



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

(21) **PI 0611774-0 A2**

BRPI0611774A2

(22) Data de Depósito: 23/05/2006
(43) **Data da Publicação: 20/12/2011**
(RPI 2137)

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

(54) Título: PRECURSOR SÓLIDO PARA A PREPARAÇÃO DE UM MATERIAL PASTOSO PARA SUBSTITUIÇÃO ÓSSEA PELA MISTURA DE UM LÍQUIDO

(73) Titular(es): MATHYS AG BETTLACH

(72) Inventor(es): Giancarlo Rizzoli, Marc Bohner

(74) Procurador(es): TAVARES PROPRIEDADE INTELECTUAL LTDA

(86) Pedido Internacional: PCT CH2006000275 de 23/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/134465de 29/11/2007

(57) Resumo: PRECURSOR SÓLIDO PARA A PREPARAÇÃO DE UM MATERIAL PASTOSO PARA SUBSTITUIÇÃO ÓSSEA PELA MISTURA DE UM LÍQUIDO. Trata-se de um precursor sólido usado para a preparação de um material pastoso para substituição óssea pela mistura de um líquido. O precursor compreende partículas cerâmicas contendo cálcio e um hidrogel, ou uma substância que possa ser aumentada até se transformar em um hidrogel; o referido precursor foi obtido por autoclavagem por vapor úmido e secagem subsequente.



PI0611774-0

**Relatório Descritivo da Patente de Invenção
para “PRECURSOR SÓLIDO PARA A PREPARAÇÃO DE
UM MATERIAL PASTOSO PARA SUBSTITUIÇÃO
ÓSSEA PELA MISTURA DE UM LÍQUIDO”.**

5

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a um precursor sólido para a preparação de um material pastoso para substituição óssea pela mistura de um líquido de acordo com o preâmbulo da reivindicação 1.

10

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA ANTERIOR

Existem muitos materiais para substituição óssea preparados a partir de precursores sólidos e secos pela mistura de um líquido. Entretanto, todos os materiais precursores conhecidos ou não são estéreis ou tem sua estrutura molecular degradada pelo processo de esterilização. Especificamente, o tratamento convencional por autoclavagem por vapor seco (por exemplo, durante 120 minutos a 170°C – WHO 1986) leva à destruição de grande parte dos hidrogéis usados em tais materiais para substituição óssea.

20

Também são conhecidos materiais injetáveis. Por exemplo, os cimentos hidráulicos de fosfato de cálcio consistem de um ou vários pós de fosfato de cálcio e de uma solução aquosa. Ao misturá-los, forma-se uma pasta. Essa pasta pode ser injetada, e endurece, geralmente, dentro de 5 a 20 minutos. Infelizmente, a pasta final endurecida ainda é frágil, e só pode ser reabsorvida de camada em camada, isto é, bem mais

25

lentamente do que as pastas descritas na presente invenção. Outras pastas injetáveis consistem de misturas não cimentícias de partículas microdimensionadas de fosfato de cálcio e de uma solução aquosa. Novamente, a reabsorção ocorre apenas de
5 camada em camada. A terceira tentativa consiste em combinar partículas esféricas (maiores do que cerca de 0,1 mm) e um hidrogel de baixa viscosidade. Essas misturas são injetáveis, e possuem uma reabsorção bem distribuída graças à presença de brechas entre as partículas esféricas, mas essas misturas não são
10 modeláveis e apresentam baixa coesão.

No texto a seguir, o termo “partícula” engloba todo e qualquer corpo tridimensional, sejam quais forem suas dimensões, e em especial, elementos pequenos normalmente chamados de “grânulos” ou “grãos”. A esfericidade S das
15 partículas (ou relação esférica) se define como a razão de $D_{\max}/D_{\min}$ entre o maior diâmetro $D_{\max}$ e o menor diâmetro $D_{\min}$ das partículas individuais. Portanto, partículas totalmente esféricas têm uma esfericidade $S = 1,00$.

Essa discussão sobre os atuais critérios da
20 tecnologia serve apenas para explicar o ambiente da invenção, e não implica em que os critérios da tecnologia aqui citados foram realmente publicados ou já eram de conhecimento público no momento deste registro ou de sua prioridade.

A invenção visa a oferecer uma solução para a
25 situação descrita. A invenção se baseia no desafio de criar um precursor capaz de superar as desvantagens previamente listadas.

A invenção resolve essa tarefa mediante um precursor caracterizado por ter as características da reivindicação 1.

Um dos objetivos da invenção é obter um precursor sólido para a preparação de um material pastoso para substituição óssea pela mistura de um líquido, em que o referido precursor permaneça estável antes do uso, e, particularmente, retenha sua integridade molecular em um nível elevado.

Estas são as vantagens da invenção:

- Grande versatilidade, uma vez que o precursor seco pode ser misturado com muitos líquidos diferentes, como sangue, plasma rico em plaquetas, soluções antibióticas;
- Excelente manipulação;
- Reabsorção ideal do material modelável para substituição óssea obtido a partir do precursor; e
- Obtêm-se esterilidade do material para substituição óssea sem destruir significativamente a estrutura molecular do hidrogel.

Um hidrogel está presente quando uma substância sólida é hidratada via uma fase líquida, modificando e aumentando a viscosidade da fase líquida, isto é, condensando ou coagulando a fase líquida. Alguns hidrogéis são elásticos, enquanto outros são plásticos (por exemplo, hialuronato de sódio). O hidrogel elástico pode ser destruído com forças cisalhantes, ao contrário do hidrogel plástico (deformável).

A matriz de hidrogel pode consistir de porções oligoméricas ou poliméricas, ou de uma combinação das duas.

As partículas cerâmicas contendo cálcio e o referido hidrogel, ou uma substância que possa ser aumentada até se transformar em um hidrogel, pode(m) estar presente(s) como uma mistura. Como alternativa, o hidrogel, ou uma substância que possa ser aumentada até se transformar em um hidrogel, está na forma em pó.

De preferência, o tratamento por autoclave é realizado de tal forma a não provocar perda de peso molecular do hidrogel de no mínimo 30% e no máximo 70%. O tratamento por autoclave pode ser realizado durante 10 a 25 minutos, e de preferência, a uma temperatura na faixa de 110° a 130 °C.

A secagem do hidrogel autoclavado pode ser obtida pela ação de ar seco, vácuo, secagem por congelamento e/ou por um agente dessecante, como por exemplo, P_2O_5 .

O hidrogel ou a substância que pode ser aumentada até se transformar em um hidrogel pode conter um dos seguintes componentes: a) poliaminoácidos ou seus derivados, de preferência polilisina ou gelatina; b) polissacarídeos e seus derivados, de preferência glicossaminoglicano ou alginato; c) polilipídeos, ácidos graxos e seus derivados; d) nucleotídeos e seus derivados; ou uma combinação dos componentes listados em “a)” até “d)”.

Como alternativa, o hidrogel ou a substância que pode ser aumentada até se transformar em um hidrogel pode

conter um dos seguintes componentes: a) polimetilenóxido ou seus derivados; b) polietileno, polietilenóxido ou seus derivados; c) polipropileno, poliprolilenóxido ou seus derivados; a) poliacrilato ou seus derivados; ou uma combinação dos
5 componentes listados em “a)” até “d)”.

O hidrogel ou a substância que pode ser aumentada até se transformar em um hidrogel pode consistir tanto de um glicossaminoglicano como de um proteoglicano, ou de uma mistura dessas duas substâncias. O glicossaminoglicano pode ser
10 um ácido hialurônico, sulfato de condroitina, sulfato de dermatana, sulfato de heparana, heparina ou sulfato de ceratano.

Em outra concretização, o hidrogel é ácido hialurônico. O ácido hialurônico consiste de ácido glicurônico e acetilglicosamina, que criam o ácido hialurônico dissacarídeo. O
15 ácido hialurônico tem uma estrutura molecular fibrosa, não ramificada, e, portanto, resulta em soluções líquidas altamente viscosas. O hidrogel também pode estar na forma de hialuronato de sódio.

Em outra concretização, o hidrogel, ou uma substância que possa ser aumentada até se transformar em um
20 hidrogel, é de origem totalmente sintética. Isso elimina o risco de transmitir doenças em razão da ausência de possíveis agentes patogênicos como proteínas, germes, vírus ou bactérias, se comparado aos precursores de origem natural.

Como alternativa, o hidrogel ou a substância
25 que pode ser aumentada até se transformar em um hidrogel pode consistir de uma substância gerada por meios biotecnológicos.

Em outra concretização, o peso molecular do hidrogel, ou da substância que pode ser aumentada até se transformar em um hidrogel, é - após a esterilização - maior do que 300'000 Dalton, e de preferência, maior do que 500'000 Dalton. Como alternativa, o peso molecular do hidrogel, ou da substância que pode ser aumentada até se transformar em um hidrogel, pode ser - após a esterilização - menor do que 1050 kDa, e de preferência, na faixa de 800 a 1000 kDa.

Em outra concretização, o hidrogel, ou a substância que pode ser aumentada até se transformar em um hidrogel, é maior do que 1'000'000 Dalton, e de preferência, maior do que 1'500'000 Dalton.

O precursor também pode compreender qualquer fármaco que tenha um efeito ativo sobre o metabolismo ósseo, de preferência substâncias osteoindutivas, fármacos contra osteoporose ou fármacos antimicrobianos. Exemplos de substâncias osteoindutivas são: proteínas morfogenéticas e fatores de crescimento; exemplos de fármacos contra osteoporose são: bifosfonatos e hormônio paratireóide; um exemplo de fármaco antimicrobiano é sulfato de gentamicina.

Em outra concretização, as partículas cerâmicas têm pelo menos uma estrutura parcialmente porosa. O tamanho de poro das partículas cerâmicas está, de preferência, entre 10 nanômetros e 500 microns. Também é possível misturar partículas cerâmicas com um diâmetro médio entre 100 e 250 microns e partículas com um diâmetro médio entre 250 e 500 microns, ou

um diâmetro médio entre 0,5 e 5,6 mm. Isso oferece a vantagem de assegurar a compacidade do material para substituição óssea. Dessa forma, o volume intersticial dos poros (volume morto dos poros) que resulta do uso de materiais com grãos grandes pode ser
5 reduzido ao mínimo. Também é possível afetar o período de degradação do material para substituição óssea endurecido mediante o uso de partículas cerâmicas de variados tamanhos.

De preferência, pelo menos 50% das partículas cerâmicas têm um tamanho de poro entre 100 e 500 microns. Isso
10 assegura a distribuição ideal do tamanho de poro e o crescimento de tecido autógeno através dos poros.

Em outra concretização, a porosidade das partículas cerâmicas está entre 60 e 90 por cento, de preferência entre 68 e 84 por cento. Isso garante que o tecido autógeno esteja
15 apto a crescer através de uma porção de volume maior das partículas cerâmicas.

O diâmetro médio das partículas cerâmicas está, de preferência, entre 100 nanômetros e 500 microns. A vantagem disso é o fato de o precursor ser compacto. Além disso, o risco de
20 irritação dentro do tecido que circunda as partículas é praticamente nulo, caso o diâmetro das partículas não seja menor do que 100 microns.

Em outra concretização, as partículas cerâmicas consistem de um fosfato de cálcio que é caracterizado por uma
25 relação molar de Ca/P entre 1,0 e 2,0. De preferência, as

partículas cerâmicas consistem de um fosfato de cálcio que é caracterizado por uma relação molar de Ca/P entre 1,45 e 1,52.

O fosfato de cálcio pode ser selecionado dentre o seguinte grupo: fosfato-diidrato de dicálcio (CaHPO_4) $\times$ 2 H_2O),
 5 fosfato de dicálcio (CaHPO_4), fosfato de alfa-tricálcio (alfa- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), fosfato de beta-tricálcio (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
 ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_2$), fluoreto-apatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F},\text{OH})_2$),
 10 cloreto-apatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{Cl},\text{OH})_2$), fosfato de cálcio tribásico
 ((Ca, Mg) $_3(\text{PO}_4)_2$ (whitlockite), fosfato de tetracálcio
 ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$), oxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$), pirofosfato de beta-
 cálcio (beta- $\text{Ca}_2(\text{P}_2\text{O}_7)$), pirofosfato de alfa-cálcio, pirofosfato de
 gama-cálcio, fosfato de octo-cálcio ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \times 5 \text{H}_2\text{O}$).

15 Em outra concretização, as partículas cerâmicas consistem de uma mistura de diferentes fosfatos de cálcio. A vantagem de tal mistura está no controle do período de reabsorção. Devido aos diferentes comportamentos de reabsorção dos componentes da mistura, é possível facilitar o crescimento
 20 ósseo mais rápido dentro das cavidades dos componentes com tempos de reabsorção mais rápidos.

Como alternativa, as partículas cerâmicas podem consistir de sulfato de cálcio, carbonato de cálcio ou de uma mistura de diferentes fosfatos de cálcio, sulfatos de cálcio
 25 e/ou carbonatos de cálcio. A vantagem de tal mistura está no controle do período de reabsorção. Devido aos diferentes

comportamentos de reabsorção dos componentes da mistura, é possível facilitar o crescimento ósseo mais rápido dentro das cavidades dos componentes com tempos de reabsorção mais rápidos.

5 A densidade relativa das partículas cerâmicas porosas contendo cálcio está, de preferência, entre 0,5 e 1,0 g/ccm.

Em outra concretização, as partículas cerâmicas contendo cálcio têm uma forma não esférica. “Não esférico”
10 representa qualquer formato de partícula que seja significativamente diferente de um formato esférico. Uma variante da invenção usa partículas cerâmicas com formato angular. “Angular” se refere àquelas partículas que possuem bordas individuais, especialmente as que são visíveis a olho nu,
15 isto é, cujo tamanho é de pelo menos 0,1 mm. Comparado às partículas redondas, estas resultam em um aumento na superfície das partículas, ao passo que o diâmetro médio das partículas continua igual. Isso faz com que a interação adesiva entre as partículas e o hidrogel seja aumentada, assegurando a
20 moldabilidade do material para substituição óssea sem a necessidade de aumentar a quantidade de hidrogel usada ou sua concentração. Também há uma variante especial, cujas partículas cerâmicas possuem uma relação esférica $S = D_{\max}/D_{\min}$ entre o maior diâmetro $D_{\max}$ e o menor diâmetro $D_{\min}$ das partículas
25 individuais, que é maior do que 1,2, e de preferência, maior do

que 1,5. O valor de S deve ser maior do que 3, e de preferência, maior do que 5.

Pelo menos 60%, e normalmente, pelo menos 80% das partículas, devem ser de um formato não esférico.

5 De preferência, a quantidade máxima de umidade no precursor sólido é de 3 por cento do peso.

A preparação de um material para substituição óssea é obtida misturando-se um líquido no precursor. Os líquidos a seguir são próprios para esse fim: água pura, água
10 desmineralizada estéril, solução aquosa, solução salina estéril, solução estéril de Ringer, soro, sangue, medula óssea, uma solução de fármaco antimicrobiano – de preferência, uma solução antibiótica – ou uma solução contendo substâncias osteoindutivas – de preferência, proteínas ósseas morfogenéticas, como BMP2 e
15 BMP7 ou fatores de crescimento – e /ou fármacos contra osteoporose – de preferência, bifosfonatos e hormônio paratireóide. O cirurgião tem a possibilidade de trocar a solução estéril fornecida por sangue ou extrato sanguíneo, medula óssea ou extrato de medula óssea, plasma rico em plaquetas, uma
20 solução de fármaco (por exemplo, antibióticos, fator de crescimento, fármaco contra osteoporose) ou alguma outra solução propositada.

O líquido pode ser esterilizado por radiação gama ou por tratamento em autoclave.

25 Em uma concretização preferida, a razão entre o hidrogel hidratado e o líquido está na faixa de 0,001 e 0,200.

Concentrações maiores levam a custos maiores e concentrações menores não formam o material tipo “goma de mascar” desejado. De preferência, a razão entre o hidrogel hidratado e o líquido está na faixa de 0,03 e 0,09.

5 Em outra concretização, a relação de peso A/B entre o hidrogel hidratado e as partículas cerâmicas contendo cálcio é maior do que 0,2, de preferência, maior do que 0,6. Em outra concretização, a relação de peso A/B entre o hidrogel hidratado e as partículas cerâmicas contendo cálcio é menor do
10 que 4, de preferência, menor do que 2.

 O precursor é disponibilizado na forma de um kit, que compreende o precursor junto com um líquido próprio para mistura com o referido precursor, de modo a converter a mistura resultante em uma massa modelável para substituição
15 óssea. De preferência, o produto de material para substituição óssea pode ser apresentado ao cirurgião como um kit composto por um pó estéril (grânulos b-TCP + pó de hialuronato de sódio) e um líquido estéril, por exemplo, água deionizada ou solução salina.

20 A invenção, e outros avanços da invenção, são explicados em mais detalhes nos exemplos seguintes:

Exemplo 1

A) Obtenção de um hialuronato de sódio esterilizado

25 Uma solução aquosa de hialuronato de sódio, tendo um peso molecular de 1428 kDa, foi submetida a autoclave

durante 15 minutos a 121°C. Pelo tratamento no autoclave, o peso molecular do hialuronato de sódio foi reduzido do valor original de 1400 kDa para 800 a 1000 kDa (medido por viscosimetria). A redução do peso molecular não teve efeito negativo sobre as qualidades. A secagem após autoclavagem por vapor úmido foi realizada em ar seco, na presença do pó P_2O_5 sob condições estéreis. A esterilidade foi obtida por duas membranas permeáveis a vapor usadas para acondicionar o material antes do tratamento em autoclave.

10 B) Obtenção de um material para substituição
óssea de consistência pastosa

0,12 g do hialuronato de sódio seco obtido (conforme a etapa A), 1,1 g de pó de fosfato de beta-tricálcio com tamanho (diâmetro) na faixa de 0,125 a 0,500 mm, e 1,1 g de pó de fosfato de beta-tricálcio com tamanho (diâmetro) na faixa de 0,500 a 0,700 foram misturados com 2 ml de água estéril usando uma espátula, durante 60 segundos. Os pós de fosfato de beta-tricálcio tiveram uma porosidade de 60%. Passados dois minutos após o início da mistura, foi obtida uma massa ligeiramente elástica e modelável. Em seguida, essa pasta foi modelada para formar um “verme” longo e delgado e inserida em uma lacuna de osso gradeado originada de uma fratura do platô tibial. A entrada da lacuna foi então fechada com o perióstio. Dois meses e meio após a cirurgia, imagens de raios-X demonstraram a presença de um novo osso no defeito e o início do processo de reabsorção dos

grânulos b-TCP. Novamente, pôde-se aplicar apoio total sobre a tíbia.

Exemplo 2

Uma mistura de 24g de grânulos porosos e
5 angulares de fosfato de dicálcio (DCP) com um tamanho aproximado de 500 micrômetros e um grau de esfericidade $S = 3,1$ e 1,4 g de sulfato de condroitina com um peso molecular de $MW = 535$ kDa foi esterilizada por autoclavagem a 121°C durante 15 minutos. A secagem após autoclavagem por vapor úmido foi
10 realizada por secagem por congelamento sob condições estéreis.

A mistura seca estéril foi misturada com 25 ml de medula óssea aspirada do osso pélvico de um garoto de 10 anos de idade. A mistura resultante foi modelada em uma bacia esterilizada com uma espátula esterilizada durante 1 minuto e
15 meio. Passados dois minutos após o início da mistura, foi obtida uma massa ligeiramente elástica e modelável. Em seguida, essa pasta foi inserida em um cisto presente no úmero do garoto. A entrada da lacuna foi então fechada com o perióstio. Seis semanas após a cirurgia, imagens de raios-X demonstraram a presença de
20 um novo osso no defeito e o início do processo de reabsorção dos grânulos TCP. Não foi detectada nenhuma lacuna vazia que pudesse indicar a formação de um novo cisto.

Exemplo 3

Uma mistura de 0,3g de grânulos porosos e
25 esféricos de 0,2 a 0,3 mm de hidroxiapatita deficiente em cálcio e 0,3 g de grânulos porosos e esféricos de 0,5 a 0,7 mm de

hidroxiapatita deficiente em cálcio foi misturada com 50 mg de hidroxipropilmetil celulose, gerada por meios biotecnológicos, com um peso molecular de 900 kDa.

Essa mistura foi esterilizada por autoclavagem a 121 °C durante 15 minutos. A secagem após autoclavagem por vapor úmido foi realizada pela ação do ar seco sob condições estéreis.

Em seguida, adicionou-se 0,1 ml de solução de sulfato de gentamicina a 5 por cento do peso à mistura seca, misturando-a vigorosamente durante 2 minutos. O material modelável resultante foi altamente adequado como material plástico para substituição óssea e como um sistema de administração de gentamicina.

Exemplo 4

Adicionou-se 0,2 g de alginato de sódio (MW = 50 a 500 kDa) e 2,5 g de grânulos esféricos de apatita carbonatada com um tamanho de grão de 200 a 300 microns, em seguida esterilizando-nos por autoclavagem a 121°C durante 15 minutos. A secagem após autoclavagem por vapor úmido foi realizada pela ação de vácuo sob condições estéreis.

Em seguida, 2,0 g de solução estéril de Ringer foram agitadas nesta mistura seca. Isso deu origem a um material modelável, capaz de ser usado como material plástico para substituição óssea.

Exemplo 5

0,28 g de hialuronato de sódio (MW = 1,1 – 1,3 milhão de Dalton), 2,5 g de grânulos esféricos de apatita carbonatada com um tamanho de grão de 200 a 300 microns, e 1,5 g de grânulos porosos e angulares de fosfato de beta-tricálcio (G-TCP) com um tamanho de grão de 125 a 500 microns e uma esfericidade $S = 2,5$ foram misturados vigorosamente e esterilizados por autoclavagem a 121°C durante 15 minutos. Após a secagem da mistura estéril, 0,5 ml de plasma rico em plaquetas sob condições estéreis e uma quantidade de 1,5 ml de água estéril deionizada foram então agitados nesta mistura. Após misturar vigorosamente, obteve-se um material modelável, capaz de ser usado como material plástico para substituição óssea.

Exemplo 6

0,18 g de hialuronato de sódio (MG = 1,1 a 1,3 milhão de Dalton), 1,0 de granulados porosos e angulares de fosfato de beta-tricálcio (IS-TCP) com um tamanho de grão de 500 a 700 microns e um grau de esfericidade $S = 2,9$, e 1,5 de granulados porosos e angulares de fosfato de beta-tricálcio (β -TCP) com um tamanho de grão de 125 a 500 micrômetros e uma esfericidade de $S = 2,5$ foram misturados vigorosamente e esterilizados por autoclavagem a 121°C durante 15 minutos. Após a secagem da mistura estéril (sob condições estéreis), 2 ml de sangue fresco foram então agitados nesta mistura. Após misturar vigorosamente, obteve-se um material modelável, capaz de ser usado como material plástico para substituição óssea.

Exemplo 7

A) Fabricação do pó

Uma mistura de 6,6g de grânulos esféricos b-TCP (tamanho de 0,125 a 0,500 mm) e 0,27 g de pó de hialuronato de sódio (MW = 1100 kDa) foi autoclavada a 121°C durante 15 minutos.

Para assegurar-se da eficácia da autoclavagem e de que a mistura permaneça estéril após a autoclavagem, a mistura foi acondicionada duas vezes em uma embalagem tipo blíster fechada com uma cobertura de papel. A última cobertura é permeável a vapor, mas não a germes.

Após a secagem, a embalagem tipo blíster dupla foi acondicionada em uma bolsa revestida com alumínio para impedir que a umidade acompanha o hialuronato de sódio durante a vida em prateleira.

B) Produção do líquido

6 mL de solução estéril de Ringer foram carregados, sob condições assépticas, em duas embalagens tipo blíster fechadas com uma membrana revestida com alumínio. Em seguida, a solução foi submetido à radiação gama com 25 a 42k Grei para esterilizá-la.

C) Uso do kit

O kit do produto consistia de um saco revestido contendo o componente seco (pós de hialuronato de sódio – grânulo p-TCP) e o componente molhado. O kit foi aberto por uma enfermeira na sala de cirurgia. O saco revestido contendo o componente seco foi aberto em cima da mesa cirúrgica estéril

para deixar a embalagem tipo blíster dupla cair sobre a mesa. Em seguida, o cirurgião abriu as duas embalagens tipo blíster do componente seco, e colocou o segundo pacote tipo blíster (interno) contendo a mistura de pó/grânulo na mesa cirúrgica
5 estéril. A enfermeira abriu o blíster duplo contendo a solução em cima da mesa cirúrgica estéril e colocou o blíster interno sobre a mesa. O cirurgião abriu o último blíster, despejou o líquido no blíster contendo o pó/grânulos, e usando uma espátula metálica estéril, misturou os dois componentes durante um minuto. Em
10 seguida, o cirurgião pegou a pasta resultante com os dedos e a modelou. Dois minutos após o início da mistura, o cirurgião inseriu a pasta em um defeito craniano de 6 mL de um garoto de 17 anos.

Exemplo 8

A) Fabricação do pó

6,6 g de partículas esféricas b-TCP com um diâmetro de 300 +/- 50 microns e uma densidade aparente maior do que 80% da densidade teórica (3,1 g/cc) e 0,36g de pó de hialuronato de sódio ($M_w = 1429$ kDa) foram acondicionados
20 duas vezes em um blíster permeável à umidade e autoclavadas a 121°C durante 15 minutos. A amostra foi então congelada a seco até obter um peso constante. A embalagem externa foi então removida e a parte interna (blíster permeável à umidade) foi colocada sobre uma bancada de fluxo laminar e acondicionada em
25 um blíster estéril impermeável à umidade.

B) Produção do líquido

5 mL de água estéril destilada foram carregados, sob condições assépticas, na embalagem tipo blíster obtida na etapa A, e a última embalagem foi fechada com uma membrana revestida com alumínio. Em seguida, a solução foi submetida à radiação gama com 25 a 42k Grei para esterilizá-la.

C) Uso do kit

Conforme exemplo 7.

Métodos de autoclavagem aplicáveis a todos os exemplos 1 a 8

10 Diversos métodos podem ser usados para a esterilização de produtos médicos, como radiação gama, esterilização térmica (ar seco, autoclavagem), esterilização por óxido de etileno ou esterilização a plasma. Entretanto, apenas a autoclavagem parece ser adequada para substâncias em pó que
15 podem ser avolumadas em um hidrogel, em razão: (i) da boa homogeneidade do método de esterilização, (ii) da ausência de toxicidade, e (iii) da capacidade de manter a integridade molecular da substância em pó.

A autoclavagem (= esterilização a vapor) pode
20 ser realizada a diversas temperaturas e em variadas durações. Na prática, maiores temperaturas exigem tempos de esterilização menores (função logarítmica). Normalmente, utiliza-se uma temperatura de 121°C e uma duração de 15 minutos. A 115°C, usa-se uma duração de 30 minutos.

REIVINDICAÇÕES

1. – Precursor sólido para a preparação de um material pastoso para substituição óssea pela mistura de um líquido, o referido precursor sendo caracterizado por
5 compreender:

a) partículas cerâmicas contendo cálcio; e

b) um hidrogel, ou uma substância que possa ser aumentada até se transformar em um hidrogel; em que o referido precursor foi obtido por autoclavagem por vapor úmido e
10 secagem subsequente.

2. – Precursor, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as referidas partículas cerâmicas contendo cálcio e o referido hidrogel, ou uma substância que possa ser aumentada até se transformar em um hidrogel, estão
15 presentes como uma mistura.

3. – Precursor, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o referido hidrogel, ou uma substância que possa ser aumentada até se transformar em um hidrogel, está na forma em pó.

20 4. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a autoclavagem causa uma perda de peso molecular do hidrogel de no mínimo 30 %.

5. – Precursor, de acordo com qualquer uma das
25 reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a

autoclavagem causa uma perda de peso molecular do hidrogel de no máximo 70 %.

6. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a autoclavagem é realizada durante 10 a 25 minutos.

7. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a autoclavagem é realizada a uma temperatura na faixa de 110o a 130oC.

8. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a secagem é obtida pela ação de ar seco, vácuo, secagem por congelamento e/ou de um agente dessecante.

9. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o hidrogel ou a substância que pode ser aumentada até se transformar em um hidrogel contém um dos seguintes componentes: a) poliaminoácidos ou seus derivados, de preferência polilisina ou gelatina; b) polissacarídeos e seus derivados, de preferência glicossaminoglicano ou alginato; c) polilipídeos, ácidos graxos e seus derivados; d) nucleotídeos e seus derivados; ou uma combinação dos componentes listados em “a)” até “d)”.

10. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o hidrogel ou a substância que pode ser aumentada até se transformar em um hidrogel contém um dos seguintes componentes:

a) polimetilenóxido ou seus derivados; b) polietileno, polietilenóxido ou seus derivados; c) polipropileno, poliprolilenóxido ou seus derivados; a) poliacrilato ou seus derivados; ou uma combinação dos componentes listados em “a)” até “d)”.

11. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o hidrogel, ou a substância que pode ser aumentada até se transformar em um hidrogel, pode consistir tanto de um glicosaminoglicano como de um proteoglicano, ou de uma mistura dessas duas substâncias.

12. – Precursor, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o glicosaminoglicano é um ácido hialurônico, sulfato de condroitina, sulfato de dermatana, sulfato de heparana, heparina ou sulfato de ceratano.

13. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o hidrogel é ácido hialurônico.

14. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o hidrogel é hialuronato de sódio.

15. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 14, caracterizado pelo fato de que o referido hidrogel, ou uma substância que possa ser aumentada até se transformar em um hidrogel, é de origem totalmente sintética.

16. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o hidrogel, ou a substância que pode ser aumentada até se transformar em um hidrogel, consiste de uma substância gerada por meios biotecnológicos.

17. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o peso molecular do hidrogel ou da substância que pode ser aumentada até se transformar em um hidrogel é – após a esterilização – maior do que 300'000 Dalton, e de preferência, maior do que 500'000 Dalton.

18. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o peso molecular do hidrogel ou da substância que pode ser aumentada até se transformar em um hidrogel é – após a esterilização – menor do que 1050 kDa.

19. – Precursor, de acordo com as reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o peso molecular do hidrogel esterilizado está na faixa de 800 a 1000 kDa.

20. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que o peso molecular do hidrogel ou da substância que pode ser aumentada até se transformar em um hidrogel é maior do que 1'000'000 Dalton, e de preferência, maior do que 1'500'000 Dalton.

21. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado por adicionalmente compreender qualquer fármaco que tenha um efeito ativo sobre o metabolismo ósseo, de preferência substâncias osteoindutivas, fármacos contra osteoporose ou fármacos antimicrobianos.

22. – Precursor, de acordo com as reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que as partículas cerâmicas têm pelo menos uma estrutura parcialmente porosa.

23. – Precursor, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o tamanho de poro das partículas cerâmicas está entre 10 nanômetros e 500 microns.

24. – Precursor, de acordo com a reivindicação 22 ou 23, caracterizado pelo fato de que pelo menos 50% das partículas cerâmicas têm um tamanho de poro entre 100 e 500 microns.

25. – Precursor, de acordo com as reivindicações 22 a 24, caracterizado pelo fato de que a porosidade das partículas cerâmicas está entre 60 e 90 por cento, de preferência entre 68 e 84 por cento.

26. – Precursor, de acordo com as reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que o diâmetro médio das partículas cerâmicas está entre 100 nanômetros e 500 microns.

27. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que as

partículas cerâmicas consistem de um fosfato de cálcio que é caracterizado por uma relação molar de Ca/P entre 1,0 e 2,0.

28. – Precursor, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que as partículas cerâmicas consistem de um fosfato de cálcio que é caracterizado por uma relação molar de Ca/P entre 1,45 e 1,52.

29. – Precursor, de acordo com a reivindicação 27 ou 28, caracterizado pelo fato de que o fosfato de cálcio é selecionado dentre o seguinte grupo: fosfato-diidrato de dicálcio ($\text{CaHPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$), fosfato de dicálcio (CaHPO_4), fosfato de alfa-tricálcio (alfa- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), fosfato de beta-tricálcio (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 ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_2$), fluoreto-apatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F},\text{OH})_2$), cloreto-apatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{Cl},\text{OH})_2$), whitlockite ($((\text{Ca}, \text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$), fosfato de tetracálcio ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$), oxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$), pirofosfato de beta-cálcio (beta- $\text{Ca}_2(\text{P}_2\text{O}_7)$), pirofosfato de alfa-cálcio, pirofosfato de gama-cálcio, fosfato de octo-cálcio ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \times 5 \text{H}_2\text{O}$).

30. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizado pelo fato de que as partículas cerâmicas consistem de uma mistura de diferentes fosfatos de cálcio.

31. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizado pelo fato de que as partículas cerâmicas consistem de um sulfato de cálcio.

32. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizado pelo fato de que as partículas cerâmicas consistem de um carbonato de cálcio.

5 33. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que as partículas cerâmicas consistem de uma mistura de diferentes fosfatos de cálcio, sulfatos de cálcio e/ou carbonatos de cálcio.

10 34. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizado pelo fato de que a densidade relativa das partículas cerâmicas porosas contendo cálcio está entre 0,5 e 1,0 g/ccm.

15 35. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado pelo fato de que as partículas cerâmicas contendo cálcio possuem uma forma não esférica.

36. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, caracterizado pelo fato de que a quantidade máxima de umidade no precursor sólido é de 3 por cento do peso.

20 37. – Material para substituição óssea, caracterizado por ser obtido pela mistura de um líquido com o precursor de acordo com uma das reivindicações 1 a 36.

25 38. – Material para substituição óssea, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que o referido líquido é água pura, água desmineralizada estéril, solução aquosa, solução salina estéril, solução estéril de Ringer, soro, sangue,

medula óssea, uma solução de fármaco antimicrobiano – de preferência, uma solução antibiótica – ou uma solução contendo substâncias osteoindutivas – de preferência, proteínas ósseas morfogenéticas, como BMP2 e BMP7 ou fatores de crescimento –
5 e/ou fármacos contra osteoporose – de preferência, bifosfonatos e hormônio paratireóide.

39. – Material para substituição óssea, de acordo com a reivindicação 37 ou 38, caracterizado pelo fato de que o referido líquido é esterilizado por radiação gama ou
10 autoclavagem.

40. – Material para substituição óssea, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, caracterizado pelo fato de que a razão entre o hidrogel hidratado e o líquido está na faixa de 0,001 a 0,200.

15 41. – Material para substituição óssea, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que a relação entre o hidrogel hidratado e o líquido está na faixa de 0,03 a 0,09.

42. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 41, caracterizado pelo fato de que a
20 relação de peso A/B entre o hidrogel hidratado e as partículas cerâmicas contendo cálcio é maior do que 0,2, de preferência, maior do que 0,6.

43. – Precursor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 42, caracterizado pelo fato de que a
25 relação de peso A/B entre o hidrogel hidratado e as partículas

cerâmicas contendo cálcio é menor do que 4, de preferência, menor do que 2.

44. – Kit compreendendo o precursor de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 36, e um líquido
5 adequado, caracterizado por ser para mistura com o referido precursor com a finalidade de converter a mistura resultante em uma massa modelável para substituição óssea.

RESUMO

Patente de Invenção para "PRECURSOR
SÓLIDO PARA A PREPARAÇÃO DE UM MATERIAL
PASTOSO PARA SUBSTITUIÇÃO ÓSSEA PELA
5 MISTURA DE UM LÍQUIDO".

Trata-se de um precursor sólido usado para a
preparação de um material pastoso para substituição óssea pela
mistura de um líquido. O precursor compreende partículas
cerâmicas contendo cálcio e um hidrogel, ou uma substância que
10 possa ser aumentada até se transformar em um hidrogel; o
referido precursor foi obtido por autoclavagem por vapor úmido e
secagem subsequente.