



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

(11) PI 0308944-4 B1

(22) Data do Depósito: 02/04/2003

(45) Data de Concessão: 27/06/2017



(54) Título: MATERIAL SUBSTITUINTE DE OSSO AMASSÁVEL E MALEÁVEL

(51) Int.Cl.: A61L 27/44; A61L 27/46; A61L 27/52; A61L 27/56

(30) Prioridade Unionista: 03/04/2002 CH PCT/CH02/00184

(73) Titular(es): SYNTHES GMBH

(72) Inventor(es): GIANCARLO RIZZOLI; THIERRY STOLL; RETO LUGINBÜHL; MARC BOHNER

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para:
"MATERIAL SUBSTITUINTE DE OSSO AMASSÁVEL E MALEÁVEL".

[001] A presente invenção concerne um material substituinte de osso amassável e maleável de acordo com os termos da reivindicação 1.

[002] Do estado da técnica já é conhecida a utilização de blocos ou granulados de fosfato de cálcio sintético no preenchimento de defeitos ósseos. A desvantagem desses materiais é que os referidos blocos devem ser cortados de acordo com os defeitos ósseos, o que torna o tempo despendido com sua aplicação dos granulados soltos não ideal.

[003] Ademais, materiais injetáveis são bem conhecidos, e essencialmente consistem de partículas esféricas (bolinhas). Tais materiais com bolinhas esféricas são mais facilmente injetadas nos ossos, pois as bolinhas deslizam mais facilmente umas nas outras. Para um material substituinte de osso amassável e maleável isto é, entretanto, desvantajoso. O material substituinte de osso amassável e maleável não é previsto para ser injetado, mas sim amassado. Este material deve, logo, manter-se coeso, o que não é conseguido com as partículas esféricas.

[004] Do termo "partícula" deve-se entender corpos tridimensionais, independente de suas dimensões. Em particular deve-se entender também, do termo "granulado" ou "grãos" como partículas conhecidas.

[005] A discussão supracitada sobre o estado da técnica leva meramente ao esclarecimento da esfera da invenção e não significa que o citado estado da técnica à época deste registro ou sua prioridade era de fato publicada ou de conhecimento público.

[006] A presente invenção objetiva trazer auxílio. A invenção tem

por objetivo criar um material substituinte de osso amassável, o qual supere as desvantagens supracitadas, em particular a formação e o tempo gasto com a aplicação.

[007] A invenção resolve a tarefa apresentada com um material substituinte de osso amassável e maleável, o qual apresenta as características da reivindicação 1.

[008] Com isto, a vantagem frente a produtos substitutivos de osso de origem natural é alcançada, em virtude da ausência de possíveis agentes causadores de doenças, como proteínas, germes, vírus ou bactérias, não existindo, portanto, o perigo de transmissão de doença.

[009] Uma outra vantagem é que não é mais necessário trazer as partículas de cerâmica soltas com dificuldade, uma após a outra ao local desejado da aplicação; ao invés disto pode-se agora por meio do material moldável substituinte de osso inserir-se simples e rapidamente a quantidade total de partículas de cerâmica no local de aplicação.

[0010] Adicionalmente, partículas não esféricas, especialmente as angulares favorecem a absorção de cerâmica e aceleram a inserção de tecidos e a cura dos ossos.

[0011] A vantagem frente a materiais com partículas aproximadamente esféricas é que as partículas não esféricas, em especial as partículas angulares, promovem uma melhor aderência do material amassável.

[0012] Como “não esférica” consideram-se todas as formas de partículas que essencialmente variem essencialmente da forma esférica. Em uma implementação particular da invenção, as partículas de cerâmica apresentam uma forma angular. Como “angular” é vista cada partícula que apresente arestas individuais, em especial as quais são visíveis a olho nu, por exemplo, que apresentem uma dimensão

de pelo menos 0,1 mm.

[0013] No que concerne partículas arredondadas, ocorre um aumento da superfície das partículas no caso de diâmetro médio e contínuo das partículas e assim um incremento da interação adesiva entre as partículas e o hidrogel. Com isto garante-se a maleabilidade do material substituinte de osso, sem incrementar quantitativamente a porção de hidrogel ou sua concentração.

[0014] Em uma execução especial, as partículas cerâmicas apresentam uma razão de esfericidade $S = D_{\max} / D_{\min}$, entre o maior diâmetro $D_{\max}$ e o menor diâmetro $D_{\min}$ das partículas individuais, que é maior que 1,2 e preferencialmente maior que 1,5. Vantajosamente o valor de S é maior que 3, preferencialmente maior que 5.

[0015] Preferencialmente 60%, tipicamente pelo menos 80% do peso das partículas apresentam uma forma não esférica.

[0016] O tamanho dos poros das partículas de cerâmica situa-se preferencialmente na faixa de 1 a 500 micrômetros. Tipicamente as partículas de cerâmica têm uma parte de macroporos com um tamanho de 100 a 500 micrômetros e uma parte de microporos com um tamanho de 1 a 100 micrômetros. Isto tem a vantagem de que a distribuição de tamanho dos poros é ótima e de que o crescimento dos poros com tecido autógeno é garantido. Adicionalmente, pelo menos 50% das partículas de cerâmica apresentam um tamanho de poro na faixa de 100 a 500 micrômetros; e, em uma modalidade da invenção, o tamanho de poro situa-se na faixa de 340 a 450 micrômetros.

[0017] Preferencialmente, a porosidade das partículas de cerâmica está na faixa de 60 a 90 por cento. Isto traz a vantagem de uma parte maior do volume de partículas de cerâmica com tecido autógeno poderem crescer.

[0018] A densidade aparente das partículas cerâmicas situa-se vantajosamente na faixa de 0,2 g/cm³ a 2,0 g/cm³. Tipicamente a

densidade aparente das partículas cerâmicas está na faixa de 0,6 g/cm³ a 1,0 g/cm³, preferencialmente na faixa de 0,7 g/cm³ a 0,9 g/cm³. Em uma forma de execução particular, a densidade aparente da partícula cerâmica situa-se na faixa de 1,0 g/cm³ a 2,0 g/cm³, preferencialmente na faixa de 0,2 g/cm³ a 1,8 g/cm³.

[0019] A vantagem das altas faixas de densidade aparente é uma alta estabilidade mecânica, contudo as desvantagens são a reabsorção mais lenta e crescimento de osso mais lento. Inversamente, as vantagens de faixas de densidade aparente baixas são mais rápida reabsorção e melhor crescimento de osso.

[0020] A densidade vibracional das partículas cerâmicas situa-se vantajosamente na faixa de 0,5 g/cm³ a 2,5 g/cm³. Preferencialmente a densidade das partículas cerâmicas situa-se na faixa de 0,7 g/cm³ a 1,1 g/cm³ ou de 1,1 g/cm³ a 2,5 g/cm³.

[0021] A densidade aparente do material amassável pode ainda ser incrementada com o uso de partículas de cerâmica com diferente tamanho de grão. A área intersticial (volume morto) entre as partículas maiores é preenchida com partículas menores. Através da intercalação das partículas de cerâmica são melhoradas as propriedades mecânicas do material.

[0022] A média dos diâmetros das partículas de cerâmica situa-se efetivamente na faixa de 100 a 250 micrômetros. Isto traz a vantagem de fazer o material substituinte de osso ser compacto. Ademais o risco de reações de irritabilidade do tecido ao redor da partícula é praticamente inexistente, caso o diâmetro da partícula não seja menor que 100 micrômetros.

[0023] O diâmetro médio das partículas de cerâmica pode também estar na faixa de 150 a 500 micrômetros, respectivamente na faixa de 0,5 a 5,6 mm, podendo o preenchimento de defeitos médios e maiores ser feito de forma mais eficiente.

[0024] Pode-se também misturar partículas de cerâmica com um diâmetro médio de 100 a 250 micrômetros com partículas de diâmetros de 250 a 500 micrômetros, respectivamente de diâmetros médios de 0,5 a 5,6 mm. Isto tem a vantagem da compactação do material substituinte de osso ser garantida. Com a utilização de material de grãos grossos, desenvolve-se volume de poro intersticial (volume morto de poro), podendo daí a um mínimo ser reduzido. O que se segue tem a possibilidade de impressionar, através do uso de tamanhos de partículas de cerâmica diferentes, o intervalo de tempo de degradação do material substituinte de osso endurecido.

[0025] As partículas de cerâmica são preferencialmente de um fosfato de cálcio, tipicamente de beta-trifosfato de cálcio. Isto traz a vantagem do uso de uma cerâmica, a qual em sua composição estequiométrica corresponde àquela do osso humano em grande parte. Também o tempo de degradação do beta-trifosfato de cálcio não é nem muito curto nem muito longo assim como as cavidades.

[0026] Resíduos de implante podem originar-se no processo de degradação.

[0027] As partículas de cerâmica possuem vantajosamente uma razão molar Ca/P de conteúdo, caracterizada por estar na faixa de 1,0 a 2,0 e preferencialmente na faixa de 1,45 a 1,52. Uma faixa de 1,45 a 1,49 é particularmente preferida.

[0028] O fosfato de cálcio é selecionado a partir dos seguintes grupos: diidrato de dicálcio fosfato ($\text{CaHPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$), difosfato de cálcio (CaHPO_4), alfa-trifosfato de cálcio (alfa- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), beta-trifosfato de cálcio (beta- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hidroxiapatita deficiente em cálcio ($\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$), hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$), apatita carbonatada ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_2$), fluorapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F},\text{OH})_2$), clorapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{Cl}, \text{OH})_2$), whitlockita ($(\text{Ca},\text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$), tetrafosfato de cálcio ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_{20}$), oxiapatita

($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$), beta-pirofosfato de cálcio (beta- $\text{Ca}_2(\text{P}_2\text{O}_7)$), alfa-pirofosfato de cálcio, gama-pirofosfato de cálcio, octofosfato de cálcio ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \times 5 \text{H}_2\text{O}$).

[0029] As partículas de cerâmica podem também ser feitas de uma mistura de diferentes fosfatos de cálcio. A vantagem de uma tal mistura reside no controle do tempo de reabsorção. Através do comportamento distinto de reabsorção dos componentes da mistura, um crescimento mais rápido dos ossos nas cavidades de componentes passíveis de reabsorção pode acontecer mais rapidamente.

[0030] As partículas de cerâmica podem também constituir-se de sulfato de cálcio ou carbonato de cálcio.

[0031] Em uma forma de implementação particular, as partículas de cerâmica podem ser selecionadas dos seguintes grupos: alfa-hemidrato de sulfato de cálcio, beta-hemidrato de sulfato de cálcio, diidrato de sulfato de cálcio.

[0032] Em uma forma de implementação adicional, as partículas de cerâmica podem ser de uma mistura de diferentes fosfatos de cálcio, sulfatos de cálcio e/ou carbonatos de cálcio. A vantagem de uma tal mistura reside no controle do tempo de reabsorção. Através do comportamento distinto de reabsorção dos componentes da mistura, um crescimento mais rápido dos ossos nas cavidades de componentes passíveis de reabsorção pode acontecer mais rapidamente.

[0033] As partículas não esféricas podem ser produzidas através de ruptura ou pulverização de blocos maiores porosos do desejado material e através de correspondente peneiramento podem ser obtidos os tamanhos de partículas desejados.

[0034] Em uma implementação particular, o material substituinte de osso pode de fato conter ainda partes iônicas metálicas ou semi-

metálicas. As vantagens de tais partes iônicas são que o fluxo do processo de reabsorção da cerâmica acontece de forma que a substituição da composição mineral do osso é otimizada.

[0035] A matriz molde do hidrogel ou de uma substância que incha para formar um hidrogel pode ser selecionada a partir dos seguintes grupos de substâncias:

- a) substâncias sintéticas puras;
- b) substâncias biológicas naturais de origem vegetal; e/ou
- c) substâncias produzidas por meio de biotecnologia.

[0036] O hidrogel ou uma substância que incha para formar um hidrogel pode também ser feito a partir de uma mistura de substâncias sintéticas puras, biológicas naturais ou substâncias produzidas por meio de biotecnologia.

[0037] Fala-se de um hidrogel quando um material sólido é hidratado através de uma fase líquida, e a viscosidade da fase líquida se altera e se eleva, por exemplo, se uma fase líquida se gelifica ou coagula.

[0038] A matriz do hidrogel pode ser feita de porções oligoméricas ou poliméricas ou de uma combinação de ambos. O material substituinte de ossos pode para dadas indicações, de fato ser misturado como aditivos fármacos. A liquidez do gel, para o hidrogel, pode ser água, em particular água deionizada e/ou uma solução orgânica e biocompatível.

[0039] Em uma implementação particular, o hidrogel ou substâncias que incham para formar um hidrogel contêm um dos seguintes componentes:

- a) ácidos poliamínicos e seus derivados, preferencialmente polilisina ou gelatina;
- b) polissacarídeo e seus derivados, preferencialmente, um glicosaminoglicano ou alginato;

c) poli-lipídeos, ácido graxos e seus derivados;

d) nucleotídeos e seus derivados; ou uma combinação de componentes de acordo com a) até d).

[0040] Em uma implementação particular, o hidrogel ou substâncias que incham para formar um hidrogel contêm um dos seguintes componentes: a) óxido de polimetileno ou derivados do mesmo; b) polietileno, óxido de polietileno ou derivados dos mesmos; c) polipropileno, óxido de polipropileno ou derivados dos mesmos; d) poliacrilatos ou derivados dos mesmos; ou uma combinação de componentes de acordo com a) até d).

[0041] Em uma implementação particular, o hidrogel ou uma substância que incha para formar um hidrogel, é ou em forma de um glicosaminoglicano ou de um proteoglicano ou de uma mistura de ambos os componentes. O glicosaminoglicano pode ser um ácido hialurônico, um sulfato de chondroitina, sulfato de dermatano, sulfato de heparano, heparina ou sulfato de queratano.

[0042] A concentração do hidrogel pronto para o uso e hidratado ou de uma substância que incha para formar um hidrogel, pronta para o uso e hidratada, está na faixa de 0,1% a 20,0%, preferencialmente.

[0043] O peso molecular do hidrogel ou de uma substância que incha para formar um hidrogel é, vantajosamente, maior que 300.000 Dalton e preferencialmente maior que 500.000 Dalton. Em uma implementação particular, o peso molecular do hidrogel ou de uma substância que incha para formar um hidrogel é maior que 1.000.000 Dalton, preferencialmente maior que 1.500.000 Dalton. Através de um peso molecular maior, torna-se necessário uma quantidade inferior de hidrogel para uma dada viscosidade ser atingida. Assim pode-se daí produzir um gel viscoso com relativamente menos conteúdo em hidrogel.

[0044] Em uma implementação particular, o hidrogel é uma

solução aquosa de um hialuronato. Os ácidos hialurônicos são ácidos glucurônicos e acetilglucosamina, que constituem os ácidos hialurônicos dissacarídeos. O ácido hialurônico forma, devido a sua estrutura molecular não-ramificada e fibrosa, soluções aquosas de alta viscosidade.

[0045] A solução aquosa de hidrogel contém tipicamente menos que 99% de água, preferencialmente menos de 98% de água. Em especial a solução aquosa contém menos de 96,5% de água, preferencialmente menos que 95% de água. Tais concentrações têm a vantagem de garantir uma excelente maleabilidade do material substituinte de osso.

[0046] O peso molecular dos ácidos hialurônicos usados é maior que $1,5 \times 10^6$ Dalton. Em uma forma particular de implementação, o peso molecular dos ácidos hialurônicos usados está na faixa de $0,5 \times 10^6$ e $1,0 \times 10^6$ Dalton.

[0047] Em uma implementação particular, o peso molecular dos ácidos hialurônicos usados é menor que 1×10^6 Dalton, preferencialmente menor que $0,5 \times 10^6$ Dalton.

[0048] Em uma implementação particular, a densidade aparente das partículas de cerâmica porosas e que contêm cálcio está na faixa de 0,5 a $1,0 \text{ g/cm}^3$.

[0049] Em uma implementação particular, a razão de peso A/B, entre o hidrogel hidratado e uma partícula de cerâmica que contém cálcio é maior que 0,2.

[0050] Preferencialmente a razão de peso A/B está na faixa de 0,2 e 0,5.

[0051] Em uma implementação particular a razão de peso A/B está na faixa de 0,5-0,9 ou de 0,9-1,3 ou de 1,3-2,0 ou de 2-5 ou maior que 5.

[0052] A vantagem destas faixas diferentes para a razão de peso

A/B são os divergentes tempos de amasse e de reabsorção. Com grandes porções A, o material é amassável e logo, mais rapidamente reabsorvido; com grande porção B, o material é menos amassável, daí sendo mais lentamente reabsorvido.

[0053] A invenção e as demais orientações da invenção são explicadas na base dos seguintes exemplos de implementações ainda mais próximas.

Exemplo 1

[0054] 1,2 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (ss-TCP) com um tamanho aproximado de 500 micrômetros com um grau de esfericidade $S = 3,1$ são misturados com 2,0 g de uma solução aquosa a 5% de hialuronato de sódio obtido por meio de biotecnologia com um peso molecular de 500 kD. O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso. Pode-se amassar como desejado com os dedos e trazê-lo à forma desejada e então, posto diretamente no defeito ósseo correspondente a ser preenchido.

[0055] A possibilidade de se trabalhar o material permite uma ótima recuperação de defeitos ósseos.

Exemplo 2

[0056] Uma mistura de 0,6 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (ss-TCP) com tamanho aproximado de 100 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 2,9$ e 0,6 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio com um tamanho aproximado de 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,7$ são misturados com 2,0 g de uma solução aquosa a 5% de hialuronato de sódio obtido por meio de biotecnologia, com um peso molecular de 900 kD. O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 3

[0057] Uma mistura de 0,3 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (ss-TCP) com tamanho aproximado de 100 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 2,4$ e 0,3 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio com um tamanho aproximado de 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,3$ são misturados com 1,0 g de uma solução aquosa a 10% de hialuronato de sódio obtido por meio de biotecnologia, com um peso molecular de 900 kD. O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 4

[0058] Uma mistura de 0,3 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (ss-TCP) com um tamanho aproximado de 100 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 1,8$ e 0,3 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio com um tamanho aproximado de 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,7$ são misturados com 50 mg de hialuronato de sódio obtido por meio de biotecnologia, com um peso molecular de 900 kD. O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 5

[0059] Uma mistura de 1,65g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (ss-TCP) com um tamanho de grão de 500 a 700 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 2,5$ e 1,65 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (ss-TCP) com um tamanho de grão aproximado de 125 a 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,9$ são misturados com 3,0 g de uma solução aquosa a 6% de hialuronato de sódio (peso molecular do hialuronato de sódio = 900 kD) em condições estéreis, mexidos com uma espátula. O material é mexido por 30 minutos em um recipiente tubular estéril, preenchendo-o. O material amassável obtido é

adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 6

[0060] Uma mistura de 1,5 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (ss-TCP) com um tamanho de grão de 500 a 700 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 2,5$ e 2,5 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (ss-TCP) com um tamanho de grão aproximado de 125 a 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,9$ são misturados com 3,0 g de uma solução aquosa a 8% de quitosana em condições estéreis, mexidos com uma espátula. O material é mexido por 30 minutos em um recipiente tubular estéril, preenchendo-o.

[0061] O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 7

[0062] Uma mistura de 1,5 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (ss-TCP) com um tamanho de grão de 500 a 700 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 2,5$ e 1,5 de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão aproximado de 125 a 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,9$ são misturados com 3,0 g de uma solução aquosa a 5% de rh-colágeno em condições estéreis, mexidos com uma espátula. O material é mexido por 30 minutos em um recipiente tubular estéril, preenchendo-o. O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 8

[0063] Uma mistura de 1,5 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão de 500 a 700 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 2,5$ e 1,5 g de

granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão aproximado de 125 a 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,9$ são misturados com 2,5 g de uma solução aquosa a 5% de alginato de sódio. O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 9

[0064] 3,0 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão de 125 a 500 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 2,9$ são misturados com 2,5 g de uma solução aquosa a 6,5% de polietilenoglicol (PM = 35 kD) com uma espátula. O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 10

[0065] 3,0 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão de 125 a 500 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 2,9$ são misturados com 2,0 g de uma solução aquosa a 4% de óxido de polietileno (PM = 511 kD) com uma espátula. O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 11

[0066] 3,0 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão de 125 a 500 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 2,9$ são misturados com 2,2g de uma solução aquosa a 10% de hidroximetilcelulose com uma espátula.

[0067] O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 12

[0068] Uma mistura de 1,5g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão de 500 a

700 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 2,5$ e 1,5g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão aproximado de 125 a 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,9$ são misturados com 2,5g de uma solução aquosa a 7% de Ploronic 407. Por Ploronic 407 entenda-se uma composição química de $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ onde $a = 101$ e $b = 56$. O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 13

[0069] Uma mistura de 1,5g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão de 500 a 700 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 2,5$ e 1,5 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão aproximado de 125 e 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,9$ são misturados com 2,5 g de uma solução aquosa de 0,18 g de hialuronato de sódio (PM = 1,4 milhões de Dalton) e 0,09 g óxido de polietileno (PM = 511 kD). O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 14

[0070] 0,2 g de alginato de sódio (PM = 50 – 500 kD) e 1,0 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão de 500 a 700 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 2,5$ e 1,5 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão aproximado de 125 a 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,9$ são misturados em ambiente seco. Esta mistura é em seguida mexida com 2,0 g de água depositada. Daí construiu-se um material amassável, o qual pode ser utilizado como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 15

[0071] 0,18g de hialuronato de sódio (PM = 1,1 – 1,3 milhões de Dalton) e 1,0g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão de 500 a 700 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 2,9$ e 1,5g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão aproximado de 125 a 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,5$ são misturados em ambiente seco. Esta mistura é em seguida mexida com 0,5 mL de plasma rico em platina e 1,5 mL de água deionizada depositada estéril. A partir de uma mistura bem-feita, construiu-se um material amassável, o qual pode ser utilizado como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 16

[0072] 0,18 g de hialuronato de sódio (PM = 1,1 – 1,3 milhões de Dalton) e 1,0g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão de 500 a 700 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 2,9$ e 1,5 de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão aproximado de 125 a 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,5$ são misturados em ambiente seco. Esta mistura é em seguida mexida com 2 mL de sangue fresco. A partir de uma mistura bem-feita, construiu-se um material amassável o qual pode ser utilizado como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 17

[0073] Uma mistura de 0,6 g de granulados porosos e angulares de diidrato de di-cálcio-fosfato ($\text{CaHPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$) com um tamanho de grão de 100 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 2,9$ e 0,6 g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (β -TCP) com um tamanho de grão aproximado de 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,7$ são misturados com 2,0 g de uma

solução aquosa a 5% de hialuronato de sódio obtido por meio de biotecnologia com um peso molecular de 900 kD. O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 18

[0074] Uma mistura de 0,6 g de granulados porosos e angulares de difosfato de cálcio (CaHPO_4) com um tamanho de grão de 100 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 1,5$ e 0,6g de granulados porosos e angulares de difosfato de cálcio (CaHPO_4) com um tamanho de grão aproximado de 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,7$ são misturados com 2,0 g de uma solução aquosa a 5% de hialuronato de sódio obtido por meio de biotecnologia com um peso molecular de 900 kD. O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 19

[0075] Uma mistura de 0,3 g de granulados porosos e angulares de hidroxiapatita deficiente em cálcio (CDHA ; $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$) com uma superfície específica de $55 \text{ m}^2/\text{g}$ com um tamanho aproximado de 125 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 1,8$ e 0,3g de granulados porosos e angulares de hidroxiapatita deficiente em cálcio (CDHA ; $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$) com uma superfície específica de $55 \text{ m}^2/\text{g}$ com um tamanho de grão aproximado de 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,3$ são misturados com 2,7g de uma solução aquosa a 10% de hialuronato de sódio obtido por meio de biotecnologia com um peso molecular de 1,2 milhões de Dalton. O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 20

[0076] Uma mistura de 0,3 g de granulados porosos e angulares

de hidroxiapatita deficiente em cálcio (CDHA ; $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$) com uma superfície específica de $102 \text{ m}^2/\text{g}$ com um tamanho aproximado de 125 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 1,8$ e 0,3g de granulados porosos e angulares de hidroxiapatita deficiente em cálcio (CDHA ; $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$) com uma superfície específica de $102 \text{ m}^2/\text{g}$ com um tamanho de grão aproximado de 500 micrômetros e com um grau de esfericidade de $S = 2,3$ são misturados com 2,7g de uma solução aquosa a 10% de hialuronato de sódio obtido por meio de biotecnologia com um peso molecular de 1,2 milhões de Dalton. O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

Exemplo 21

[0077] Uma mistura de 0,3 g de granulados porosos e angulares de beta-hemi-hidrato de sulfato de cálcio com um tamanho aproximado de 125 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 1,8$ e 0,3g de granulados porosos e angulares de Beta-trifosfato de cálcio (ss-TCP) com um tamanho de grão aproximado de 500 micrômetros e um grau de esfericidade de $S = 2,3$ são misturados com 2,7g de uma solução aquosa a 7% de hialuronato de sódio obtido por meio de biotecnologia com um peso molecular de 1,4 milhões de Dalton. O material amassável obtido é adequado de maneira superior como material plástico substituinte de osso.

REIVINDICAÇÕES

1. Material substituinte de osso amassável e maleável, o qual compreende uma mistura de:

A) partículas de cerâmica contendo cálcio; e

B) um hidrogel ou uma substância que incha para formar um hidrogel;

caracterizado pelo fato que:

C) as partículas de cerâmica são de origem totalmente sintética;

D) as partículas de cerâmica separadamente apresentam uma estrutura porosa, ao menos interconectadas parcialmente; e

E) a maioria das partículas de cerâmica apresenta uma forma não-esférica.

2. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as partículas de cerâmica apresentam uma forma angular.

3. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que as partículas de cerâmica têm uma razão de esfericidade $S = D_{\max}/D_{\min}$ entre o diâmetro maior $D_{\max}$ e o diâmetro menor $D_{\min}$, a qual é maior que 1,2 e preferencialmente maior que 1,5.

4. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a razão de esfericidade é maior que 3, preferencialmente maior que 5.

5. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que ao menos 50% do peso, preferencialmente 90% do peso das partículas de cerâmica apresentam uma forma não-esférica.

6. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o

tamanho dos poros das partículas de cerâmica está na faixa de 1 a 500 micrômetros.

7. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que pelo menos 50% das partículas de cerâmica apresentam um tamanho de poro na faixa de 100 a 500 micrômetros.

8. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o tamanho de poro está na faixa de 1 a 100 micrômetros.

9. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o tamanho de poro situa-se na faixa de 340 a 450 micrômetros.

10. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a porosidade das partículas de cerâmica situa-se na faixa de 60 a 90 por cento.

11. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a densidade aparente das partículas de cerâmica situa-se na faixa de $0,2 \text{ g/cm}^3$ a $2,0 \text{ g/cm}^3$.

12. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a densidade aparente das partículas de cerâmica situa-se na faixa de $0,6 \text{ g/cm}^3$ a $1,0 \text{ g/cm}^3$, preferencialmente na faixa de $0,7 \text{ g/cm}^3$ a $0,9 \text{ g/cm}^3$.

13. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a densidade aparente das partículas de cerâmica situa-se na faixa de $1,0 \text{ g/cm}^3$ a $2,0 \text{ g/cm}^3$, preferencialmente na faixa de $0,2 \text{ g/cm}^3$ a $1,8 \text{ g/cm}^3$.

14. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que a densidade vibracional das partículas de cerâmica situa-se na faixa de $0,5 \text{ g/cm}^3$ a $2,5 \text{ g/cm}^3$.

15. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a densidade vibracional das partículas cerâmicas situa-se na faixa de densidade vibracional das partículas de $0,7 \text{ g/cm}^3$ a $1,1 \text{ g/cm}^3$.

16. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a densidade vibracional das partículas cerâmicas situa-se na faixa de $1,1 \text{ g/cm}^3$ a $2,5 \text{ g/cm}^3$.

17. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que a porção das partículas de cerâmica com forma não-esférica contabiliza pelo menos 60% do peso, e preferencialmente pelo menos 80% do peso.

18. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o diâmetro médio das partículas de cerâmica situa-se na faixa de 100 a 250 micrômetros.

19. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o diâmetro médio das partículas de cerâmica situa-se na faixa de 250 a 500 micrômetros.

20. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o diâmetro médio das partículas de cerâmica situa-se na faixa de 0,5 a 5,6 mm.

21. Material substituinte de osso de acordo com qualquer

uma das reivindicações 18 a 20, caracterizado pelo fato de que são utilizadas as partículas de cerâmica com um diâmetro médio de 100 a 250 micrômetros juntamente com tais partículas de diâmetro médio de 250 a 500 micrômetros e/ou juntamente com tais partículas de diâmetro médio de 0,5 a 5,6 mm.

22. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que as partículas de cerâmica são feitas de um fosfato de cálcio, tendo uma razão molar Ca/P de conteúdo na faixa de 1,0 a 2,0.

23. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que as partículas de cerâmica são feitas de um fosfato de cálcio, tendo uma razão molar Ca/P de conteúdo na faixa de 1,45 a 1,52.

24. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que as partículas de cerâmica são feitas de um fosfato de cálcio, tendo uma razão molar Ca/P de conteúdo na faixa de 1,45 a 1,49.

25. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 24, caracterizado pelo fato de que o fosfato de cálcio é selecionado a partir dos seguintes grupos: diidrato de dicálcio fosfato ($\text{CaHPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$), difosfato de cálcio (CaHPO_4), alfa-trifosfato de cálcio (alfa- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), beta-trifosfato de cálcio (beta- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hidroxiapatita deficiente em cálcio ($\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$), hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}$), apatita carbonatada ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_2$), fluorapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F},\text{OH})_2$), clorapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{Cl}, \text{OH})_2$), whitlockita ($(\text{Ca},\text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$), tetrafosfato de cálcio ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_{20}$), oxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$), beta-pirofosfato de cálcio (beta- $\text{Ca}_2(\text{P}_2\text{O}_7)$), alfa-pirofosfato de cálcio, gama-pirofosfato de cálcio, octofosfato de cálcio ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \times 5 \text{H}_2\text{O}$).

26. Material substituinte de osso de acordo com as

reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que as partículas cerâmicas são feitas de uma mistura de diferentes fosfatos de cálcio.

27. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que as partículas cerâmicas são feitas de um sulfato de cálcio.

28. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que as partículas cerâmicas são feitas de um carbonato de cálcio.

29. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que as partículas cerâmicas são selecionadas dos seguintes grupos:

Alfa-hemi-hidrato de sulfato de cálcio, beta-hemi-hidrato de sulfato de cálcio e di-hidrato de sulfato de cálcio.

30. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que as partículas de cerâmica são feitas de uma mistura de diferentes fosfatos de cálcio, sulfatos de cálcio e/ou carbonatos de cálcio.

31. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que o hidrogel ou uma substância que incha para formar um hidrogel contém adicionalmente poções de íons metálicos ou semi-metálicos.

32. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizado pelo fato de que o hidrogel ou uma substância que incha para formar um hidrogel é feito de substâncias sintéticas puras.

33. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizado pelo fato de que o hidrogel ou uma substância que incha para formar um hidrogel é feito de substâncias biologicamente naturais, preferencialmente de origem vegetal.

34. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizado pelo fato de que o hidrogel ou uma substância que incha para formar um hidrogel é feito de uma substância produzida biotecnologicamente.

35. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 a 34, caracterizado pelo fato de que o hidrogel ou uma substância que incha para formar um hidrogel é feito de uma mistura de substâncias puras sintéticas, biológicas naturais ou biotecnologicamente produzidas.

36. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, caracterizado pelo fato de que o hidrogel ou uma substância que incha para formar um hidrogel contém um dos seguintes componentes: a) ácidos poliamínicos e seus derivados, preferencialmente polilisina ou gelatina; b) polissacarídeo e seus derivados, preferencialmente, um glicosaminoglicano ou alginato; c) poli-lipídeos, ácidos graxos e seus derivados; d) nucleotídeos e seus derivados; ou uma combinação de componentes de acordo com a) até d).

37. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, caracterizado pelo fato de que o hidrogel ou uma substância que incha para formar um hidrogel contém um dos seguintes componentes sintéticos: a) óxido de polimetileno ou derivados do mesmo; b) polietileno, óxido de polietileno ou derivados dos mesmos; c) polipropileno, óxido de polipropileno ou derivados dos mesmos; d) poliacrilatos ou derivados dos mesmos; ou uma combinação de componentes de acordo com a) até d).

38. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 37, caracterizado pelo fato de que o hidrogel ou uma substância que incha para formar um hidrogel consiste em um glicosaminoglicano ou em um proteoglicano, ou em

uma mistura de ambas as substâncias.

39. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o glicosaminoglicano é um ácido hialurônico, sulfato de chondroitina, sulfato de dermatano, sulfato de heparano, heparina ou sulfato de queratano.

40. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado pelo fato de que a concentração do hidrogel pronto para o uso e hidratado ou de uma substância que incha para formar um hidrogel, pronta para o uso e hidratada, está na faixa de 0,1% a 20,0%.

41. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, caracterizado pelo fato de que o peso molecular do hidrogel ou de uma substância que incha para formar um hidrogel é maior que 300.000 Dalton, preferencialmente maior que 500.000 Dalton.

42. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que o peso molecular do hidrogel ou de uma substância que incha para formar um hidrogel é maior que 1.000.000 Dalton, preferencialmente maior que 1.500.000 Dalton.

43. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, caracterizado pelo fato de que o hidrogel é uma solução aquosa de um hialuronato.

44. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a solução aquosa do hidrogel contém menos de 99% de água, preferencialmente menos de 98% de água.

45. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a solução aquosa contém menos de 96,5% de água, preferencialmente menos de 95%

de água.

46. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 45, caracterizado pelo fato de que o peso molecular dos ácidos hialurônicos utilizados é maior que $1,5 \times 10^6$ Dalton.

47. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 45, caracterizado pelo fato de que o peso molecular dos ácidos hialurônicos utilizados está na faixa de $0,5 \times 10^6$ e $1,0 \times 10^6$ Dalton.

48. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 45, caracterizado pelo fato de que o peso molecular dos ácidos hialurônicos utilizados é menor que 1×10^6 Dalton, preferencialmente menor que $0,5 \times 10^6$ Dalton.

49. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 48, caracterizado pelo fato de que a densidade aparente das partículas de cerâmicas porosas contendo cálcio está na faixa de 0,5 a $1,0 \text{ g/cm}^3$.

50. Material substituinte de osso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 49, caracterizado pelo fato de que a razão dos pesos A/B entre o hidrogel hidratado e as partículas de cerâmica contendo cálcio é maior que 0,2.

51. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que a razão de pesos A/B está na faixa de 0,2 a 0,5.

52. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que a razão de pesos A/B está na faixa de 0,5 a 0,9.

53. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que a razão de pesos A/B está na faixa de 0,9 a 1,3.

54. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que a razão de pesos A/B está na faixa de 1,3 a 2,0.

55. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que a razão de pesos A/B está na faixa de 2 a 5.

56. Material substituinte de osso de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que a razão de pesos A/B é maior que 5.