



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

(11) BR 112015005058-1 B1



* B R 1 1 2 0 1 5 0 0 5 0 5 8 B 1 *

(22) Data do Depósito: 22/08/2013

(45) Data de Concessão: 05/05/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE CERÂMICA BIORREABSORVÍVEL, SEU PROCESSO DE FABRICAÇÃO E AR CABOUÇO DE CERÂMICA BIORREABSORVÍVEL TRIDIMENSIONAL PARA REPARAR DEFEITOS ÓSSEOS

(51) Int.Cl.: A61L 27/10; A61L 27/12; A61L 27/58.

(30) Prioridade Unionista: 06/09/2012 US 61/697,356; 14/03/2013 US 61/781,638.

(73) Titular(es): SYNTHES GMBH.

(72) Inventor(es): XINYIN LIU; MARK FULMER; PETER SCHAUT; KEVIN JOYE.

(86) Pedido PCT: PCT US2013056164 de 22/08/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/039269 de 13/03/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/03/2015

(57) Resumo: RESUMO Patente de Invenção: "COMPOSIÇÃO DE CERÂMICA BIORREABSORVÍVEL PARA FORMAÇÃO DE UM AR CABOUÇO TRIDIMENSIONAL". A presente invenção refere-se a uma composição de cerâmica biorreabsorvível que tem uma pluralidade de grânulos de cerâmica biocompatíveis, sendo que cada um dos grânulos tem um revestimento de uma pluralidade de partículas contendo cálcio, sendo que ao menos uma porção das partículas é ligada a ao menos uma porção de uma superfície externa de cada um dos grânulos, e sendo que a composição é fluxível em um estado seco. A presente descrição também refere-se a um arcabouço tridimensional para reparação óssea que inclui a composição biorreabsorvível, que, após implantação em um local de reparo, define uma rede de poros interconectados entre as paredes externas dos grânulos revestidos da composição. Por fim, a presente descrição refere-se aos métodos de formação da composição de cerâmica biorreabsorvível e do arcabouço de cerâmica tridimensional.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
“COMPOSIÇÃO DE CERÂMICA BIORREABSORVÍVEL, SEU
PROCESSO DE FABRICAÇÃO E AR CABOUÇO DE CERÂMICA
BIORREABSORVÍVEL TRIDIMENSIONAL PARA REPARAR
DEFEITOS ÓSSEOS”.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica a prioridade sobre o pedido provisório US n° de série 61/697.356, depositado em 6 de setembro de 2012 e o pedido provisório US n° de série 61/781.638, depositado em 14 de março de 2013, cujas revelações estão aqui incorporadas, por referência, em suas totalidades.

CAMPO DA DESCRIÇÃO

[002] A presente invenção refere-se a uma composição de cerâmica biorreabsorvível para formar um arcabouço tridimensional para uso em aumento ósseo.

ANTECEDENTES

[003] As composições de cerâmica sintética são bem conhecidas para uso em procedimentos de reparação óssea e de preenchimento de espaços vazios no osso. Grânulos de cerâmica têm sido amplamente usados em tais procedimentos. Um benefício do uso de grânulos de cerâmica, como os grânulos de fosfato de cálcio, é que, uma vez que eles são comprimidos no local em um espaço vazio do osso, uma rede interconectada de poros é criada entre os grânulos, que permite a penetração de fluidos e de novas células ósseas que podem se ligar às superfícies dos grânulos e começar a remodelar e a reabsorver. Uma desvantagem do uso dos grânulos de cerâmica compreende problemas de migração associados com a natureza não coesiva de uma mistura granulada.

[004] Cimentos de cerâmica sintética também têm sido amplamente usados em procedimentos de reparação óssea e de

preenchimento de espaços vazios no osso. Tipicamente, os cimentos de cerâmica são compostos por pós à base de sulfato de cálcio e/ou fosfato de cálcio que podem ser misturados em uma pasta e injetados para endurecer in situ ou, alternativamente eles podem ser pré-moldados em um formato desejado e, em seguida, colocados in vivo. Uma vantagem do uso de cimentos de cerâmica é que um volume relativamente alto de material de cerâmica pode ser colocado no espaço vazio do osso. Adicionalmente, o cimento, após ser endurecido, tem uma ocorrência muito baixa de migração a partir do local de implantação. Uma desvantagem do uso de cimentos de cerâmica é que há pouca ou nenhuma porosidade no momento da implantação, o que impede a penetração de fluidos e novas células ósseas na construção de cimento, e, além disso, o cimento de cerâmica não fornece um arcabouço osteocondutor ideal para a remodelagem óssea.

[005] Por exemplo, a publicação do pedido de patente US nº 2010/0249794 descreve um sistema de cimento que contém sulfato de cálcio hemi-hidratado (CSH), pó de fosfato monocálcico mono-hidratado (MCPM) e pó de β -fosfato tricálcico (β -TCP) que forma um cimento substituto do enxerto ósseo injetável após a mistura com uma solução aquosa. Entretanto, devido à alta porcentagem de pó fino, o cimento descrito não oferece uma estrutura porosa tridimensional simultaneamente com o endurecimento do sistema como um cimento in vivo. A estrutura porosa se desenvolve apenas quando o sulfato de cálcio di-hidratado (CSD) reabsorve.

[006] Foram feitas tentativas para combinar grânulos de cerâmica e cimentos de cerâmica no preenchimento do espaço vazio do osso. Por exemplo, a patente US nº 7.754.246 descreve uma mistura a granel de cimento de cerâmica e grânulos de fosfato de cálcio que, quando misturada com uma solução aquosa, pode endurecer como uma

construção monolítica não porosa que tem os grânulos, serve como uma "estrutura reticulada". Essa mistura pode ser formada em um formato desejado ex-vivo e subsequentemente implantada, ou pode ser misturada em uma pasta e injetada/implantada, de modo que a mistura pode endurecer in vivo. Em qualquer caso, não existe uma rede porosa após a implantação até que o sulfato de cálcio começa a reabsorver. Da mesma forma, a porcentagem relativamente alta de cimento em relação ao grânulo resulta em uma baixa porcentagem de grânulos de fosfato de cálcio em relação ao espaço vazio do osso total no qual ele foi implantado. Isto apresenta condições subótimas para um novo crescimento e remodelagem ósseas de um arcabouço osteocondutor.

SUMÁRIO

[007] A presente revelação descreve uma composição de cerâmica biorreabsorvível que inclui uma pluralidade de grânulos de cerâmica biocompatíveis, sendo que cada um dos grânulos tem um revestimento de uma pluralidade de partículas contendo cálcio, ao menos uma porção das partículas está ligada a ao menos uma porção de uma superfície externa de cada um dos grânulos, sendo que a composição de cerâmica biorreabsorvível é fluxível em um estado seco. De acordo com uma modalidade, as partículas contendo cálcio são partículas de sulfato de cálcio, em uma outra modalidade, elas são partículas de fosfato de cálcio e, em certas modalidades, as partículas podem ser uma mistura ou combinação de ambos. Os grânulos de cerâmica biocompatíveis da presente descrição podem incluir grânulos de fosfato de cálcio, grânulos de sulfato de cálcio, grânulos de biovidro e outros grânulos de cerâmica biocompatíveis à base de silicato, bem como blendas e misturas dos mesmos. As partículas, grânulos ou ambos podem incluir, ainda, elementos adicionais como silício, magnésio, estrôncio, zinco e misturas e derivados dos mesmos, que podem ser combinados com os grânulos, partículas ou ambos, através

de substituição química ou pela adição ou incorporação de óxidos de metal ou sais que contém os elementos, ou ambos. O revestimento da presente descrição pode incluir, em uma modalidade, um único revestimento ou, alternativamente, ele pode incluir múltiplos revestimentos, por exemplo, ao menos dois revestimentos e, em certas modalidades, três ou mais revestimentos, por exemplo, até cerca de cinco revestimentos.

[008] A presente revelação também descreve um método de fabricação da composição de cerâmica biocompatível, que inclui as etapas de:

[009] misturar uma pluralidade de partículas contendo cálcio e uma pluralidade de grânulos de cerâmica biocompatíveis;

[0010] reagir as partículas contendo cálcio e os grânulos de cerâmica biocompatíveis com um meio aquoso;

[0011] formar um revestimento de partículas de cálcio em ao menos uma porção de uma superfície externa de cada um da pluralidade de grânulos, de modo a formar uma composição de uma pluralidade de grânulos revestidos, sendo que o revestimento está ligado à superfície externa; e,

[0012] desidratar os grânulos revestidos.

[0013] De acordo com uma modalidade, o processo de desidratação é uma desidratação parcial. De acordo com uma outra modalidade, a etapa de desidratação é uma etapa de liofilização. De acordo com uma modalidade adicional, a etapa de desidratação é um processo de múltiplas etapas, que incluem autoclavagem e liofilização. De acordo com mais uma outra modalidade, uma etapa de desidratação pode controlar o grau de reatividade do revestimento, de modo que ao menos uma porção do revestimento é reativa em reações de cimento hidráulicas subsequentes. De acordo com uma modalidade, a porção do revestimento que é reativa é α-fosfato

tricálcico (α -TCP). De acordo com uma outra modalidade, a porção do revestimento que é reativa é o sulfato de cálcio hemi-hidratado.

[0014] Nas modalidades onde as partículas contendo cálcio incluem partículas de sulfato de cálcio, as partículas são tipicamente introduzidas na etapa de misturação na forma hemi-hidratada, como sulfato de cálcio hemi-hidratado (CSH). Na presença de um meio aquoso, o hemi-hidratado irá reagir para formar o di-hidratado como sulfato de cálcio di-hidratado (CSD), de modo que o revestimento resultante irá conter essencialmente CSD. Durante a etapa de desidratação, a conversão do CSD de volta para o CSH reativo pode ocorrer com a remoção de água. Essa conversão pode ser controlada conforme desejado, através da etapa de desidratação, para permitir que ao menos uma porção do revestimento tenha um nível desejado de conversão de CSH. Isso pode permitir que o revestimento tenha uma propriedade reativa, sob a forma de CSH, para as reações cimentícias hidráulicas subsequentes.

[0015] Nas modalidades onde as partículas contendo cálcio incluem partículas de fosfato de cálcio, certas composições de fosfato de cálcio podem ser incluídas que irão reagir em um processo reativo de múltiplas etapas, que resulta em uma composição de apatita estável final bruta que forma o revestimento. Durante a etapa de desidratação, a desidratação pode ser controlada quando ao menos uma porção da composição de fosfato de cálcio não é curada completamente até uma composição de apatita estável, de modo que a composição de fosfato de cálcio é reativa em reações hidráulicas subsequentes. De acordo com uma modalidade preferencial, ao menos uma porção do revestimento que é reativa é α -TCP.

[0016] A presente revelação descreve, adicionalmente, um arcabouço de cerâmica biorreabsorvível tridimensional para reparação de um defeito ósseo, sendo que o arcabouço é formado de uma

pluralidade de grânulos de cerâmica biocompatíveis, sendo que cada um dos grânulos tem um revestimento de uma pluralidade de partículas contendo cálcio, ao menos uma porção das partículas está ligada a ao menos uma porção de uma superfície externa de cada um dos grânulos, sendo que a pluralidade de grânulos define um arcabouço tridimensional em um local de implantação, e sendo que, no momento da implantação no local, o arcabouço define uma rede de poros interconectados entre as paredes externas dos grânulos adjacentes. De acordo com uma modalidade, o arcabouço pode incluir, ainda, um agente de ligação que mantém a pluralidade de grânulos adjacentes uns aos outros dentro do local de implantação. De acordo com uma modalidade, o agente de ligação pode ser um pó cimentício, e de acordo com uma outra modalidade, o agente de ligação pode ser um gel ou hidrogel. De acordo com uma outra modalidade, o arcabouço pode incluir, adicionalmente, um agente ativo, por exemplo, um agente que facilita ou promove um novo crescimento ósseo, como uma composição osteoindutora ou osteogênica. Em certas modalidades, o arcabouço pode incluir, ainda, um fluido de aplicação que mantém o arcabouço em uma consistência fluxível adequada para injeção e/ou modelagem manual ou manipulação. Em certas modalidades, o fluido de aplicação é um meio não aquoso.

[0017] A presente revelação descreve, ainda, um método de formação de um arcabouço de cerâmica biorreabsorvível tridimensional para reparo ósseo, que inclui as etapas de:

[0018] implantar em um local a composição de cerâmica biorreabsorvível, conforme descrito aqui;

[0019] colocar a composição em contato com um agente de ligação; e,

[0020] formar um arcabouço de cerâmica biorreabsorvível tridimensional que tem uma rede de poros interconectados entre as

paredes externas dos grânulos adjacentes da composição de cerâmica. De acordo com uma modalidade, o arcabouço é implantado no local antes de entrar em contato com o agente de ligação. De acordo com uma outra modalidade, o arcabouço é colocado em contato com o agente de ligação antes da etapa de implantação. Ainda de acordo com uma outra modalidade, o método pode incluir, adicionalmente, o contato com um agente ativo. A etapa de implantação pode, de acordo com uma modalidade, incluir injetar a composição de cerâmica biocompatível em um local, sendo que a composição de cerâmica biocompatível inclui um fluido de aplicação. De acordo com uma outra modalidade, a etapa de implantação pode incluir implantar manualmente a composição de cerâmica biocompatível, sendo que a composição de cerâmica biocompatível inclui um fluido de aplicação.

[0021] O arcabouço resultante é osteocondutor e tem uma rede de poros interconectados definidos pelas paredes dos grânulos revestidos, que fornecem canais para que as células ósseas penetrem por eles no momento da implantação, e que estimulam o crescimento interno ósseo.

DESCRÍÇÃO DOS DESENHOS

[0022] A Figura 1 é uma representação gráfica da força de indentação medida dos grânulos revestidos da presente descrição misturados com a mistura em pó de CaP em função dos grânulos não revestidos.

DESCRÍÇÃO DETALHADA

[0023] Todas as publicações, patentes e documentos de patente mencionados neste documento estão aqui incorporados a título de referência nas suas totalidades, como se estivessem incorporados individualmente por referência. Quando é expressa uma faixa de valores, uma outra modalidade inclui desde um valor específico e/ou

até o outro valor específico. De modo similar, quando os valores são expressados como aproximações, pelo usar do antecedente "cerca de," deverá ser entendido que o valor particular forma uma outra modalidade. Todas as faixas são inclusivas e combináveis. Adicionalmente, a referência aos valores indicados nas faixas incluem cada e todo valor dentro dessa faixa. Deve-se considerar, ainda, que certos recursos da invenção que são, para maior clareza, aqui descritos no contexto de modalidades separadas, podem também ser fornecidos em combinação em uma única modalidade. Inversamente, várias características da invenção que são, por brevidade, descritas no contexto de uma única modalidade, podem também ser fornecidas separadamente ou em qualquer subcombinação.

[0024] A presente descrição refere-se a uma composição de cerâmica biocompatível e reabsorvível que inclui uma pluralidade de grânulos de cerâmica biocompatíveis, sendo que cada um dos grânulos tem um revestimento que inclui uma pluralidade de partículas contendo cálcio, e ao menos uma porção das partículas está ligada a ao menos uma porção de uma superfície externa de cada um dos grânulos. A composição de cerâmica biocompatível de acordo com a presente descrição é fluxível em um estado seco.

[0025] O grânulo de cerâmica pode ser formado a partir de qualquer composição de cerâmica adequada para implantação em um corpo humano. Tais composições de cerâmica são bem conhecidas e podem incluir, por exemplo, α-sulfato de cálcio, β-sulfato de cálcio, fosfatos de cálcio (por exemplo, beta-fosfato tricálcico (β -TCP), apatitas (como hidroxiapatita ou apatita carbonatada), brushita ou fostato octacálcico, ou uma mistura e combinação dos mesmos), e composições de biovidro. Nas modalidades onde o grânulo é de uma composição de fosfato de cálcio, a formulação química da composição de fosfato de cálcio pode ser formulada ou alterada, conforme

desejado. De acordo com uma modalidade, a composição de fosfato de cálcio é β-TCP, de preferência β-TCP em fase pura. A reabsorção in vivo do β-TCP corresponde bem com a taxa de crescimento ou remodelagem óssea novos. De acordo com uma outra modalidade, a composição de fosfato de cálcio é a hidroxiapatita (ou uma versão derivada ou substituída da mesma). A hidroxiapatita é muito semelhante à composição mineral natural do osso. Ainda de acordo com uma outra modalidade, a composição de fosfato de cálcio pode ser uma mistura ou blenda de β-TCP e hidroxiapatita.

[0026] Os grânulos de cerâmica biocompatíveis, de acordo com a presente descrição, podem ter características físicas e morfologia adequadas para uso como um enchimento do espaço vazio do osso. De acordo com uma modalidade, os grânulos podem ter um diâmetro de tamanho médio na faixa de 0,1 mm a 6,0 mm, de preferência na faixa de 0,1 mm a 3 mm, e com mais preferência na faixa de 0,125 mm a 2 mm. Os grânulos podem ter um formato substancialmente irregular, bem como uma geometria tridimensional substancialmente regular, como um formato, em geral, de esfera, haste, cunha ou prismático. Nas modalidades onde os grânulos são porosos, os poros podem estar substancialmente interconectados ou, alternativamente, substancialmente não interconectados. O diâmetro do tamanho médio de poro dos grânulos porosos pode estar na faixa de cerca de 10 um a 500 um; de preferência, na faixa de cerca de 100 um a cerca de 500 um. Em certas modalidades, os poros podem ter uma ou mais faixas de tamanho médio de poro discretas, por exemplo, um grânulo que apresenta tamanhos de micro e macroporos discretos no mesmo grânulo, conhecido como distribuição bimodal. Nas modalidades onde os grânulos são porosos, os grânulos podem ter um volume ou porosidade de poro médio (medido como uma porcentagem do volume total de grânulos) na faixa de 30% a cerca de 80%, de preferência na

faixa de cerca de 40% a cerca de 80%, e com mais preferência na faixa de cerca de 50% a cerca de 70%.

[0027] De acordo com a presente descrição, o revestimento é formado de partículas contendo cálcio; em uma modalidade preferencial, as partículas são 1) uma composição de sulfato de cálcio; ou 2) uma composição de fosfato de cálcio (CaP). Em certas modalidades, o revestimento pode incluir uma blenda ou mistura de mais de um tipo de partícula contendo cálcio (por exemplo, uma mistura de partículas de sulfato de cálcio e CaP, ou uma mistura de partículas de CaP e de partículas de carbonato de cálcio).

[0028] As composições de sulfato de cálcio adequadas para formar as partículas contendo cálcio são, de preferência, sulfato de cálcio hemi-hidratado (CSH) e sulfato de cálcio desidratado (CSD). De acordo com uma modalidade, as partículas de sulfato de cálcio têm um tamanho médio de cerca de 20 um, e podem ser de cerca de 10 um a cerca de 40 um. O CSH é uma composição que, na presença de um meio aquoso, reage de modo cimentício para formar CSD:



[0029] O sulfato de cálcio tem uma constante de dissolução relativamente alta em comparação com outras composições de cerâmica contendo cálcio, conforme mostrado na Tabela 1 abaixo.

TABELA 1 Constantes de solubilidade das composições de cálcio a 25°C

| Produto químico | Constante de solubilidade |
|--|---|
| Sulfato de cálcio di-hidratado ^[1] (CaSO ₄ .2H ₂ O, gesso natural) | K _{sp} = 3,14 x 10 ⁻⁵ |
| Sulfato de cálcio hemi-hidratado ^[2] (CaSO ₄ .1/2H ₂ O, bassanita) | K _{sp} = 3,1 x 10 ⁻⁷ |
| Composições de fosfato de cálcio ^[3] | |
| Fosfato monocálcico mono-hidratado (MCPM) | K _{sp} = 7,24 x 10 ⁻² |

| | |
|---|----------------------------------|
| α -Fosfato tricálcico (α -TCP) | $K_{sp} = 3,16 \times 10^{-26}$ |
| β -Fosfato tricálcico (β -TCP) | $K_{sp} = 1,26 \times 10^{-29}$ |
| Hidroxiapatita deficiente de cálcio (CDHA) | $K_{sp} = 7,94 \times 10^{-86}$ |
| Hidroxiapatita (HA) | $K_{sp} = 1,58 \times 10^{-117}$ |

[1] [2] <http://www.ktf-split.hr/periodni/en/abc/kpt.html>

[3] Capítulo 1: "Calcium Orthophosphate-Based Biocements and Bioconcretes" Autor: Sergey V. Dorozhkin. In Bioceramics: Properties, Preparation and Applications. Editores: Wolffe Kossler e Jacob Fuchus

[0030] O perfil de dissolução do sulfato de cálcio in vivo está, de modo geral, na faixa de 4 semanas a cerca de 8 semanas, dependendo do volume e do local do material que é implantado in vivo. A liberação relativamente rápida de íons Ca^{2+} no local da implantação pode ser benéfica para auxiliar a nova formação óssea. Adicionalmente, em certas modalidades, o CSH presente no revestimento pode curar (ou endurecer) in vivo para formar CSD e, desse modo, formar uma estrutura de cimento entre uma pluralidade dos grânulos revestidos que estão adjacentes entre si. De acordo com uma modalidade, o revestimento é formado substancialmente por partículas de CSH. De acordo com uma outra modalidade, o revestimento é formado substancialmente por partículas de CSD. E de acordo ainda com uma outra modalidade, o revestimento é formado substancialmente por uma blenda de partículas de CSD e CSH. Em uma modalidade preferencial, onde a partícula contendo cálcio é sulfato de cálcio, o grânulo de cerâmica é um grânulo de fosfato de cálcio, por exemplo, um grânulo de apatita ou β -TCP.

[0031] Sem se ater por qualquer teoria particular, acredita-se que as partículas de sulfato de cálcio são capazes de se ligar a ao menos a uma porção da superfície externa do grânulo de cerâmica biocompatível, através de uma rede entrelaçada de cristais entre a

estrutura cristalina das partículas de sulfato de cálcio e a estrutura cristalina dos grânulos de cerâmica. Esse entrelaçamento dos cristais pode ser causado por diferentes aspectos do processo de revestimento.

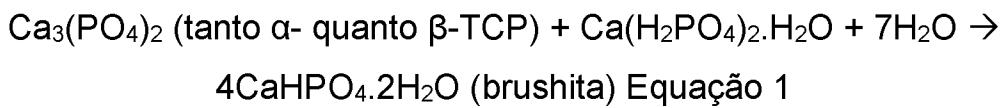
[0032] [0026] Por exemplo, uma forma possível em que o entrelaçamento de cristais pode ocorrer é que a presença de sulfato de cálcio (sob a forma hemi-hidratada ou di-hidratada) na superfície do grânulo de cerâmica biocompatível na presença de um meio aquoso causa certo grau de solubilidade do grânulo na superfície, o que resulta em um grau de penetração do sulfato de cálcio na região da superfície do grânulo. Quando exposta às condições de secagem, a superfície do grânulo precipita novamente (recristaliza) entre e através da estrutura de cristal do sulfato de cálcio, que resulta na ligação do revestimento à superfície do grânulo.

[0033] Uma outra forma possível de ocorrer o entrelaçamento de cristais é quando o sulfato de cálcio (sob a forma hemi-hidratada ou di-hidratada) está presente em um meio aquoso na superfície do grânulo de cerâmica biocompatível que não foi totalmente curado (tipicamente, um grânulo de CaP; mais tipicamente, um grânulo de apatita). Nessa situação, o sulfato de cálcio pode penetrar na região da superfície do grânulo parcialmente curado. Subsequentemente, quando o grânulo é totalmente curado, a superfície do grânulo cristalizará entre e através da rede de cristal de sulfato de cálcio, o que resulta na ligação do revestimento à superfície do grânulo.

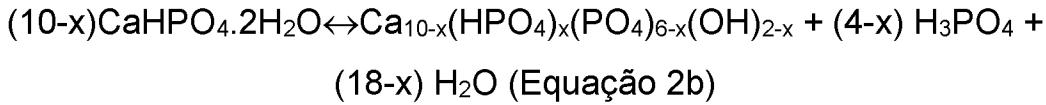
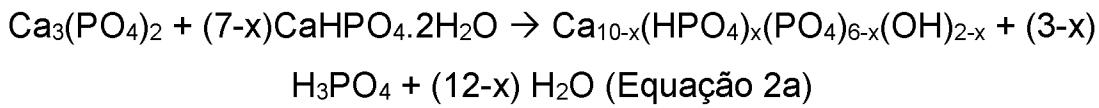
[0034] As composições de CaP adequadas para formar as partículas contendo cálcio são, de preferência: α-fosfato tricálcico (α-TCP) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; β-fosfato tricálcico (β-TCP) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; fosfato monocálcico mono-hidratado (MCPM) $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; fosfato monocálcico anidro (MCPA) $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$; fosfato dicálcico di-hidratado (DCPD, brushita) $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; fosfato dicálcico anidro (DPCA,

monetita) CaHPO_4 ; fosfato tetracálcico (TTCP) $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$; e fosfato octacálcico (OCP) $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5 \text{ H}_2\text{O}$. De acordo com uma modalidade, o carbonato de cálcio (calcita) CaCO_3 pode ser incluído nas composições de CaP aqui descritas. Em uma modalidade preferencial, a composição de CaP é uma mistura de α -TCP, calcita e MCPM.

[0035] As partículas contendo cálcio da presente descrição, quando incluem uma composição CaP, podem se ligar em uma porção de uma superfície externa dos grânulos de cerâmica biocompatíveis por meio de ligações químicas. Sem desejar se ater por uma teoria particular, acredita-se que, em um meio ou ambiente aquoso, ocorre certo grau de dissolução dos compostos químicos individuais presentes (isto é, os íons cálcio, fosfato, carbonato e/ou sulfato são liberados da superfície dos grânulos e das partículas durante o processo de revestimento e, portanto, participam de uma reação química entre si na superfície dos grânulos. Por exemplo, a mistura de uma mistura de CaP de partículas de α -TCP e MCPM, juntamente com grânulos de β -TCP em um ambiente aquoso, poderia resultar em reações químicas entre α -TCP e MCPM, e entre β -TCP e MCPM, conforme mostrado nas equações abaixo:



[0036] Adicionalmente, a brushita poderia ainda reagir com TCP para formar a apatita (Equação 2a), ou rearranjar na apatita deficiente de cálcio (Equação 2b):



[0037] Com a adição de mais TCP, a reação poderia continuar:



[0038] Por sua vez, a brushita recém-formada da Equação 3 poderia reagir com mais TCP, com base na Equação 2a, para formar apatita. Em certas modalidades onde a composição de CaP inclui calcita como um elemento adicional, a liberação dos íons carbonato pode resultar na substituição do carbonato em qualquer estrutura de apatita final.

[0039] Em certas modalidades, outros elementos adicionais podem ser incorporados na composição de cerâmica biocompatível da presente descrição. Por exemplo, a modalidade anteriormente descrita, que inclui a adição da calcita à composição de CaP, adiciona os íons carbonato adicionais às composições de cerâmica. Outros elementos adequados podem incluir, por exemplo, silício, magnésio, estrôncio e zinco. De acordo com uma modalidade, os elementos podem ser incorporados através da substituição direta na fórmula química das composições químicas das partículas contendo cálcio ou dos grânulos de cerâmica biocompatíveis. Por exemplo, com relação às composições de fosfato de cálcio, o silício pode ser introduzido na formulação sob a forma de hidroxiapatita substituída com silício, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ ($x = 0 \dots 1$). De acordo com uma outra modalidade, o elemento pode ser incorporado através da adição de certos pós ou sais de óxido contendo um ou mais dos elementos desejados. Nas modalidades onde o elemento adicional é incorporado nos grânulos, a adição dos pós ou sais de óxido pode ser realizada de modo que o elemento seja distribuído uniformemente pelo corpo do grânulo. Alternativamente, a adição do elemento pode ser localizada em uma ou mais regiões do grânulo, por exemplo, ao longo ou em uma superfície do grânulo, ou localizada dentro de uma região do núcleo. Além disso, o elemento adicional pode ser incorporado no meio aquoso usado para formar o revestimento, por exemplo,

dissolvido ou suspenso no meio aquoso. Deve ser notado que qualquer uma das modalidades acima descritas em relação à incorporação de certos elementos às partículas contendo cálcio ou aos grânulos de cerâmica biocompatíveis, seja através de substituição ou adição, pode ser combinada ou modificada conforme for desejado, de modo que as partículas e/ou grânulos resultantes poderiam incluir tanto elementos substituídos quanto elementos incorporados por adição.

[0040] De acordo com a presente descrição, o revestimento de partículas contendo cálcio é ao menos parcialmente ligado a ao menos uma porção da superfície externa dos grânulos de cerâmica biocompatíveis. Os grânulos revestidos, de acordo com uma modalidade, podem ter uma faixa de razão, em peso, entre o peso dos grânulos e as partículas de cerca de 80:20 a cerca de 40:60; de preferência, de cerca de 75:25 a cerca de 45:55, e com mais preferência de cerca de 70:30 a cerca de 50:50. De acordo com uma outra modalidade, a faixa de razão em peso é de cerca de 95:5 a cerca de 30:70, de preferência de cerca de 90:10 a 40:60, e com mais preferência de cerca de 85:15 a 50:50. Deve ser entendido que as faixas de razão em peso anteriormente descritas são direcionadas à distribuição da porcentagem em peso dos grânulos revestidos da composição de cerâmica biocompatível. Por exemplo, um arcabouço tridimensional pode ser formado a partir da composição de cerâmica biocompatível da presente descrição que pode, adicionalmente, incluir ou ser combinada com componentes adicionais (por exemplo, pós cimentícios), sendo que o arcabouço resultante poderia ter uma razão, em peso, diferente do grânulo revestido descrito acima.

[0041] De acordo com uma modalidade, a composição de cerâmica biocompatível é fluxível em um estado seco. O pó seco e as composições granulares ou misturas que podem ser prontamente

vertidas através de um pequeno funil são consideradas como sendo fluxíveis. A taxa de fluidez de certas composições pode fornecer uma medição e um índice do desempenho de uma variedade de pós secos e grânulos. A fluidez (que também pode ser chamada de escoabilidade) é uma medida do tempo necessário para uma quantidade padrão de material seco fluir através de um funil de dimensões especificadas, e pode ser medida de acordo com as normas ASTM (conforme discutido mais detalhadamente abaixo).

[0042] A presente revelação descreve, ainda, um método de produção da composição de cerâmica biocompatível, que inclui:

- a) misturar uma pluralidade de partículas contendo cálcio e uma pluralidade de grânulos de cerâmica biocompatíveis;
- b) reagir as partículas contendo cálcio e os grânulos de cerâmica com um meio aquoso em uma superfície externa de cada um de uma pluralidade de grânulos;
- c) formar um revestimento de partículas contendo cálcio em ao menos uma porção de uma superfície externa de cada um da pluralidade de grânulos, sendo que o revestimento está ligado à superfície externa; e
- d) desidratar a composição de cerâmica.

[0043] Qualquer número de processos e dispositivos de granulação ou revestimento que são bem conhecidos na técnica poderia ser usado para fabricar os grânulos revestidos de acordo com a presente descrição, como um granulador de alto cisalhamento, granulador de leito fluido, granulador de tambor e/ou pan-revestidores/revestidores de disco. Deve ser entendido que a sequência precisa de etapas pode ser modificada de acordo com o tipo de equipamento e/ou processo que é usado para produzir os grânulos revestidos que compreendem a composição de cerâmica biocompatível. Tipicamente, os grânulos, as partículas e o meio

aquoso estão todos presentes no mesmo local e ao mesmo tempo. Por exemplo, de acordo com uma modalidade, os grânulos de cerâmica biocompatíveis secos e as partículas contendo cálcio secas podem ser pré-misturadas, depois do que o meio aquoso é introduzido através do uso de um aspersor. De acordo com uma outra modalidade, os grânulos de cerâmica biocompatíveis secos podem ser pré-embebidos em um meio aquoso e, em seguida, as partículas contendo cálcio poderiam ser introduzidas. De acordo com uma modalidade, os grânulos e as partículas de sulfato de cálcio são mantidas em certo estado de agitação durante o processo de revestimento, para tentar assegurar uma distribuição uniforme das partículas sobre as superfícies externas dos grânulos.

[0044] O processo de revestimento pode ser realizado mais de uma vez, se assim for desejado, por exemplo, para garantir que cada grânulo revestido tenha uma quantidade adequada de partículas contendo cálcio e/ou vários elementos adicionais, e/ou agentes ativos contidos neles em diferentes camadas de revestimento. Como tal, o processo pode compreender, ainda, formar um revestimento adicional sobre os grânulos revestidos. De acordo com uma modalidade, os grânulos revestidos incluem um revestimento único. Em uma modalidade alternativa, os grânulos revestidos incluem um revestimento adicional/múltiplo, por exemplo, ao menos dois revestimentos e, em certas modalidades, três ou mais revestimentos, por exemplo, até cerca de cinco revestimentos. De acordo com uma modalidade, quando os grânulos revestidos incluem múltiplos revestimentos, um revestimento mais externo inclui sulfato de cálcio.

[0045] De acordo com uma modalidade, o processo de revestimento pode ser realizado em um granulador de alto cisalhamento, por exemplo, TMG, produzido pela Glatt Air Techniques, Inc. (Ramsey, NJ, EUA). O granulador de alto cisalhamento tem um

agitador no fundo do recipiente de mistura, que pode ser configurado em várias velocidades de agitação para controlar o processo de revestimento. Ele também tem um picador lateral que pode ainda facilitar o processo de revestimento. Durante o processo de revestimento, as partículas contendo cálcio e os grânulos de cerâmica biocompatíveis são misturados homogeneousmente no recipiente de mistura, e o meio aquoso (por exemplo, água) é administrado através de um bico de aspersão no topo do recipiente de mistura.

[0046] A etapa de desidratação serve para remover uma quantidade desejada de umidade em excesso remanescente, após o término do processo de revestimento. Deve ser notado que a etapa de desidratação pode ser uma desidratação parcial, por exemplo, para remover o excesso de água que não está quimicamente ligada ao revestimento e/ou grânulo. A etapa de desidratação também pode ser usada para converter a composição química e a estrutura do revestimento e/ou do grânulo pela remoção da água quimicamente ligada, por exemplo, pela conversão de uma porção de di-hidratado ao seu estado hemi-hidratado, ou por aceleração da formação de uma estrutura de apatita inerte estável. O grau de desidratação pode ser controlado e variado, conforme desejado. De acordo com uma modalidade, a desidratação pode ser controlada quando ao menos uma porção do revestimento, após a etapa de desidratação, é reativa em reações hidráulicas subsequentes.

[0047] De acordo com uma modalidade, a desidratação é feita por meio de liofilização (isto é, secagem por congelamento). De acordo com uma outra modalidade, a desidratação é feita através do uso de uma autoclave (conforme descrito abaixo). De modo geral, o uso de uma autoclave no processo de desidratação é para fornecer um nível controlado de calor, pressão e umidade na atmosfera durante a desidratação, de modo que, mediante o aumento do calor e/ou

pressão, água pode ser removida dos grânulos revestidos sem causar a remoção da água que se deseja manter. Em mais uma outra modalidade, o processo de desidratação é feito com o uso de um forno, por exemplo, um forno a vácuo. Em certas modalidades adicionais, a etapa de desidratação pode ser uma etapa passiva, por exemplo, que permite que os grânulos revestidos sejam expostos ao ambiente e que permite a ocorrência de evaporação natural, como deixar os grânulos sobre uma superfície de um dia para o outro, ou durante vários dias, para secar.

[0048] Nas modalidades onde as partículas contendo cálcio são partículas de sulfato de cálcio, tipicamente as partículas são introduzidas na etapa de misturação na forma hemi-hidratada como sulfato de cálcio hemi-hidratado (CSH). Na presença de um meio aquoso, a forma hemi-hidratada irá reagir de modo cimentício para formar a forma di-hidratada, como sulfato de cálcio di-hidratado (CSD), de modo que o revestimento resultante irá conter principalmente CSD. Durante a etapa de desidratação, a conversão do CSD de volta para o CSH reativo pode ocorrer com a remoção de água. Essa conversão pode ser controlada, conforme desejado, através da etapa de desidratação, para permitir que ocorra um nível desejado de conversão de CSH. Isso pode permitir que ao menos uma porção do revestimento após a etapa de desidratação tenha uma propriedade reativa, sob a forma de CSH, para reações cimentícias hidráulicas subsequentes. Métodos de conversão de CSD estável de volta para um CSH reativo são bem conhecidos na técnica. A conversão é um processo de desidratação que tem por objetivo remover 1,5 mol de água por mol de CSD:



[0049] Um problema na conversão de CSD em CSH, através da desidratação, é o controle dos parâmetros do processo de

desidratação para evitar a remoção de toda a água ligada da composição, o que resulta em sulfato de cálcio anidro, o que não é tipicamente desejado. Dependendo dos parâmetros de processo utilizados na etapa de desidratação, pode não ser desejável tentar converter completamente todo o CSD em CSH devido ao fato de que as condições necessárias para obter tal alto rendimento de conversão do CSH podem fazer com que parte do CSH se transforme no estado anidro.

[0050] Vários métodos conhecidos podem ser utilizados para converter CSD em CSH. Consulte, por exemplo, (a patente US nº 3.410.655; Combe & Smith, "Studies on the Preparation of Calcium Sulphate Hemihydrate by an Autoclave Process", J. Appl. Chem., Vol. 18, 307-312 (1968)). Um método envolve a desidratação do CSD por suspensão do CSD em ácido sulfúrico. Outro método envolve a suspensão do CSD em uma solução com sais concentrados, como os sais de cloreto ou nitrato de sódio, cálcio, magnésio ou amônia (por exemplo, NaCl, CaCl₂, MgCl₂, NH₄Cl) onde tais soluções terão um ponto de ebulição maior que 100°C em pressão atmosférica. De acordo com um processo conhecido na técnica, o CSD pode ser convertido de volta em CSH reativo através do uso de uma autoclave para desidratar a composição. As condições de autoclave típicas para converter CSD em CSH são temperaturas que excedem 100°C e pressões de vapor d'água que excedem a pressão atmosférica. Por exemplo, de acordo com uma modalidade, a etapa de desidratação e de conversão de ao menos uma porção do CSD em CSH envolve a autoclavagem do CSD a 121°C ou 135°C e 103 kPa (15 psi) durante cerca de 15 minutos até 60 minutos.

[0051] Nas modalidades onde as partículas contendo cálcio são partículas de fosfato de cálcio, um mecanismo de reação exemplificador em um meio aquoso foi descrito acima. O mecanismo

de reação de CaP exemplificador pode, por fim, levar a uma estrutura de apatita estável (Equação 1 até a Equação 2a), se for totalmente curada. Entretanto, a etapa de desidratação pode, de acordo com uma modalidade, evitar que a reação prossiga até uma apatita estável final por remoção da água necessária para o prosseguimento da reação. Em tais instâncias, embora ao menos uma porção do revestimento esteja ligada a ao menos uma porção da superfície externa do grânulo após a etapa de desidratação, ao menos uma porção do revestimento é reativa em reações cimentícias hidráulicas subsequentes sob a forma de α -TCP.

[0052] De acordo com a presente revelação, é descrito um arcabouço de cerâmica biorreabsorvível tridimensional para aumentar ou reparar um defeito no osso, que é formado dos grânulos revestidos da composição de cerâmica biocompatível anteriormente descrita. A pluralidade dos grânulos define um arcabouço tridimensional em um local de implantação, e no momento da implantação no local, o arcabouço define uma rede de poros interconectados entre as paredes externas dos grânulos adjacentes. O arcabouço é biorreabsorvível e a rede de poros interconectados possibilita a penetração de fluidos e células no arcabouço. A rede de poros interconectados também fornece um ambiente osteocondutor para novas células ósseas se ligarem e remodelarem utilizando os materiais do arcabouço reabsorvível.

[0053] A rede de poros interconectados pode ter um volume, de acordo com uma modalidade, de cerca de 20% a cerca de 90% do volume do arcabouço total, de preferência de cerca de 30% a cerca de 80%, com mais preferência de 35% a cerca de 70%, e com a máxima preferência de cerca de 40% a cerca de 60%. De acordo com uma outra modalidade, o diâmetro de poro médio da rede de poros interconectados pode estar na faixa de cerca de 10 μm a cerca de

1000 um, com mais preferência de 100 um a cerca de 500 um.

[0054] Em certas modalidades, os grânulos revestidos do arcabouço podem ser ligados de modo cimentício uns aos outros. Tais modalidades podem ser formadas a partir do processo descrito anteriormente, utilizando a etapa de desidratação, a qual pode ser controlada quando ao menos uma porção do revestimento é reativa em reações hidráulicas subsequentes. De acordo com uma modalidade, a porção reativa do revestimento inclui CSH. De acordo com uma outra modalidade, a porção reativa do revestimento inclui a TCP. No momento da implantação no local, e após a exposição a um meio aquoso, a porção reativa do revestimento de cada um dos grânulos revestidos pode reagir de modo cimentício com grânulos adjacentemente em contato, resultando em um arcabouço que tem vários pontos de ligação entre os grânulos revestidos. Essa ligação com cimento intergranular pode, em certos casos, reduzir ou inibir a migração dos grânulos que formam o arcabouço. Alguns exemplos de meio aquoso adequado incluem água, solução salina, sangue, aspirado de medula óssea e meio aquoso contendo agentes bioativos, bem como soluções tamponadas biocompatíveis como, por exemplo, solução salina tamponada com fosfato (PBS). Adicionalmente, o arcabouço pode ser adicionalmente combinado com, ou incluir uma composição de acelerante que pode facilitar o endurecimento dos grânulos revestidos adjacentes entre si. Por exemplo, quando a porção reativa do revestimento é CSH, as composições de acelerante podem incluir, por exemplo, sulfato de cálcio di-hidratado, sulfato de potássio, sulfato de zinco e sulfato de sódio.

[0055] De acordo com uma modalidade, o arcabouço pode incluir, ainda, um agente de ligação que é capaz de reduzir ou impedir a migração dos grânulos revestidos do arcabouço. O agente de ligação pode ser qualquer material biocompatível que pode manter a

pluralidade de grânulos em posição adjacente entre si, dentro do local de implantação. De preferência, o agente de ligação não inibe o fluxo de fluidos e as células através da rede de poros interconectados.

[0056] De acordo com uma modalidade, o agente de ligação é um pó cimentício. Pós cimentícios biocompatíveis são bem conhecidos na técnica e podem incluir, por exemplo, sulfatos de cálcio ou fosfatos de cálcio cristalinos; fosfato dicálcico anidro-CaHPO₄; fosfato dicálcico di-hidratado-CaHPO₄·2H₂O; α-fosfato tricálcico-Ca₃(PO₄)₂; α'-fosfato tricálcico-Ca₃(PO₄)₂; β-fosfato tricálcico-Ca₃(PO₄)₂; hidroxiapatita-Ca₅(PO₄)₃OH, ou Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂; fosfato tetracálcico-Ca₄(PO₄)₂O; fosfato octacálcico-Ca₈H₂(PO₄)₆·5H₂O; sulfato de cálcio anidro-CaSO₄; α-sulfato de cálcio hemi-hidratado-α-CaSO₄·1/2H₂O; β-sulfato de cálcio hemi-hidratado-β-CaSO₄·1/2H₂O; ou sulfato de cálcio di-hidratado-CaSO₄·2H₂O. O pó cimentício pode ser combinado com o arcabouço perioperativamente ou, alternativamente, ele pode ser pré-embalado com os grânulos revestidos que formam o arcabouço. O pó cimentício pode estar presente em quantidades na faixa de cerca de 10% a cerca de 50%, em peso, do arcabouço. De preferência, o pó cimentício está presente em uma quantidade de cerca de 20% a cerca de 30%, em peso, do arcabouço.

[0057] De acordo com uma outra modalidade, o agente de ligação é uma composição à base de polímero, como um polímero hidrofílico. Tais composições podem ser naturalmente ou sinteticamente derivadas, e podem incluir géis, hidrogéis, polímeros de reticulação ou blendas e misturas dos mesmos. Os polímeros aquosos que formam géis ou hidrogéis são bem conhecidos na técnica e podem incluir, por exemplo, polivinilpirrolidona, poli(álcool vinílico), poli(glicol etilênico) e poloxâmeros (que são copolímeros do polioxietileno e do polioxipropileno). De acordo com uma modalidade, o agente de ligação pode incluir composições à base de poli(óxido de alquíleno), por

exemplo, poli(óxidos de alquíleno) funcionalizados. Um exemplo de um poli(óxido de alquíleno) funcionalizado preferencial é o poli(óxido de alquíleno) de reticulação multifuncional. Poli(óxidos de alquíleno) de reticulação multifuncionais adequados são descritos na patente US nº 5.874.500 e na publicação do pedido de patente US nº 2008/0253987, ambos dos quais estão aqui incorporados por referência em suas totalidades. De acordo com uma outra modalidade, o agente de ligação é um gel ou hidrogel à base de proteína ou polissacarídeo. As proteínas que formam os géis ou os hidrogéis são bem conhecidas na técnica e podem incluir, por exemplo, colágeno, elastina, fibrina, albumina e proteínas de seda. Os polissacarídeos que formam os géis ou os hidrogéis são bem conhecidos na técnica e podem incluir, por exemplo, alginato, quitosano, hialuronato, heparano, dextrano, dextrina, polidextrose, polímeros derivados da celulose (como carboximetilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, hidroxipropilcelulose, etc.).

[0058] O hidrogel à base de alginato é um hidrogel particularmente preferencial. O alginato ocorre naturalmente em algas marinhas, principalmente em sua forma de sal de cálcio, magnésio e sódio. Ele é um copolímero em bloco composto de regiões homopoliméricas mais longas de manuronato e guluronato, interespacadas com regiões de estrutura alternada de manuronato/guluronato. Tipicamente, as regiões de guluronato proporcionam a capacidade de formação de gel do alginato, enquanto que as regiões do manuronato e do manuronato/guluronato conferem flexibilidade às cadeias poliméricas. A capacidade de formação do gel de alginato é uma função das regiões do monômero de guluronato nas cadeias poliméricas. Uma região do guluronato na cadeia de alginato pode ser reticulada com uma outra região similar em uma outra cadeia por meio de um íon multivalente como, por exemplo, magnésio ou cálcio. O cátion fornece

uma zona de junção para as cadeias poliméricas, que resulta em uma conversão de sol em gel do alginato. De acordo com a presente descrição, o alginato é particularmente preferencial quando o revestimento inclui o sulfato de cálcio, pois os íons de cálcio presentes nas partículas de sulfato de cálcio dos grânulos revestidos podem fornecer uma fonte de íons de cálcio a uma taxa relativamente rápida para reticular o alginato, conforme descrito acima. Como resultado o gel de alginato pode manter fisicamente o arcabouço no local de implantação tanto através das propriedades físicas gerais dos polímeros de gel, como por mecanismos químicos, pelo fato de que o alginato pode reticular através e com o cálcio presente no revestimento dos grânulos revestidos. O teor de alginato nas soluções aquosas adequado para o uso como um agente de ligação pode estar na faixa de cerca de 0,1% a cerca de 5% e, preferencialmente, de cerca de 0,5% a cerca de 2%.

[0059] De acordo com uma outra modalidade, o arcabouço pode ser combinado com um agente ou agentes ativos que pode(m) facilitar o crescimento de um novo osso, ou proporcionar outros benefícios terapêuticos como, por exemplo, uma resposta inflamatória reduzida, tratamento antimicrobiano, tratamento anticâncer ou alívio de dores.

[0060] Os agentes ativos adequados para facilitar o novo crescimento ósseo podem ser osteogênicos, osteoindutores ou ambos. Alguns exemplos de agentes ativos adequados para facilitar o novo crescimento ósseo incluem autoenxerto, aspirado de medula óssea, células tronco mesenquimais, células progenitoras, pré-osteoblastos e proteínas ou peptídeos que estão relacionados com a formação, cura e reparo ósseo. Exemplos de proteínas incluem as proteínas morfogênicas ósseas (BMPs), proteínas osteogênicas (OP), fatores de crescimento de transformação (TGF), fator de crescimento tipo insulina (IGF), fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), fator de

crescimento endotelial vascular (VEGF) e certas moléculas pequenas osteoindutoras, como aquelas reveladas no pedido de patente US n° 13/404.097, o qual está aqui incorporado a título de referência, em sua totalidade. Certas proteínas morfogênicas do osso preferenciais incluem BMP-2 e BMP-7.

[0061] Os agentes ativos adequados para fornecer tipos adicionais de benefícios terapêuticos podem incluir, por exemplo, antibióticos, analgésicos e fármacos para tratamento do câncer. Além disso, os agentes ativos mencionados na presente invenção podem ser combinados entre si em qualquer combinação adequada, conforme for desejado.

[0062] De acordo com a presente descrição, um método de formação de um arcabouço de cerâmica biorreabsorvível tridimensional para o reparo ósseo inclui:

[0063] implantar em um local a composição de cerâmica biorreabsorvível de acordo com a descrição, conforme anteriormente descrito;

[0064] colocar a composição em contato com um agente de ligação; e,

formar um arcabouço de cerâmica biorreabsorvível tridimensional que tem uma rede de poros interconectados entre as paredes externas dos grânulos adjacentes da composição de cerâmica.

[0065] O método pode incluir, ainda, a etapa opcional de colocar com um agente ativo em contato.

[0066] De acordo com uma modalidade, os grânulos revestidos da composição de cerâmica biorreabsorvível podem ser implantados em um local (por exemplo, em um espaço vazio do osso) e, em seguida, colocados em contato no local com um agente de ligação. De acordo com uma modalidade, a etapa de implantar inclui injetar no local e, em uma modalidade alternativa, a etapa de implantar inclui aplicar

manualmente no local. O contato pode incluir, também, o contato com um meio aquoso. De acordo com uma outra modalidade, os grânulos revestidos, o agente de ligação e, opcionalmente, o meio aquoso podem ser combinados antes da etapa de implantação.

[0067] Tipicamente, os componentes individuais são combinados em uma pasta fluida ou outra mistura de tipo coloidal e, em seguida, são implantados por meio de uma seringa ou outro tipo de dispositivo de injeção, ou são, alternativamente, manualmente colocados no local. Deve-se compreender que o agente de ligação pode, em algumas modalidades, também servir como o meio aquoso, por exemplo, quando o agente de ligação é uma solução aquosa com cerca de 1% de teor de alginato. Opcionalmente, a etapa de colocar em contato um agente ativo pode ocorrer em outros pontos no processo. De acordo com uma modalidade, o agente ativo pode ser colocado em contato com o arcabouço após a implantação. De acordo com uma outra modalidade, o agente ativo pode ser colocado em contato com a composição antes da etapa de formação do arcabouço. De acordo com uma modalidade adicional, o agente ativo pode ser combinado com os componentes supracitados antes da implantação, conforme anteriormente descrito. Deve ser entendido que o agente ativo pode ser incluído como um componente autônomo, bem como ser combinado com qualquer um dos outros componentes antes do contato. Por exemplo, o agente ativo poderia ser dissolvido no meio aquoso antes de entrar em contato com o arcabouço ou com os outros componentes. Além disso, o contato ou a combinação dos elementos individuais que podem ser usados para formar o arcabouço (isto é, a composição de cerâmica biorreabsorvível, o agente de ligação e/ou o meio aquoso e/ou o agente ativo) pode ser feito em qualquer permutação ou sequência possível, ambos no local, bem como antes da implantação, de modo que após o contato e a implantação, ou a

implantação e o contato, é formado um arcabouço de cerâmica biorreabsorvível tridimensional que tem uma rede de poros interconectados entre as paredes externas dos grânulos adjacentes da composição de cerâmica.

[0068] De acordo com a presente descrição, a composição de cerâmica biocompatível pode ser armazenada e/ou liberada no local de implantação em um fluido de aplicação adequado. O fluido de aplicação pode, de acordo com uma modalidade, manter a composição em um estado de armazenamento estável até a implantação. O fluido de aplicação também pode manter a composição em uma consistência fluxível que é adequada para moldagem por injeção e/ou manual ou manipulação (por exemplo, uma pasta aderente). A etapa de implantação também pode incluir injetar a composição de cerâmica biocompatível no local, sendo que a composição de cerâmica biocompatível inclui um fluido de aplicação. De acordo com uma outra modalidade, a etapa de implantação pode incluir implantar, manualmente, a composição de cerâmica biocompatível, sendo que a composição de cerâmica biocompatível inclui um fluido de aplicação. O fluido de aplicação pode possibilitar que a composição de cerâmica granulada se aproxime de uma consistência semelhante à pasta aderente, o que permite uma formatação manual da composição cerâmica em um formato que se aproxima do local de implantação.

[0069] Nas modalidades da presente descrição, quando ao menos uma porção do revestimento é reativa em subsequentes reações hidráulicas, é preferencial que o fluido de aplicação seja um meio biocompatível não aquoso, para evitar que qualquer reação hidráulica ocorra antes da implantação. Candidatos adequados incluem o glicerol (isto é, a glicerina), n-metil-2-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona, poli(glicóis etilênicos) de baixo peso molecular (como PEG 400) e

poloxâmeros de baixo peso molecular (como poloxâmero 124), ou combinações dos mesmos. Além disso, os líquidos orgânicos insolúveis em água que são bem conhecidos na técnica podem ser utilizados como fluidos de aplicação adequados. Consequentemente, uma lista não restritiva dos líquidos orgânicos exemplificadores inclui: triacetato de glicerina, tributirato de glicerina, trioleato de glicerina, dioleato de glicerina, mono-oleato de glicerina, caprilocprato, oleato de decila, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, ácido oleico, álcool oleílico, oleato de oleíla, triglycerídeos de cadeia curta, triglycerídeos de cadeia média, ésteres do ácido graxo de cadeia curta e de cadeia média do propilenoglicol, acetato de etilbenzoíla, butirato de etila, acetato de etilbutirila, oleato de etila, caproato de etila, caprilato de etila, caprato de etila, laurato de etila, laevulinato de etila, miristato de etila, palmitato de etila, linoleato de etila, estearato de etila, ácido ricinoleico, ácido linólico, ácido linolênico, ácido araquídico, ácido oleico, araquidato de etila, α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, álcool benzílico, benzoato de benzila, malonato de dietilbutila, dibutiléter dietilenoglicol, dietiletilmalonato, dietilfenilmalonato, dietiftalato, dietilsebacato, dietilsuberato, succinato de dietila, dibutilmaleinato, dibutilftalato, lecitina, óleo de parafina, petrolato, parafinas líquidas, éster do ácido sebácico, especificamente o dibutiléster do ácido sebácico, dietiléster do ácido sebácico, di-isopropiléster do ácido sebácico e dioctiléster do ácido sebácico.

EXEMPLO 1

[0070] 50 g de sulfato de cálcio hemi-hidratado (CSH) (JT Baker) e 200 g de grânulos chronOS (β -TCP, 0,5 a 0,7 mm) (lote n° 2162065, Synthes USA, LLC) foram pré-misturados em um granulador de alto cisalhamento TMG (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ, EUA) com um recipiente de mistura de um litro. 25 g de água foram adicionados no recipiente de mistura a uma taxa de 8 g/min. O agitador foi

configurado para 150 rpm, e o picador foi configurado para 300 rpm. O processo de revestimento teve uma duração de 10 minutos. Nesse processo de revestimento, o CSH reagiu com a água e foi convertido em sulfato de cálcio di-hidratado (CSD). Após o revestimento, os grânulos revestidos foram transferidos para uma garrafa de segurança de autoclave, e foram autoclavados a 135°C e 103 KPa (15 psi) durante 10 minutos. A etapa de autoclave converteu uma porção do CSD em CSH. Os grânulos foram então liofilizados para remover o excesso de umidade restante da etapa da autoclave. Os grânulos revestidos resultantes (lote n° 001-2) foram analisados por XRD, BET, micro-CT e SEM.

EXEMPLO 2

[0071] 125 g de sulfato de cálcio hemi-hidratado (CSH) (JT Baker) e 125 g de grânulos chronOS (β -TCP, 0,5 a 0,7 mm) (lote n° 2162065, Synthes USA, LLC) foram pré-misturados em um granulador de alto cisalhamento TMG (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ, EUA) com um recipiente de mistura de um litro. 38 g de água foram adicionados no recipiente de mistura a uma taxa de 8 g/min. O agitador foi configurado para 150 rpm, e o picador foi configurado para 300 rpm. O processo de revestimento teve uma duração de 10 minutos. Nesse processo de revestimento, o CSH reagiu com a água e foi convertido em sulfato de cálcio di-hidratado (CSD). Após o revestimento, os grânulos revestidos foram transferidos para uma garrafa de segurança de autoclave, e foram autoclavados a 135°C e 103 KPa (15 psi) durante 10 minutos. A etapa de autoclave converteu uma porção do CSD em CSH. Os grânulos foram então liofilizados para remover o excesso de umidade restante da etapa da autoclave. Os grânulos revestidos resultantes (lote n° 002) foram analisados por XRD, BET, micro-CT e SEM.

EXEMPLO 3

[0072] 100 g de sulfato de cálcio hemi-hidratado (CSH) (P/N n° 1463-07 JT Baker) e 150 g de grânulos chronOS (β -TCP 1,4 a 2,8 mm) (lote n° 2140202 Synthes USA, LLC) foram pré-misturados em um granulador de alto cisalhamento TMG (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ, EUA) com um recipiente de mistura de um litro. 34 g de água foram adicionados no recipiente de mistura a uma taxa de 8 g/min. O agitador foi configurado para 150 rpm, e o picador foi configurado para 300 rpm. O processo de revestimento teve uma duração de 10 minutos. Nesse processo de revestimento, o CSH reagiu com a água e foi convertido em sulfato de cálcio di-hidratado (CSD). Após o revestimento, os grânulos revestidos foram transferidos para uma garrafa de segurança de autoclave, e foram autoclavados a 135°C e 103 KPa (15 psi) durante 10 minutos. A etapa de autoclave converteu uma porção do CSD em CSH. Os grânulos foram então lyofilizados para remover o excesso de umidade restante da etapa da autoclave. Os grânulos revestidos resultantes (lote n° 005) foram analisados por XRD, BET e SEM.

EXEMPLO 4

[0073] 100 g de sulfato de cálcio hemi-hidratado (CSH) (P/N n° 1463-07, JT Baker) e 150 g de grânulos de apatita (lote n° HA-522, Synthes USA, LLC) foram pré-misturados em um granulador de alto cisalhamento TMG (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ, EUA) com um recipiente de mistura de um litro. 24 g de água foram adicionados no recipiente de mistura a uma taxa de 8 g/min. O agitador foi configurado para 150 rpm, e o picador foi configurado para 300 rpm. O processo de revestimento teve uma duração de 12 minutos. Nesse processo de revestimento, o CSH reagiu com a água e foi convertido em sulfato de cálcio di-hidratado (CSD). Após o revestimento, os grânulos revestidos foram transferidos para uma garrafa de

segurança de autoclave, e foram autoclavados a 135°C e 103 KPa (15 psi) durante 10 minutos. A etapa de autoclave converteu uma porção do CSD em CSH. Os grânulos foram então liofilizados para remover o excesso de umidade restante da etapa da autoclave. Os grânulos revestidos resultantes (lote n° 008-XL-8) foram analisados por XRD, BET e SEM.

EXEMPLO 5

[0074] Uma mistura em pó de CaP de 37,97 g de α-TCP (Synthes 40-0014, lote n° 2000422), 5,55 g de calcita (Synthes 10-0074, lote n° 0405004) e 1,48 g de MCPM (Synthes 40-0012, lote n° 1999925), e 180 g de grânulos β-TCP (Synthes chronOS, 0,5 a 0,7 mm, lote n° 1010012) foram pré-misturados em um granulador de alto cisalhamento TMG (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ, EUA) em um recipiente de mistura de um litro. 22,5 g da solução aquosa de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratada 4% foram adicionados ao recipiente de mistura a uma taxa de 6 g/min. O agitador foi configurado para 150 rpm, e o picador foi configurado para 300 rpm. O processo de revestimento teve uma duração de 10 minutos. Nesse processo de revestimento, a mistura em pó e a superfície dos grânulos β-TCP reagiram com água, resultando em um revestimento de fosfato de cálcio sobre os grânulos β-TCP. Após o revestimento, os grânulos revestidos foram separados em duas porções, uma porção foi diretamente liofilizada (lote n° N02_Lyo), e a segunda porção foi autoclavada a 135°C e 103 KPa (15 psi) durante 10 min e foi então liofilizada (lote n° N02_AC). Os grânulos de ambos os lotes, bem como do controle chronOS, foram avaliados por SEM.

EXEMPLO 6: MEDIÇÕES DA TAXA DE FLUXO SECO (FLUIDEZ)

[0075] O propósito deste teste foi avaliar a taxa de fluxo seco dos grânulos revestidos dos Exemplos 1, 2 e 5 em relação aos grânulos chronOS não revestidos por eles mesmos, além dos grânulos não

revestidos com as partículas de cálcio usadas nos respectivos revestimentos (isto é, partículas de sulfato de cálcio para os Exemplos 1 e 2, e a mistura de α-TCP, calcita e MCPM para o Exemplo 5). O teste foi realizado com o uso de um teste de escoabilidade modificado de acordo com os métodos de teste padrão ASTM D195-96 (2010) para densidade aparente, fator de volume e escoabilidade de materiais plásticos.

INSTRUMENTOS:

1. Funil de vidro Kimax 58: abertura no fundo: 4,90 mm (ID); abertura no topo: 88,00 mm (ID).
2. Cilindro de vidro Pyrex de 100 mL,
3. Suporte de laboratório
4. Temporizador digital.

[0076] O funil de vidro foi montado no suporte de laboratório. Para cada amostra, ~ 50 g foram pesados (a massa efetiva foi anotada para cada amostra), e vertidos no funil com a abertura inferior fechada. O temporizador digital foi iniciado ao mesmo tempo em que a abertura inferior do funil foi aberta. A amostra foi deixada escoar livremente do funil, e o temporizador foi interrompido no momento em que a última parte da amostra saiu do funil. O volume final da amostra foi anotado da leitura do cilindro graduado, e a massa da amostra que passou pelo funil também foi anotada.

A. TESTE DE FLUIDEZ PARA OS EXEMPLOS 1 E 2

Materiais:

1. Pó de sulfato de cálcio hemi-hidratado (CSH), JT Baker, P/N n° 1463-07)
2. Grânulos chronOS, 0,5 a 0,7 mm (lote n° 2162065, Synthes USA, LLC)
3. Grânulos revestidos, lote n° 001-2 (Exemplo 1)
4. Grânulos revestidos, lote n° 002 (Exemplo 2)

[0077] A Tabela 1 mostra as amostras testadas nesse estudo. Cada amostra foi testada três vezes. A taxa de fluxo seco foi calculada como:

$$\text{Taxa de fluxo seco} = \frac{\text{Massa de amostra seca}}{\text{Tempo}}$$

TABELA 1 Tabela de resultados

| Amostra | CSH, %, em peso | Taxa de fluxo seco, g/min |
|---------------|-----------------|---------------------------|
| chronOS | 0% | 64,28 ± 0,82 |
| 1% CSH | 1% | 72,44 ± 1,00 |
| 5%CSH | 5% | 85,70 ± 2,50 |
| 10%CSH | 10% | 90,90 ± 0,01 |
| 20%CSH | 20% | 102,30 ± 1,99 |
| 30%CSH | 30% | 105,04 ± 5,70 |
| 40%CSH | 40% | 97,28 ± 9,50 |
| 50%CSH | 50% | Não fluxível |
| Lote n° 001-2 | 32% | 163,73 ± 5,05 |
| Lote n°002 | 48% | 123,33 ± 2,87 |

[0078] Foi demonstrado que a adição do pó CSH aos grânulos chronOS facilitou o fluxo dos grânulos e aumentou a taxa de fluxo seco com teor de CSH de 1% até 40%. Entretanto, com CSH 50%, a mistura de CSH e chronOS não era mais fluxível através do funil usado nesse estudo.

[0079] Os grânulos revestidos apresentaram um aumento da taxa de fluxo seco em relação ao chronOS não revestido, e também apresentaram uma taxa maior de fluxo seco do que as misturas CSH:chronOS. Com o uso de ANOVA unicaudal (95% de intervalo de confiança) com análise post hoc de Tukey (Minitab 15), verificou-se que as taxas de fluxo seco das amostras de grânulo revestido foram significativamente diferentes do chronOS não revestido, bem como de todas as amostras da mistura CSH:chronOS testadas

nesse estudo. Os grânulos revestidos tiveram uma taxa maior de fluxo seco em comparação com os grânulos de chronOS não revestidos, assim como as misturas de sulfato de cálcio em pó e dos grânulos chronOS.

[0080] O método de teste nesse estudo foi modificado da ASTM D1895-96 (2010), que é para materiais plásticos em pó e/ou granulados. Entretanto, a teoria fundamental da escoabilidade, isto é, uma medida do tempo necessário para que uma quantidade padrão de material flua através de um funil de dimensões especificadas, também funciona para grânulos e pós de cerâmica. Portanto, uma configuração de teste semelhante foi usada para avaliar a taxa de fluxo seco das amostras.

[0081] As dimensões do funil usado nesse estudo foram diferentes do padrão ASTM. Entretanto, todas as amostras avaliadas nesse estudo foram testadas usando a mesma configuração experimental, incluindo os funis. Portanto, as taxas de fluxo seco das diferentes amostras que foram testadas indicam diferenças mensuráveis dos comportamentos de fluxo de diferentes amostras.

B. TESTE DE FLUIDEZ PARA O EXEMPLO 5

Materiais:

1. Grânulos chronOS, 0,5 a 0,7 mm (lote n° 1010030, Synthes USA, LLC)
2. Mistura em pó de fosfato de cálcio (CaP) que comprehende:
 - a. α-TCP (Synthes 40-0014, lote n° 2000422)
 - b. Calcita (Synthes 10-0074, lote n° 0405004)
 - c. MCPM (Synthes 40-0012, lote n° 1999925)
3. Grânulos revestidos, lote n° N02_AC (Exemplo 5)
4. Grânulos revestidos, lote n° N02_Lyo (Exemplo 5)

[0082] A Tabela 2 mostra as amostras testadas nesse estudo.

Cada amostra foi testada três vezes. A taxa de fluxo seco foi calculada como:

$$\text{Taxa de fluxo seco} = \frac{\text{Massa de amostra seca}}{\text{Tempo}}$$

TABELA 2 Tabela de resultados

| Amostra | Mistura de CaP, % em peso | Fluxo Seco, g/min |
|--------------------------------------|---------------------------|-------------------|
| chronOS | 0% | 83,70 ± 8,43 |
| Mistura de CaP a 10% | 10% | 106,16 ± 2,99 |
| Mistura de CaP a 20% | 20% | 98,60 ± 11,58 |
| Mistura de CaP a 30% | 30% | Não fluxível |
| Mistura de CaP a 100% | 100% | Não fluxível |
| Grânulos revestidos, lote n° N02_Lyo | ~20% | 163,22 ± 2,50 |
| Grânulos revestidos, lote n° N02_AC | ~20% | 152,79 ± 1,72 |

[0083] Foi demonstrado que a adição da mistura do pó CaP aos grânulos chronOS facilitou o fluxo dos grânulos e aumentou a taxa de fluxo seco com teor de pó de CaP de até 20%. Entretanto, com uma quantidade maior de pó de CaP, a mistura não era mais fluxível através do funil usado nesse estudo, devido à obstrução do funil pelas pequenas partículas CaP.

[0084] Os grânulos revestidos apresentaram um aumento da taxa de fluxo seco em relação ao chronOS não revestido, e também apresentaram uma maior taxa de fluxo seco do que as misturas pó CaP:chronOS. Usando a ANOVA unicaudal (95% de intervalo de confiança) com análise *post hoc* de Tukey (Minitab 15), verificou-se que as taxas de fluxo seco das amostras de grânulo revestido foram significativamente maiores do que o chronOS não revestido, bem como ambas as amostra da mistura Pó CaP:chronOS (valor *p* = 0,000). Nenhuma diferença do fluxo seco foi verificada para os dois

grupos de grânulos revestidos.

EXEMPLO 7

[0085] Os dois lotes dos grânulos obtidos no Exemplo 5 foram misturados com a mistura de pó CaP de α -TCP (Synthes 40-0014, lote n° 2000422), calcita (Synthes 10-0074, loten° 0405004) e MCPM (Synthes 40-0012, lote n° 1999925) em uma razão, em massa, de 60:40. Os grânulos chronOS (0,5 a 0,7 mm, lote n° 1010030, Synthes) foram usados como controle, os quais também foram misturados com a mesma mistura de fosfato de cálcio em pó. A solução aquosa de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado a 3,87% em peso foi usada como o fluido de hidratação para todos os grupos. As amostras foram colocadas em suportes de amostra de indentação e, em seguida, colocadas em solução salina tamponada com fosfato (PBS, pH 7,4) a 37°C.

[0086] Com referência à Figura 1, a força de indentação foi medida usando um método de agulha de Gilmore modificado em um equipamento para teste mecânico (MTS, Eden Prairie, MN, EUA) para avaliar os comportamentos de endurecimento. Um indentador foi carregado 1,27 mm nas amostras a uma taxa de 15,24 mm/min. Três testes separados das amostras foram medidos ($n = 3$). A carga máxima indica a resistência da amostra ao indentador e, dessa forma, serve como uma medida para os comportamentos de endurecimento das amostras. ANOVA unicaudal (95% de IC) com *post hoc* de Tukey indicou que o valor $p = 0,000$, e ambos os grupos de grânulo revestido tiveram maior força de indentação do que o grupo de controle dos grânulos β -TCP não revestidos.

EXEMPLO 8

[0087] Revestimentos de CaP com múltiplas camadas em grânulos de β -TCP são apresentados nesse exemplo. A mesma mistura de pó CaP, conforme descrito acima, foi revestida sobre os

grânulos β-TCP (chronOS Synthes, 0,5-0,7 mm, lote n° 1010012) por meio de múltiplos processos.

[0088] Para a 1^a camada de revestimento, a mistura em pó de CaP de 37,97 g de α-TCP (Synthes 40-0014, lote n° 2000422), 5,55 g de calcita (Synthes 10-0074, lote n° 0405004) e 1,48 g de MCPM (Synthes 40-0012, lote n° 1999925) e 180 g de chronOS foram pré-misturados em um granulador de alto cisalhamento TMG (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ, EUA) em um recipiente de mistura de um litro. 22,5 g da solução aquosa de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado 4% foram colocados no recipiente de mistura a uma taxa de 6 g/min. O agitador foi configurado para 150 rpm, e o picador foi configurado para 300 rpm. O processo de revestimento teve uma duração de 10 minutos. Nesse processo de revestimento, a mistura em pó e a superfície dos grânulos β-TCP reagiram com água, resultando em um revestimento de fosfato de cálcio sobre os grânulos β-TCP. Após o revestimento, os grânulos revestidos foram liofilizados (lote n° N03-1) e imagens do grânulo foram obtidas por microscopia eletrônica de varredura (SEM).

[0089] Para a 2^a camada de revestimento, a mistura em pó de CaP de 7,97 g de α-TCP (Synthes 40-0014, lote n° 2000422), 5,55 g de calcita (Synthes 10-0074, lote n° 0405004) e 1,48 g de MCPM (Synthes 40-0012, lote n° 1999925) e 180 g de grânulos revestidos com uma única camada (lote N03-1) foram pré-misturados em um granulador de alto cisalhamento TMG (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ, EUA) em um recipiente de mistura de um litro. 22,5 g da solução aquosa de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado 4% foram colocados no recipiente de mistura a uma taxa de 6 g/min. O agitador foi configurado para 150 rpm, e o picador foi configurado para 300 rpm. O processo de revestimento teve uma duração de 10 minutos. Nesse processo de revestimento, a mistura em pó e os grânulos com

superfície revestida reagiram com água, resultando em um revestimento de fosfato de cálcio adicional sobre os grânulos β-TCP. Após o revestimento, os grânulos revestidos foram liofilizados (lote n° N03-2) e imagens do grânulo foram obtidas por microscopia eletrônica de varredura (SEM).

[0090] Para a 3^a camada de revestimento, a mistura em pó de CaP de 7,97 g α-TCP (Synthes 40-0014, lote n° 2000422), 5,55 g de calcita (Synthes 10-0074, lote n° 0405004) e 1,48 g de MCPM (Synthes 40-0012, lote n° 1999925) e 180 g de grânulos revestidos com duas camadas (lote N03-2) foram pré-misturados em um granulador de alto cisalhamento TMG (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ, EUA) em um recipiente de mistura de um litro. 22,5 g da solução aquosa de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratada 4% foram colocados no recipiente de mistura a uma taxa de 6 g/min. O agitador foi configurado para 150 rpm, e o picador foi configurado para 300 rpm. O processo de revestimento teve uma duração de 10 minutos. Nesse processo de revestimento, a mistura em pó e a superfície dos grânulos revestidos reagiram com água, resultando em terceiro revestimento de fosfato de cálcio sobre os grânulos β-TCP. Após o revestimento, os grânulos revestidos foram liofilizados (lote n° N03-3) e imagens do grão foram obtidas por microscopia eletrônica de varredura (SEM).

EXEMPLO 9

[0091] 6 g dos grânulos do lote n° N02_AC (Exemplo 5) foram pré-misturados com 4 g da mistura de pó CaP (cerca de 2,1 g de α-TCP, 1,5 g de calcita, 0,4 g de MCPM), e 3 g de glicerol (Spectrum G1015, lote n° 2BI0131) foram adicionados, e a mistura total foi então colocada em um misturador de alta velocidade (Modelo: DAC600.1 FVZ, FlackTek, Landrum, SC, EUA) a 1.000 rpm durante dois ciclos de 60 segundos. Uma mistura homogênea com consistência semelhante a pasta

aderente foi formada. A amostra foi colocada em suportes de amostra de indentação e então colocada em PBS (pH 7,4) a 37°C durante 16 horas. A força de indentação (conforme descrito no Exemplo 7) medida foi ($436,9 \pm 1,4$) N ($[98,23 \pm 0,31]$ lbf) no MTS a uma taxão de 15,24 mm/min a uma distância de 1,27 mm nas amostras.

[0092] Embora a presente descrição tenha sido descrita de acordo com várias modalidades, deve-se compreender que várias alterações, substituições e modificações podem ser feitas na mesma sem que se afaste do espírito e do escopo da presente descrição, por exemplo, como indicado pelas reivindicações anexas. Dessa forma, deve ser entendido que o escopo da presente descrição não se destina a ser limitado às modalidades particulares do processo, fabricação, composição da substância, métodos e etapas aqui descritos. Por exemplo, as várias características conforme descritas acima de acordo com uma modalidade podem ser incorporadas nas outras modalidades exceto onde indicado em contrário.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de cerâmica biorreabsorvível, caracterizada pelo fato de compreender:

uma pluralidade de grânulos de cerâmica biocompatíveis, sendo que cada um dos grânulos tem um revestimento que compreende uma pluralidade de partículas contendo cálcio, ao menos uma porção das partículas está ligada a ao menos a uma porção de uma superfície externa de cada um dos grânulos;

sendo que a composição de cerâmica biorreabsorvível é fluxível em um estado seco;

sendo que as partículas contendo cálcio são sulfato de cálcio, ou uma blenda ou combinação de ambos partículas de sulfato de cálcio e partículas de fosfato de cálcio, e

sendo que pelo menos uma porção das partículas contendo cálcio é reativa às reações subsequentes de cimento hidráulico.

2. Composição de cerâmica biorreabsorvível, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os grânulos de cerâmica são grânulos de fosfato de cálcio.

3. Composição de cerâmica biorreabsorvível, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o revestimento é um revestimento único de partículas contendo cálcio, ou

em que o revestimento inclui ao menos dois revestimentos de partículas contendo cálcio.

4. Composição de cerâmica biorreabsorvível, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que as partículas contendo cálcio são uma mistura de α-TCP, MCPM e calcita.

5. Composição de cerâmica biorreabsorvível de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que as partículas de sulfato de cálcio compreendem hemihidrato de sulfato de cálcio (CSH) e dehidrato de sulfato de cálcio (CSD).

6. Arcabouço de cerâmica biorreabsorvível tridimensional para reparar defeitos ósseos, caracterizado pelo fato de compreender:

uma composição de cerâmica biorreabsorvível como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 5;

sendo que a pluralidade de grânulos define um arcabouço tridimensional em um local de implantação; e

sendo que, no momento da implantação, o arcabouço define uma rede de poros interconectados entre as paredes externas de grânulos adjacentes.

7. Arcabouço, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de compreender, ainda, um fluido de aplicação.

8. Arcabouço, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de compreender, ainda, um agente de ligação, opcionalmente

em que o agente de ligação é um pó cimentício, ou
em que o agente de ligação é um hidrogel.

9. Processo para fabricar uma composição de cerâmica biocompatível, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de compreender:

misturar uma pluralidade de partículas contendo cálcio e uma pluralidade de grânulos de cerâmica biocompatíveis;

reagir a pluralidade de partículas e a pluralidade de grânulos com um meio aquoso;

formar um revestimento das partículas em ao menos uma porção de uma superfície externa de cada um da pluralidade de grânulos, sendo que o revestimento está ligado à superfície externa de modo a formar uma pluralidade de grânulos revestidos; e,

desidratar os grânulos revestidos,

em que a etapa de desidratação inclui o controle da reatividade de ao menos uma porção das partículas contendo cálcio

de modo que pelo menos uma porção das partículas contendo cálcio é reativa em reações hidráulicas subsequentes,

em que as partículas contendo cálcio são sulfato de cálcio, ou uma blenda ou combinação de ambos partículas de sulfato de cálcio e partículas de fosfato de cálcio, e

em que o processo é realizado no granulador.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a etapa de desidratar ao menos parcialmente desidrata os grânulos revestidos para remover o excesso de água não ligada. 11. Processo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a porção reativa é sulfato de cálcio hemi-hidratado ou α-TCP.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de compreender, adicionalmente:

formar ao menos um revestimento adicional sobre os grânulos revestidos.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a etapa de formar ao menos um revestimento adicional forma ao menos dois revestimentos adicionais sobre os grânulos revestidos.

14. Processo, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a etapa de formar o revestimento adicional ocorre antes da etapa de desidratação, ou

em que a etapa de formar o revestimento adicional ocorre após a etapa de desidratação.

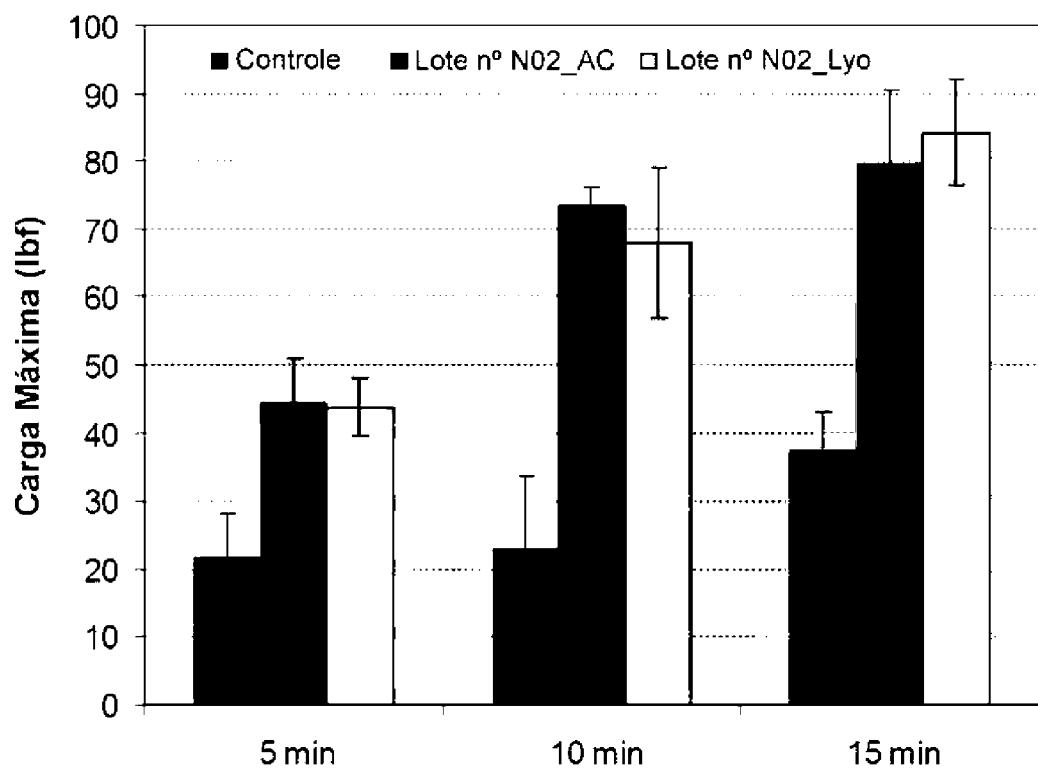


Fig. 1