



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) *Número de Publicação:* PT 724428 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K009/00 A A61K009/16 B

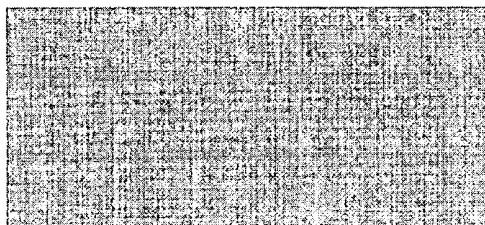
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1994.10.18</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1993.10.18 US 138345 1994.02.23 US 200636</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1996.08.07</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.12.20</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY 77 MASSACHUSETTS AVENUE CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02139 US</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> LINDA G. CIMA US MICHAEL J. CIMA US</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(54) *Epígrafe:* PREPARAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS POR MÉTODOS DE FABRICO DE FORMAS SÓLIDAS SEM FORMA

(57) *Resumo:*

PREPARAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS POR MÉTODOS DE FABRICO DE FORMAS SÓLIDAS SEM FORMA





DESCRIÇÃO

“Preparação de dispositivos médicos por métodos de fabrico de formas sólidas sem forma”

O presente invento inclui-se geralmente na área de métodos para formulação de dispositivos médicos, em particular usando modelação assistida por computador em combinação com a tecnologia de fabrico de formas sólidas sem forma.

Muitos regimes de medicação exigem hospitalização ou visitas repetidas porque têm de ser cuidadosamente dosados para pacientes individuais ou são demasiado complicados para os pacientes praticarem a auto-administração. Podiam ser realizadas significativas economias de custos se as estadias em hospital e as visitas fossem reduzidas pelo uso de dispositivos de libertação de drogas que libertem as drogas rigorosamente com taxas pré-definidas para pacientes individuais. Muitos outros medicamentos que são auto-administrados têm uma eficácia baixa porque o desempenho dos pacientes é deficiente mesmo quando se supõe que os medicamentos são tomados num regime de medicação simples tal como uma vez por dia.

Têm sido propostos diversos procedimentos como meios para libertação controlada da droga que evitam alguns dos problemas com o desempenho do paciente. Em muitos destes casos isto foi conseguido por encapsulação da droga num material polimérico que liberta a droga por difusão, degradação ou por uma combinação de difusão e degradação durante um período de tempo. Os métodos incluem a fusão do solvente, a evaporação do solvente, a extracção do solvente, a secagem por pulverização e a moldagem por compressão. Os dispositivos resultantes têm a forma de comprimidos, pastilhas, micropartículas, microesferas e microcápsulas. A libertação multifásica é conseguida encapsulando o medicamento dentro de múltiplas camadas que têm diferentes perfis de libertação.

Um dos problemas com a tecnologia corrente para o fabrico de drogas é a falta de precisão e conseqüente falta de controlo da qualidade. Isto, por sua vez, causa a falta de precisão nas taxas de libertação da droga encapsulada. Limita também os tipos de libertação multifásica a uma ou duas “descargas”.

A construção de dispositivos de libertação do medicamento que pudessem libertar de acordo com esquemas temporais complexos prescritos melhoraria o desempenho do paciente



por reduzir o número de vezes que o paciente tem de administrar a droga. Todavia, nenhum destes métodos foi relatado até agora.

Analogamente, diversos procedimentos foram propostos para a construção de matrizes poliméricas sintéticas para o desenvolvimento de células *in vivo*, por exemplo, para substituir o funcionamento de um órgão ou para proporcionar um suporte estrutural, isto é, um osso novo. Tais métodos foram relatados por Vacanti, *et al.*, Arch. Surg. 123, 545-549 (1988), patente US nº 4.060.081, de Yannas, *et al.*, patente US nº 4.485.097 de Bell e patente US nº 4.520.821 de Schmidt, *et al.* Porém, em geral, os métodos usados por Vacanti, *et al.*, e por Schmidt, *et al.* envolviam a selecção e a adaptação de composições existentes para implantação e sementeira de células, ao passo que os métodos de Yannas e Bell eram usados para produzir estruturas muito específicas.

Vários materiais são usados para fabricar matrizes inorgânicas ou inorgânicas/poliméricas para regeneração dos ossos. Estas incluem a hidroxi-apatite replaniforme coralina, que é essencialmente um coral adaptado conforme descrito por R.B., Martin *et al.*, "*Bone ingrowth and mechanical properties of coralline hydroxyapatite one year after implantation*", Biomaterials, 14:341-348 (1993), e dispositivos que incorporam um componente celular, como descrevem as patentes US 4.620.327, 4.609.551, 5.226.914 e 5.197.985 de Arnold Caplan. Também têm sido descritos materiais compósitos; contudo têm sido usados principalmente para dispositivos de fixação e não para crescimento de ossos. Ver, por exemplo, N.R. Boeree, *et al.* "*Development of a degradable composite for orthopedic use: mechanical evaluation of an hydroxyapatite-polyhydroxybutyrate composite material*", Biomaterials, 14:793-796 (1993).

Estão a ser desenvolvidas estratégias para regenerar tecidos em resposta a uma gama de necessidades clínicas que incluem a substituição de uma função metabólica danificada ou geneticamente ausente de tecidos, tais o tecido do fígado, do pâncreas ou da pituitária, e a reparação ou reestruturação de tecidos conjuntivos como o osso, as cartilagens e a pele. Ao contrário do sangue e dos tecidos da medula do osso, que podem ser regenerados por injeção intravenosa de células, a regeneração de muitos tecidos exige um escantilhão para guiar o seu desenvolvimento.

Novas terapias para a regeneração de tecido incluem procedimentos nos quais as células são transplantadas para dentro de um paciente juntamente com um dispositivo, e procedimentos nos quais o dispositivo é implantado ao lado de tecido normal e guia o crescimento desse tecido para dentro de uma nova região. Um exemplo deste último caso é



um dispositivo de regeneração do osso colocado num local de fractura, que guia o desenvolvimento de tecido ósseo na fractura.

Os dispositivos de regeneração de tecido têm de ser porosos, com poros interligados para permitir a penetração de células e tecido; contudo, factores tais como a dimensão, a forma e a tortuosidade dos poros podem, em conjunto, afectar o crescimento de tecido, mas são difíceis de controlar usando técnicas normais de processamento. Todavia, nenhum dos métodos da arte anterior pode ser usado para construir estruturas específicas a partir de polímeros sintéticos biocompatíveis, tendo dimensões de poro definidas, particularmente diferentes dimensões de poro dentro da mesma estrutura, especialmente em regiões separadas da estrutura.

Seria vantajoso construir estruturas específicas a partir de polímeros sintéticos ou naturais biocompatíveis, materiais inorgânicos ou compósitos de materiais inorgânicos com polímeros, onde a estrutura resultante tivesse dimensões de poro, formas e orientações definidas, particularmente dimensões de poro e orientações diferentes dentro do mesmo dispositivo, com mais de uma química de superfície ou textura em diferentes locais especificados dentro do dispositivo.

É portanto um objecto do presente invento proporcionar métodos e composições feitos de acordo com ordenações temporais complexas para uso na libertação de drogas e na regeneração de tecidos.

Um objecto do presente invento é proporcionar métodos e composições para fazer dispositivos médicos complexos de materiais erodíveis e não erodíveis, que podem ser usados como dispositivos de libertação de drogas ou para sementeira de células.

Outro objecto do presente invento é proporcionar métodos que funcionam com precisão e reprodutibilidade elevadas para a produção de dispositivos médicos.

Ainda outro objecto do presente invento é proporcionar dispositivos bioerodíveis, que são estruturalmente estáveis durante a erosão.

Outro objecto do presente invento é proporcionar métodos e composições para fazer dispositivos médicos complexos de materiais bioerodíveis ou não bioerodíveis ou seus compósitos, para a transplantação de células ou para a regeneração de tecido guiada por matriz.



Outro objecto do presente invento é proporcionar métodos que funcionam com precisão e reprodutibilidade elevadas para produzir dispositivos médicos.

Ainda outro objecto do presente invento é produzir dispositivos que podem encorajar selectivamente o desenvolvimento de um tipo de tecido sobre outro, em locais específicos dentro da matriz, em virtude de controlo da química e da textura da superfície ou da libertação do factor de desenvolvimento nessa região da matriz.

Sumário do invento

Os métodos de fabricação de formas sólidas sem forma (SFF) são usados para fabricar dispositivos para a libertação controlada de agentes bioactivos e para a sementeira e implantação de células para formar componentes de órgãos e componentes estruturais. Estes métodos podem ser adaptados para serem usados com uma diversidade de materiais diferentes a fim de criar estruturas com composições, resistências e densidades definidas, através da utilização de modelagem assistida por computador (CAD). Os exemplos de SFF incluem a estereolitografia (SLA), a sinterização selectiva por laser (SLS), o fabrico de partículas balísticas (BPM), a modelagem por deposição em fusão (FDM) e a impressão tridimensional (3DP). Numa concretização preferida, a 3DP é usada para posicionar rigorosamente agente(s) bioactivo(s) dentro de uma matriz de libertação a fim de controlar a taxa de libertação e permitir um perfil de libertação intermitente ou constante. Noutra concretização preferida, a 3DP é usada para criar uma matriz porosa bioerodível que tem poros ou canais interligados, tipicamente entre 0,15 e 0,5 mm, que estão separados por paredes com aproximadamente 30 a 100 μm (micron) de espessura, que têm um tamanho médio de poro de aproximadamente 5 a 40 μm (micron).

A macroestrutura e a porosidade do dispositivo podem ser manipuladas controlando os parâmetros de impressão, o tipo de polímero e o tamanho de partícula, bem como o solvente e/ou o ligante. A porosidade das paredes da matriz bem como a própria matriz podem ser manipuladas usando métodos de SFF, especialmente a 3DP. Elementos estruturais que mantêm a integridade dos dispositivos durante a erosão também podem ser incorporados, de modo a obter uma libertação mais linear do material incorporado. Por exemplo, para proporcionar suporte, as paredes do dispositivo podem ser cheias com material inorgânico reabsorvível, o qual pode ainda proporcionar uma fonte de minerais para o tecido regenerador. O mais importante é que estas características podem ser modeladas e feitas por medida, usando a modelagem assistida por computador (CAD) para pacientes individuais para otimizar a terapia com a droga ou o tipo de célula.



Breve descrição dos desenhos

As Figuras 1A e 1B são vistas em perspectiva e em corte, respectivamente, de dispositivos poliméricos para libertação de agentes bioactivos, feitos de acordo com o método aqui descrito.

As Figuras 2A, 2B e 2C são diagramas esquemáticos de um dispositivo de engenharia de tecido: o dispositivo macroscópico que tem uma estrutura interna porosa (2A); um excerto ampliado de 2A mostrando a posição tridimensional de características importantes que incluem canais que estão orientados transversal e longitudinalmente, e droga e factores de desenvolvimento dispersos (2B); e um excerto ampliado de 2B que mostra a microestrutura, incluindo paredes porosas ou sólidas (2C).

Descrição detalhada do invento

Os métodos de fabricação de formas sólidas sem forma oferecem diversas oportunidades únicas para a construção de dispositivos médicos para a libertação de agentes bioactivos ou para engenharia dos tecidos. Os dispositivos para libertação de agente bioactivo podem ser construídos com um gradiente de composição de agente bioactivo e estrutura especificados, de modo que os regimes de dosagem podem ser muito mais complexos que o que é praticado vulgarmente e feitos para satisfazer as necessidades de pacientes individuais. Dispositivos para regeneração de tecido podem ser construídos para corresponderem ao paciente individual, ao tipo de célula ou à estrutura de célula individuais. Os métodos de SFF podem ser usados para controlar selectivamente a composição dentro do plano de construção fazendo variar a composição do material impresso. Isto significa que microestruturas não convencionais, tais como aquelas com redes porosas complicadas ou gradientes de composição não habituais, podem ser modeladas num terminal de CAD e construídas por meio de um processo de SFF tal como o 3DF. Dispositivos médicos reabsorvíveis ou erodíveis complexos também podem ser construídos, os quais incorporam elementos estruturais para assegurar a integridade do dispositivo durante a erosão.

Exemplos de processos de SFF úteis incluem:

Impressão Tridimensional (3DP)

A 3DP é descrita por Sachs, *et al.*, "CAD-Casting: Direct Fabrication of Ceramic Shells and Cores by Three Dimensional Printing", Manufacturing Review 5(2), 117-126

(1992) e patente US nº 5.204.055 de Sachs, *et al.* Dispositivos apropriados incluem simultaneamente os que têm cabeça de impressão com escoamento por jacto contínuo e os que têm cabeça de impressão com gotejamento a pedido. Uma impressora de alta velocidade do tipo contínuo é, por exemplo, a impressora Dijit, fabricada e vendida por Diconix, Inc., de Dayton, Ohio, a qual tem uma barra de impressão em linha contendo aproximadamente 1500 jactos, que podem ejetar até 60 milhões de gotas por segundo de um modo contínuo e podem imprimir a velocidades até 900 pés (aprox. 275 m) por minuto. Pode ser usado tanto o aparelho de varrimento como o de vector. Um aparelho de varrimento é aquele em que a cabeça de impressão anda para a frente e para trás através do leito, com o jacto a ligar e desligar. Isto pode causar problemas quando o material pode entupir o jacto, por deposição. Um aparelho de vector é semelhante a uma impressora x-y. Embora potencialmente mais lenta, a impressora de vector pode dar um acabamento mais uniforme.

A 3DP é usada para criar um objecto sólido imprimindo pelo jacto de tinta um ligante em áreas escolhidas de camadas de pó depositadas sequencialmente. Cada camada é criada espalhando uma camada fina sobre a superfície de um leito de pó. O leito de pó é suportado por um êmbolo que desce após o espalhamento do pó e a impressão de cada camada (ou, inversamente, os jactos de tinta e o espalhador são elevados após a impressão de cada camada e o leito permanece estacionário). As instruções para cada camada são derivadas directamente de uma representação de modelagem assistida por computador (CAD) do componente. A área a ser impressa é obtida determinando por computador a área de intersecção entre o plano desejado e a representação CAD do objecto. Os segmentos fatiados ou camadas individuais são unidos para formarem a estrutura tridimensional. O pó não ligado suporta temporariamente as porções não ligadas do componente conforme a estrutura é construída, mas é retirado quando a impressão está completa.

Conforme mostra a patente US 5.204.055, o aparelho de 3DP inclui uma cabeça de dispersão do pó que é accionada reciprocamente, com um movimento em vaivém ao longo do comprimento do leito de pó. Uma montagem com motor de escalonamento linear é usada para mover a cabeça de distribuição do pó e a cabeça de deposição do ligante. O material em pó é distribuído numa região delimitada, conforme a cabeça de distribuição é deslocada em passos independentes ao longo do comprimento do molde, para formar uma camada relativamente solta que tem, por exemplo, uma espessura típica de cerca de 100 a 200 µm (micron). Uma cabeça de impressão por jacto de tinta que tem uma pluralidade de distribuidores de jacto de tinta é também accionada pela montagem de motor de escalonamento da mesma maneira em vaivém, de modo a acompanhar o movimento da cabeça do pó e produzir selectivamente jactos de um material ligante em regiões escolhidas

que representam as paredes de cada cavidade, fazendo assim com que, em tais regiões, o material em pó fique ligado. Os jactos de ligante são distribuídos ao longo de uma linha da cabeça impressora, que é deslocada substancialmente da mesma maneira que a cabeça distribuidora. O tamanho típico das gotículas de ligante é cerca de 15-50 μm (micron). O processo de formação da camada de pó/ligante é repetido de modo a construir-se o dispositivo camada a camada.

Embora as camadas fiquem endurecidas ou, pelo menos, parcialmente endurecidas à medida que cada uma das camadas é estendida, logo que a desejada configuração final da peça é conseguida e o processo de formação da camada está completo, em algumas aplicações pode ser desejável que a forma e o seu conteúdo sejam aquecidos ou curados a uma temperatura escolhida adequadamente, para promover adicionalmente a ligação das partículas de pó. Em qualquer caso, seja ou não precisa a cura ulterior, as partículas de pó soltas e não ligadas são retiradas usando uma técnica apropriada, como a limpeza ultra-sónica, para deixar um dispositivo acabado.

A construção de um componente em 3DP pode ser encarada como o entrelaçamento conjunto de elementos estruturais que resultam da impressão de gotículas individuais de ligante num leito de pó. Estes elementos são denominados primários microestruturais. As dimensões dos primários determinam a escala do comprimento em que a microestrutura pode ser alterada. Assim, a região mínima sobre a qual se pode fazer a concentração de agente bioactivo tem dimensões próximas daquelas dos primários de gotícula individuais. Os primários de gotícula têm dimensões que são muito semelhantes à largura dos primários da linha formadas por impressão consecutiva de gotículas ao longo de uma linha única no leito de pó. As dimensões da linha primária dependem do pó e da quantidade de ligante impresso por unidade de comprimento da linha. É produzido um primário de linha de 500 μm se um jacto de tinta, que deposita 1,1 cc/min de cloreto de metileno, é obrigado a passar a 8" (cerca de 20 cm)/seg sobre a superfície de um leito de pó de PCL com um tamanho de partícula de 45-75 μm . Maiores velocidades da cabeça de impressão e menores tamanhos de partícula produzem linhas mais finas. As dimensões do primário parecem corresponder às calculadas, supondo que o ligante ou solvente líquido precisa de preencher os poros da região de pó que forma o primário.

Tamanhos mais finos do traço também são conseguidos imprimindo soluções de polímero em vez de solventes puros. Por exemplo, uma solução de 10% em peso de PCL em clorofórmio produz linhas de 200 μm sob as mesmas condições acima referidas. A

viscosidade mais elevada da solução impede ou retarda a migração do solvente a partir do centro do primário.

A taxa de secagem do solvente é uma variável importante na produção de peças de polímero por 3DP. A secagem muito rápida do solvente tende a provocar a deformação do componente impresso. Grande parte senão todo a deformação pode ser eliminado escolhendo um solvente com baixa pressão de vapor. Assim, peças de PCI, preparadas imprimindo clorofórmio têm quantidades de deformação quase indetectáveis, ao passo que peças grandes feitas com cloreto de metileno apresentam uma deformação significativa. Verificou-se que, muitas vezes, é conveniente combinar os solventes para conseguir uma deformação mínimo e uma ligação adequada entre as partículas. Portanto, um solvente agressivo pode ser misturado em pequenas proporções com um solvente de pressão de vapor baixa.

Existem dois métodos principais para incorporação do agente bioactivo. No primeiro método, uma camada de pó fino de polímero disperso é ligada selectivamente imprimindo com o jacto de tinta um solvente sobre partículas de polímero, que dissolve o polímero. Este processo é repetido para camadas subsequentes a fim de construir o cilindro, imprimindo directamente sobre o cimo da camada precedente até conseguir a forma desejada. Caso se queira modelar uma matriz de libertação a taxa constante, a droga é dissolvida ou dispersa (e.g., micelar) no solvente, ficando a droga uniformemente dispersa através da matriz. O processo de impressão para este caso seria portanto continuado camada por camada até ser obtida a forma desejada.

No segundo método, são preparados dispositivos para libertação intermitente da droga construindo regiões ricas em droga dentro da matriz de polímero. Neste caso são usadas cabeças impressoras múltiplas para depositar solvente contendo droga em regiões escolhidas do leito de pó. O volume restante do dispositivo desejado é ligado com solvente puro, depositado por uma cabeça impressora separada. O processo de impressão é repetido camada por camada, para produzir um dispositivo que dá uma libertação intermitente da droga. Por exemplo, um dispositivo cilíndrico pode conter uma região anular cilíndrica que está enriquecida com uma droga.

Quantidades significativas de material podem ser depositadas em regiões escolhidas de um componente numa escala de 100 μm imprimindo dispersões sólidas ou precursores sólidos por intermédio de cabeças de impressão por jacto de tinta com centenas de jactos que podem ser incorporados no processo. O grande número de jactos controlados individualmente tornam possível fazer a construção por 3DP a alta velocidade.



Estereolitografia (SLA) e sinterização selectiva por laser (SLS)

Os métodos de SFF são particularmente úteis por causa da sua capacidade para controlar a composição e a microestrutura numa pequena escala para a construção destes dispositivos. Os métodos de SFF, além da 3DP, que podem em certa medida ser usados como aqui se descreveu são a estereolitografia (SLA), a sinterização selectiva por laser (SLS), o fabrico de partículas balísticas (BPM) e a modelagem por deposição em fusão (FDM).

A estereolitografia baseia-se no uso de um laser focado de ultravioleta (UV) que é passado ortogonalmente sobre o cimo de um banho de um material de polímero líquido fotopolimerizável. O laser de UV faz que o banho se polimerize quando o feixe de laser atinge a superfície do banho, do que resulta a criação de uma primeira camada de plástico sólido na, e imediatamente sob a, superfície. A camada sólida é depois baixada dentro do banho e o processo de polimerização gerado pelo laser é repetido para gerar a camada seguinte e assim por diante, até que seja obtida uma pluralidade de camadas sobrepostas que forma o dispositivo desejado. A camada criada mais recentemente em cada caso é sempre baixada para uma posição ligeiramente abaixo da superfície do banho líquido para a criação da camada seguinte. Um sistema para estereolitografia é fabricado e vendido por 3D Systems Inc., de Valencia, CA, o qual é facilmente adaptável para uso com materiais poliméricos biocompatíveis.

A SLS também utiliza um feixe de laser focado, mas para sinterizar áreas de um pó de plástico levemente compactado, sendo o pó aplicado camada por camada. Neste método, uma camada fina de pó é espalhada uniformemente sobre uma superfície plana com um mecanismo de rolo. O pó é depois explorado em quadrícula com um feixe de laser de elevada potência. O material que é atingido pelo feixe de laser é fundido, ao passo que as outras áreas do pó permanecem dissociadas. Sucessivas camadas de pó são depositadas e depois exploradas em quadrícula, uma sobre o cimo de outra, até a peça inteira estar completa. Cada camada é sinterizada a uma profundidade suficiente para ligar a mesma à camada precedente. Um sistema apropriado adaptável para uso no fabrico de dispositivos médicos está disponível a partir de DTM Corporation de Austin, TX.

A SLA e a SLS são semelhantes pelo facto de que o material é laminado para fazer formas com três dimensões. O perfil bidimensional de cada laminado é especificado por meio de métodos diferentes nas duas técnicas. Durante a SLA é realizada a fotopolimerização selectiva de uma camada fina de precursor de polímero para definir a



forma de cada camada e fazer a ligação da camada às camadas anteriores. A SLS sinteriza selectivamente camadas de pó usando um laser para definir a forma de cada camada e ligar a mesma à camada precedente. O uso destes métodos para controlar a composição é limitada a um controlo dimensional, visto que só se pode fazer variar a composição de cada camada. Apesar disto, estes métodos podem ser úteis para a construção de dispositivos de libertação de droga e para matriz de tecido quando só um controlo dimensional da composição é tudo o que se deseja ou quando se quer apenas a variação na porosidade. A porosidade controlada pode ser construída usando SLA e SLS simplesmente especificando o percurso do laser sobre a superfície da camada de modo a incluir apenas as regiões que vão permanecer no dispositivo.

Contudo, a SLA e a SLS impõem restrições materiais significativas para a construção de dispositivos de libertação de droga e de pré-formas de matrizes de tecido. A SLA é limitada ao uso com um precursor fotopolimerizável que dê um sólido biocompatível tais como sistemas acrílicos curáveis com UV ou luz visível usados para biocolas, ou um material fotocurável tal como precursores de óxido de polietileno (PEO) terminados com grupos terminais foto-reticuláveis. Este processo pode ser pré-formado na presença de biomoléculas sensíveis. Portanto, podem ser construídas estruturas que incorporem drogas. Em segundo lugar, pode ser usada a variação da intensidade do laser ou a velocidade transversal para fazer variar a densidade de reticulação dentro de uma camada de modo que as propriedades do material possam ser variadas de posição para posição na peça. A SLS tem a desvantagem da incorporação de biomoléculas sensíveis ser difícil por causa da necessidade de aquecer localmente a camada de pó de modo a sinterizar a mesma. Todavia, podem ser construídas estruturas altamente porosas com polímeros de fusão baixa, tal como o pó de PEO. A variação da intensidade do laser ou da velocidade transversal controla o grau de adensamento local. Portanto, terão densidade maior as regiões em que a intensidade do laser é alta ou em que a velocidade transversal é baixa.

Fabricação de partículas balísticas (BPM) e modelagem por deposição em fusão (FDM)

A BPM usa um aparelho de impressão por jacto de tinta no qual, no jacto, de tinta, é usada uma corrente de polímero ou de material compósito de polímero líquidos para criar objectos tridimensionais sob controlo de computador, à semelhança da maneira como um impressor de jacto de tinta produz impressões gráficas a duas dimensões. O dispositivo é formado imprimindo sucessivas secções transversais, uma camada após outra, sobre um alvo usando uma técnica de soldagem fria ou de solidificação rápida, o que causa a ligação entre



as partículas e as camadas sucessivas. Este procedimento aplicado a metal ou compósitos de metal foi proposto pela Automated Dynamic Corporation, de Troy, NY.

A FDM emprega um registador x-y com um movimento z para posicionar um filamento extrudível formado por um material polimérico, tornado fluido por calor ou pela presença de um solvente. Um sistema adequado está disponível a partir de Stratasys, Incorporated, de Minneapolis, MN.

A BPM e FDM e a 3DP estão relacionadas no sentido de todos os três procedimentos depositarem material em áreas pequenas. Portanto, oferecem a vantagem de que a composição local pode ser especificada e construída segundo qualquer perfil tridimensional desejado. O controlo da composição só é limitado pela resolução do aparelho particular usado para a construção. A FDM edifica estruturas por extrusão através de um pequeno bocal. O bocal é guiado sobre a superfície de construção por um controlo do movimento x, y e z de modo a produzir a estrutura tridimensional desejada. Analogamente a BPM envolve o controlo do movimento de uma cabeça de impressão por jacto de tinta para depositar material na forma de pequenas gotículas. O controlo apropriado de onde as gotículas são impressas, permite a construção de uma forma tridimensional desejada. A 3DP utiliza duas fontes de material: o material que constitui a camada porosa e o material que é impresso.

O controlo da composição local usando a FDM ou a BPM exige a aplicação de múltiplas ferramentas de impressão ou de extrusão. Um procedimento semelhante pode ser seguido com a 3DP usando múltiplas cabeças de impressão. Alternativamente, podem ser impressas múltiplas gotículas no mesmo local quando se usa a 3DP para aumentar a composição local das espécies contidas na solução impressa.

O controlo da porosidade usando a BPM ou a FDM pode ser realizada usando procedimentos semelhantes aos que podem ser praticados usando a 3DP, como abaixo se descreve.

Seleccção de polímeros

Conforme o método de processamento, o polímero que forma a matriz pode estar em solução, como no caso da SLA ou na forma de partículas como no caso da SLS, BPM, FDM e 3DP. No primeiro método, o polímero tem de ser fotopolimerizável. Nos últimos métodos, o polímero está preferivelmente na forma de partículas e é solidificado por aplicação de calor, solvente ou ligante (cola). No caso da SLS e da FDM, é preferível escolher polímeros



que tenham pontos de fusão relativamente baixos para evitar a exposição do agente bioactivo incorporado a temperaturas elevadas.

No caso da 3DP, um material polimérico, preferivelmente na forma de partículas ou como uma folha porosa, é aplicado a uma plataforma sólida sobre um êmbolo móvel, para solidificação e/ou incorporação de agente bioactivo. Um rolo espalha uniformemente as partículas sobre o leito da plataforma. O solvente e/ou ligante e o agente bioactivo são então impressos selectivamente sobre as partículas de polímero. Após cada camada ser “impressa”, o êmbolo baixa o material polimérico de modo que o processo possa ser repetido para formar a camada seguinte.

As partículas podem ter uma forma qualquer incluindo a forma de fibra ou haste, embora uma partícula mais esférica se escoe tipicamente mais suavemente. As partículas têm preferivelmente um diâmetro da ordem de dez micra ou mais, embora possam ser usadas partículas mais pequenas, se espalhadas num meio líquido e deixadas secar entre as impressões.

Vários materiais são usados correntemente para formar uma matriz para libertação de agente bioactivo. A não ser que especificado de outro modo, o termo “polímero” será usado para incluir qualquer dos materiais usados para formar a matriz de agente bioactivo, incluindo polímeros e monómeros que possam ser polimerizados ou colados para formarem uma unidade integral. Numa concretização preferida as partículas são feitas de um polímero, tal como um polímero termoplástico sintético, por exemplo, acetato de vinil etileno, poli(anidridos), polioctoésteres, polímeros de ácido láctico e ácido glicólico e outros ácidos α -hidroxi, e polifosfazenos, um polímero de proteína, por exemplo, albumina ou colagénio, ou um polissacárido contendo unidades de açúcar como a lactose. O polímero pode ser não biodegradável ou biodegradável, tipicamente através de hidrólise ou clivagem enzimática. Materiais não poliméricos podem também ser usados para formar a matriz e são incluídos dentro do termo “polímero” a menos que especificado de outro modo. Exemplos incluem materiais orgânicos e inorgânicos tais como a hidroxi-apatite, carbonato de cálcio, agentes tamponantes e lactose, bem como outros excipientes comuns usados em drogas, que são solidificados por aplicação de cola em vez de solvente. No caso de polímeros para uso no fabrico de dispositivos para fixação e desenvolvimento de células, os polímeros são escolhidos com base na capacidade do polímero para provocar a resposta biológica apropriada das células, por exemplo, fixação, migração, proliferação e expressão de gene.

Os dispositivos de libertação de agente bioactivo erodíveis são um dos mais simples dispositivos médicos que podem ser construídos. Estes tipos de dispositivos de libertação de agente bioactivo podem ser usados na forma oral de implantável conforme o método desejado para libertar o agente bioactivo específico. Diferem no período de tempo durante o qual o agente bioactivo é libertado e nos excipientes usados na construção do dispositivo. Os sistemas erodíveis de libertação do agente bioactivo são construídos dispersando o agente bioactivo desejado numa matriz, escolhida de modo a dissolver-se ou decompor-se na presença de um corpo fluido. Os sistemas orais erodíveis, por exemplo, começam a dissolver-se quando entram em contacto com os fluidos digestivos. Os dispositivos implantáveis erodíveis, por exemplo, compostos de poliéster ou poliamidas hidrolisam lentamente em contacto com os fluidos corporais. Em princípio, a libertação do agente bioactivo, em ambos os casos, é controlada tanto pela velocidade a que o excipiente reage com os fluidos, como pela velocidade de difusão do agente bioactivo para fora do dispositivo. Isto só é verdade somente se a superfície do dispositivo é erodida de uma maneira uniforme, e se a sua estrutura interna permanece inalterada perante reacções anteriores à superfície.

Os polímeros solúveis em água biocompatíveis e fotopolimerizáveis incluem tetraacrilato de polietilenoglicol (Ms 18.500) que pode ser fotopolimerizado com um laser de argon, sob condições compatíveis biologicamente usando um iniciador tal como trietanolamina, N-vinilpirrolidona e eosina Y. Podem ser usados macrómeros fotopolimerizáveis semelhantes, que têm um bloco central de poli(etilenoglicol), prolongado com oligómeros hidrolisáveis como oligo(ácido láctico-d,l) ou oligo(ácido glicólico) e terminados com grupos acrilato.

Exemplos de polímeros biocompatíveis com temperaturas de fusão baixas incluem polietilenoglicol 400 que funde a 4-8°C, PEG 600 que funde a 20-25°C e PEG 1500 que funde a 44-48°C, e ácido esteárico que funde a 70°C.

Outros polímeros apropriados podem ser obtidos por referência ao *The Polymer Handbook*, 3ª edição (Wiley, NY 1989).

No caso de dispositivos para libertação de agentes bioactivos, o material para a construção dos dispositivos é escolhido com base no mecanismo de transporte da droga e na compatibilidade da sua tecnologia de processamento com a estabilidade do agente bioactivo. Um material preferido é um poliéster da família dos poliláctidos/poliglicólidos. Estes polímeros foram objecto de bastante atenção em relação à libertação de droga e regeneração



de tecido por diversos motivos. Têm estado a ser usados há mais de 20 anos em suturas cirúrgicas, estão aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e têm um longo e favorável cadastro clínico. Uma larga gama de propriedades físicas e tempos de degradação pode ser conseguida variando as relações dos monómeros nos copolímeros de lactído/glicólido: o poli-L-ácido láctico (PLLA) e o poliácido glicólico (PGA) exibem um elevado grau de cristalinidade e degradam-se com relativa lentidão, ao passo que os copolímeros de PLLA e PGA, PLGA(s), são amorfos e degradam-se rapidamente. Embora tenham sido feitas tentativas para desenvolver polímeros com verdadeira erosão superficial, por exemplo, polianidridos, a relação entre a composição do polímero e as propriedades do dispositivo é muito difícil de controlar na prática, por meio das técnicas normais de fabrico. Estes problemas são evitados usando a tecnologia de processamento aqui descrita.

No caso de polímeros para uso na feitura dos dispositivos de fixação e desenvolvimento celulares, os polímeros são escolhidos com base na capacidade do polímero para provocar a resposta biológica apropriada das células, por exemplo, fixação, migração, proliferação e expressão de gene. São conhecidos vários polímeros apropriados, incluindo muitos acima descritos em referência à libertação de agente bioactivo, por exemplo, o poli(ácido láctico).

Ligantes e concentração de polímero

O ligante pode ser um polímero reabsorvível, tal como ácido poliláctico ou policaprolactona com um peso molecular de 55.000-200.000, num solvente como o clorofórmio ou uma mistura de clorofórmio e um solvente menos volátil tal como o acetato de etilo, para evitar a deformação.

A concentração de polímero na solução de ligante estará geralmente no limite da que pode ser recebida pelo bocal, tanto para maximizar a quantidade de substância distribuída como para minimizar a migração do solvente para fora do ponto de impacto balístico da gota, maximizando assim a resolução da largura de linha. O limite superior da concentração de polímero é 15% para o poli-L-láctico de PM 100.000. Esta concentração de polímero, nalguns casos, pode ser insuficiente para impressão numa passagem; os dispositivos feitos com pós mais grossos podem ser coerentes com esta quantidade de polímero. A quantidade de substância impressa pode ser aumentada incluindo pequenas partículas de látex ou outras na solução de impressão. Por exemplo, o ácido poliglicólico (PGA) não é solúvel em clorofórmio ou acetato de etilo. Podem ser incluídas nanopartículas de PGA na solução de impressão (partículas com diâmetros de micra podem passar através do bocal) para aumentar

o teor de polímero que é impresso. Os látexes que contêm 30% em peso de polímero (os Eudragit™ são látexes acrílicos comercialmente disponíveis) têm sido impressos nas máquinas existentes sem complicações.

A quantidade de substância que é impressa no leito também pode ser aumentada incluindo pequenas partículas inorgânica na solução de polímero, por exemplo, apatite derivada do osso.

A quantidade de substância que é impressa no leito também pode ser aumentada incluindo pequenas partículas inorgânicas na solução de polímero, por exemplo, apatite derivada do osso.

Outro procedimento para aumentar a quantidade de polímero impresso no leito é imprimir uma segunda ou mais passagens após a primeira passagem ter secado, e antes da deslocação para a camada seguinte.

Construção de pré-formas para engenharia do tecido

A regeneração de estruturas nativas do tecido pode ocorrer por estimulação do desenvolvimento do tecido vizinho saudável (*e.g.*, para tratar um defeito num osso) ou pode exigir o transplante de células de outro local, utilizando o próprio tecido do paciente ou o de um dador de tecido aceitável (*e.g.*, desenvolvimento de uma nova estrutura de cartilagem para cirurgia plástica, substituição do fígado). Em qualquer dos casos, é quase sempre necessário um dispositivo que sirva como uma armação ou escantilhão para auxiliar o desenvolvimento do tecido novo. O dispositivo pode desempenhar muitas funções, incluindo: (1) como um local de imobilização para células transplantadas, (2) formação de um espaço protector para impedir o prolapso do tecido mole para dentro da ferida, e permitir a cicatrização com tecido diferenciado, (3) dirigir a migração ou o desenvolvimento das células por meio das propriedades superficiais do dispositivo e (4) dirigir a migração ou desenvolvimento de células por meio da libertação de moléculas solúveis, tais como factores de desenvolvimento, hormonas ou citóquinas.

Meios para alterar a textura de características do dispositivo

Uma “parede”, por exemplo, um lineamento de 100 μm (micron) de espessura por 1 cm x 1 cm, apresentará diferentes texturas se for construída imprimindo uma única linha, camada após camada através da profundidade do leito, quando comparada com a impressão

de uma folha de linhas contíguas dentro de uma camada. A parede construída imprimindo uma linha camada após camada terá textura em ambos os lados (algum pó aderirá) e a textura será idêntica em cada lado. Pelo contrário, uma folha impressa usando linhas contíguas dentro da mesma camada terá, em muitos casos, texturas diferentes em cada lado. O “fundo” terá uma textura influenciada por uma assimilação incompleta do pó para dentro da massa da parede de polímero. O “cimo” pode ser liso porque muito ligante é retido inerentemente no cimo da linha impressa, cobrindo as partículas. Contudo, com concentrações baixas no ligante impresso, o cimo de “folha” também pode apresentar uma textura significativa visto que o ligante é menos viscoso e pode penetrar no pó mais facilmente.

A textura numa folha é influenciada tanto pela concentração do ligante no pó como pela distância entre as linhas contíguas. Por exemplo, uma solução de 15% de PCL em clorofórmio impressa em pó de PLC com uma dimensão de 75-100 μm (micron), usando uma velocidade de impressão de 4-12 cm/seg, formará uma camada lisa se for impressa com uma distância de 25 μm (micron), mas formará uma superfície com muita textura se for impressa com uma distância de 75 μm (micron).

Estes efeitos da textura podem ser benéficos na modelagem de dispositivos para se conseguirem taxas ótimas de regeneração de tecido. Um único canal de secção transversal quadrada pode ter superfícies lisas em um ou dois lados e superfícies com textura nos outros. As superfícies lisas podem permitir a migração rápida das células, ao passo que as superfícies com textura podem proporcionar um local para as células se diferenciarem.

Formação de dispositivos compósitos

Podem ser feitos dispositivos compósitos combinando componentes orgânicos e inorgânicos. Em particular pode-se desejar aumentar a quantidade polímero no dispositivo acima daquela que pode ser obtida com impressão a uma passagem de uma solução de polímero num leito de pó inorgânico, por exemplo, adicionando um látex de polímero à solução de impressão. Outro método consiste em misturar um pó de polímero com um pó inorgânico. Ainda outro método consiste em espalhar no leito somente pó de polímero, e imprimir uma dispersão de partículas inorgânicas (até 30% em volume) num solvente que interligue o pó de polímero. Um exemplo disto é imprimir uma solução de partículas de apatite em clorofórmio sobre um leito de pó de PLA. Alternativamente, pode-se incluir um ligante de polímero com uma dispersão inorgânica, por exemplo, adicionando 30% em volume de partículas a uma solução de 5% de PLA em clorofórmio. Num caso extremo, o



leito poderia não conter qualquer material; tanto o material inorgânico como o orgânico poderiam ser impressos através do bocal.

Ligantes para distribuição de agente bioactivo

O ligante pode ser um solvente para o polímero e/ou o agente bioactivo ou uma cola que liga as partículas do polímero. Os solventes de muitos polímeros termoplásticos são conhecidos, por exemplo, cloreto de metileno ou outros solventes orgânicos. Também são conhecidos solventes orgânicos e aquosos para polímeros de proteína e de polissacárido embora seja preferida uma solução aquosa se a desnaturação da proteína deve ser evitada. Nalguns casos, contudo, consegue-se melhor a ligação por desnaturação da proteína.

O ligante pode ser o mesmo material que é usado nos métodos de processamento de pó convencionais, ou pode ser concebido para dar finalmente o mesmo ligante através de alterações químicas ou físicas que se dão no leito de pó após a impressão, por exemplo, como resultado de aquecimento, fotopolimerização ou catálise.

A selecção do solvente para o agente bioactivo depende do modo de libertação desejado. No caso de um dispositivo erodível, o solvente é escolhido para dissolver a matriz ou é escolhido para conter um segundo polímero que é depositado acompanhando a droga. No primeiro caso, a gotícula impressa localmente dissolve o pó de polímero e começa a evaporar. A droga está depositada eficazmente no pó de polímero após a evaporação, dado que o polímero dissolvido é depositado juntamente com a droga. O caso em que tanto a droga como o polímero estão dissolvidos na solução impressa é útil quando a camada de pó não é solúvel no solvente. Neste caso, a ligação é conseguida por deposição do composto de polímero e droga nas gotas entre as partículas de pó de modo que as mesmas ficam eficazmente interligadas.

Os solventes agressivos tendem a quase dissolver as partículas e re-precipitam polímero denso após secagem. O tempo de secagem é determinado principalmente pela pressão de vapor do solvente. Existe uma gama de valores a partir de um extremo na qual o polímero é muito solúvel, por exemplo, 30% em peso de solubilidade, o que permite ao polímero dissolver-se muito rapidamente, durante o tempo necessário para imprimir uma camada, quando comparado com solubilidades inferiores. O grau em que as partículas são atacadas depende do tamanho de partícula e da solubilidade do polímero no solvente. O pó fino é dissolvido mais completamente que o pó com maior tamanho de partícula.



Agentes bioactivos que podem ser incorporados

Essencialmente, não existem limitações para os agentes bioactivos que podem ser incorporados nos dispositivos embora sejam preferidos aqueles materiais que podem ser processados para darem partículas usando a secagem por pulverização, atomização, moagem ou outra metodologia padrão, ou aqueles materiais que podem formar emulsões, micropartículas, lipossomas ou outras partículas pequenas, e que permanecem estáveis quimicamente e retêm a actividade biológica numa matriz polimérica. Os agentes bioactivos também incluem compostos que têm principalmente um papel estrutural, por exemplo, cristais de hidroxi-apatite numa matriz para regeneração do osso. As partículas podem ter um tamanho maior ou menor que o tamanho de partícula das partículas de polímero usado para fazer a matriz.

Geralmente, os exemplos incluem proteínas e péptidos, ácidos nucleicos, polissacáridos, lípidos e compostos orgânicos não proteicos e compostos inorgânicos, aqui denominados “agentes bioactivos” excepto quando definidos especificamente de outro modo. Estes materiais têm efeitos biológicos incluindo mas não se limitando a anti-inflamatórios, anti-microbianos, anti-cancerosos, anti-virais, hormonas, anti-oxidantes, bloqueadores de canal e vacinas. Também é possível incorporar materiais que não têm efeitos biológicos tais como os materiais rádio-opacos como o bário, ou agentes para imagiologia.

Padrões para incorporação de agentes bioactivos

Existem dois métodos principais para a incorporação de agentes bioactivos: como uma dispersão dentro de uma matriz polimérica, e como unidades soltas dentro de uma matriz polimérica solta. No primeiro caso, o agente bioactivo é aplicado preferivelmente no ligante das partículas de polímero; no segundo, o agente bioactivo é aplicado num não-solvente das partículas de polímero.

No caso de SLA, o material bioactivo a ser incorporado é dispersado no material líquido da matriz; em todos os outros casos, o material bioactivo a ser incorporado pode ser misturado com as partículas, embora isto possa resultar num desperdício significativo do material no caso de SLS e 3DP; nestes casos é preferível incorporar o material bioactivo no solvente ou no ligante.

Por exemplo, os dispositivos podem ser compostos de partículas de agente bioactivo dispersas ou embebidas numa matriz de polímero degradável, tal como PLA, PGA e seus



copolímeros (PLGAs). A implantação do dispositivo é seguida de hidrólise lenta e erosão da matriz de polímero. A taxa de libertação do agente bioactivo é determinada pela velocidade de erosão do polímero em vez de apenas pela difusão. Assim, a taxa de libertação da droga pode ser controlada pela distribuição através da matriz ou pela variação da microestrutura de polímero de modo que a taxa de erosão varia com a posição no dispositivo. Um perfil de concentração da droga que é periódico com o afastamento posicional da superfície do dispositivo dará, por exemplo, uma taxa de libertação da droga que é periódica em tempo à medida que o polímero é erodido. O mesmo efeito também podia ser obtido por meio de variação periódica de composição ou porosidade do polímero.

Os dispositivos que têm estes perfis de libertação podem ser construídos da maneira seguinte. Os dispositivos formados 3DP consistem em camadas horizontais ou planos de polímero e/ou agente bioactivo disposto num plano vertical para criar um dispositivo. Os gradientes de composição são criados aplicando uma quantidade diferente de agente bioactivo, ou diferentes composições de agente bioactivo, em diferentes camadas ou dentro de diferentes regiões de uma ou mais camadas. Por exemplo, num dispositivo que se degrada ou que liberta a partir das extremidades verticais, a camada um podia ser inteiramente constituído por polímero a camada dois podia ter uma região de agente bioactivo com uma concentração de 1 mM; a camada três uma concentração de 1,2 mM; a camada quatro uma concentração de 1,4 mM até ser atingido o centro calculado do dispositivo, ponto este em que a concentração começaria a diminuir. Alternativamente, para um dispositivo que se degrada ou que liberta a partir dos lados verticais do dispositivo, a concentração podia ser formada radialmente; isto é, a concentração aumentaria do exterior do dispositivo para o interior ou vice-versa, para uma libertação constante sobre um gradiente de concentração. Alternativamente, podia ter-se um gradiente descontínuo de concentração; por exemplo, quando o dispositivo tem a forma de um cilindro no qual, de fora para dentro, a parede vertical do cilindro é polímero; a(s) camada(s) seguinte(s) é (são) agente bioactivo só ou em combinação com polímero, a(s) camada(s) seguinte(s) é (são) polímero, e a(s) camada(s) é (são) agente bioactivo, de modo que há uma libertação intermitente à medida que o dispositivo se degrada. Como acima se disse, elementos estruturais podem ser incorporados na matriz polimérica para assegurar a integridade mecânica dos dispositivo erodíveis.

Incorporação de elementos estruturais

A aplicação prática de dispositivos erodíveis é limitada pela integridade mecânica do dispositivo durante o decorrer da erosão. Os verdadeiros dispositivos erodíveis não se decompõem devido a reacções superficiais simples e limitadas. Pelo contrário, a superfície e



a microestrutura interna evoluem durante o decorrer da erosão e alteram a taxa com que é distribuída a droga. Por exemplo, os dispositivos orais erodíveis cedem e esfurelam-se, o que modifica a área da superfície exposta ao fluido e altera a taxa com que a droga é libertada. Os dispositivos de polímero reabsorvível incham antes da hidrólise, o que também causa uma libertação não linear da droga.

Os elementos estruturais feitos usando partículas poliméricas iguais ou diferentes podem, dentro do dispositivo, ser modelados de modo a proporcionarem um suporte estrutural físico que evite muitos dos problemas associados com os dispositivos erodíveis. A 3DP é usada para criar elementos estruturais dentro do dispositivo formados pela solidificação das partículas de polímero, por exemplo, por deposição de áreas ou regiões de um material polimérico diferente, tais como regiões de um polímero não degradável dentro de regiões de polímero degradável.

Controlo da porosidade nos dispositivos

A porosidade nos dispositivos impressos em 3D pode ser criada quer ao nível do tamanho dos lineamentos (10-20 micra e mais) ou a um nível do tamanho de um sub-lineamento. Ao nível do tamanho dos lineamentos, a porosidade é controlada quando os lineamentos são postos e assim, o tamanho e a forma dos poros podem variar em três dimensões.

A porosidade ao nível de tamanho de sub-lineamento pode ser criada de diversas maneiras.

(1) Impressão de uma solução de polímero sobre um leito de partículas que não são solúveis no polímero e que podem ser lixiviadas subsequentemente por um não-solvente do polímero. Neste caso, o polímero que forma o dispositivo é impresso sobre um leito de partículas como sal, açúcar ou óxido de polietileno. Após o processo de impressão estar completo, o dispositivo é retirado do leito de pó e é colocado num não solvente do polímero que dissolva as partículas. Por exemplo, ácido poliláctico em clorofórmio podia ser impresso sobre uma camada de partículas de açúcar e este açúcar pode depois ser lixiviado com água.

(2) Impressão de uma solução de polímero sobre um leito de partículas que são parcialmente solúveis no solvente impresso. Um exemplo é a impressão de uma solução de ácido poliláctico sobre um leito de partículas de óxido de polietileno. Este procedimento

pode permitir a interpenetração do PEO com a superfície do PLA e melhorar as propriedades superficiais do dispositivo final. A seguir à impressão, o PEO pode ser lixiviado com água.

(3) Impressão de uma solução de polímero sobre um leito aquecido de polímero. Um exemplo é a impressão de ácido poliláctico em clorofórmio sobre um leito de partículas de PLA aquecidas a 100°C. O ponto de ebulição do clorofórmio é 60°C e portanto ebulirá ao atingir o leito de partículas, provocando a formação de uma espuma.

(4) Impressão de uma solução de polímero sobre um leito que contém um agente de escumação.

(5) Impressão com solventes menos agressivos que têm somente uma solubilidade pequena para o pó. Somente uma quantidade pequena de polímero é depositada nas golas entre as partículas, que perdem muita da porosidade original no leito de pó. Por exemplo, o PCL é apenas ligeiramente solúvel em acetona, e a acetona tem uma pressão de vapor relativamente elevada. Portanto muito pouco polímero está dissolvido antes do solvente secar. Assim, as golas formadas entre as partículas são pequenas e a porosidade do componente resultante é muito semelhante à do leito de pó original.

Dispositivos que têm propriedades de superfície modificadas

Modificar as propriedades de superfície em regiões escolhidas do dispositivo também é importante e pode ser realizado imprimindo uma solução que contém agentes activos na superfície nas regiões ou nas linhas onde o ligante é impresso. Tal como é aqui usado, “agente activo na superfície” pode ser um agente que promove a aderência celular tal como um péptido RGD, ou um material que inibe a aderência celular, tal como um agente tensoactivo, por exemplo, polietilenoglicol ou um Pluronic™ (copolímeros em bloco de óxido de polipropileno-óxido de polietileno). O agente activo na superfície deve estar, em geral, contido num solvente imiscível com o solvente usado para imprimir o ligante.

Por exemplo, pode ser desejável incorporar péptidos de aderência tal como o péptido RGD de aderência em certos canais (por exemplo, para desenvolvimento de vaso sanguíneo). Um péptido de aderência, tal como um péptido que tem uma cauda hidrófoba, tal como o comercializado por Telios (LaHoya, California) como Peptide™, pode ser dissolvido em água e impresso nos “vazios” usando um segundo jogo de bocais de impressão. Adicionando água, um solvente relativamente não volátil, pode alterar a cinética da remoção de solvente das regiões impressas com ligante. Por exemplo, adicionar água pode tornar mais lenta a

remoção do solvente entupindo a área superficial para evaporação, o que pode ajudar a determinar a deformação. Quando contacta com a superfície do polímero adsorverá fora da solução sobre a superfície do polímero.

A superfície também pode ser modificada para impedir a aderência celular. Isto pode ser desejável para impedir o excessivo desenvolvimento de tecido conjuntivo mole no dispositivo a partir do tecido circundante e pode ser realizado, por exemplo, imprimindo uma solução aquosa de um Pluronic™ (BASF) ou Poloxamer™ nos vazios. O bloco hidrófobo destes copolímeros será adsorvido na superfície dos canais, prolongando-se o bloco hidrófilo dentro da fase aquosa. As superfícies com Pluronic™ adsorvido resistem à adsorção de proteínas e outras macromoléculas biológicas. Outros materiais que impedem a aderência são descritos por Lee, J. H., J. Kopecek, *et al.*, "Protein-resistant surfaces prepared by PEO-containing block copolymer surfactants", *J. Biomed Mat. Res.*, 23:351-368 (1989).

Imprimir o dispositivo com agentes activos na superfície, enquanto as "paredes" do dispositivo estão ainda "húmidas" com solvente orgânico (tal como clorofórmio), pode melhorar a adsorção do material que impede a aderência às paredes, e pode mesmo permitir que o bloco hidrófobo fique misturado com a superfície, melhorando a estabilidade da modificação resultante na superfície.

Para as aplicações acima descritas bem como para outras aplicações na regeneração de tecidos e distribuição de agentes bioactivos que podem ser considerados, a 3DP oferece pelo menos três vantagens em relação às tecnologias correntes para processar polímeros biodegradáveis: (1) formas macroscópicas feitas por medida, (2) microestrutura bem definida, que pode incluir uma distribuição bimodal de tamanho de poro, e poros e canais orientados direccionalmente, e (3) inclusão de factores de desenvolvimento durante o fabrico, a fim de proporcionar a libertação controlada de factores em locais específicos.

Dispositivos para regeneração de tecidos específicos

Tal como aqui é usado, o termo "tecido" inclui tanto tecidos moles como tecidos parenquimatosos (fígado, pâncreas, intestino, etc.), vasos sanguíneos e pele, como tecidos conjuntivos como cartilagens e ossos.

Embora a construção da matriz varie com cada tipo de tecido, os métodos usados na construção serão tipicamente os mesmos, optimizados para criar as formas e tamanhos de poro apropriados. Em geral, os poros ou canais interligados prolongar-se-ão desde o exterior



através do interior, tipicamente com diâmetros entre 0,15 e 0,5 mm, estando separados por paredes com aproximadamente 30 a 100 μm (micron) de espessura, as quais são sólidas ou porosas com um tamanho médio de poro de aproximadamente 5 a 40 μm (micron).

Idealmente, os dispositivos para regeneração de tecidos terão uma forma macroscópica específica que pode ser adaptada às necessidades específicas de um paciente. Por exemplo, na substituição mandibular, um bocado de maxilar inferior que falte num lado do paciente será fabricado de modo a corresponder exactamente ao osso existente no lado não danificado, inserindo uma imagem MRI do osso existente no programa CAD que fabrica o dispositivo. Além disso, os dispositivos terão uma microestrutura específica feita por medida dos poros e canais interligados para crescimento do tecido, onde os poros e os canais têm tamanho, forma, química de superfície e posição rigorosamente definidas dentro de três dimensões. Por exemplo, no caso do crescimento ósseo, podem existir grandes canais longitudinais para crescimento de osso e dos vasos sanguíneos a partir do osso confinante e canais mais pequenos para o crescimento do tecido periostal.

A modelagem de um dispositivo de regeneração óssea está descrita a seguir no Exemplo 1. Técnicas semelhantes para criar microestruturas feitas por medida com químicas e texturas de superfície específicas podem ser aplicadas a quase todos os tipos de tecido. As microestruturas feitas por medida para osso envolvem um composto de materiais inorgânicos em partículas e material orgânico no dispositivo final e são as mais gerais. Matrizes para regenerar outros tecidos, tal como fígado e cartilagem, podem ser fabricadas de maneira semelhante usando pó inorgânico ou pó de polímero no leito. Para microestruturas feitas por medida para tecido mole é indesejável ter um pó inorgânico como um componente do dispositivo final. Contudo, imprimir uma solução de um polímero tal como PLA em clorofórmio sobre um leito de pó inorgânico ou sobre um leito de pó misto de polímero/inorgânico é uma técnica para criar porosidade aumentada no dispositivo final, se é usado um pó inorgânico solúvel em água tal como cloreto de sódio.

Para microestruturas feitas por medida para osso, os pós inorgânicos no dispositivo final aumentam a resistência do dispositivo e proporcionam uma fonte de minerais para a regeneração do tecido. Os requisitos de resistência dos tecidos moles tal como o fígado são substancialmente menores que para osso, de modo que podem ser toleradas maiores fracções vazias nos dispositivos finais.

Embora estes dispositivos possam ser criados por qualquer das técnicas de SFF, o método preferido é a 3DP. Num procedimento, um pó inorgânico é espalhado no leito. Este



pó será geralmente uma forma de fosfato de cálcio ou hidroxi-apatite e pode ser derivado de fontes naturais (isto é, isolados a partir de ossos de animais) ou pó criado sinteticamente. Se o pó é isolado a partir de osso (por exemplo, triturando osso numa máquina Glenn Mills Milling) pode não ser estritamente inorgânico mas conter proteínas naturais e outras macromoléculas biológicas. Preferivelmente, o pó é reabsorvível ou biodegradável. O tamanho de partícula do pó controla a resolução da espessura de parede e da espessura de camada. Os pós com partículas de menos de 40 μm (micron) de diâmetro são preferidos, a fim de obter resoluções de menos de 100 μm (micron). Geralmente, a resolução é pelo menos o dobro do tamanho de partícula do pó. Pós muito finos, tipicamente de partículas com menos de um micron de diâmetro, podem ser espalhados no leito como uma solução que depois é deixada secar, ou a estes pós pode ser dada a forma de folhas porosas e coerentes geralmente com uma espessura entre 100 e 200 μm (micron), por meio de interações não específicas num passo independente exterior à máquina de 3DP, e as folhas resultantes podem ser estendidas no leito à medida que cada camada é feita, como uma alternativa à operação normal de espalhamento por meio de rolo. A apatite derivada de osso é um exemplo de um pó inorgânico que pode ser processado desta maneira. A apatite derivada de osso tem partículas com as dimensões médias de 0,003 x 0,009 x 0,04 μm (micron).

Após a primeira camada de pó ser espalhada ou colocada no leito do dispositivo de SFF, é impresso um ligante naqueles locais onde se deseja ter as paredes. Os locais onde não é impresso ligante tornam-se canais vazios quando o pó é retirado no fim do processo. Para dispositivos de separação de fracturas de ossos longos, um modelo preferido deve ter canais rectos com aproximadamente 60 a 300 μm (micron) de diâmetro, com paredes de aproximadamente 60 a 150 μm (micron) ao longo do comprimento do dispositivo, de extremo a extremo, para permitir ao osso confinante crescer para dentro do dispositivo, e canais transversais com aproximadamente 60 a 100 μm (micron) de diâmetro que permitirão o desenvolvimento de vasos sanguíneos a partir da região periostal. Embora os canais transversais não precisem de ser tão numerosos como os canais longitudinais, do ponto de vista da necessidade dos vasos sanguíneos crescerem para dentro, a fracção vazia do dispositivo em geral permanecerá superior a 80%. Pode ser desejável ter paredes transversais finas, da ordem de 100 μm (micron). A camada mais exterior também pode ser modelada de modo a impedir o crescimento excessivo de tecido a partir da região periostal, limitando o número de canais internos que estão acessíveis.



Os métodos e dispositivos aqui descritos serão melhor compreendidos em referência à construção de uma matriz cilíndrica para distribuição de agente bioactivo e de pré-forma de tecido ósseo a seguir descrita.

Exemplo 1: Construção de uma matriz cilíndrica que tem agente bioactivo disperso através da matriz

A macroestrutura e a porosidade do dispositivo são modeladas e manipuladas controlando os parâmetros de impressão. Uma camada de pó fino de polímero que tem um tamanho de partícula inferior a 20 μm é espalhada sobre um suporte sólido, que pode ser afastado da cabeça de impressão à medida que as camadas são construídas. O pó é ligado selectivamente imprimindo pelo jacto de tinta um solvente ou uma mistura de solventes que dissolvem o polímero (e.g., cloreto de metileno para acetato vinílico de etileno ou clorofórmio para poliésteres biodegradáveis). Este processo é repetido para as camadas subsequentes, a fim de se construir um cilindro: a segunda camada é impressa directamente no cimo da primeira e assim por diante até o cilindro estar completo.

Para modelar uma matriz com taxa constante de libertação, o agente bioactivo é dissolvido ou disperso (e.g., micelar) no polímero que forma a matriz, de modo que o agente bioactivo é dispersado uniformemente através da matriz. Como no dispositivo acima descrito, o processo de impressão é depois continuado camada a camada, até ser obtida a forma desejada.

Exemplo 2: Construção de uma matriz cilíndrica que tem agente bioactivo localizado em regiões separadas dentro da matriz

Podem ser obtidos dispositivos para a libertação intermitente de agente bioactivo, construindo regiões ricas em agente bioactivo dentro da matriz de polímero. Neste caso são usadas cabeças de impressão múltiplas para depositar solvente contendo agente bioactivo, em regiões escolhidas do leito de pó. O volume remanescente do dispositivo desejado é ligado com solvente puro depositado por uma cabeça de impressão separada. O processo de impressão é depois repetido camada por camada, o que resulta, por exemplo, num dispositivo cilíndrico que inclui uma região anular cilíndrica que está enriquecida com droga. As terapias com droga podem ser planeadas com distribuição graduada de múltiplas drogas, adicionando simplesmente múltiplas cabeças de impressão.



Exemplo 3: Construção de uma matriz cilíndrica com agentes estruturais dentro da matriz

Um dispositivo que pode manter a integridade estrutural durante a erosão está representado nas Figuras 1A e 1B. O modelo básico do dispositivo é obtido envolvendo regiões de polímero reabsorvível, contendo o agente bioactivo com uma matriz de polímero não reabsorvente ou de reabsorção lenta. A matriz mantém a integridade estrutural do material reabsorvente. A largura do dispositivo é escolhida de modo a ter menos de cinco milímetros, de forma a poder ser implantado com um trocarte. As regiões contendo o agente bioactivo acompanham o eixo do dispositivo e estão ligadas a uma ou às duas extremidades do dispositivo. Assim, a reabsorção das regiões que contêm o agente bioactivo prosseguirá axialmente a partir das extremidades. A largura das regiões que contêm o agente bioactivo é escolhida de modo a ser muito mais pequena que a largura do dispositivo, de modo que existirá uma verdadeira difusão tridimensional ao longo do eixo do dispositivo. Esta característica simplifica consideravelmente a análise requerida para determinar a distribuição apropriada de agente bioactivo ao longo do eixo do dispositivo.

Os materiais necessários para construir o dispositivo das Figuras 1A e 1B podem ser escolhidos entre aqueles que são usados vulgarmente em dispositivos erodíveis implantáveis de distribuição de droga. Este dispositivo é construído espalhando um pó de copolímero de PGA-PLA. Os filamentos axiais que contêm o agente bioactivo são interligados imprimindo soluções de agente bioactivo-clorofórmio. Os perfis de composição da droga podem ser criados quer imprimindo soluções de agente bioactivo diferentes em regiões diferentes das regiões dos filamentos, quer repetindo a impressão de uma dada solução em regiões em que é desejada uma elevada concentração de agente bioactivo. A matriz em torno dos filamentos que contêm agente bioactivo é criada imprimindo soluções de poliprolactona (PCL) em clorofórmio. A PCL reabsorve muito mais lentamente que o pó de copolímero de PGA-PLA. Após a secagem de cada camada, o PCL ligará e revestirá o pó de PGA-PLA e reduzirá extraordinariamente a sua velocidade de reabsorção.

Procedimentos de fabrico semelhantes podem ser usados para criar dispositivos orais de distribuição da droga. Os dispositivos orais de distribuição da droga podem ser fabricados imprimindo soluções de agente bioactivo e de polímero digerível em pó, composto por um excipiente de material aceitável. Perfis complexos de composição do agente bioactivo e de polímero podem ser construídos dentro do dispositivo, de modo que a velocidade de libertação do agente bioactivo pode ser controlada. Por exemplo, podem ser construídas paredes de uma estrutura celular ricas em polímero dentro do dispositivo, de modo que a sua

velocidade de reabsorção controlasse a libertação do agente bioactivo contido dentro das células. Simultaneamente, as células de polímero isolam o agente bioactivo dos fluidos digestivos que podem inactivar o agente bioactivo.

Exemplo 4: Construção de uma matriz porosa para regeneração do osso

Três graus de hierarquia no controlo da estrutura do dispositivo são importantes como mostram as Figuras 2A, 2B e 2C. Ao mais elevado nível, a forma macroscópica principal é importante e a formação de formas tridimensionais complexas é essencial para muitas aplicações tais como a substituição da cartilagem e do osso. A capacidade de criar formas porosas em resposta aos parâmetros individuais do paciente é um objectivo ainda não realizado pelas técnicas correntes de processamento. Num segundo nível, o controlo do tamanho e orientação do poro ou do canal na gama de 50 micra a 1 mm é importante. Por exemplo, num dispositivo de substituição do osso, pode ser vantajoso ter uma série de canais grandes (aproximadamente 200-500 μm (micron)) orientados anisotropicamente ao longo do comprimento do dispositivo para encorajar o desenvolvimento rápido de grandes vasos sanguíneos a partir de anastomoses com o osso nativo, e ter poros mais pequenos que conduzem para fora destes canais para o desenvolvimento de células. Também se pode querer orientar estes poros de uma maneira gradual, com mais poros no interior do dispositivo (osso de revestimento) que no exterior de modo que o prolapso de tecido mole para dentro do osso seja minimizado. Outra característica importante a controlar neste nível de resolução é a distribuição de factores solúveis que podem ser libertados pelo dispositivo, para influenciar o comportamento das células. Por exemplo, no caso de osso, pode-se querer libertar proteínas morfogénicas de osso ao longo do lado do dispositivo que enfrenta o osso, e libertar factores que inibam o desenvolvimento de tecido mole (por exemplo, decorina) ao longo do lado que enfrenta o tecido mole. Finalmente, a um terceiro nível, as próprias "paredes" do dispositivo podem ser porosas numa gama de 1-10 μm (micron). A porosidade a este nível é uniforme através da parede.

Este Exemplo descreve a produção de um dispositivo paralelepípedo com 2 cm x 1 cm x 1 cm, em que se deseja ter o crescimento do osso na direcção que tem 2 cm de comprimento e todas as outras superfícies exteriores estão em contacto com tecido mole. Este pode ser construído imprimindo:

1ª camada: Linhas de 100 μm (micron) de largura, afastadas de 300 microns centro a centro, ao longo do comprimento do eixo de 2 cm (cada linha tem 200 μm (micron) de profundidade), num total de 30 linhas. Trios de linhas com 100 μm (micron) de largura (isto

é, três linhas impressas lado a lado) com um afastamento de 100 μm (micron) entre as mesmas, num total de 25 trios, para diminuir o número de canais acessíveis do exterior.

2ª camada: Linhas de 100 μm (micron) de largura, afastadas de 100 μm (micron), centro a centro, ao longo do comprimento do eixo de 2 cm; estas linhas têm 200 μm (micron) de profundidade e são colocadas directamente por cima das linhas da camada anterior. Os espaços entre as linhas formarão os canais longitudinais.

3ª camada: Linhas de 100 μm (micron) de largura com um afastamento de 100 microns ao longo de um eixo de 1 cm, com um afastamento de 100 microns entre as mesmas; a partir daqui é usada uma profundidade de 200 μm (micron) em todas as camadas; as linhas são impressas no cimo de cada uma das linhas exteriores de cada trio da camada abaixo. Nesta camada, o único ligante impresso ao longo do eixo de 2 cm é impresso sobre as duas linhas mais exteriores; nestas linhas, o ligante é impresso sobre o cimo das regiões em que os trios transversais intersectam a linha mais exterior; isto é para impedir o crescimento excessivo de tecido a partir das direcções laterais.

4ª- (n-2)ª camada: Como a camada 2.

5ª- (n-1)ª camada: Como a camada 3.

nª camada: Como a camada 1.

Um dispositivo com 1 cm de espessura tem aproximadamente 50 camadas.

Uma alternativa da concretização acima descrita é fazer rodar os eixos em qualquer direcção no leito, de modo que os canais longitudinais (direcção dos 2 cm), por exemplo, são construídos através da profundidade do leito. Este procedimento pode ser particularmente desejável devido ao efeito da posição no leito sobre a textura que uma superfície exposta assume, como acima se descreveu.

O dispositivo acima descrito pode ser modificado de modo a abranger características arquitecturais e formar macroscópicas mais complexos, fazendo variar as instruções de impressão. Por exemplo, algumas das linhas da segunda camada podiam ser únicas, algumas podiam estar aos pares e algumas formar trios. Um par são duas linhas impressas contíguas uma à outra dentro de uma única camada. Um trio são três linhas impressas contíguas umas às outras dentro de uma única camada.

Exemplo 5: Construção de dispositivos compósitos

Numa concretização diferente, um dispositivo de polímero fabricado exogenamente é incorporado dentro do dispositivo fabricado por 3DP. Exemplos de dispositivos fabricados exogenamente incluem tiras de uma membrana microporosa que são incorporadas no centro do dispositivo para melhorar a angiogénese pelo "architecture-driven mode" descrito por Jim Brauker & colaboradores (Baxter Corp., Round Lake, Ill.). A arquitectura accionada da angiogenia refere-se ao aspecto de crescimento estável do vaso sanguíneo, a seguir à implantação de um dispositivo de membrana, como um resultado da microestrutura da membrana do material da membrana, conquanto que o material não seja tóxico.

Membranas microporosas com arquitecturas fibrosas e poros da ordem de entre aproximadamente 5 a 8 μm (mícron) são associadas com cápsulas fibrosas vascularizadas. Pelo contrário, membranas não porosas ou membranas com poros maiores ou com arquitecturas semelhantes à de folha em vez de arquitecturas fibrosas são associadas com cápsulas fibrosas avasculares. A vascularidade accionada por arquitectura, segundo se crê, é produzida por citóquinas segregadas por macrófagos que se infiltram nos poros da membrana microporosa. As membranas microporosas portanto podem ser usadas como factores de angiogénese para atrair o crescimento do vaso sanguíneo para dentro de um dispositivo macroporoso laminado (duas membranas macroporosas coladas sobre as superfícies externas da membrana "angiogénica" microporosa).

Para um dispositivo de regeneração do osso, a membrana microporosa (200 μm (mícron) de espessura é o normal) pode substituir toda uma camada ou uma tira fina (0,3 cm x 2 cm, para o dispositivo acima descrito), ou pode ser colocada no centro de uma camada com pó normal no remanescente da camada. Outro método para gerar este tipo de microestrutura é "espalhar" fibras de pequeno diâmetro (menos de cerca de três micra); contudo, tecnicamente isto é mais difícil.

Lisboa, 19. JAN. 2001

Por MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY

- O AGENTE OFICIAL -

O ADJUNTO



ENG. ANTÓNIO JOÃO DA CUNHA FERREIRA Ag. Of. Pr. Ind. Rua das Flores, 74 - 4.º 1200 LISBOA



REIVINDICAÇÕES

1 - Método para fazer dispositivos médicos que inclui formar uma matriz polimérica usando um método de fabrico de formas sólidas sem forma para formar camadas sequenciais de material polimérico.

2 - Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o método é a manufactura por partícula balística ou a modelação por deposição em fusão, e o material polimérico é aplicado em camadas a uma plataforma para formar um dispositivo polimérico.

3 - Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o método é a impressão tridimensional que compreende:

preparar uma dispersão de partículas feitas de polímero biocompatível sobre uma plataforma; e

aplicar um ligante para as partículas poliméricas à dispersão de partículas de polímero para formar um modelo de polímero solidificado.

4 - Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o método é a sinterização selectiva por laser que compreende aplicar partículas poliméricas a uma plataforma e fundir áreas escolhidas das partículas poliméricas com um laser.

5 - Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o método é a estereolitografia que compreende a fotopolimerização de áreas escolhidas de um banho de pré-polímero ou monómeros fotopolimerizáveis.

6 - Método de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda a adição de um agente bioactivo ao material polimérico.

7 - Método de acordo com a reivindicação 6, no qual o agente bioactivo é adicionado às partículas poliméricas usadas para formar as camadas de polímero.

8 - Método de acordo com a reivindicação 6, no qual o agente bioactivo é adicionado a um solvente ou ligante das partículas poliméricas usadas para formar as camadas de polímero.



9 - Método de acordo com a reivindicação 8, no qual o solvente do agente bioactivo não é um solvente do polímero, sendo usada a impressão tridimensional para formar regiões separadas de agente bioactivo dentro da matriz polimérica.

10 - Método de acordo com a reivindicação 7, no qual o agente bioactivo é adicionado às partículas de polímero num solvente do polímero e o agente bioactivo é aplicado às partículas de polímero, ao mesmo tempo que o polímero é dissolvido e re-solidificado.

11 - Método de acordo com a reivindicação 3, no qual as partículas têm um diâmetro de aproximadamente 10 μm (micron) ou menos.

12 - Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o polímero é um polímero biodegradável.

13 - Método de acordo com a reivindicação 6, no qual o polímero é um polímero não degradável e forma uma matriz porosa através da qual o agente bioactivo se pode difundir para fora do dispositivo.

14 - Método de acordo com a reivindicação 6, no qual o agente bioactivo está presente no dispositivo com diferentes concentrações.

15 - Método de acordo com a reivindicação 14, no qual o agente bioactivo forma um gradiente de concentração.

16 - Método de acordo com a reivindicação 6, no qual o agente bioactivo é incorporado no dispositivo polimérico, de modo a resultar uma libertação intermitente.

17 - Método de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda criar espaços porosos dentro do dispositivo polimérico que permitem a fixação e desenvolvimento das células dentro dos espaços porosos.

18 - Método de acordo com a reivindicação 17, no qual o método e a impressão tridimensional, que compreende:

a) espalhar uma primeira dispersão de um polímero biocompatível ou de um pó compósito sobre um leito;



b) imprimir uma camada que compreende uma segunda dispersão de pó de polímero biocompatível ou compósito num solvente, que liga o primeiro pó de polímero biocompatível ou compósito ao segundo pó de polímero biocompatível ou compósito, em locais onde se deseja ter paredes; e

c) repetir o passo b) até a matriz desejada ficar feita.

19 - Método de acordo com a reivindicação 18, no qual o pó é um pó reabsorvível escolhido no grupo constituído por fosfato de cálcio, hidroxi-apatite e carbonato de cálcio, e o dispositivo se destina à regeneração ou separação de ossos.

20 - Método de acordo com a reivindicação 17, no qual as partículas de pó têm um diâmetro inferior a 40 μm (micron).

21 - Método de acordo com a reivindicação 17, no qual o dispositivo inclui paredes que têm uma espessura inferior a 100 μm (micron).

22 - Método de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda a adição de um látex biodegradável ao polímero.

23 - Método de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda imprimir uma solução que contém agentes activos na superfície em regiões ou entre linhas do leito de pó onde o ligante é impresso.

24 - Método de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda modificar a superfície do polímero com um agente activo na superfície, que impede a aderência de células.

25 - Método de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda incorporar um dispositivo fabricado exogenamente na matriz, imprimindo camadas de ligante em torno do dispositivo fabricado exogenamente.

26 - Método de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda incorporar um material não biodegradável no dispositivo, para formar elementos estruturais que mantêm a integridade do dispositivo quando formado por um material biodegradável.

27 - Dispositivo que pode ser obtido pelo método de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 26.

28 - Utilização de um dispositivo que pode ser obtido pelo método de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 26, no fabrico de um medicamento para regenerar ou reparar um tecido.

29 - Dispositivo médico fabricado utilizando um método de fabricação de formas sólidas sem forma, para formar camadas sequenciais de material polimérico.


30 - Dispositivo de acordo com as reivindicações 27 a 29, para utilização em medicina.

31 - Utilização de um dispositivo que pode ser obtido pelo método de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 16 ou 23 a 26, no fabrico de um medicamento para distribuição de um agente bioactivo.

Lisboa, 10 JAN 2001

Por MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY

- O AGENTE OFICIAL -
O ADJUNTO



ENG.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200 LISBOA

FIG. 1a

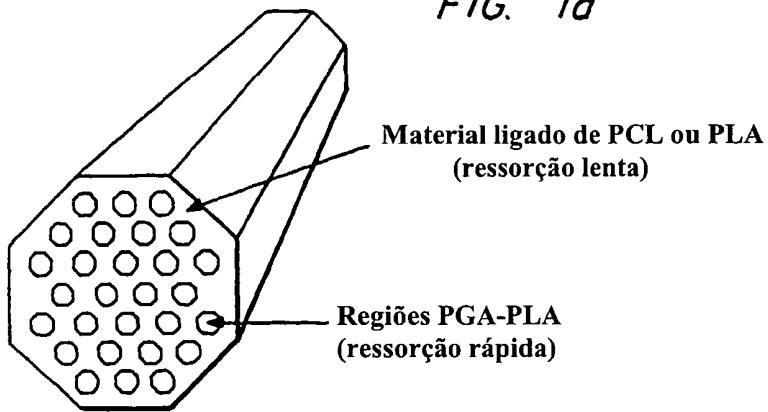
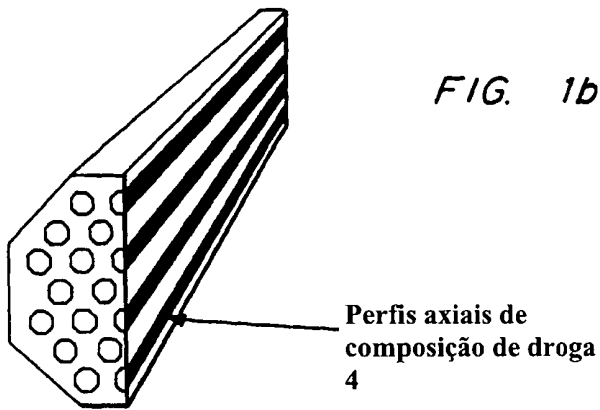


FIG. 1b



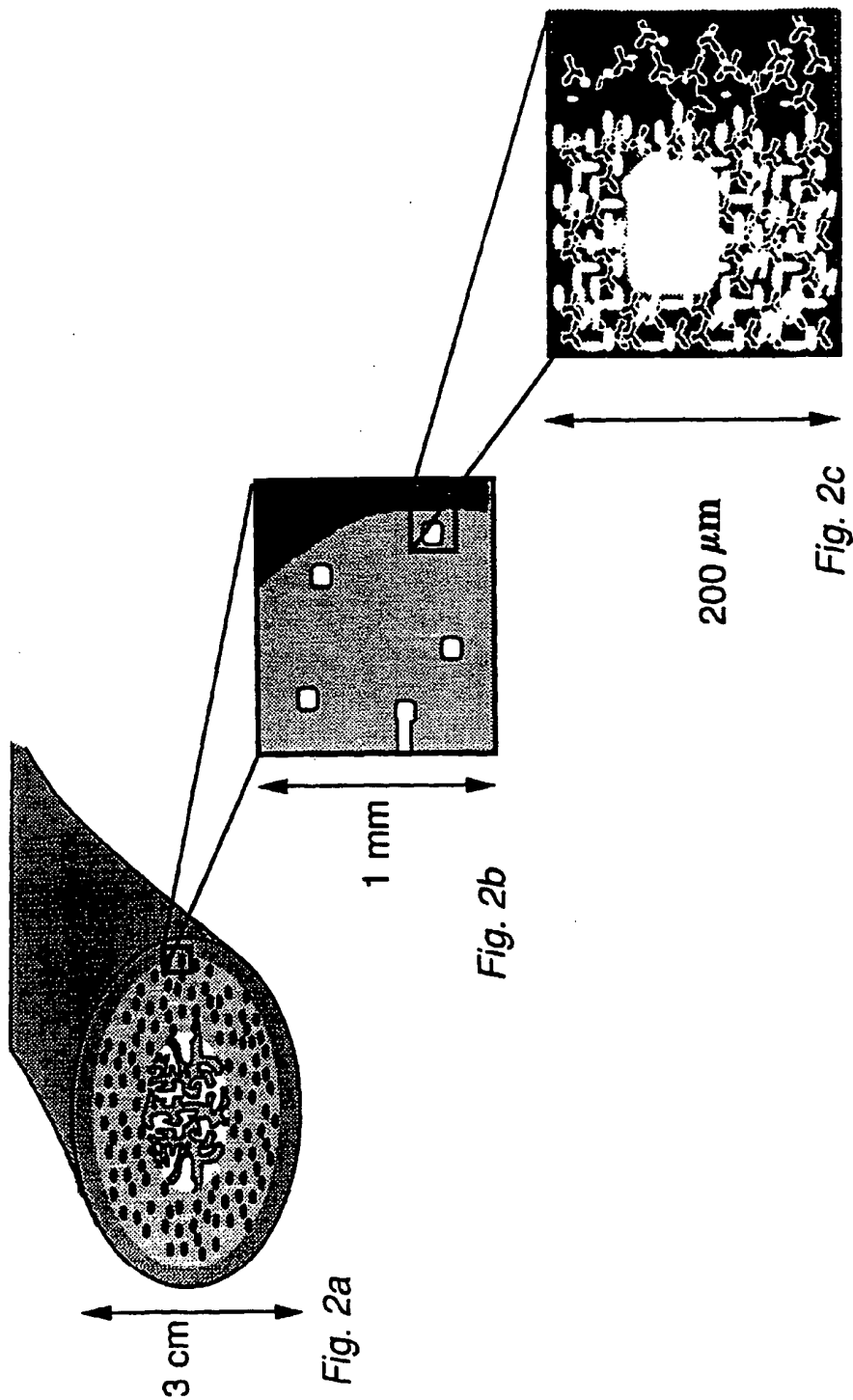


Figura 2