



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

(11) PI 0901976-6 B1

(22) Data do Depósito: 15/06/2009

(45) Data de Concessão: 15/05/2018



* B R P I 0 9 0 1 9 7 6 B 1 *

(54) Título: MATRIZ POLIMÉRICA MULTIDENSA PARA IMPLANTES ÓSSEOS

(51) Int.Cl.: A61L 27/44; A61L 27/56; A61L 27/54

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP

(72) Inventor(es): CARLOS ALBERTO FORTULAN; BENEDITO DE MORAES PURQUERIO; EDELTO DOS SANTOS ANTUNES; THAIS HELENA SAMED E SOUSA

MATRIZ POLIMÉRICA MULTIDENSA PARA IMPLANTES ÓSSEOS

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere em geral a materiais para implante ósseo e, em particular, a uma matriz polimérica multidensa para implantes ósseos com gradiente funcional e com emuladores de crescimento de tecido ósseo.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

As reconstruções ósseas cirúrgicas que utilizam próteses cirúrgicas e implantes ósseos, notadamente as cirurgias de reconstrução em cranioplastia e bucomaxilofacial, são demandantes de biomateriais para confecção de implantes ósseos que favoreçam a ideal aceitação biológica. Atualmente diversos materiais são utilizados para confecção de implantes e enxertos ósseos com propriedades semelhantes às do acetato de vinil e/ou dos materiais cerâmicos com densidade única somente. Esses materiais, compósitos ou não, podem ser utilizados na confecção de implantes e enxertos ósseos, mas sem as características de multidensidade ou de gradiente funcional.

No estado da técnica são conhecidos biomateriais compósitos de cerâmica e polímeros para aplicações médicas. Tais compósitos associam material inerte com agentes estimuladores de crescimento de tecidos. Um exemplo disso é o documento de patente PI0605628-8, depositado em 19/12/2006, "Matriz cerâmica porosa bioativa", que se refere a uma matriz cerâmica porosa bioativa e um processo de obtenção da mesma. A referida matriz cerâmica compreende uma estrutura de cerâmica de alumina porosa bioativada com hidroxiapatita e biovidro. Esse biomaterial fundamenta-se, nesse documento de patente, como um material de baixo custo, com resistência mecânica adequada para ser aplicável em enxertos e implantes ósseos, com aplicações mais específicas em cirurgias bucomaxilofaciais, ortopedia e odontologia; o material do referido documento de patente é compreendido pela seguinte formulação quantitativa e qualitativa: Alumina (Al_2O_3), 70,0 a 80,0%, Hidroxapatita ($[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$) 10,0 a 20,0% e Biovidro (SiO_2 , Na_2O , $\text{CaO/P}_2\text{O}_5$) 10,0 a 20,0%; esse biomaterial é inerte em meio fisiológico, tem relativa resistência mecânica e baixo custo, sendo a hidroxiapatita o agente bioativador da superfície do material para ser usado como implante e enxerto ósseo.

Também é conhecido o documento de patente PI 0414306-0, depositado em 30/09/2004, "Biomateriais compostos para implantes ósseos". Esse documento revela biomateriais compostos para implantes ósseos constituídos de uma fase inorgânica formada por sais de cálcio, em geral fosfatos, hidróxi - e carbonato-apatita e uma fase orgânica formada por polímeros obtidos de acetato de vinil e ácido crotonico; esses biomateriais podem ser densos ou porosos e apresentar diferentes velocidades de

reabsorção quando são usados como implantes no tecido vivo, dependendo da natureza e proporção das fases e eles também podem funcionar como suportes para a produção de sistemas controlados de administração de fármaco. Esses biomateriais podem ser densos ou porosos, mas não multidensos, ou seja, densos e porosos simultaneamente como a matriz polimérica da presente invenção; apresentam diferentes velocidades de reabsorção quando usados como implantes no tecido vivo e, dependendo da natureza e proporção das fases, eles também podem funcionar como suportes para a produção de sistemas controlados de administração de fármacos. Do ponto de vista da engenharia esses biomateriais têm uma resistência mecânica baixa devido à utilização de acetato de vinil e ácido crotônico. Nesse documento de patente não é especificada a composição do material, o que impede sua definição quanto à resistência mecânica ou características específicas. Além disso, o material descrito nesse documento não pode ser comparado com aquele pleiteado na presente invenção, pois, são materiais com características químicas diferentes.

Também é conhecido o documento de patente US 7.189.409, publicado em 13/03/2007, "Bone grafting material, method and implant". Esse documento trata de um material de enxerto ósseo, um método de produzir o mesmo e um implante. O material de enxerto ósseo compreende um portador poroso de cerâmica ou cerâmica vítrea ou material vítreo e pelo menos uma pirrolidona disposta no portador. Porém, este documento é dirigido a materiais de enxerto compreendendo portador de cerâmica e uma pirrolidona disposta no mesmo. Não trata este documento do uso de hidroxiapatita e CMC em uma matriz polimérica compreendendo PMMA.

Também é conhecido o documento de patente US 2004/0096509, publicado em 20 de maio de 2004, "Composite material". Este documento trata de um material hidrogel biocompatível que inclui uma matriz polimérica porosa, a matriz polimérica incluindo uma pluralidade de poros e proporcionando um módulo de Young de pelo menos 10 GPa. Um sal que compreende cálcio é disposto em pelo menos alguns dos poros. A matriz polimérica porosa pode compreender celulose, incluindo celulose bacteriana. O compósito pode ser usado como um material de enxerto ósseo. Um método de reparo de tecido dentro do corpo de animais inclui as etapas de proporcionar um material de hidrogel biocompatível compósito incluindo uma matriz polimérica porosa, a matriz polimérica incluindo uma pluralidade de poros e proporcionando um módulo de Young de pelo menos 10 GPa e inserindo o material em hidrogel em cartilagem ou tecido ósseo de um animal, em que o material de hidrogel suporta colonização de células in vitro para semear células autólogas. Porém, este documento é dirigido a materiais em hidrogel biocompatíveis compreendendo uma matriz polimérica em que o polímero é selecionado

do grupo de celulose e derivados de celulose. Não trata este documento do uso de hidroxiapatita e CMC em uma matriz polimérica compreendendo PMMA.

Dessa forma, carece o estado da técnica de um material a ser usado na confecção de implantes ósseos que favoreçam a aceitação biológica dos mesmos pelo organismo que recebe o implante.

OBJETO DA INVENÇÃO

É, portanto, um objetivo da presente invenção apresentar uma matriz polimérica multidensa, ou seja, densa e porosa simultaneamente, com gradiente funcional, ou seja, núcleo denso e superfície porosa, gerado com agente porogênico de carboximetilcelulose bioativada com emuladores de crescimento de tecido ósseo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Matriz polimérica multidensa para implantes ósseos que compreende núcleo interno constituído de polimetilmetacrilato e porosidade determinada; superfície porosa de polimetilmetacrilato com poros abertos, arredondados e integrados gerados pela ação de carboximetilcelulose e a superfície porosa sendo bioativada com hidroxiapatita ou com similares emuladores de crescimento ósseo para proporcionar integração do tecido vivo ao implante.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1A é uma representação em vista superior de uma amostra cilíndrica da matriz polimérica multidensa da presente invenção.

A Figura 1B é uma ampliação da representação da Figura 1A mostrando em detalhes as estruturas densas e porosas da matriz polimérica multidensa da presente invenção.

A Figura 2A é uma imagem microscópica da matriz polimérica multidensa da presente invenção implantada em tecido ósseo vivo.

A Figura 2B é uma ampliação da representação da Figura 2A mostrando em detalhes o crescimento do tecido ósseo novo na interface implante/osso.

A Figura 3A é uma imagem de microscopia eletrônica de varredura da matriz polimérica multidensa da presente invenção.

A Figura 3B é uma ampliação da representação da Figura 3A mostrando em detalhes a forma arredondada dos poros da matriz polimérica multidensa da presente invenção.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção será agora descrita em relação às figuras em anexo que são parte integrante deste relatório descritivo. Essas figuras se destinam a ilustrar a presente invenção como reivindicada e não limitar a mesma à configuração apresentada.

A matriz polimérica multidensa da presente invenção é manufaturada com polimetilmetacrilato (PMMA) e hidroxiapatita ou similares estimuladores de crescimento de tecido ósseo utilizando como material de processo o gel de carboximetilcelulose (CMC).

5 Nas Figuras 1A e 1B (ampliação da Figura 1A), é representada uma amostra cilíndrica da matriz polimérica multidensa da presente invenção genericamente indicada pelo numeral (01). A matriz polimérica multidensa da presente invenção é constituída de um núcleo interno denso (02) envolto por uma superfície externa porosa bioativada (03), sendo que essa superfície porosa (03) pode envolver parcial ou totalmente o núcleo
10 denso; todavia, em função da aplicação, o envolvimento da superfície porosa pode ser parcial ou total.

A parte densa, ou seja, o núcleo interno denso (02) da matriz polimérica multidensa (01) é constituído de até 100% de polimetilmetacrilato (PMMA) (08) (ver Figura 2A) que em função da aplicação pode ser reforçado com fibras de carbono ou
15 reforços similares, o que irá assegurar resistência e rigidez adequadas da matriz polimérica multidensa (01) para aplicação clínica em cirurgias de reconstrução óssea em geral.

Notadamente, a matriz polimérica multidensa da presente invenção tem alta resistência mecânica devido ao fato de ter um núcleo denso. A matriz polimérica
20 multidensa da presente invenção também tem uma eficiente aceitação no organismo vivo devido ao fato de ter uma superfície porosa bioativa e, dessa forma, evita os inconvenientes dos biomateriais citados acima em função da homogeneidade no número, tamanho e forma dos poros da sua superfície porosa. A solução proposta pela presente invenção estabelece uma matriz polimérica multidensa para enxertos e implantes ósseos
25 com superfície porosa (03) gerada pela ação do carboximetilcelulose (CMC) no polimetilmetacrilato (PMMA). Esta ação do CMC no PMMA produz na superfície do PMMA poros abertos (07) (ver Figuras 2B e 3B) arredondados e integrados muito bem definidos, similares às trabéculas ósseas do tecido ósseo vivo, com dimensões na faixa de 50,0 a 400,0 micrometros, o que proporciona na matriz polimérica multidensa uma
30 superfície porosa com porosidade de até 90%. Dessa forma é possível bioativar a superfície porosa de contato da matriz polimérica multidensa com hidroxiapatita ou similares estimuladores de crescimento de tecido ósseo para que ocorra a perfeita integração do tecido vivo com o material implantado.

O gradiente funcional no material desta patente dá a característica inovadora para
35 sua eficaz aplicação como enxerto, implante ósseo ou prótese cirúrgica, pois a matriz polimérica multidensa (01) possui poros abertos (07) e interconectados com 50,0 a 400,0

micrômetros de dimensão, compatíveis com a fisiologia de todos os processos de reparação óssea. A parte porosa do implante é superficial e a superfície porosa (03) tem espessura de aproximadamente 0,2 a 2,0 milímetros, pois não há necessidade de que a porosidade nas camadas internas seja igual àquelas da superfície já que os tecidos não penetram indefinidamente na estrutura; além disso, quanto mais espessa for a camada porosa externa, menos resistente poderá ficar o material implantado. É exatamente essa diferença de tamanho de poros, maiores na superfície (até 400,0 micrômetros) e menores entre a interface porosa e o núcleo denso (cerca de 50,0 micrômetros) que gera o diferencial que proporciona a formação do gradiente funcional, visto que no processo de integração óssea, os vasos sanguíneos, as células ósseas e as musculares penetram nos poros da superfície do implante possibilitando o crescimento de tecidos para dentro da peça implantada até uma profundidade de cerca de 2,0 milímetros, comprovados cientificamente através de testes *in vitro* e *in vivo*.

Em próteses cirúrgicas e implantes comerciais convencionais, confeccionadas com materiais sem a característica de multidensidade, sem gradiente funcional ou sem características de material bioativado, como a grande maioria das próteses metálicas, não ocorre a integração entre o tecido vivo e o implante, restringindo biologicamente a indicação desses materiais para implante em seres vivos.

O método utilizado para a fabricação da matriz polimérica multidensa de polimetilmetacrilato (PMMA) usando carboximetilcelulose (CMC) como agente porogênico permite a formação de poros abertos (07) arredondados e interligados que permitem uma distribuição uniforme de hidroxiapatita ou similares estimuladores de crescimento de tecido ósseo na superfície dos poros, atingindo assim uma profundidade de porosidade de até 2,0 mm. O CMC, que é lixiviado com água da matriz polimérica posteriormente, melhora consideravelmente as características morfológicas dos poros no polimetilmetacrilato (PMMA) dando ao mesmo uma característica trabecular semelhante a dos ossos. Portanto, a caracterização da matriz porosa multidensa de polimetilmetacrilato (PMMA) mimetiza as trabéculas ósseas; a superfície da matriz porosa impregnada com a hidroxiapatita ou similares estimuladores de crescimento de tecido ósseo identifica uma porosidade induzida com poros arredondados e oblongos interligados (07).

Nas aplicações desse material em ossos que estão sujeitos a cargas elevadas tais como os ossos longos e/ou mandibulares são possíveis as inserções de reforços de fibra de carbono para melhorar a resistência do núcleo denso da matriz polimérica multidensa. As análises micro e macro estrutural dessa matriz polimérica multidensa demonstraram que a presença do gradiente funcional no compósito de

polimetilmetacrilato (PMMA) estudado capacita-o para ser um excelente candidato para implantes e enxertos ósseos em cirurgias de reconstrução de cranioplastia, bucomaxilofacial e ou similares envolvendo a estética e a funcionalidade, devido a sua boa condutividade óssea e biocompatibilidade. Os testes *in vitro* e *in vivo*, respectivamente, não revelaram toxicidade desse material em organismos vivos e apresentaram claramente o crescimento das células ósseas com perfeita integração no interior da sua porosidade (ver itens (05) e (06) nas Figuras 2A e 2B).

A matriz polimérica multidensa pode ser usada com várias porcentagens dos seus componentes, dependendo diretamente da área, volume e resistência mecânica necessárias para a prótese cirúrgica, implante e/ou enxerto ósseo. A matriz polimérica multidensa pode ter de 10 a 30% de volume poroso na sua superfície externa para não comprometer a resistência mecânica, portanto, a sua parte densa pode ter de 70 a 90% de volume denso e, assim, a quantidade de material denso/poroso fica dependente da necessidade de resistência do implante e/ou dos enxertos ósseos. O volume poroso superficial da matriz porosa multidensa é constituído de 10 a 50% de polimetilmetacrilato (PMMA), ou, de forma análoga, é constituído de 50 a 90% de poros obtidos com a mesma porcentagem equivalente de CMC (50 a 90%), o qual é posteriormente lixiviado com água para gerar a porosidade da matriz. Os poros da matriz porosa multidensa são bioativados com um revestimento interior de 5 a 15% de hidroxiapatita ou similares estimuladores de crescimento de tecido ósseo; assim a quantidade de cada material fica dependente da necessidade de resistência do implante e/ou enxerto ósseo.

A conformação dos implantes e/ou enxertos usando esta matriz polimérica multidensa é realizada com ajuda de imagens de diagnóstico clínico, tal como as de ressonância magnética e/ou tomografia computadorizada; as imagens são processadas e os arquivos eletrônicos alimentam máquinas de prototipagem rápida que geram os moldes ou modelos dos implantes e próteses cirúrgicas. Esses modelos vão gerar os moldes para a moldagem dos implantes com a matriz polimérica multidensa da presente invenção.

Uma vez obtido o molde da matriz polimérica multidensa para aplicações em reconstrução óssea através da moldagem como definido anteriormente, esta matriz polimérica é polimerizada sob pressão e a seguir é efetuada a lixiviação do CMC com água, eliminando-o totalmente da matriz polimérica multidensa. A secagem da matriz polimérica multidensa é realizada por tempo determinado em função tamanho da prótese, implante e/ou enxerto ósseo.

A Figura 2A é uma imagem microscópica da matriz polimérica multidensa (01) da presente invenção implantada em tecido ósseo vivo e a Figura 2B é uma ampliação da

mesma. A parte superficial porosa (03) da matriz polimérica 01 de polimetilmetacrilato (PMMA) (08), em função da aplicação, é constituída de 10 a 40% de polimetilmetacrilato (PMMA). O restante dessa parte superficial, de 60 a 90%, é constituído de poros abertos (07) (ver Figura 2B) interligados, arredondados e oblongos, com dimensão entre 50,0 a 400,0 micrômetros. Os referidos poros abertos (07) são produzidos pela ação do CMC, que é lixiviado com água durante o processo de fabricação da matriz porosa multidensa (01). Essa superfície porosa (03) é bioativada com hidroxiapatita ou outros emuladores de crescimento de tecido até a interface com o núcleo interno denso (02), o que caracteriza a matriz polimérica multidensa com gradiente funcional, isto é, poros na superfície e núcleo denso.

Ainda com relação às Figuras 2A e 2B a matriz polimérica multidensa (01) utiliza polimetilmetacrilato (PMMA) (08) e hidroxiapatita ou similares estimuladores de crescimento de tecido ósseo, que são materiais previsíveis relativamente à sua ação no organismo em termos de estabilidade biológica. A presente invenção propõe a modificação das propriedades do polimetilmetacrilato (PMMA) pela criação de uma matriz polimérica multidensa (01) com características de multidensidade, com um núcleo interno denso integrado a uma superfície externa porosa. Essa porosidade da superfície externa é importante porque é capaz de facilitar a vascularização dos tecidos e acelerar a adesão dos tecidos ósseos e musculares à matriz polimérica multidensa (01). Os poros abertos e interligados (07) existentes na superfície da matriz polimérica multidensa (01) permitem que o osso cresça para dentro dos poros (06) do implante, dessa forma aderindo ao implante.

A mistura homogênea da matriz polimérica multidensa da presente invenção constituída de polimetilmetacrilato (PMMA) (08) multidenso com gradiente funcional, ou seja, densa e porosa simultaneamente, que tem os seus poros revestidos com hidroxiapatita ou similares emuladores de crescimento ósseo, permite a integração (ver Figura 2B item (05)) da matriz polimérica (01) com o tecido vivo (04). Isto a caracteriza como um excelente material para aplicações em reconstrução óssea em geral seja de estética e/ou de funcionalidade, tendo uma característica trabecular (09) (ver Figura 3A) semelhante aos ossos dos seres vivos; os poros (07) são gerados pelo CMC que pela sua ação, depois de lixiviado com água, ou seja, depois de lavado da matriz polimérica, produz poros arredondados e oblongos interligados (07). Esses poros apresentam características biomiméticas caracterizando uma matriz porosa multidensa inédita.

A Figura 3A é uma imagem de microscopia eletrônica de varredura da matriz polimérica multidensa da presente invenção e a Figura 3B é uma ampliação da Figura 3A. Nesta imagem de microscopia eletrônica de varredura da matriz polimérica (01) é

possível observar a forma arredondada dos poros (07) da matriz polimérica multidensa como também é possível observar na Figura 3A a característica trabecular (09) da matriz polimérica multidensa de polimetilmetacrilato (PMMA) (08) que mimetiza as trabéculas ósseas do tecido ósseo vivo.

5 A matriz polimérica multidensa da presente invenção com as características poliméricas do polimetilmetacrilato (PMMA) multidenso é adequada como material para implante ósseo, enxertos e próteses cirúrgicas para o preenchimento de cavidades ou substituição óssea gerada por traumas, malformação congênita e/ou doenças ósseas; assim, tem suas aplicações em cirurgias de reconstrução ósseas como cranioplastia e/ou
10 bucomaxilofacial; no entanto este material também pode ser utilizado como enxertos ósseos de seqüelas traumáticas de outros ossos do corpo em cirurgias de ortopedia.

Sendo assim, a presente invenção requerida tem por objetivo uma matriz polimérica multidensa composta de polimetilmetacrilato (PMMA) multidenso com porosidade induzida sob ação da carboximetilcelulose (CMC) e bioativada com
15 hidroxiapatita ou similares estimuladores de crescimento de tecido ósseo no seu processamento e conformação. Os similares estimuladores de crescimento de tecido ósseo comumente usados são BMP (Bone Morphogenic Proteins), TGF-Beta (Transforming Growth Factor Beta), FGF (Fibroblast Growth Factor), PDGF (Platelet Derived Growth Factor), IGF-I e II (Insulin-Like Growth Factor I e II) e FGF (Fibroblast
20 Growth Factor). De preferência, os similares estimuladores de crescimento de tecido ósseo usados são BMP (Bone Morphogenic Proteins) e PDGF (Platelet Derived Growth Factor). Esta matriz porosa multidensa é ideal para a fabricação de implantes personalizados para reconstrução óssea em geral, utilizando modelos feitos por prototipagem rápida e/ou moldagem com silicone. Em função dos resultados obtidos com
25 as pesquisas realizadas nas suas propriedades mecânicas e biológicas, o material pode satisfazer as funções mecânicas do tecido ósseo em termos de resistência e rigidez bem com ser biocompatível.

REIVINDICAÇÕES

1. Matriz polimérica multidensa para implantes ósseos, **caracterizada** pelo fato de que compreende:

núcleo interno denso (02) constituído de até 100% de polimetilmetacrilato e superfície porosa de 10% a 30%;

superfície porosa (03) de polimetilmetacrilato tendo espessura de 0,2 a 2,0 milímetros com poros abertos, arredondados e integrados (07) gerados pela ação de carboximetilcelulose proporcionando uma superfície porosa correspondente à 10% a 30% da matriz polimérica com uma porosidade de 50% a 90%;

a superfície porosa (03) sendo bioativada com 5 a 15% de hidroxiapatita ou similares estimuladores de crescimento de tecido ósseo para proporcionar integração do tecido vivo ao implante.

2. Matriz, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o núcleo denso (02) pode ser reforçado com fibras de carbono ou similares.

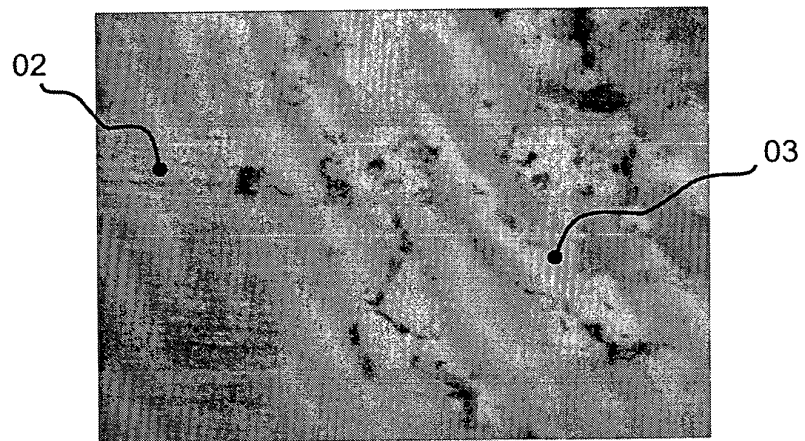
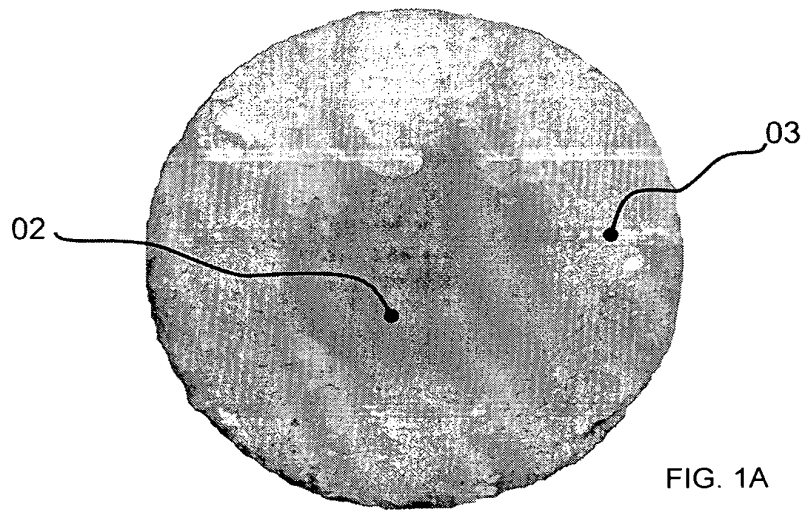
3. Matriz, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o núcleo interno denso (02) e a superfície porosa (03) são integrados em uma forma multidensa e com gradiente funcional.

4. Matriz, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que as dimensões dos poros (07) na superfície porosa (03) são de até 50,0 a 400,0 micrômetros.

5. Matriz, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a matriz polimérica ao ser conformada no molde é polimerizada por pressão e o carboximetilcelulose é lixiviado com água até a eliminação total do carboximetilcelulose da matriz polimérica.

6. Matriz, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que os similares estimuladores de crescimento de tecido ósseo são BMP (Bone Morphogenic Proteins), TGF-Beta (Transforming Growth Factor Beta), FGF (Fibroblast Growth Factor), PDGF (Platelet Derived Growth Factor), IGF-I e II (Insulin-Like Growth Factor I e II) e FGF (Fibroblast Growth Factor).

7. Matriz, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato de que os similares estimuladores de crescimento de tecido ósseo usados são BMP (Bone Morphogenic Proteins) e PDGF (Platelet Derived Growth Factor).



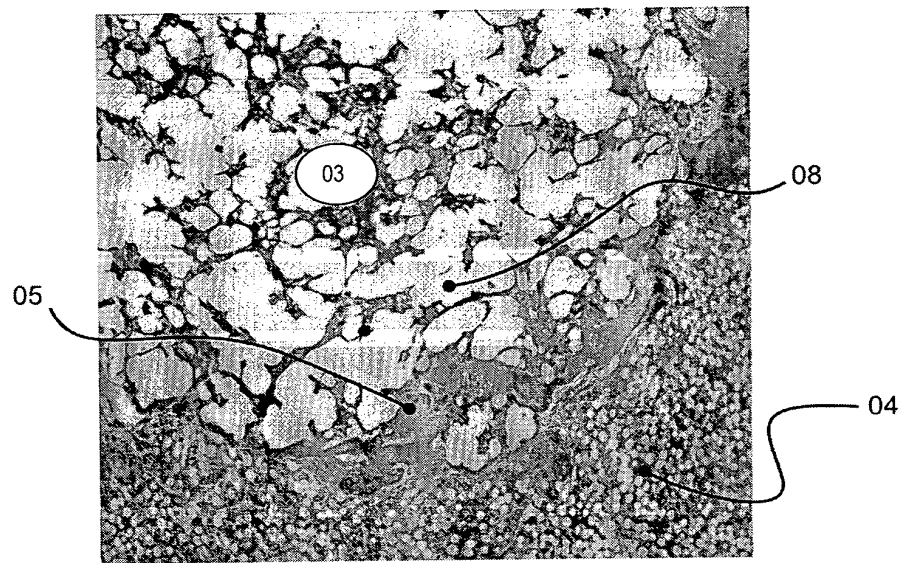


FIG. 2A

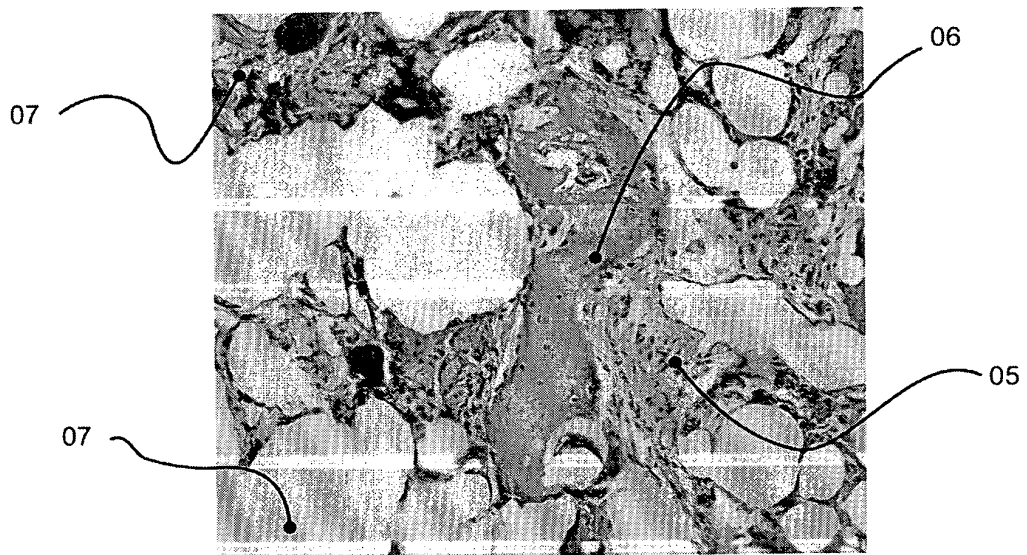


FIG. 2B

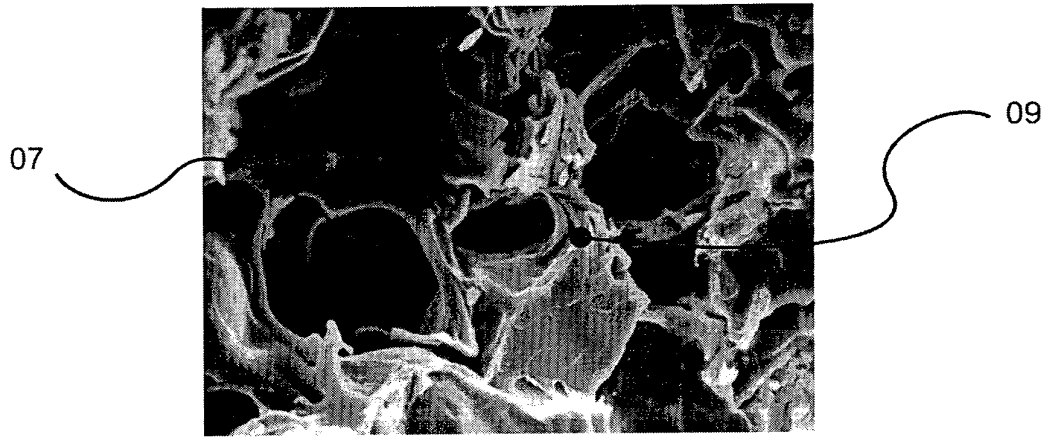


FIG. 3A

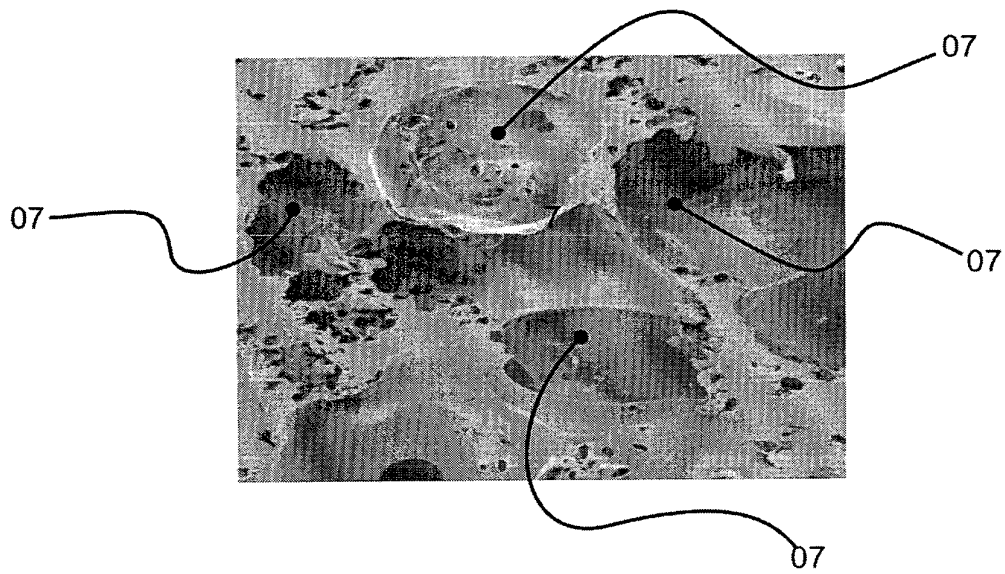


FIG. 3B

RESUMO**MATRIZ POLIMÉRICA MULTIDENSA PARA IMPLANTES ÓSSEOS**

Matriz polimérica multidensa para implantes ósseos compreendendo núcleo interno denso (02) constituído de até 100% de polimetilmetacrilato e uma superfície porosa também de polimetilmetacrilato de 10% a 30% da matriz polimérica e integrada em gradiente funcional com o núcleo denso; superfície porosa (03) de polimetilmetacrilato tendo espessura de 0,2 a 2,0 milímetros com poros abertos, arredondados e integrados (07), com tamanhos de poros maiores na superfície (até 400,0 micrometros) e menores na interface com o núcleo interno denso (cerca de 50,0 micrometros), gerados pela ação de carboximetilcelulose proporcionando uma porosidade de 50% a 90%; e a superfície porosa (03) sendo bioativada com 5% a 15% de hidroxiapatita ou similares emuladores de crescimento ósseo para proporcionar integração do tecido vivo ao implante.