



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

**(11) PI 1015155-9 B1**



**(22) Data do Depósito: 30/03/2010**

**(45) Data de Concessão: 19/07/2022**

---

**(54) Título:** SUBSTITUTO DE ENXERTO ÓSSEO, IMPLANTE E DISPOSITIVO INTRACORPÓREO, BEM COMO MÉTODOS PARA MODULAÇÃO DA MINERALIZAÇÃO E FORMAÇÃO ÓSSEA, PARA PROMOVER A FUSÃO ESPINHAL E PARA SOBRE-REGULAR SELETIVAMENTE A EXPRESSÃO DE PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSSEAS

**(51) Int.Cl.:** A61L 27/02; A61L 27/22; A61L 27/38.

**(52) CPC:** A61L 27/02; A61L 27/22; A61L 27/38.

**(30) Prioridade Unionista:** 01/03/2010 US 61/309.143; 01/04/2009 US 61/211.569.

**(73) Titular(es):** DIFUSION TECHNOLOGIES, INC..

**(72) Inventor(es):** DERRICK JOHNS; MATTHEW GECK; PETER WHANG; JAMI HAFIZ.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2010029180 de 30/03/2010

**(87) Publicação PCT:** WO 2010/114827 de 07/10/2010

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 03/10/2011

**(57) Resumo:** REGULAÇÃO DO CRESCIMENTO ÓSSEO USANDO ZEÓLITO EM COMBINAÇÃO COM SUBSTITUTOS DE ENXERTO ÓSSEO. Implantes médicos, tais como substitutos de enxerto ósseo que incluem um ou mais cations são distribuídos em um ambiente local para a promoção da osteogênese. O zeólito carregado com um cation metálico em combinação com um implante tal como um substituto de enxerto ósseo pode ser usado como um implante no corpo para regular a transcrição e a tradução de proteínas. Também divulgados são os métodos para a promoção de osteogênese em um paciente em necessidade dos mesmos, métodos para a modulação da mineralização e formação óssea pela implantado em um paciente de um implante médico compreendendo cations trocadores de íons, e métodos para a regulação da expressão de genes de BMP em células ósseas em um paciente pelo controle da distribuição de certos cations através de troca iônica por meio de um zeólito incorporado em um substituto ósseo implantado em um paciente tal que a expressão de gene de BMP pode ser sobre-regulada ou sub-regulada apropriadamente.

“SUBSTITUTO DE ENXERTO ÓSSEO, IMPLANTE E DISPOSITIVO INTRACORPÓREO, BEM COMO MÉTODOS PARA MODULAÇÃO DA MINERALIZAÇÃO E FORMAÇÃO ÓSSEA, PARA PROMOVER A FUSÃO ESPINHAL E PARA SOBRE-REGULAR SELETIVAMENTE A EXPRESSÃO DE PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSSEAS”

[001]Este pedido reivindica a prioridade do Pedido Provisório US nº. de série 61/211,569 depositado em 01 de abril de 2009 e Pedido Provisório US nº. de série 61/309,143 depositado em 01 de março de 2010, as divulgações dos quais sendo aqui incorporadas por referência.

#### Antecedentes

[002]A obtenção de formação óssea bem sucedida entre diferentes estruturas (por exemplo, fragmentos de fratura, implantes no osso) representa o principal objetivo de muitos procedimentos ortopédicos, maxilo-faciais e espinhais. Como resultado, foi sugerido que várias técnicas, proteínas e implantes que promovem a osteogênese podem desempenhar um papel significativo no alcance de resultados bem sucedidos após essas cirurgias.

[003]Os enxertos ósseos são usados para fornecer suporte estrutural, preencher vazios, e aperfeiçoar o reparo biológico de defeitos esqueléticos. O osso autógeno é colhido a partir de um indivíduo e transplantado para outro local no corpo para estimular a formação óssea. As vantagens do autoenxerto são devido ao fato de que este é o próprio tecido do paciente e este material está associado com a maior probabilidade de cicatrização bem sucedida. No entanto, esta intervenção pode dar origem a uma série de complicações como infecção, sangramento, dor crônica de local doador, fratura e lesão de estruturas neurovasculares. Outra desvantagem do enxerto ósseo autógeno é que ele só está disponível em quantidades limitadas. O aloenxerto é osso que foi colhido a partir de um cadáver que evita a maior parte da morbidade associada ao osso autógeno. No entanto, esse

tecido não apresenta as propriedades osteogênicas do autoenxerto e há um risco inerente seja de transmissão de doenças infecciosas ou de uma reação imunológica. Apesar desses enxertos terem mostrado promover a formação óssea, ambas as estratégias exibem várias deficiências.

[004]Por estas razões, outros materiais que quer auxiliem ou até mesmo substituam o autoenxerto têm sido desenvolvidos. As matrizes ósseas desmineralizadas (DBMs) são geradas pela extração ácida do osso cortical; foi sugerido que a remoção da fase mineral (ou seja, o cálcio e fosfato) pode liberar proteínas osteoindutoras presentes na matriz, incluindo as BMPs. As DBMs são tipicamente usadas com osso autógeno como um extensor de enxerto ósseo. Outra classe de extensores de enxerto ósseo é a de cerâmicas e outros materiais sintéticos.

[005]Por definição, um enxerto ósseo ideal deve possuir tanto excelentes propriedades osteocondutoras quanto osteoindutoras quando introduzido no sítio cirúrgico. Os suportes osteocondutores suportam o influxo de células osteogênicas e a formação de novos vasos sanguíneos que cria um ambiente propício para o crescimento ósseo. As proteínas osteoindutoras são capazes de facilitar a formação de novos ossos pelo estímulo da diferenciação de células-tronco em osteoblastos. Para ser considerada osteoindutora, uma substância deve conter uma ou mais moléculas de sinalização biologicamente ativas tal que a concentração desses fatores possa vir a determinar se uma fusão bem sucedida irá ocorrer.

[006]As BMPs são proteínas bioativas que ocorrem naturalmente no corpo humano e são reguladas por vários mecanismos de transcrição e tradução. As BMPs pertencem a uma família de fatores de crescimento que contribui para processos de desenvolvimento, tais como formação de padrões e especificações do tecido; além de induzir a formação de cartilagem e de ossos, estas proteínas também regulam a proliferação celular, migração, diferenciação e apoptose em uma

série de tecidos e órgãos. As BMPs também mostraram promover a cicatrização de feridas e processos de reparação em tecidos adultos também. Uma série de BMPs foram identificadas em humanos e outros animais, incluindo BMP-2, BMP-3 (osteogenina), BMP-3-b (GDF-10), BMP-4 (BMP-2b), BMP-5, BMP-6, BMP-7 (proteína-1 osteogênico ou OP-1), BMP-8 (OP-2), BMP-8B (OP-3), BMP-9 (GDF-2), BMP-10, BMP-11 (GDF-11), BMP-12 (GDF-7), BMP-13 (GDF-6, CDMP-2), BMP-15 (GDF-9), BMP-16, GDF-1, GDF-3, GDF-5 (CDMP-1) e GDF-8 (miostatina). Mais recentemente, algumas BMPs recombinantes humanas foram aprovadas por Food and Drug Administration (Agência reguladora Americana) para aplicações clínicas limitadas. Por exemplo, INFUSE<sup>®</sup> é um produto comercialmente disponível que distribui rhBMP-2 em uma esponja de colágeno absorvível que pode ser colocada em espaçadores de titânio com a finalidade de fusão do intercorpo na coluna lombar.

[007]Os fatores de crescimento que modulam a transcrição e a tradução subsequente das BMPs são altamente regulados através de vias complexas. Embora a osteogênese possa ser aumentada pela aplicação direta de BMPs, esta estratégia tem provado ser cara e não está sem suas complicações, como erosão óssea, seromas inflamatórios e outras consequências adversas.

[008]O zinco catiônico (Zn) é um importante componente envolvido no processo de crescimento ósseo. Este é pelo menos parcialmente, mediado por dedos de zinco, que são proteínas ativadas por Zn que desempenham um papel essencial no reconhecimento de DNA, bem como a promoção, regulação e expressão das proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) e outros fatores que regulam o crescimento dos ossos, cicatrização, e fusão. Os dedos de zinco são um dos mais abundantes Motivos de ligação de DNA que são compostos por uma proteína de ligação de DNA que se assemelha a um dedo com uma porção de base contendo aminoácidos de cisteína e histidina abundantes que são ligados a um íon de zinco. Estas proteínas podem conter mais de um dedo em uma única cadeia;

cada estrutura consiste em 2 beta-filamentos antiparalelos em conjunção com uma alfa-hélice. Um íon de zinco único é coordenado de forma de tetraédrica por resíduos de cisteína e histidina conservados, estabilizando o motivo. O íon de zinco é fundamental para a estabilidade da proteína do dedo de zinco, porque, na ausência deste mineral o núcleo hidrofóbico torna-se muito pequeno e o domínio biologicamente ativo se desdobrará.

[009]Há boas evidências de que o zinco trabalha para promover a formação óssea, mediado por proteínas de dedo de zinco que têm múltiplos efeitos tanto a montante quanto a jusante das BMPs. Foi previamente documentado que o aumento dos níveis de zinco em um modelo animal leva a uma maior osteogênese caracterizada por crescimento ósseo, cicatrização e remodelação. Assim, com base nestas verificações seria claramente desejável ter um implante e um sistema de distribuição capaz de regular as concentrações ideais de íons de zinco e outros íons que estão presentes em um ambiente local (por exemplo, leito de fusão espinhal), a fim de promover a osteogênese neste área de interesse particular.

### Resumo

[0010]Os problemas do estado da técnica foram superados pelas várias modalidades divulgadas neste documento, que fornecem dispositivos tais como os implantes médicos, tais como aqueles compreendendo substitutos de enxerto ósseo que incluem um ou mais cátions que são distribuídos em um ambiente local para a promoção da osteogênese. Em certas modalidades, as concentrações absoluta e relativa de cátions, tais como zinco, cobre, e/ou prata no sítio podem ser precisamente reguladas pela variação das concentrações relativas dos metais em uma matriz de zeólito incorporada ou aplicada ao implante, bem como pela variação do nível de zeólito no implante. Esta flexibilidade permite que as concentrações de íons sejam otimizadas para a inibição da infecção microbiana e formação de biofilme, intensificando a regeneração óssea, e promovendo a cicatrização eficiente

de feridas/tecido, por exemplo. O zeólito em combinação com um implante tal como um substituto de enxerto ósseo pode ser usado no corpo de um hospedeiro para regular a transcrição e tradução de proteínas. Esta estratégia terapêutica irá afetar significativamente os campos da ortopedia, cirurgia da coluna, cirurgia maxilo-facial, neurocirurgia e cranial, e outras especialidades.

[0011]Em seus aspectos do método, as modalidades divulgadas neste documento dizem respeito a promoção da osteogênese em um paciente em necessidade do mesmo. Em certas modalidades, são divulgados métodos para modular a mineralização e a formação óssea, compreendendo a implantação em um hospedeiro de um implante médico compreendendo uma fonte de cátions, tais como cátions trocadores de íons. Em certas modalidades, o implante médico é bioativo. Em certas modalidades, a fonte de cátions é de cátions trocadores de íons contidos em um zeólito. Em certas modalidades, são divulgados métodos para regulação da expressão de genes de BMP em células ósseas em um paciente pelo controle da distribuição de certos cátions através da troca iônica por meio de um zeólito incorporado em um implante, tal como um substituto ósseo introduzido no paciente. De acordo com certas modalidades, a expressão de gene de BMP seletiva pode ser sobre-regulada (expressão gênica aumentada) ou sub-regulada (inibição ou prevenção de expressão gênica).

[0012]Em certas modalidades, os implantes são implantes dentários. Um problema comum com alguns implantes dentários é a falta de fixação das células da gengiva, resultando em "afundamento". Isso causa a formação de bolsões de espaço vazio ao redor do implante, onde proliferam bactérias levando à falha do implante. Os fabricantes de implantes geralmente focam a fixação da célula óssea, mas raramente focam a fixação das células da gengiva (fibroblastos de ligamentos periodontais e fibroblastos gengivais). As BMPs podem resultar na proliferação de todas as células e, ao mesmo tempo, os cátions de metal podem reduzir ou eliminar

os micróbios nocivos.

#### Descrição Detalhada

[0013]As modalidades divulgadas neste documento se relacionam com o uso de zeólito como uma gaiola de cátion, em combinação com dispositivos intracorpóreos, particularmente, implantes médicos, tais como substitutos do crescimento ósseo para distribuir e dosar corretamente um ou mais cátions tais como zinco, prata e/ou cobre como uma ferramenta para controlar a farmacocinética destes cátions em um ambiente local, a fim promover a osteogênese. O resultado é o controle único de dosagem desses cátions para alcançar um efeito benéfico que muitas vezes requer a dose sustentada adequada por dias ou semanas, evitando a citotoxicidade local através de liberação controlada.

[0014]A proteína de dedo de Zn biologicamente ativa é uma estrutura inerentemente instável porque a sua hélice do DNA é dependente de um íon de zinco central para a sua estabilidade. Através da infusão de íons de zinco localmente para a área em que a formação óssea é desejada, o dedo de zinco pode ser estabilizado o qual pode afetar a transcrição e a sobre-regulação fisiológica do gene das BMPs (por exemplo, BMP-2) e outros fatores de crescimento osteogênicos.

[0015]Os carreadores adequados para a fonte de cátions incluem matrizes biocompatíveis, tais como matrizes ósseas desmineralizadas, matrizes poliméricas sintéticas, ou matrizes de proteínas como o colágeno. Seria preferível que o carreador fosse do mesmo tipo do substituto de crescimento ósseo ou agentes osteopromotores que estimulam a formação de osso novo, por meio de suas propriedades osteoindutoras e/ou osteocondutoras. Agentes osteocondutores exemplares incluem suportes à base de colágeno, tais como HEALOS (um compósito de polímero-cerâmica que consiste em fibras de colágeno revestido com hidroxiapatita e indicado para fusões da coluna espinhal); suportes à base de vidro; suportes à base de silicatos; substitutos à base de cerâmica, substitutos à base de

polímero, aloenxertos; fosfatos de cálcio, como hidroxiapatita, fosfato tricálcico, ou fluorapatita; sulfato de cálcio; matriz óssea desmineralizada, ou qualquer combinação dos mesmos. Agentes osteoindutores exemplares incluem proteínas morfogenéticas do osso, matriz óssea desmineralizada, vários fatores de crescimento conhecidos por serem osteoindutores (por exemplo, fator de crescimento transformante beta e fator de crescimento de diferenciação), células-tronco ou aqueles com potencial osteoblástico, etc. Outros substitutos de enxerto ósseo adequados são conhecidos por aqueles versados na técnica, como exemplificado por Helm, et al. "Bone Graft Substitutes for the Promotion of Spinal Arthrodesis" (Substitutos de enxerto ósseo para a Promoção da Artrodese da Coluna Espinhal), Neurosurg Focus, 10 (4) (2001), cuja divulgação é incorporada neste documento por referência.

[0016]Em certas modalidades, os enxertos ósseos são configurados para uso na fusão espinhal (artrodese), tal como para a estabilização de uma coluna espinhal instável devido à deformidade estrutural, trauma, degeneração, etc.. A fusão é uma técnica cirúrgica em que uma ou mais vértebras da espinha são unidas em conjunto ("fundidas") para reduzir ou eliminar o movimento relativo entre elas, ou para ajustar a relação espacial entre elas. As fusões da coluna espinhal incluem a fusão posterolateral, fusão do intercorpo lombar posterior, fusão do intercorpo lombar anterior, fusão espinhal anterior/posterior, fusão cervical, fusão torácica e fusão interlaminar. Em certas modalidades, os enxertos ósseos são para inserção em um espaço intervertebral entre as vértebras adjacentes. Em certas modalidades, um sítio de fusão é identificado entre as vértebras adjacentes, um enxerto ósseo é implantado no referido sítio, e uma fonte de cátions de metais é apresentada no sítio de fusão em uma quantidade eficaz para a promoção da osteogênese. Em certas modalidades, o implante é uma gaiola de intercorpo espinhal, incluindo gaiolas compreendendo titânio, fibras de carbono, materiais biocompatíveis, tais como poli-

éter-éter-cetona (PEEK), poli-éter-cetona-cetona (PEKK), ou outras substâncias sintéticas. Em certas modalidades, os íons metálicos são incorporados na resina usada para fazer o implante. Por exemplo, as partículas de zeólito carregado com íons de zinco, prata, e/ou cobre são incorporadas na gaiola do intercorpo com PEEK. Em certas modalidades, a gaiola é carregada com agentes osteocondutores e/ou osteoindutores, tais como os divulgados acima, para promover a fusão.

[0017]Em certas modalidades, os dispositivos intracorpóreos incluem implantes dentários, aparelhos (por exemplo, aparelhos ortodônticos) pinos, pilares, tampas, coroas, pontes e reforços de pontes que incluem um ou mais cátions que são distribuídos em um ambiente local para a promoção da osteogênese e/ou cicatrização do tecido ferido e/ou intensificação da regeneração óssea e/ou inibição da infecção microbiana e/ou formação de biofilme. Em certas modalidades, as concentrações absoluta e relativa de cátions, tais como zinco, cobre, prata e/ou no sítio onde o implante, aparelho, pino, pilar, tampa, coroa, ponte ou reforço de ponte é colocado pode ser regulada com precisão pela variação das concentrações relativas dos metais em uma matriz de zeólito incorporada ou aplicada ao implante, aparelho, pino, pilar, tampa, coroa, ponte ou reforço de ponte, bem como pela variação do nível do zeólito nos mesmos. O zeólito em combinação com tal dispositivo pode ser usado no corpo de um hospedeiro para regular a transcrição e tradução de proteínas.

[0018]Tais dispositivos dentários podem ser feitos de titânio, ou mais preferencialmente, de um polímero de grau médico, tal como um poli-éter-éter-cetona (por exemplo, PEEK, comercialmente disponível como PEEK-OPTIMA da Invibio), que oferece uma combinação de biocompatibilidade extensa, alta resistência, rigidez, dureza e boa estética. O polímero PEEK exibe quase a mesma combinação de resistência e biocompatibilidade, mas sem os efeitos negativos atribuídos aos metálicos. O módulo de PEEK pode ser adaptado para o osso,

suportando o tecido natural ou os dentes naturais na boca e, assim, pode ser usado para desenvolver dentaduras sem metal que não restrinjam a sensações morder ou mastigar. Além disso, o polímero pode ser facilmente revestido e a superfície modificada para intensificar o crescimento ósseo e a osseointegração, em conformidade com as modalidades divulgadas neste documento. O polímero irá eliminar a condutividade elétrica associada com implantes de titânio e, uma vez que o polímero tem a excelente resistência a corrosão e a ácidos, ele é ideal para o uso em longo prazo no ambiente exigente da boca.

[0019] Tanto zeólitos naturais quanto zeólitos sintéticos podem ser usados para fazer os zeólitos usados nas modalidades divulgadas neste documento. O "zeólito" é um aluminossilicato que tem uma estrutura tridimensional do esqueleto que é representada pela fórmula:  $XM_{2/n}O \cdot Al_2O_3 \cdot YSiO_2 \cdot ZH_2O$ , em que M representa um íon trocador de íon, geralmente um íon metálico monovalente ou divalente, n representa a valência atômica do íon (metal), X e Y representam coeficientes do óxido metálico e sílica, respectivamente, e Z representa o número de água de cristalização. Exemplos de tais zeólitos incluem zeólitos tipo A, zeólitos tipo X, zeólitos tipo Y, zeólitos do tipo T, zeólitos de alta sílica, sodalita, mordenita, analcita, clinoptilolita, chabazita e erionita. O zeólito pode ser preparado pela substituição de alguns ou de todos os íons trocadores de íons no zeólito (por exemplo, íons de sódio, íons de cálcio, íons potássio, íons de ferro) com íons de amônio e íons de zinco, prata, e/ou de cobre, tal como é divulgado na Patente US 4.939.958 e 4.911.898, a divulgação das quais sendo incorporada neste documento por referência. A quantidade de íons de zinco, prata e/ou cobre no zeólito deve ser suficiente para que eles estejam presentes em uma quantidade eficaz para a promoção da osteogênese durante o período de tempo necessário para a substituição óssea, quando combinados com um ou mais agentes osteogenerativos, e implantados no corpo. As quantidades exemplares incluem de cerca de 50 ppb a

cerca de 1000 ppb de íons de zinco, e/ou 20 ppb a cerca de 200 ppb de íons de cobre e/ou prata. Preferencialmente, o zinco é mais prevalente do que o cobre, geralmente cerca de quatro vezes a concentração de cobre. Em certas modalidades, o cátion metálico está presente em um nível abaixo da capacidade de troca iônica em pelo menos uma porção das partículas de zeólito.

[0020]A fim de formar o zeólito com a quantidade apropriada de íons, em certas modalidades os íons são incorporados na solução pela suspensão, por exemplo, do zeólito tipo A em pó em água a 50 por cento em peso. Nitrato de prata, nitrato de cobre e nitrato de zinco com ácido nítrico são adicionados à água. As concentrações de sal de metal exemplares estão entre 1 e 10%. As soluções de íons de metal são vertidas em um recipiente de mistura, e a lama de zeólito é rapidamente adicionada ao recipiente com forte agitação e a temperatura tomada para cerca de 75 °C. A lama passa por troca iônica por 1 a 24 horas. É filtrada e lavada com água destilada. A lama é seca a uma temperatura apropriada até 200°C. Quando seca, a lama é moída para um tamanho de partícula apropriado. As concentrações relativas de metais em solução irão determinar a razão de carga. A concentração, temperatura e tempo de troca vai determinar a carga global de metais. Os métodos divulgados na Patente US 5.256.390, a divulgação da qual sendo incorporada neste documento por referência, também são adequados.

[0021]Os zeólitos podem ser obtidos em lotes mestres de péletes de polietileno de baixa densidade, polipropileno, polietileno ou poliestireno de ultra alto peso molecular, contendo quantidades adequadas de partículas de zeólito, geralmente 20% em peso de partículas de zeólito. Quando fornecido nesta forma, os péletes da resina contendo as partículas de zeólito podem ser facilmente misturados com resinas usadas para fazer os implantes ou usados para fazer revestimentos a serem aplicado aos implantes, conforme estabelecido na Patente US 6.582.715, a divulgação da qual sendo incorporada neste documento por referência. As

quantidades típicas de partículas de zeólito incorporadas em uma resina de implante variam de 0,01 a 10 % em peso, mais preferencialmente, de 0,01 a 8,0 % em peso, Mais preferencialmente, de 0,1 a 5,0 % em peso. O método usado para revestir um implante não é particularmente limitado, e pode incluir a pulverização, pintura ou imersão. Quando composto em PEEK, por exemplo, o PEEK deve ser protegido de fontes de umidade e contaminação. A composição pode ser carregada por mistura.

## REIVINDICAÇÕES

1. Substituto de enxerto ósseo **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende um agente osteogênico e um zeólito, o dito zeólito compreendendo partículas compreendendo cátions metálicos trocadores de íons presentes em uma quantidade eficaz para a promoção de osteogênese em um paciente em necessidade do mesmo, o dito zeólito compreendendo um aluminossilicato tendo uma estrutura tridimensional do esqueleto que é representada pela fórmula:  $XM_{2/n}O \cdot Al_2O_3 \cdot YSiO_2 \cdot ZH_2O$ , em que M representa um íon metálico trocador de íon, n representa a valência atômica do íon metálico, X e Y representam coeficientes do óxido metálico e sílica, respectivamente e Z representa o número de água de cristalização; em que os ditos cátions metálicos são selecionados dentre o grupo que consiste em íons de zinco, íons de prata, íons de cobre e combinações dos mesmos.

2. Substituto de enxerto ósseo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito cátion metálico é zinco.

3. Substituto de enxerto ósseo, de acordo a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito agente osteogênico é selecionado dentre o grupo que consiste em agentes osteoindutores, agentes osteocondutores e combinações dos mesmos.

4. Substituto de enxerto ósseo, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito agente osteoindutor é selecionado dentre o grupo que consiste em proteína morfogenética óssea, matriz óssea desmineralizada, fator de crescimento osteoindutor, osteoblastos e células-tronco.

5. Substituto de enxerto ósseo, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito agente osteocondutor é selecionado dentre o grupo que consiste em suportes à base de colágeno, suportes à base de vidro, suportes à base de silicatos, substitutos à base de cerâmica, substitutos à

base de polímeros, aloenxertos, fosfatos de cálcio, fosfato tricálcico, fluorapatita, sulfato de cálcio, matriz óssea desmineralizada e combinações dos mesmos.

6. Substituto de enxerto ósseo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito zeólito é um zeólito tipo A.

7. Implante **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende um agente osteogenerativo e um zeólito compreendendo partículas, o dito zeólito compreendendo cátions metálicos trocadores de íons presentes em uma quantidade eficaz para a promoção da osteogênese em um paciente em necessidade do mesmo; em que os ditos cátions metálicos são selecionados dentre o grupo que consiste em íons de zinco, íons de prata, íons de cobre e combinações dos mesmos; em que o dito agente osteogênico é selecionado dentre o grupo que consiste em agentes osteoindutores, agentes osteocondutores e combinações dos mesmos.

8. Implante, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito cátion metálico é zinco.

9. Implante, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito implante compreende osso sintético.

10. Implante, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito implante é uma gaiola espinhal do intercorpo.

11. Dispositivo intracorpóreo **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende um agente osteogenerativo e um zeólito, o dito zeólito compreendendo partículas compreendendo cátions metálicos trocadores de íons presentes em uma quantidade eficaz para a promoção da osteogênese em um paciente em necessidade do mesmo; em que os ditos cátions metálicos são selecionados dentre o grupo consistindo em íons de zinco, íons de prata, íons de cobre e combinações dos mesmos; em que o dito agente de osteogênese é selecionado dentre o grupo que consiste em agentes osteoindutores, agentes osteocondutores e combinações dos mesmos.

12. Dispositivo intracorpóreo, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito cátion metálico é zinco.

13. Dispositivo intracorpóreo, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito dispositivo é um dispositivo selecionado dentre o grupo que consiste em um implante dentário, aparelho, pino, pilar, tampa, coroa, ponte e reforço de ponte.