



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1014607-5 B1



(22) Data do Depósito: 29/06/2010

(45) Data de Concessão: 27/09/2022

(54) Título: VIDRO BIOATIVO PARA O USO EM CONDIÇÕES RELATIVAS A INFECÇÕES ÓSSEAS

(51) Int.Cl.: A61L 27/30; A61L 27/32; C03C 3/078; C03C 4/00; C03C 10/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 16/11/2009 FI 20096181; 29/06/2009 FI 20090257; 29/06/2009 EP 09008475.7.

(73) Titular(es): BONALIVE BIOMATERIALS OY.

(72) Inventor(es): FREDRIK OLLILA; JIMMY LUCCHESI; NINA LINDFORS; PEKKA HYVÖNEN; HANNA LIUKE.

(86) Pedido PCT: PCT FI2010050558 de 29/06/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/001028 de 06/01/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/12/2011

(57) Resumo: VIDRO BIOATIVO PARA O USO EM CONDIÇÕES RELATIVAS A INFECÇÕES ÓSSEAS. A presente invenção refere-se a um vidro bioativo com a composição de SiO₂ 44 a 65% em peso, do peso final total; Na₂O 5 a 26% em peso, do peso final total; CaO 10 a 25% em peso, do peso final total; K₂O 0 a 15% em peso, do peso final total; MgO 0 a 6% em peso, do peso final total; B₂O₃ 0 a 4% em peso, do peso final total; P₂O₅ 0 a 7% em peso, do peso final total; para uso na prevenção e/ou tratamento a longo e curto prazo de doenças relacionadas ou causadas por infecções ósseas, desde que a quantidade total de Na₂O e K₂O seja de 10 a 30% em peso em peso, do peso final total, em que qualquer fonte de oxigênio capaz de liberar oxigênio na forma de oxigênio molecular ou espécies reativas de oxigênio, esteja ausente.

**VIDRO BIOATIVO PARA O USO EM CONDIÇÕES RELATIVAS A
INFECÇÕES ÓSSEAS**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a um vidro bioativo útil para prevenção e/ou tratamento a longo e curto prazo de infecções ósseas e reações inflamatórias relacionadas a infecção óssea, e na promoção da cicatrização e/ou regeneração de tecido, relativos a ou causados por infecção óssea. A invenção refere-se também a usos do vidro bioativo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] A osteomielite é uma doença que é heterogênea em sua fisiopatologia, apresentação clínica e gestão. Ela é considerada uma das mais difíceis doenças infecciosas, com relação ao tratamento. A destruição óssea progressiva e a formação de sequestro são marcas registradas da osteomielite. A doença pode ser aguda, subaguda ou crônica. A osteomielite crônica pode aparecer, como tal, na apresentação inicial; nem todos os pacientes apresentam progressão através das três fases.

[003] A osteomielite crônica é uma infecção grave, persistente e, às vezes, uma infecção que incapacita ossos e medula óssea. Muitas vezes, é uma condição recorrente, porque é difícil de tratar definitivamente. Esta doença pode resultar de (1) tratamento inadequado da osteomielite aguda; (2) um tipo de osteomielite hematogênica; (3) trauma; (4) causas iatrogênicas, tais como próteses e fixação interna de fraturas; (5) fraturas compostas; (6) infecção com organismos, tais como *Mycobacterium tuberculosis* e da espécie *Treponema*; e (7) disseminação contígua a partir de tecidos moles, como pode ocorrer com úlceras diabéticas ou úlceras associadas à doença vascular periférica.

[004] As extremidades dos ossos longos são o *locus* mais comum de infecção, e o *Staphylococcus aureus* é o organismo infeccioso mais comumente envolvido. Na presença de bactérias resistentes a antibióticos, tais como MRSA, o tratamento por antibióticos é mais exigente, e a recaída pode ser de até 45% nesses casos. O tratamento de casos crônicos pode facilmente tornar-se problemático, o que pode levar a uma cadeia de tratamento muito longa e complexa constituída por vários tratamentos com antibióticos por via oral e intravenosa, cirurgia e oxigenoterapia hiperbárica (HBO). O resultado final após cuidados extensos pode, no entanto, ser a amputação de parte do membro, ou morte, no pior caso. A reincidência da osteomielite pode ocorrer muitos anos após o tratamento inicial.

[005] O tratamento da osteomielite crônica inclui desbridamento do tecido infectado morto, obliteração do espaço morto, reparação óssea, cobertura adequada dos tecidos moles, e antibióticos sistêmicos. Antibióticos intravenosos são comumente usados no tratamento da osteomielite crônica. Parte do processo patológico nessa condição crônica é a formação de avascular, áreas de necrose de osso (sequestro) que abrigam bactérias. Como estes não têm um suprimento de sangue, os antibióticos não podem alcançá-los e intervenção cirúrgica é necessária. Em geral, a osteomielite crônica é considerada uma "doença cirúrgica", e o desbridamento, desempenha o papel mais importante do tratamento.

[006] Após a saucerização do osso osteomielítico, um retalho do músculo pode ser transposicionado para obliterar o defeito ósseo, e pérolas de polimetilmetacrilato impregnadas de antibiótico (PMMA) são usadas para esterilizar e manter temporariamente o espaço morto. As pérolas de cimento geralmente são removidas

dentro de 2 a 4 semanas e substituídas por um enxerto ósseo esponjoso em certos casos. Outros materiais de substitutos de enxerto ósseo também têm sido utilizados para obliterar a cavidade, no entanto, o problema de muitos substitutos de enxerto ósseo convencionais é que eles são mais susceptíveis a infecções porque permitem o crescimento microbiano na superfície do local de implantação.

[007] Existem várias soluções disponíveis para o tratamento de osteomielite, mas elas são baseadas em distribuição local de antibióticos para o local de implantação, como por exemplo, os sistemas de entrega de drogas bioabsorvíveis descritos por Lin et al., "*Evaluation of a biodegradable drug delivery system for chronic osteomyelitis*", 38º encontro anual, ORS, Washington D.C., 17 a 20 de fevereiro, 1992; Robinson et al. "*Preparation and degradation of a biodegradable gentamycin delivery system for the treatment of osteomyelitis*", 38ª Reunião Anual, ORS, Washington D.C., 17 a 20 de fevereiro, 1992; Garvin, et al., "*Treatment of canine osteomyelitis with a biodegradable antibiotic implant*" 38ª Reunião Anual, ORS, Washington D.C., 17 a 20 de fevereiro, 1992; e Wei et al., "*A bioabsorbable delivery system for antibiotic treatment of osteomyelitis*", J. Bone Joint Surg. 73B:246-252, 1991.

[008] Di Silvio e Bonfield descrevem um sistema de entrega de drogas compreendendo gelatina para a liberação combinada de níveis terapêuticos de gentamicina e hormônio de crescimento em "*Biodegradable drug delivery system for the treatment of bone infection and repair*", Int. Conf. Adv. Biomater. and Tissue Eng., 14 a 19 de junho, Capri, Itália, Livro de Resumos, p. 89-90, 1998. Este sistema só libera gentamicina até 14 dias, o que é em muitos casos, um espaço de tempo bem curto, porque a cura eficaz de uma osteomielite pode necessitar de tratamento

com antibióticos por pelo menos várias semanas (ver, por exemplo, L. Dahl et al, Scand. J. Doenças. Infec., 30:573-577, 1998). Além disso, sistemas à base de gelatina são mecanicamente fracos e não podem ser usados na forma de implantes de fixação de fratura óssea. Além disso, biomateriais de origem animal, incluindo gelatina, têm despertado a preocupação com o risco de distribuição de doenças de origem animal, como infecções virais, em pacientes humanos. Além disso, a liberação do fator de promoção de crescimento ósseo (hormônio do crescimento) foi limitado em 2 semanas, o que é muito pouco tempo para a nova formação óssea adequada, que no caso do osso esponjoso é de pelo menos 6 semanas.

[009] O documento WO 2008/033221 descreve um material de substituição óssea biodegradável para o tratamento de defeitos ósseos e entrega de compostos antibióticos, particularmente para o tratamento de infecções ósseas, compreendendo sulfato de cálcio hemihidratado, sulfato de cálcio dihidratado, uma mistura de antibiótico compreendendo um composto de tetraciclina e um composto ansamicina. Métodos de tratamento, reparação ou aumento de um defeito ósseo utilizando o material de substituição óssea também são fornecidos.

[0010] Um vidro bioativo (BAG) é um material bioativo conhecido. Diferentemente da maioria dos outros materiais bioativos, suas propriedades de fabricação são de fácil controle, bem como sua taxa de reações químicas, e a resposta biológica causada pela simplificação por alteração da composição química do vidro bioativo em si. O vidro bioativo tem sido usado em diferentes tipos de implantes, como preenchimentos ou substitutos ósseos, materiais que proporcionam crescimento ósseo, próteses de ouvido médio, etc. Especificamente, BAG S53P4, um vidro bioativo

disponível a partir de Vivoxid Ltd, Finlândia, provou promover a formação óssea vários anos após o implante, durante a reabsorção lenta à distância (Peltola et al. "Bioactive glass S53P4 in frontal sinus obliteration: a long-term clinical experience". Head & Neck 28:834-841, 2006). O processo de cicatrização progride a partir de uma fase de tecido fibroso para a formação óssea com tecido fibroso disperso e obliteração óssea mantendo restos de pérolas BAG.

[0011] Pós de vidro bioativo tem sido demonstrado *in vitro* que apresentam propriedades inibidoras de crescimento bacteriano em 17 espécies de bactérias anaeróbias clinicamente importantes (Leppäranta et al. "Antibacterial effect of bioactive glasses on clinically importante anaerobic bactéria *in vitro*" J Mater Sci : Mater. Med., 19:547-51, 2008). Em outro estudo *in vitro*, pós de vidro de várias composições apresentaram propriedades de inibição do crescimento semelhantes para 29 espécies de bactérias aeróbias clinicamente importantes (Munukka et al. "Bactericidal effects of bioactive glasses on clinically important aerobic bacteria" Mater Sci: Mater. Med., 19:27-32, 2007). BAGs geralmente liberam íons como sódio, cálcio, fosfato e silicato em condições aquosas, e sua libertação eleva o pH e a pressão osmótica do meio ambiente. O pH ideal de todas as bactérias testadas está próximo da neutralidade. Assim, o aumento do pH poderia em parte explicar a inibição do crescimento. Outro fator pode ser a alta concentração de cálcio e álcalis que muito provavelmente é liberada a partir do BAG, que poderia causar perturbações do potencial da membrana bacteriana. A liberação de íons a partir do vidro bioativo é de preferência lenta o suficiente para não irritar as células e tecidos em contato com o implante, ou interferir com a

resposta das células inflamatórias normais, principalmente macrófagos, no local de implantação.

[0012] A lixiviação de alcali e íons alcalino-terrosos, leva a um aumento rápido do pH em torno do vidro, o que tem sido demonstrado depender da composição do vidro. O vidro S53P4 tem em um fluido corporal simulado, mostrado um aumento do pH_{máximo} de 11,65. O pH alto, e os efeitos osmóticos subsequentes causados pela dissolução do vidro tem sido sugeridos para explicar em parte as propriedades antibacterianas observadas para BAGs. Comparando os efeitos bactericidas de BAGs diferentes, o vidro S53P4 tem se mostrado o mais eficaz, com o melhor efeito aniquilador ou inibidor do crescimento. Este efeito antibacteriano tem sido observado *in vitro* para todos os patógenos testados, incluindo os patógenos mais importantes aeróbios e anaeróbios, bem como as bactérias muito resistentes.

[0013] A infecção óssea geralmente leva a uma resposta inflamatória manifestada no recrutamento de células inflamatória do hospedeiro, tais como neutrófilos, monócitos e macrófagos, mas, surpreendentemente também, osteoblastos. Tem sido demonstrado que o desafio bacteriano de osteoblastos durante doenças ósseas, como a osteomielite induz as células a produzir uma quimiocina inflamatória chave, que pode direcionar respostas hospedeiras apropriadas ou pode contribuir para danos inflamatórios progressivos (Marriott et al., "Osteoblasts produce monocyte chemoattractant protein-1 in a murine model of *Staphylococcus aureus* osteomyelitis and infected human bone tissue" Bone, 37:504-512, 2005). A resposta inflamatória e os danos de vascularização óssea podem diminuir o pH local consideravelmente, e o processo de cura pode ser ainda mais prolongado. O vidro bioativo pode aumentar o pH a um nível fisiologicamente mais favorável, onde a cura pode ocorrer

de forma melhor e o tecido pode se recuperar mais rapidamente, uma vez que a infecção está curada.

[0014] A vascularização desempenha um papel importante na cura de qualquer tecido, incluindo o tecido ósseo. A osteomielite pode ser a causa da necrose óssea, mas, por outro lado, o osso que se torna necrótico por qualquer outra razão (ou seja, doença, trauma ou radiação) é altamente suscetível à infecção. Portanto, assegurar um suprimento de sangue constante para o tecido danificado é vital para garantir uma resposta imunológica adequada, quando necessário, e um acelerado fenômeno da angiogênese seria, portanto, necessário. A angiogênese é também uma parte essencial do processo de cura através do fornecimento de oxigênio e nutrientes para o tecido em crescimento. Quanto mais cedo ocorre vascularização suficiente, mais rapidamente é vista a formação de tecido novo.

[0015] O vidro bioativo tem sido relatado por conter propriedades angiogênicas *in vitro* por R. Day "Biactive glass stimulates the secretion of angiogenic growth factors and angiogeneses *in vitro*" Tissue Engineering 11:768-777, 2005 e Leu e Leach, "Proangiogenic potential of a collagen/bioactive glass substrate" Pharmaceutical Research 25:1222-1228, 2008, e em um estudo animal por Leu et al. "Angiogenic response to bioactive glass promote bone healing in an irradiated calvarial defect" Tissue Engineering: Parte A 14:1-9, 2008. Em todos os três estudos a resposta angiogênica foi observada usando baixas concentrações de vidro bioativo. Além disso, o documento US 2006/233887 descreve o uso de baixas concentrações (0,00001 a 10% em peso) de vidro bioativo no estímulo de vascularização.

[0016] Várias composições de vidro bioativo diferentes foram apresentadas na técnica, também para uso

em ossos. O documento WO 2008/000888 descreve um implante que compreende uma fonte de oxigênio capaz de liberar oxigênio na forma de oxigênio molecular ou espécies reativas de oxigênio, e um material selecionado do grupo consistindo de vidros biodegradáveis e/ou bioativos, sílica produzida por sol-gel e mistura do mesmo. Este implante combina peróxidos com cerâmica para tratar tecidos infectados. O documento US 2004/0009598 apresenta o uso de composições de vidro bioativo para estimular a produção de osteoblastos, mas não menciona qualquer efeito sobre infecções. O documento WO 99/16423 divulga o uso de vidro biologicamente ativo como um sistema de liberação de droga.

[0017] P. Stoor et al. "Antibacterial effects of a biactive glass paste on oral microorganisms", Acta Odontol. Scand. 56:161-165, 1998, e em referências nele citadas descreve um vidro bioativo com um efeito antibacteriano em microorganismos orais.

[0018] O documento US 6.579.533 descreve materiais de liberação de drogas sintéticos e implantes compreendendo (a) uma matriz polimérica bioabsorvível sintética, (b) uma fase antibiótica dispersa nessa matriz polimérica, e (c) vidro antibacteriano, bioabsorvível, bioativo, disperso nessa matriz polimérica para a promoção do crescimento ósseo.

[0019] Apesar do tratamento intensivo com cirurgia e administração parenteral prolongada de agentes antimicrobianos, o curso da doença pode resultar na persistência ou recorrência da infecção e sugere que melhores opções de tratamento são desesperadamente necessárias. Um material de enxerto ósseo, que pode evitar a recorrência de osteomielite e, simultaneamente, oferecer um osteocondutor, uma estrutura biorreabsorvível para

apoiar a formação de novo osso e formação capilar seria considerada como uma clara melhoria para as vias de tratamento atual.

OBJETIVO E RESUMO DA INVENÇÃO

[0020] Um objetivo da invenção é minimizar ou mesmo eliminar os problemas existentes na técnica anterior.

[0021] Um objetivo da presente invenção é fornecer um material útil na prevenção e gestão de infecções microbianas nos ossos.

[0022] Outro objetivo da presente invenção é fornecer um material útil no tratamento e substituição de tecido ósseo doente em mamíferos.

[0023] Outro objetivo da presente invenção é fornecer um material útil para o aperfeiçoamento da cura ou regeneração de tecido ósseo, assim como o tecido circundante comprometido devido a atrasos no acesso ao oxigênio fisiologicamente fornecido pela rede capilar de formação.

[0024] A fim de alcançar os objetivos acima mencionados, a presente invenção está caracterizada no que se define nas partes que caracterizam, das reivindicações independentes apresentadas a seguir.

[0025] A presente invenção refere-se a um vidro bioativo com a composição de:

44 a 65% de SiO_2 em peso, do peso final total,
5 a 26% de Na_2O em peso, do peso final total,
10 a 25% de CaO em peso, do peso final total,
0 a 15% de K_2O em peso, do peso final total,
0 a 6% de MgO em peso, do peso final total,
0 a 4% B_2O_3 de em peso, do peso final total, e
0 a 7% de P_2O_5 em peso, do peso final total,

para uso em prevenção e/ou tratamento a longo e curto prazo de doenças relacionadas a ou causadas por infecções ósseas,

desde que a quantidade total de Na_2O e K_2O seja 10 a 30% em peso, do peso final total, e que qualquer fonte de oxigênio capaz de liberar oxigênio na forma de oxigênio molecular ou espécies reativas de oxigênio, esteja ausente.

DEFINIÇÕES

[0026] Os termos utilizados nesta aplicação, se não forem definidos de outra forma, são aquelas aprovados na conferência de consenso sobre biomateriais em 1987 e 1992, ver Williams, DF (ed.): Definições em biomateriais: Procedimentos de uma conferência de consenso da Sociedade Européia de biomateriais, Chester, Inglaterra. 3 a 5 de março, 1986. Elsevier, Amsterdam 1987, e Williams DF, Black J, Doherty PJ. Segunda conferência de consenso sobre as definições em biomateriais. Em: Doherty PJ, Williams RL, Williams DF, Lee AJ (eds). Biomaterial Tissue-Interfaces. Amsterdam: Elsevier, 1992.

[0027] Neste pedido, por material bioativo entende-se como um material que foi projetado para induzir ou modular a atividade biológica. O termo biodegradável, neste contexto, significa que é degradável sobre a implantação prolongada, quando inserido no corpo dos mamíferos. Biomaterial significa um material destinado à interface com sistemas biológicos para avaliar, tratar, aumentar ou substituir qualquer tecido, órgão ou função do corpo. Por biocompatibilidade entende-se a capacidade de um material usado em um dispositivo médico para executar de forma segura e adequada, causando uma resposta hospedeira apropriada em um local específico. Reabsorção significa a redução/desintegração do biomaterial por causa da atividade celular ou dissolução simples.

[0028] Implantes, neste contexto, compreendem-se por qualquer tipo de implante utilizado dentro do corpo, como órgãos artificiais e suas partes, implantes de junta, dispositivos de fixação interna, dispositivos utilizados para a reconstrução ou substituição de ossos e tecidos, dispositivos usados para apoiar e/ou estimular a cicatrização do tecido ou regeneração, dispositivos utilizados para o preenchimento de defeitos nos ossos e materiais utilizados como selante ou suporte no canal radicular de um dente. Dependendo da aplicação e finalidade dos materiais de implante, eles são esperados e projetados para ser biocompatíveis e mostrar longevidade ou degradabilidade controlada no organismo. A taxa de degradação ideal é diretamente proporcional à taxa de renovação do tecido. No caso do tecido ósseo, uma proporção considerável do implante é preferencialmente degradada por seis semanas no tecido. Nos casos em que o suporte físico para os tecidos de cicatrização é desejável, a taxa de degradação pode ser de vários meses ou de até um ano. Em algumas modalidades da invenção a taxa de degradação pode até ser inexistente.

[0029] Infecção, neste contexto, compreende várias infecções em cavidades ósseas ou de ossos dentro do corpo humano. As infecções podem ocorrer dentro do corpo, por via subcutânea ou na superfície do corpo.

[0030] % em peso, representa o percentual de peso nesta descrição, normalmente calculada a partir do peso total da composição.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0031] A presente invenção refere-se a um vidro bioativo com composição de:

44 a 65% de SiO_2 em peso, do peso final total,
5 a 26% de Na_2O em peso, do peso final total,

10 a 25% de CaO em peso, do peso final total,
0 a 15% de K₂O em peso, do peso final total,
0 a 6% de MgO em peso, do peso final total,
0 a 4% de B₂O₃ em peso, do peso final total, e
0 a 7% de P₂O₅ em peso, do peso final total,
desde que a quantidade total de Na₂O e K₂O seja
de 10 a 30% em peso, do peso final total, e que qualquer
fonte de oxigênio capaz de liberar oxigênio na forma de
oxigênio molecular ou espécies reativas de oxigênio, esteja
ausente,

para uso em prevenção e/ou tratamento a longo e
curto prazo de doenças relacionadas a ou causadas por
infecções ósseas.

[0032] O material de acordo com a presente
invenção é, portanto, uma composição de vidro bioativo que
não inclui qualquer fonte de oxigênio (conforme divulgado
no documento WO 2008/000888) e que pode ser usado como tal,
sem quaisquer outros agentes ou microencapsulação para
tratar ossos infectados e tecidos ao redor, onde o dano
tiver sido causado pelo osso infectado. A invenção, assim,
preocupa-se com ossos infectados e problemas causados por
eles.

[0033] A fonte de oxigênio capaz de liberar
oxigênio na forma de oxigênio molecular ou espécies
reativas de oxigênio que é excluída na presente invenção
refere-se a materiais que são capazes de liberar, por
exemplo, oxigênio gasoso (02) ou ozônio (03), ou íons
hidroxila, radicais hidroxila ou radicais de oxigênio. Esse
material pode, naturalmente, liberar também oxigênio em uma
mistura dessas formas e pode ser, por exemplo, peróxido de
uréia, peróxido de cálcio, peróxido de magnésio,
percarbonato de sódio ou de potássio. Está claro para uma
pessoa versada na técnica, que os óxidos que constituem o

vidro bioativo não se qualificam como fontes de oxigênio no sentido atual.

[0034] A presente invenção resolve vários problemas da técnica anterior. O vidro bioativo, de acordo com a presente invenção, inibe a infecção no osso e no tecido circundante, enquanto ao mesmo tempo, melhora o crescimento e regeneração dos tecidos em que está situado. Íons liberados a partir do vidro bioativo produzem aumento acentuado na quantidade de íons dissolvidos em tecidos fluidos, que, acredita-se que promovam o crescimento da célula e tecido na superfície do vidro bioativo e sua região vizinha imediata, aumentando assim o efeito osteocondutor e osteopromotor conhecido do material bioativo. Além disso, os íons liberados a partir do material melhoram e estimulam a formação capilar, além de originar um efeito antibacteriano.

[0035] De acordo com uma modalidade da invenção, o vidro bioativo tem a composição de:

53% de SiO_2 em peso,
23% de Na_2O em peso,
20% de CaO em peso, e
4% de P_2O_5 em peso.

[0036] Este vidro é conhecido como vidro S53P4.

[0037] Surpreendentemente, este vidro bioativo S53P4 sozinho, sem antibióticos ou qualquer outro componente ativo acrescentado adicionalmente, que ajuda a cicatrização do tecido, pode curar o osso que foi afetado por osteomielite crônica. O efeito clínico pode ser considerado pelo efeito combinado do vidro bioativo que possui propriedades antibacterianas, bioativas e osteopromotoras, o que assim, evita reincidência da infecção e, ao mesmo tempo, gera a formação óssea rápida permitindo a cura acelerada. Este efeito clínico foi

recentemente visto onde S53P4 foi usado para preencher cavidades ósseas de pacientes que sofriam de osteomielite crônica (ver a parte experimental abaixo). Com base no conhecimento de uma pessoa versada na técnica, acredita-se que o mesmo efeito pode ser conseguido com outros vidros com composição similar, dentro da faixa acima mencionada. É, portanto, um aspecto da presente invenção que a composição possa ser usada sem a presença de qualquer outro agente terapeuticamente ativo. Mais especificamente, a composição pode ser utilizada na ausência de antibióticos, para controlar uma infecção. Por outro lado, outros componentes terapeuticamente ativos além dos antibióticos podem ser incluídos na composição para aumentar ainda mais a resposta benéfica do tecido do vidro bioativo. Estes componentes incluem células-tronco, fatores de crescimento (como proteínas morfogenéticas ósseas, BMPs), etc.

[0038] De acordo com uma modalidade da invenção, o vidro é, portanto, usado em combinação com pelo menos um componente terapeuticamente ativo, desde que o componente terapeuticamente ativo não seja um antibiótico.

[0039] O vidro bioativo S53P4 é reabsorvido lentamente e substituído por um osso novo em um processo que leva muitos anos. Com as opções atuais de tratamento, a osteomielite pode incidir vários anos após o tratamento inicial. A reabsorção lenta constante do vidro S53P4 garante que a formação óssea ativa ocorra no local do defeito, e que nenhum espaço morto seja formado durante o processo, não deixando assim espaço para complicações de defeito em potencial.

[0040] O vidro bioativo da presente invenção é para uso na prevenção e tratamento a longo e curto prazo de condições selecionadas do grupo consistindo de infecções

ósseas, infecção óssea relativa à cicatrização do tecido ósseo e infecção relativa à regeneração do tecido.

[0041] De acordo com outra modalidade, o vidro bioativo se apresenta sob a forma de partículas, grãos, fibras, tubos, revestimentos, esferas ou pó. As partículas podem ter um diâmetro na faixa de 0,04 a 4,0 mm. De preferência, o vidro bioativo se apresenta sob a forma de grânulos. O diâmetro preferido das entidades de vidro bioativo é de 0,5 a 2,0 mm. O vidro bioativo também pode estar na forma de um implante. Além disso, o implante pode incluir outros componentes, como por exemplo, o vidro bioativo pode ser incorporado em um material de matriz neutra reabsorvível apropriado para o uso pretendido, como uma mistura de polietileno glicol e glicerol. Por neutro, entende-se o material que não tem qualquer papel no processo de cura. O vidro bioativo pode também ser usado como material de revestimento para implantes biodegradáveis e não biodegradáveis usados no corpo, que são feitos de materiais como metais, cerâmicas, polímeros, etc, para evitar a formação de películas de bactérias na superfície do implante.

[0042] Como um componente adicional do implante, também é possível usar fosfato de cálcio puro CaP, fosfato tricálcico ou sulfato de cálcio. Hidroxil-apatita, hidróxi-apatita e apatita hidróxi-carbonato são outros materiais possíveis. Além disso, outros materiais cerâmicos bioativos, ou polímeros bioativos, ou biodegradáveis podem ser usados. Qualquer mistura destes componentes também pode ser usada.

[0043] De acordo com uma modalidade da invenção, o vidro bioativo de acordo com a presente invenção é destinado ao uso no tratamento e/ou prevenção a longo e curto prazo de infecções crônicas, como infecções

associadas com avascularização do osso, necrose óssea e osteomielite. A infecção pode ser aguda ou crônica. No caso de osteomielite, por exemplo, o tratamento é problemático uma vez que a lesão seja de forma característica de isquemia, e após o tratamento/cirurgia não existam mais vasos sanguíneos para trazer oxigênio ao local da lesão.

[0044] O vidro bioativo tem sido mostrado como promotor da angiogênese tanto em modelos *in vitro* como *in vivo* em baixas concentrações (veja acima). O vidro bioativo S53P4, por outro lado, tem sido observado para dar o mesmo efeito com altas concentrações quando usado sozinho em modelos experimentais. A vascularização e formação do novo osso mostraram-se mais rápidas com o vidro bioativo do que com a hidróxi-apatita, e a formação inicial dos tecidos fibrosos, que está relacionada com uma considerável quantidade de vasos sanguíneos, teria sido mais rápida em defeitos de preenchimentos de vidro bioativo (Peltola et al. "In vivo model for frontal sinus and calvarial bone defect. Obliteration with bioactive glass S53P4 and hydroxyapatite" J. Biomed. Mat. Res. 58:261 -269, 2001).

[0045] O vidro bioativo de acordo com a presente invenção pode assim ser usado para sustentar as células restantes até a neovascularização estar concluída (recrescimento de vasos sanguíneos). Ao mesmo tempo, os íons liberados a partir do vidro bioativo estão atuando como um agente antimicrobiano na superfície do vidro, matando as células infecciosas. O vidro bioativo presente, assim, resolve o problema encontrado com os materiais de implante anteriores. Além disso, nenhum outro material de preenchimento ósseo é necessário, evitando assim qualquer risco de contaminação por osso transformado.

[0046] De acordo com uma modalidade da invenção, o vidro bioativo é para uso em cirurgia de ouvido, nariz e

garganta, crânio-maxilo-facial, ortopédica ou de coluna. Na verdade, o vidro bioativo pode ser usado em uma ampla variedade de operações cirúrgicas de ortopedia, neurocirurgia e crânio-maxilo-faciais para prevenir a osteomielite em pacientes suscetíveis, como, por exemplo, aqueles pacientes com história prévia de osteomielite aguda ou crônica, e aqueles submetidos a qualquer infecção que não seja osteomielite, tais como a bacteremia.

[0047] A invenção também se refere a uma composição que compreende vidro bioativo com a composição acima mencionada e nas reivindicações independentes, para uso a longo e curto prazo na prevenção e/ou tratamento de doenças relacionadas a ou causadas por infecções ósseas, desde que a composição não envolva antibióticos. A invenção também se refere a uma composição que compreende vidro bioativo com a composição acima mencionada e um agente terapeuticamente ativo diferente de antibióticos.

[0048] Além disso, a invenção refere-se à utilização de um vidro bioativo com a composição de:

44 a 65% de SiO_2 em peso, do peso final total,
5 a 26% de Na_2O em peso, do peso final total,
10 a 25% de CaO em peso, do peso final total,
0 a 15% de K_2O em peso, do peso final total,
0 a 6% de MgO em peso, do peso final total,
0 a 4% de B_2O_3 em peso, do peso final total, e
0 a 7% de P_2O_5 em peso, do peso final total,

desde que a quantidade total de Na_2O e K_2O seja de 10 a 30% em peso, do peso total final e que qualquer fonte de oxigênio capaz de liberar oxigênio na forma de oxigênio molecular ou espécies reativas de oxigênio, esteja ausente,

na fabricação de um implante para o tratamento a longo e curto prazo de uma condição relativa a ou causada por infecções ósseas.

[0049] A invenção também se refere a um método de tratamento a longo e curto prazo de um defeito relacionado a ou causado por infecções ósseas, compreendendo a etapa de inserir vidro bioativo com a composição de

44 a 65% de SiO_2 em peso, do peso final total,
5 a 26% de Na_2O em peso, do peso final total,
10 a 25% de CaO em peso, do peso final total,
0 a 15% de K_2O em peso, do peso final total,
0 a 6% de MgO em peso, do peso final total,
0 a 4% de B_2O_3 em peso, do peso final total, e
0 a 7% de P_2O_5 em peso, do peso final total,

desde que a quantidade total de Na_2O e K_2O seja de 10 a 30% em peso do peso total final e que qualquer fonte de oxigênio capaz de liberar oxigênio na forma de oxigênio molecular ou espécies reativas de oxigênio, esteja ausente, no respectivo defeito.

[0050] Neste relatório descritivo, salvo disposições em contrário, as palavras "compreendem", "compreende" e "compreendendo" significam "incluem", "inclui" e "inclusive", respectivamente. Ou seja, quando a invenção é descrita ou definida como incluindo características especificadas, modalidades diversas de uma mesma invenção podem também incluir recursos adicionais.

PARTE EXPERIMENTAL

[0051] Os presentes inventores trataram com sucesso a osteomielite em quatro pacientes com o uso do vidro bioativo S53P4 como um substituto do enxerto ósseo.

Exemplo 1

[0052] O cuneiforme lateral (também conhecido como terceiro cuneiforme/cuneiforme externo) de tamanho

intermediário entre os outros dois ossos cuneiformes foi severamente danificado por osteomielite em um paciente. O tecido osteomielítico foi cuidadosamente limpo através do desbridamento do tecido morto infectado e o espaço morto foi obliterado com o vidro bioativo S53P4. O paciente foi totalmente curado após 2 anos de acompanhamento. A operação foi realizada no hospital da Universidade de Helsinki.

Exemplo 2

[0053] Um paciente que sofre de espondilite crônica nível dois - que é uma osteomielite crônica da vértebra - foi operado no hospital da Universidade de Helsinki e após a limpeza completa dos dois corpos vertebrais que foram infectados, o espaço morto foi obliterado com 16 cc do vidro bioativo S53P4 em cada corpo vertebral. O paciente foi curado de modo positivo após 6 meses de acompanhamento.

Exemplo 3

[0054] Um paciente com osteomielite crônica no osso calcâneo ou calcanhar foi operado, e os tecidos osteomielíticos foram cuidadosamente limpos através de desbridamento do tecido morto infectado e o espaço morto foi obliterado com o vidro bioativo S53P4. Após um período de 1,5 anos o paciente se recuperou totalmente da osteomielite crônica. A operação foi realizada no hospital Central da Carélia do Norte (Pohjois-Karjalan keskussairaala).

Exemplo 4

[0055] Um paciente com diabetes com osteomielite crônica em um osso do metatarso no pé, foi operado, e os tecidos osteomielítico foram cuidadosamente limpos através de desbridamento do tecido morto infectado e o espaço morto foi obliterado com o vidro bioativo S53P4. Após um período de 1,5 anos o paciente se recuperou totalmente da

osteomielite crônica. A operação foi realizada no hospital Central da Carélia do Norte (Pohjois-Karjalan keskussairaala).

Exemplo 5

[0056] Cinco pacientes que sofrem de osteomielite crônica foram operados entre 2007 e 2009 no hospital da Universidade de Oulu (ver Tabela 1). Todos os pacientes já haviam passado por pelo menos uma cirurgia mal sucedida para tratar o osso infectado. Nos períodos de acompanhamento que variaram de 9 a 32 meses após a obliteração de vidro bioativo, não foram observados sintomas ou complicações relacionados à osteomielite durante o acompanhamento de quaisquer pacientes.

Tabela 1

Paciente	Operações anteriores	Data do requerimento	Cultura de bactéria
1	1	09/01/2007	<i>S.aureus</i>
2	Várias	14/02/2008	<i>Pseudomonas</i> , <i>S.epidermis</i>
3	Várias	22/01/2008	<i>S.epidermis</i> , <i>Enterobacter</i> <i>cloacae</i>
4	Várias	18/06/2008	<i>S.aureus</i> <i>Stenotrophomas</i>
5	1	03/02/2009	Negativo

REIVINDICAÇÕES

1. Vidro bioativo com a composição de:
53% em peso de SiO_2 do peso final total,
23% em peso de Na_2O do peso final total,
20% em peso de CaO do peso final total, e
4% em peso de P_2O_5 do peso final total,
para uso, na ausência de antibióticos, na prevenção e tratamento a longo e curto prazo de osteomielite, **caracterizado** pelo fato de que é tal que qualquer fonte de oxigênio capaz de liberar oxigênio na forma de oxigênio molecular ou espécies reativas de oxigênio esteja ausente.
2. Vidro bioativo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o vidro é utilizado em conjunto com uma matriz transportadora neutra.
3. Vidro bioativo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a matriz transportadora neutra é uma mistura de polietileno glicol e glicerol.
4. Vidro bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que o vidro é utilizado em combinação com pelo menos um componente terapeuticamente ativo.
5. Vidro bioativo, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que o componente terapeuticamente ativo é selecionado do grupo consistindo em células-tronco e fatores de crescimento.
6. Vidro bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que a infecção é aguda ou crônica.
7. Vidro bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de estar na forma de partículas, grânulos, fibras, tubos, revestimentos, esferas ou pó.

8. Vidro bioativo, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que as partículas têm um diâmetro na faixa de 0,04 a 4,0 mm.

9. Vidro bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que o vidro é utilizado como um material de revestimento para implantes.

10. Vidro bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de estar na forma de um implante.

11. Vidro bioativo, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que o implante compreende adicionalmente um componente selecionado do grupo consistindo em fosfato de cálcio puro, fosfato tricálcico, sulfato de cálcio, hidroxil-apatita, hidróxi-apatita, apatita hidróxi-carbonatada, outros materiais cerâmicos bioativos, polímeros bioativos, polímeros biodegradáveis, hidrogéis e suas misturas.

12. Vidro bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que o uso é em cirurgia de ouvido, nariz e garganta, crânio-maxilo-facial, ortopédica ou de coluna.

13. Uso de um vidro bioativo, conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado** por ser na fabricação de um implante para a prevenção e tratamento a longo e curto prazo de osteomielite.