ativo para a reconstrução do tecido ósseo; o processo consiste na fabricação de um molde negativo do defeito ósseo por prototipagem rápida e subsequente preenchimento do molde e obtenção de uma cerâmica sinterizada porosa; não há informação sobre a composição química do material cerâmico.

[043] O pedido brasileiro publicado PI0204440-4 descreve um processo de obtenção de blocos porosos (*scaffolds*) ou grânulos utilizando fosfatos de cálcio na forma de pastas.

[044] A patente PI9200074-6 descreve um processo de obtenção de material compósito para enxerto ósseo, consistindo de osso animal e colágeno.

[045] A patente PI9810693-7 descreve uma composição bioativa moldável que pode ser utilizada na reconstrução de tecidos; a composição inclui vidros bioativos, cerâmicas de fosfato de cálcio e/ou polissacarídeos, mas não inclui uma vitrocerâmica bioativa como o Biosilicato do presente pedido.

[046] O pedido brasileiro publicado PI0601618-9 descreve um processo de deposição de minerais em *scaffolds* porosos, mas não há informação sobre como ou a partir de que material os *scaffolds* são fabricados.

[047] A publicação internacional WO02/067820A 1 intitulada "*Manufacture of bone graft substitutes*" descreve aparatos, métodos e composições para a manufatura de enxertos ósseos através da compactação de vários tipos de materiais na forma granular, formando estruturas tridimensionais mecanicamente competentes e que permitam o crescimento do tecido ósseo em seu interior. São utilizados materiais como o tecido ósseo alógeno (proveniente de um doador), materiais cerâmicos (hidroxiapatita, sulfato de cálcio, alumina, sílica, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, tartarato de cálcio ou

vidro bioativo), materiais poliméricos (metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, hidropropilmetilcelulose, PLA, PGA, cera ou gelatina) matriz bovina desmineralizada ou uma mistura destes. A invenção ainda envolve a adição de agentes biológicos (antes e/ou após a granulação) como: fatores de crescimento (PDGF, TGF- β , IGF, FGF, BDGF e/ou proteínas morfogenéticas do osso), antibióticos (vancomicina, tobramicina e/ou gentamicina), sais (sal de estrôncio, sal de magnésio e sal de sódio), anestésicos (lidocaína ou bipivacaína) e também drogas anti-inflamatórias como a trometamina.

[048] O pedido publicado norte-americano US 2006198939A1 descreve um método de obtenção de escafoldes através do método da réplica, porém utilizando pós cerâmicos baseados em fosfatos de cálcio; além disso, os *scaffolds* de fosfato de cálcio obtidos são impregnados com polímeros biodegradáveis.

[049] Outras publicações são: WO03026714A1, GB2454326; EP1731179; CN1528471 e US 6.187.046.

[050] Desde 2001, pesquisas dos Requerentes foram dirigidas para o desenvolvimento de um material bioativo com características especialmente projetadas para a utilização no tratamento da hipersensibilidade dentinária, mas que não apresentasse as desvantagens dos biovidros para incorporação em produtos de higiene oral. Como resultado foram obtidos vitrocerâmicos em pó, que apresentam distribuição de tamanho de partículas e nível de bioatividade adequados para utilização no tratamento da hipersensibilidade dentinária, denominada Biosilicato (publicação internacional WO2004074199A1 e pedido publicado brasileiro PI03006441).

[051] O termo Biosilicato vem desde então sendo empregado para designar vitrocerâmicos pertencentes a essa classe de materiais. Esse termo, quando utilizado no singular, designa uma composição em particular.

[052] A publicação internacional WO2004074199A1 intitulada "Processo de preparação de biosilicatos particulados bioativos e reabsorvíveis, composições para preparar ditos biosilicatos, biosilicatos particulados bioativos e reabsorvíveis e uso dos mesmos no tratamento de afecções bucais" descreve a obtenção do Biosilicato, incluindo composições químicas do vidro e os tratamentos térmicos envolvidos, reivindicando o uso deste material na forma de pó em tratamentos odontológicos. A publicação em

questão não reivindica a utilização do Biosilicato para qualquer outra aplicação que não seja odontológica.

[053] O Biosilicato possui características especiais que o coloca em grande vantagem em relação aos compostos atuais para o tratamento da hipersensibilidade dentinária. Por ser totalmente cristalino, apresenta como vantagem sobre os vidros bioativos a possibilidade de obtenção de partículas mais regulares, menos abrasivas e desprovidas de superfícies cortantes que podem ser agressivas para o tecido gengival e para as mucosas.

[054] Em 11 de setembro de 2003, foi aprovado o projeto "Avaliação clínica da eficácia do Biosilicato no tratamento da hipersensibilidade dentinária" (Proc. N. 2003.1.654.58.7) no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP - USP) para a aplicação do Biosilicato em seres humanos.

[055] Nestes testes, o Biosilicato mostrou excelentes resultados, eliminando completamente a hipersensibilidade dentinária da grande maioria dos pacientes em poucas aplicações, de acordo com as metodologias de aplicação utilizadas.

[056] Em um recente estudo por Moura, J. et al. *In vitro osteogenesis on a highly bioactive glass-ceramic (Biosilicate®)*. Journal of Biomedical Materials Research A, v. 82, p. 545-557, 2007, o Biosilicato e o Bioglass® foram submetidos a uma cultura osteogênica de células ósseas com a finalidade de avaliar comparativamente suas propriedades.

[057] Foi observado que, embora ambos os materiais tenham induzido osteogênese *in vitro*, áreas significativamente maiores de matriz óssea calcificada foram formadas na superfície do Biosilicato. Os autores sugeriram ainda que estes resultados indicam que o Biosilicato é um material osteoindutivo, possuindo um nível de bioatividade maior do que as vitrocerâmicas de apatita comerciais, e similar ao "golden standard" Bioglass® - 45S5. Esta característica vem confirmar, mais uma vez, que o Biosilicato é um candidato potencial para o desenvolvimento de *scaffolds* para uso como enxerto ósseo.

[058] Já foram obtidos resultados sobre *scaffolds* fabricados a partir do Biosilicato como detalhado no artigo por Rennó, A. C. M.; et al., *Effect of 830 nm laser phototherapy on*

osteoblasts grown in vitro on Biosilicate scaffolds. Photomedicine & Laser Surgery, v. 12, p. 124, 2009.

[059] Assim, seria interessante que a técnica dispusesse de processos de obtenção de *scaffolds* a partir de suspensões de uma vitrocerâmica altamente cristalina e bioativa como o Biosilicato para aplicação em enxertos ósseos, já que o mercado ainda não dispõe de *scaffolds* com a elevada bioatividade requerida por esses artigos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[060] De modo amplo, as suspensões da invenção para preparação de enxertos ósseos (*scaffolds*) à base de Biosilicato compreendem, em uma modalidade, em relação ao volume total da suspensão, de 10-50% de sólidos sendo estes sólidos constituídos de 50 a 98% de agente porogênico e de 2 a 50% de Biosilicato e de 50 a 90% de líquidos, sendo estes líquidos constituídos de 0,5-15% de ligante e de 85 a 99,5% de meio líquido.

[061] As suspensões/composições compreendendo os materiais de partida citados são processadas através de técnicas de a) adição e eliminação de agentes porogênicos, (b) réplica (c) "*direct foaming*" e (d) prototipagem rápida em cerâmica.

[062] No processo de preparação de *scaffolds* por adição e eliminação de agentes porogênicos, o ligante, meio líquido e Biosilicato são combinados nas proporções adequadas e a suspensão obtida é submetida a moagem, após o que é adicionado o agente porogênico. Após mistura e homogeneização a suspensão é seca, peneirada e o pó obtido é conformado sob pressão. O objeto formado em qualquer formato útil para a finalidade desejada é então queimado (sinterizado) para produzir o enxerto ósseo ou *scaffold*. Nesta etapa o agente porogênico é eliminado através de queima, e uma estrutura porosa própria para uso como *scaffold* é obtida. O *scaffold* é recuperado para uso como enxerto ósseo.

[063] Quando as suspensões de Biosilicato são processadas pelo método da réplica, uma espuma, como de poliuretano (PU) é impregnada com uma suspensão contendo partículas cerâmicas, de modo a produzir um material macroporoso exibindo a mesma morfologia do material poroso original. Posteriormente, a espuma impregnada é pressionada entre duas peneiras metálicas, de maneira a remover o excesso da

suspensão e evitar a formação de células fechadas. A secagem da espuma ocorre à temperatura ambiente por 12 horas. A abertura de células pode ser controlada utilizando-se uma espuma com as características desejadas e pelo número de vezes em que esta espuma é impregnada com a suspensão de Biosilicato.

[064] Já quando os *scaffolds* de Biosilicato são processados pelo método *direct foaming*, um gás (podendo ser ar) é introduzido na suspensão de Biosilicato contendo um ou mais surfactantes; este processo é seguido de secagem e queima da suspensão.

[065] E quando as suspensões de Biosilicato são processadas pelo método de prototipagem rápida, podem ser empregadas as técnicas de *Laywise Slurry Deposition*, *SDM* e *Fused Deposition Modelling*, *Thermojet* e Impressão 3D.

[066] Os *scaffolds* da invenção compreendem, portanto, materiais obtidos a partir de vitrocerâmicas altamente cristalinas e bioativas, o Biosilicato. Os *scaffolds* apresentam porosidade total variando entre 65 -95% (macroporosidade na faixa 60 - 90%) e tamanho médio de poros entre 100 e 600 µm quando as suspensões ou barbotinas derivam da adição de agentes porogênicos.

[067] Já os *scaffolds* da invenção obtidos pelo método da réplica possuem uma estrutura celular similar à do osso trabecular, com poros interconectados na faixa de 100 - 1200 µm e porosidade total de 70 a 98%.

[068] Assim, independentemente do processo utilizado na obtenção dos *scaffolds* à base de Biosilicato - via agente porogênico, réplica, *direct foaming* ou prototipagem rápida - as características descritas acima de porosidade total e tamanho de poros serão adequadas para o uso final pretendido.

[069] Assim, a invenção provê suspensões à base de Biosilicato, meio líquido, ligante e agente porogênico processadas para obtenção dos *scaffolds* nos formatos adequados para as diversas finalidades.

[070] A invenção provê igualmente suspensões à base de Biosilicato para serem processadas pelo método de réplica.

[071] A invenção provê também suspensões à base de Biosilicato para serem processadas pelo método de *direct foaming*.

[072] A invenção provê também suspensões à base de Biosilicato para serem processadas pelo método de prototipagem rápida.

[073] A invenção provê também *scaffolds* aplicáveis em engenharia de tecidos obtidos a partir de vitrocerâmicas altamente cristalinas e bioativas - o Biosilicato.

[074] A invenção provê também *scaffolds* que em testes de osteogênese *in vitro* formam áreas significativamente maiores de matriz óssea calcificada na superfície do Biosilicato em comparação com vitrocerâmicas de apatita comerciais.

[075] A invenção provê ainda *scaffolds* à base de Biosilicato, um material osteoindutivo.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[076] A invenção será descrita em uma realização preferencial, assim, para melhor entendimento serão feitas referências ao fluxograma e às figuras:

- ✓ Figura 1: fluxograma simplificado de uma modalidade de obtenção do *scaffold* da invenção, via adição de agente porogênico.
- ✓ Figura 2: representação da composição geral das suspensões da invenção processadas pelo método via adição de agente porogênico.
- ✓ Figura 3: gráfico de estágios de queima das pastilhas para a obtenção de *scaffolds*, onde Ta: Temperatura ambiente; Tr1: Temperatura de remoção do agente porogênico ou da espuma de PU; Tr2: Temperatura de remoção do ligante; Ts: Temperatura de sinterização do *scaffold*.
- ✓ Figura 4: conjunto de micrografias MEV para os *scaffolds* obtidos por adição de agente porogênico. Os agentes porogênicos são amido de mandioca (Fig. 4A e 4B) e negro de fumo (Fig. 4C e 4D) como agentes porogênicos. As figuras 4A e 4C são imagens da superfície de fratura dos *scaffolds*. As Figuras 4B e a 4D são imagens dos *scaffolds* embutidos em resina epóxi. Figura 4A: ampliação de 150 vezes; Figura 4B: ampliação 30 de vezes; Figura 4C: ampliação 60 de vezes; Figura 4D: ampliação 40 de vezes.
- ✓ Figura 5: conjunto de micrografias de MEV para os *scaffolds* obtidos pelo método da réplica. A estrutura revelada por essas micrografias assemelha-se ao osso trabecular e possuem porosidade total maior que 90 % e tamanho de poros

maiores que 400 µm. Figura 5A: ampliação de 20 vezes; Figura 5B: ampliação de 60 vezes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[077] A invenção é dirigida para a obtenção de enxertos ósseos ou *scaffolds* a partir de suspensões (Fig. 2) à base de uma vitrocerâmica bioativa, o Biosilicato, as suspensões sendo processadas de diversas maneiras para a obtenção do produto final no formato adequado para a aplicação final desejada.

[078] No decorrer do presente relatório, o termo suspensão pode significar composição, conforme o método usado para a obtenção dos *scaffolds*.

[079] Portanto, um primeiro aspecto da invenção são as suspensões contendo o Biosilicato. Um segundo aspecto da invenção são os enxertos ósseos ou *scaffolds* obtidos, de propriedades mecânicas superiores e elevada bioatividade. Ainda um terceiro aspecto são os processos que, aplicados às ditas suspensões de Biosilicato, permitem a obtenção dos ditos *scaffolds* (S). Os enxertos ósseos ou *scaffolds* (S) da invenção são obtidos a partir de suspensões de Biosilicato (B). O Biosilicato (B) é uma vitrocerâmica bioativa, objeto do pedido brasileiro PI 0306441, dos mesmos requerentes, e aqui integralmente incorporado como referência.

[080] Para as finalidades da invenção, o Biosilicato (B) em pó utilizado nos testes de sinterização e na manufatura de *scaffolds* (S) apresenta distribuição de tamanho de partículas variando de 0,1 a 30 µm. Sendo possível controlar a velocidade de reabsorção do *scaffold* pela distribuição de tamanho de partículas do pó de Biosilicato (B).

[081] De acordo com os resultados de porosidade e densidade aparente, a melhor temperatura de sinterização para o Biosilicato (B) está na faixa de 900-1200°C por 30 min a 12h.

[082] Os agentes porogênicos (AP) utilizados para compor as suspensões no caso do método de obtenção de *scaffolds* (S) via eliminação desses agentes compreende uma grande variedade de materiais, empregada na fabricação de cerâmicas macroporosas, incluindo materiais orgânicos naturais e sintéticos, líquidos, sais e até mesmo metais. Idealmente os agentes porogênicos (AP) devem possuir baixo coeficiente de expansão

térmica, ser facilmente removíveis, não gerar gases tóxicos e não deixar resíduos que possam afetar negativamente a bioatividade do material. O agente porogênico (AP) utilizado não é crítico, uma infinidade desses agentes sendo útil para as finalidades da invenção. Seja pela facilidade de remoção a altas temperaturas e/ou facilidade de geração de poros grandes no material final, os agentes porogênicos (AP) não limitativos utilizados na invenção são selecionados dentre naftaleno (P.A.), amido de milho, amido de mandioca, microesferas de polietileno e negro de fumo granulado.

[083] De forma a garantir a obtenção de poros maiores do que 1500 μm , o que corresponde ao tamanho mínimo necessário para permitir a vascularização do *scaffold* (S), são utilizadas partículas de agente porogênico (AP) entre 150 e 1300 μm . Para a separação da faixa granulométrica de interesse, os agentes porogênicos (AP) permanecem em agitador de peneiras elétricas por 15-120 minutos.

[084] O tamanho médio de poros e a porosidade total do produto final podem ser controlados pela quantidade e distribuição de tamanho de partículas do agente porogênico (AP) utilizado. Por outro lado, é possível controlar a velocidade de reabsorção do *scaffold* (S) pela distribuição de tamanho de partículas do pó de Biosilicato (B).

[085] As suspensões (SS) da invenção à base de Biosilicato (B) contêm, como porção líquida (PL), um ligante (L) e um meio líquido (ML). Ligantes (L) úteis para as finalidades da invenção são selecionados dentre acetato de polivinila (PVA), álcool polivinílico (PVAL), látex ou polivinil butiral (PVB), dextrina, lignossulfonato, bentonita, melação de cana. Meios líquidos (ML) úteis são selecionados dentre água, álcool metílico, álcool etílico, álcool isopropílico, álcoois em C₁-C₃, cetonas em C₃-C₅.

[086] As suspensões de partículas (Fig. 2) ou barbotinas à base de Biosilicato (B) conforme utilizadas no método via agentes porogênicos (AP) são definidas a seguir.

[087] As suspensões contêm de 10 a 50% vol. de sólidos (S1) e de 50 a 90% vol. de líquidos (L2), mais especificamente, de 20 a 50% vol. de sólidos e de 50 a 80% vol. de líquidos. A parte relativa aos sólidos (S1) é composta por 2-50% vol. de Biosilicato (B) e por 50-98% vol. de um agente porogênico (AP), mais especificamente, por 10-40% vol. de Biosilicato (B) e 60-90% vol. de agente porogênico (AP). A parte relativa ao líquido

(L2) é composta por 0,5-15% vol., mais especificamente 1-10% vol. de um ligante (L) (definido anteriormente, no presente relatório), e por 85-99,5% vol., mais especificamente 90-99% vol. de um meio líquido (ML), igualmente definido anteriormente.

[088] Conforme o fluxograma (Fig. 1), ilustrativo da modalidade da invenção para obtenção de enxertos ósseos através do método de adição de agentes porogênicos: é preparada (E110) uma suspensão (SS) contendo ligante (L), meio líquido (ML) e Biosilicato (B). Em seguida, é efetuada moagem (E120) da suspensão (SS) preparada, em moinho pulverizador (ou moinho de bolas), utilizando meios de moagem que podem ser de ágata, alumina e/ou zircônia. O tempo de moagem varia entre 1 e 12 horas. A moagem é seguida pela adição (E130) de agente porogênico (AP). Em seguida, os meios de moagem são removidos e é efetuada mistura (E140) de ligante (L) + meio líquido (ML) + Biosilicato (B) + agente porogênico (AP) por tempos variando de 1 a 60 min. Então, a suspensão contendo o agente porogênico é seca (E150) a temperatura ambiente por 12h ou em estufa por 30 min. a 6h. O pó granulado do resultante da secagem da suspensão é submetido a peneiramento (E160), sendo a granulometria do pó é função da granulometria do agente porogênico (AP). Então, o pó granulado é conformado (E170) por duas etapas de prensagem: (1) a primeira etapa sendo prensagem uniaxial ou biaxial, realizada a baixas pressões (10-50 MPa) para evitar fratura e/ou deformação excessiva dos agente porogênico; (2) prensagem isostática, a pressões mais altas (50-300 MPa) para melhorar o empacotamento do Biosilicato (B) sem que ocorra a fratura/deformação do agente porogênico (AP), o que leva a propriedades mecânicas superiores dos *scaffolds* (S). A prensagem permite a obtenção de corpos com geometrias variadas conforme o uso final desejado. Os corpos conformados são submetidos à etapa de queima (E180), realizada em diferentes estágios: (1) aquecimento do corpo a taxas lentas (0,5-3°C/min) até a temperatura (entre 90 e 800°C) adequada para a remoção do agente porogênico (AP); (2) tempo de patamar de 30 min a 6 horas nesta temperatura; (3) aquecimento do corpo resultante em (2) até a temperatura adequada para a remoção do ligante (200-800°C), usando taxas de aquecimento entre 0,5-3°C/min; (4) tempo de patamar de 30 min a 4 horas

nesta temperatura; (5) aquecimento do corpo resultante em (4) a taxas mais rápidas (5-20°C/min) até a temperatura adequada para sinterização do Biosilicato (B) (900-1200°C); 6) tempo de patamar de 30 min a 10 horas nesta temperatura, obtendo-se o enxerto ósseo (S); 7) resfriamento do enxerto até a temperatura ambiente, com taxas de resfriamento variando entre 2 e 15°C/min (Fig. 3). O enxerto ósseo ou *scaffold* (S) é recuperado (E190) no formato desejado para uso nas diversas aplicações.

[089] Já no caso da obtenção de enxertos ósseos (*scaffolds*) via método da réplica (ou "polymer sponge method") é utilizada uma suspensão de partículas, compreendendo de 10 a 70% vol., mais especificamente de 20 a 50% vol. de sólidos (S1) e de 30 a 90% vol., mais especificamente, 50 a 25 80% vol. de líquidos (L2). A parte relativa aos sólidos (S1) é composta exclusivamente por Biosilicato (B). A parte relativa ao líquido (L1) é composta por 1-15% vol., mais especificamente, de 2 a 10% vol. de um ligante (L) e por 85-99% vol., mais especificamente, 90-98% vol. de um meio líquido (ML). O meio líquido (ML) e o ligante (L) são como explicitados anteriormente, no presente relatório.

[090] A moagem da suspensão e o tempo de moagem são como para a suspensão tratada pelo método via adição de agente porogênico (AP). Uma espuma polimérica de abertura de células e densidade desejadas é então introduzida na suspensão. O material polimérico que constitui a espuma não é crítico, e pode ser qualquer, por exemplo, poliuretano (PU), e pode ter qualquer forma. O tempo de contato da espuma na suspensão contendo Biosilicato (B) varia entre 15 min e 4 horas, após o que a espuma impregnada é retirada e é comprimida para remoção do excesso de suspensão, evitando a formação de células fechadas. A espessura das paredes formadas em torno das células de espuma é controlada colocando novamente a espuma em contato com a suspensão. A espuma impregnada com Biosilicato é seca a temperaturas variando de 25 a 120°C por tempos de 1 a 12 horas. A etapa de queima da espuma impregnada é realizada em diferentes estágios: (1) aquecimento do corpo a taxas lentas (0,5-3°C/min) até a temperatura (entre 150 e 600°C) adequada para a remoção da espuma polimérica; (2) tempo de patamar de 30min a 6 horas nesta temperatura; (3) aquecimento do corpo resultante em (2) até a temperatura adequada

para a remoção do ligante (200-800°C), usando taxas de aquecimento entre 0,5-3°C/min; (4) tempo de patamar de 30 min a 4 horas nesta temperatura; (5) aquecimento do corpo resultante em (4) a taxas mais rápidas (5-20°C/min) até a temperatura adequada para sinterização do biosilicato (900 - 1200°C); (6) tempo de patamar de 30 min a 10 horas nesta temperatura, obtendo-se o enxerto ósseo; (7) resfriamento do enxerto até a temperatura ambiente, com taxas de resfriamento (Fig. 3) variando entre 2 e 15°C/min.

[091] Na figura 3, Tr1 é a temperatura de remoção do agente porogênico; Tr2 a temperatura de remoção do ligante (L) ou espuma de PU e Ts a temperatura de sinterização do *scaffold*. No quarto e último estágio, as pastilhas são resfriadas até a temperatura ambiente.

[092] Ainda, um método que se aplica à preparação de *scaffolds* a partir de suspensões à base de Biosilicato (B) é pela incorporação de um gás em uma suspensão contendo o Biosilicato e um ou vários surfactantes. seguido de secagem e queima (método conhecido como "*direct foaming*"). No caso do agente espumante, a suspensão é agitada de maneira vigorosa. A prototipagem rápida é um método de obtenção de *scaffolds* (S) que também se aplica as presentes suspensões/composições.

[093] Deve ficar bem claro para os especialistas que qualquer método conhecido ou que venha a ser desenvolvido ou adaptado para suspensões/composições de qualquer tipo à base de Biosilicato (B) pode ser usado para preparar os *scaffolds* (S) da invenção, o método usado na obtenção dos ditos *scaffolds* (S) não sendo crítico para a obtenção dos mesmos. Ainda, se como consequência do uso desses diferentes métodos, *scaffolds* (S) com variadas porosidades totais e tamanhos médios de poros forem obtidos, essas características estarão dentro das faixas esperadas para materiais à base de Biosilicato (B) e, portanto, totalmente compreendidos dentro do escopo da presente invenção.

[094] As suspensões/composições (Fig. 2) à base de Biosilicato (B) processadas pelos métodos não limitativos descritos acima, dão origem a enxertos ósseos ou *scaffolds* (S) que atendem aos requisitos exigidos desses materiais.

[095] Assim, os *scaffolds* (S) da invenção obtidos a partir de vitrocerâmicas altamente cristalinas e bioativas (Fig. 4) – Biosilicato (B) -, apresentam porosidade total variando entre 65 -95% (macroporosidade na faixa 60 - 90%) e tamanho médio de poros entre 100 e 600 µm quando as suspensões ou barbotinas derivam da adição de agentes porogênicos.

[096] Já os *scaffolds* (S) da invenção obtidos pelo método da réplica (Fig. 5) possuem uma estrutura celular similar à do osso trabecular, com poros interconectados na faixa de 100 - 1200 µm e porosidade total de 70 a 98%.

[097] Os *scaffolds* (S) da invenção, sendo produzidos a partir do Biosilicato (B) um material bioativo e reabsorvível, possuindo excelente osteocondução e osteoindução, com estrutura porosa e interconectada e com propriedades mecânicas adequadas representa uma opção de enxerto ósseo altamente interessante.

[098] Os *scaffolds* de Biosilicato (B) produzidos combinam o estímulo biológico para promover a regeneração óssea com uma estrutura macroporosa interconectada, necessária para permitir o crescimento do tecido ósseo em seu interior. Estas características são superiores às dos produtos atualmente existentes no mercado.

[099] Os *scaffolds* (S) de Biosilicato (B) encontram aplicação de maneira geral em cirurgias odontológicas, ortopédicas, maxilofaciais e craniofaciais. Enxertos ósseos também podem ser empregados em casos de neoplasia óssea e estabilização de segmentos da coluna espinhal.

[100] Note-se que o produto comercial Bioglass® - 45S5, com nível de bioatividade similar àquele dos materiais da invenção é manufaturado apenas na forma de grânulos, não sendo, portanto, enquadrado na categoria de *scaffold* e não tendo todas as aplicações que o produto decorrente do presente processo tem.

REIVINDICAÇÕES

1. Suspensões para preparação de enxertos ósseos (*scaffolds*) à base de biosilicato, **caracterizadas por** compreender, em relação ao volume total da suspensão,
 - a. de 10-50% de sólidos (S1), constituídos de 50 a 98% de agente porogênico (AP) e de 2 a 50% de biosilicato (B) e;
 - b. de 50 a 90% de líquidos (L2), constituídos de 0,5-15% de ligante (L) e de 85 a 99,5% de meio líquido (ML).
2. Suspensões de acordo com a reivindicação 1, **caracterizadas por** compreender, em relação ao volume total da suspensão,
 - a. de 20-50% de sólidos (S1), constituídos de 60 a 90% vol. de agente porogênico (AP) e de 10 a 40% vol. de biosilicato (B) e;
 - b. de 50 a 80% de líquidos (L2), constituídos de 1-10% de ligante (L) e de 90 a 99% de meio líquido (ML).
3. Suspensões de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizadas por** o agente porogênico (AP) ser selecionado dentre naftaleno, amido de milho, amido de mandioca, microesferas de polietileno e negro de fumo granulado.
4. Suspensões de acordo com a reivindicação 3, **caracterizadas por** o tamanho de partícula do agente porogênico (AP) estar entre 150-1300 µm.
5. Suspensões de acordo com a reivindicação 1, **caracterizadas por** compreender alternativamente uma suspensão (SS) de partículas contendo de 10 a 70% vol. de sólidos (S1) e de 30 a 90% vol. de líquidos (L2).
6. Suspensões de acordo com a reivindicação 5, **caracterizadas por** compreender de 20 a 50% vol. de sólidos (S1) e de 50 a 80% vol. de líquidos (L2).
7. Suspensões de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 ou 6, **caracterizadas por** os sólidos serem constituídos unicamente por biosilicato (B).
8. Suspensões de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 5 ou 6, **caracterizadas por** o ligante (L) ser selecionado dentre álcool polivinílico

(PVAL), acetato de polivinila (PVA), látex ou polivinil butiral (PVB), dextrina, lignossulfonato, bentonita, melação de cana.

9. Suspensões de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 5 ou 6, **caracterizadas por** o meio líquido (ML) ser selecionado dentre água, álcoois em C₁-C₃ e cetonas em C₃-C₅
10. Enxertos ósseos (*scaffolds*) obtidos a partir das suspensões de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados por** apresentar porosidade total variando entre 65 - 95% (macroporosidade de 60- 90%) e tamanho médio de poros entre 100 e 600 µm.
11. Processo de obtenção de enxertos ósseos (*scaffolds*) a partir das suspensões de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** compreender as etapas de:
 - a. prover uma suspensão (E110) contendo ligante (L), meio líquido (ML) e biosilicato (B);
 - b. moer (E120) durante 1 a 12 horas a suspensão (SS) de a) em moinho;
 - c. retirar do moinho a suspensão moída de b) e adicionar (E130) o agente porogênico (AP), obtendo (E140) uma mistura;
 - d. misturar a mistura de c) durante 1 a 60 minutos;
 - e. secar (E150) a mistura de d), obtendo pó granulado;
 - f. peneirar (E160) o granulado de e);
 - g. conformar (E170) o pó de f) em moldes de qualquer geometria, em duas etapas de prensagem, a primeira por prensagem uniaxial ou biaxial, a pressões de 10-50 MPa e a segunda por prensagem isostática a pressões de 50-300 MPa, obtendo corpos conformados;
 - h. queimar (E180) os corpos de g), em diferentes estágios: remoção do agente porogênico (entre 90 e 800°C); tempo de patamar de 30 min a 6 horas nesta temperatura; remoção do ligante (200-800°C), tempo de patamar de 30 min a 4 horas nesta temperatura; aquecimento até a temperatura adequada para sinterização do biosilicato (900-1200°C); tempo de patamar de 30 min. a 10 horas nesta temperatura, obtendo o enxerto ósseo; resfriamento do enxerto até a temperatura ambiente; e

- i. recuperar (E190) o enxerto ósseo (*scaffold*) (S) pronto para uso.
12. Processo de obtenção de enxertos ósseos (*scaffolds*) a partir das suspensões de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado por** compreender as etapas de:
- a. prover uma suspensão (SS) contendo ligante (L), meio líquido (ML) e biosilicato (B);
 - b. moer durante 1 a 12 horas a suspensão de a) em moinho;
 - c. introduzir na suspensão moída de b) uma espuma polimérica e impregnar a mesma com a dita suspensão durante 15 min a 4 horas;
 - d. retirar a espuma impregnada da suspensão e comprimir a mesma para retirar o excesso de suspensão;
 - e. repetir a etapa c);
 - f. secar a espuma impregnada com suspensão a temperaturas variando de 25 a 120°C por tempos de 1 a 12 horas, obtendo espuma impregnada e seca;
 - g. queimar a espuma impregnada e seca por aquecimento da espuma impregnada entre 150 e 600°C a remoção da espuma polimérica; tempo de patamar de 30 min a 6 horas nesta temperatura; aquecimento até a temperatura adequada para a remoção do ligante (200-800°C); tempo de patamar de 30 min a 4 horas nesta temperatura; aquecimento do corpo resultante até a temperatura para sinterização do biosilicato (900-1200°C); tempo de patamar de 30 min. a 10 horas nesta temperatura, obtendo o enxerto ósseo; resfriamento do enxerto até a temperatura ambiente; e recuperação do enxerto ósseo (*scaffold*) (SS) pronto para uso.

FIG. 1

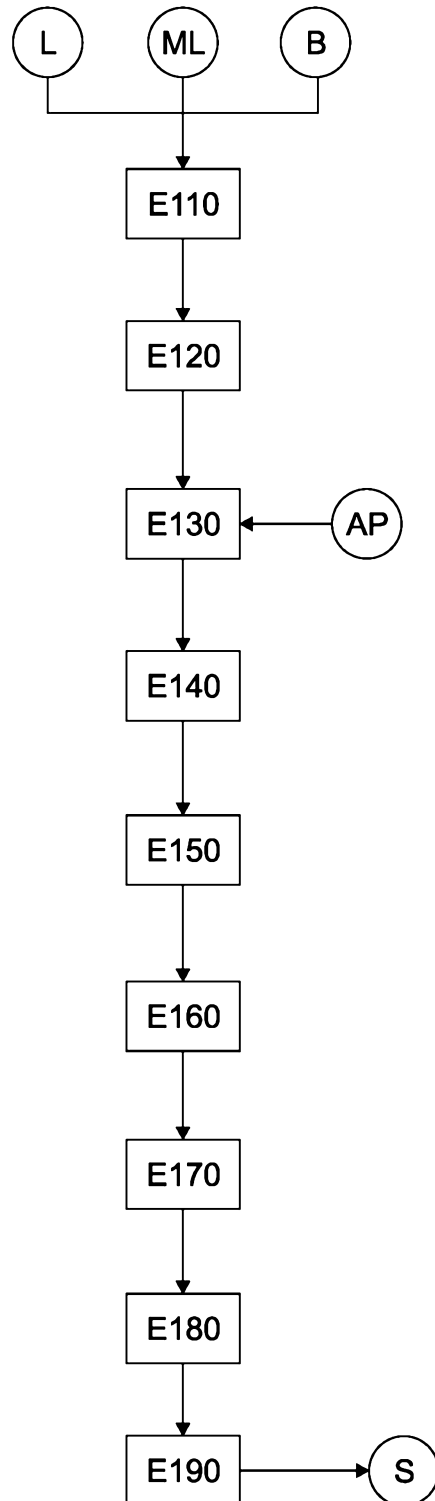


FIG. 2

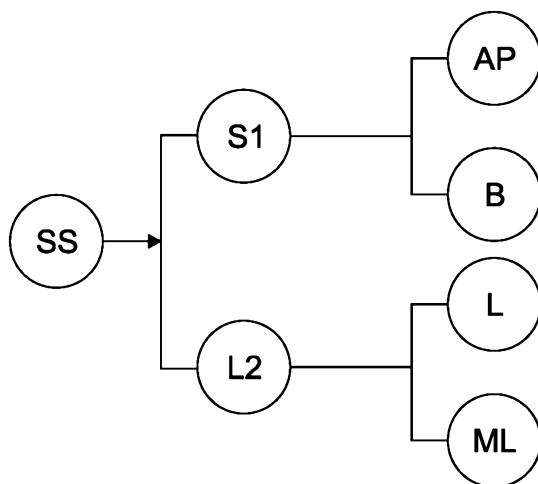


FIG. 3

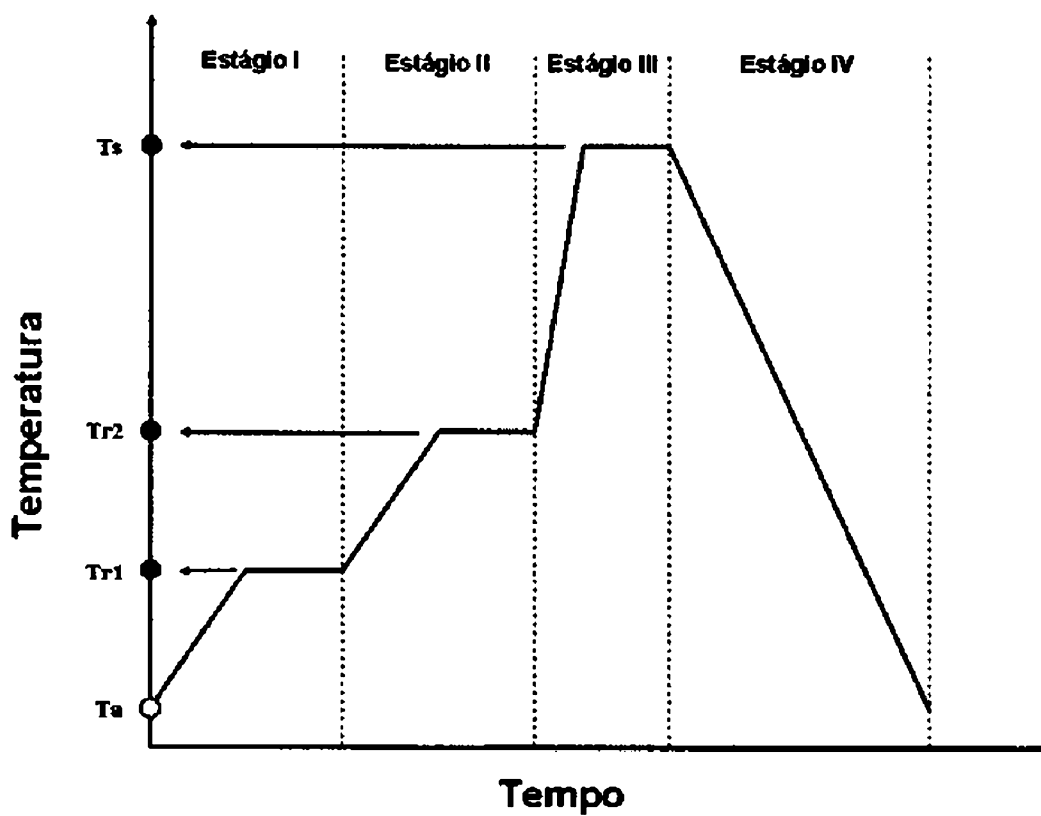


FIG. 4

FIG. 4A

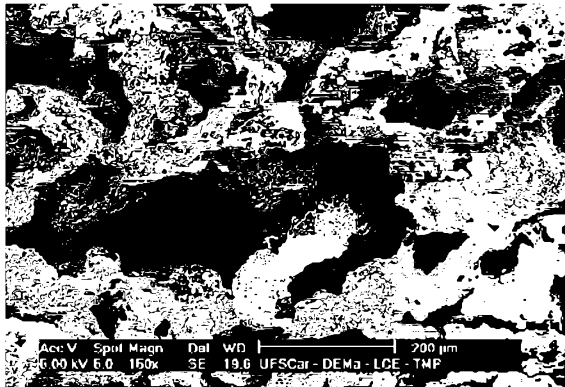


FIG. 4B

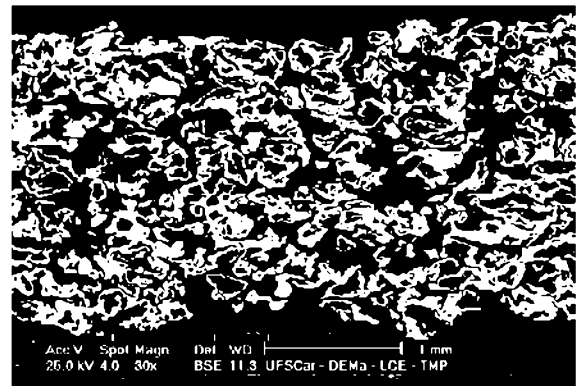


FIG. 4C

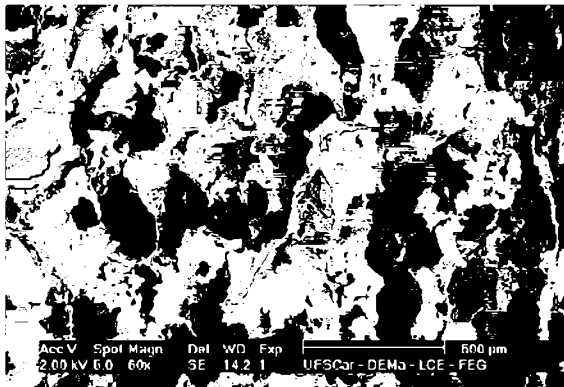


FIG. 4D

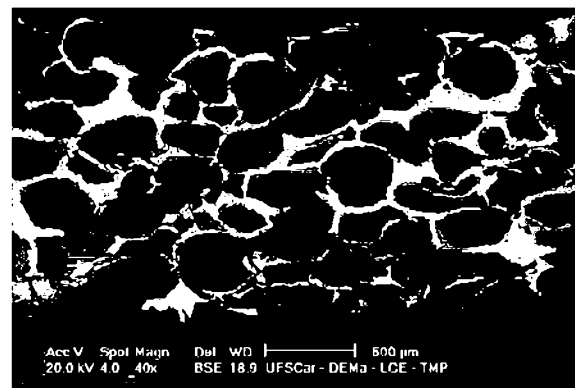


FIG. 5

FIG. 5A

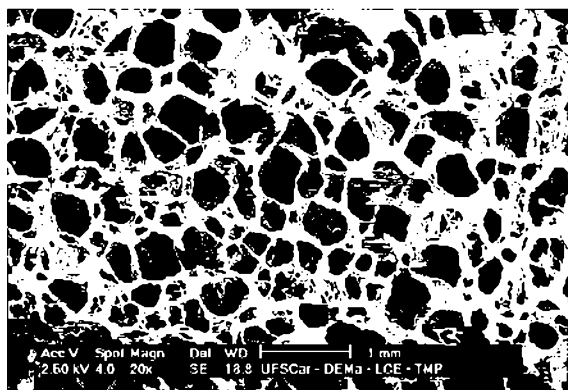


FIG. 5B

